



**UNIVERSIDAD DE BURGOS**

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**Reacciones de Cicloisomerización y  
Alcox ciclación de *o*-(Alquil)estirenos  
y de 1,3-Dien-5-inos Catalizadas por  
Complejos de Oro(I)**

**TESIS DOCTORAL**

Ana María Sanjuán Cortázar

2015

Director: Dr. Roberto Sanz Díez

Co-Directora: Dra. Patricia García García





**Dr. ROBERTO SANZ DÍEZ**, Catedrático del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos y **Dra. PATRICIA GARCÍA GARCÍA**, Contratada Ramón y Cajal del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá de Henares

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada **“Reacciones de Cicloisomerización y Alcox ciclación de *o*-(Alquil)estirenos y de 1,3-Dien-5-inos Catalizadas por Complejos de Oro(I)”**, ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por la licenciada **Ana María Sanjuán Cortázar** y autorizan su presentación para que sea calificada como **TESIS DOCTORAL**.

Burgos, Enero 2015

Fdo.: Dr. Roberto Sanz Díez

Fdo.: Dra. Patricia García García



## **AGRADECIMIENTOS:**

En primer lugar quisiera agradecer enormemente a mi director, Roberto, la oportunidad que me dio para realizar esta tesis bajo su supervisión apoyándome y motivándome durante todo este tiempo, siempre con total dedicación y disponibilidad.

A Patricia, por toda su ayuda y paciencia en mis comienzos en el laboratorio, al igual que por su trabajo en esta tesis. A Manu, por su colaboración y sugerencias durante este trabajo.

A todos mis compañeros de laboratorio, que han terminado convirtiéndose en muy buenos amigos les doy las gracias por todos los momentos vividos junto a ellos tanto dentro como fuera del laboratorio, y que han hecho de estos años una de las mejores etapas de mi vida...A Estela y Ani “The Angels” y, a Rocío y Miriam, por su entusiasmo, el buen ambiente, la infinita ayuda y las confianzas compartidas, por hacer alegres los momentos más duros. A Saúl y Dani, gracias por hacerme reír y poner un toque de humor cada día. Al resto de compañeros, Nuria, Elsa, Andrea, Rubén, Jesús, Claudia, Cintia...sin olvidar a los de otros grupos y a los que ya han terminado, gracias por estar dispuestos a echar siempre una mano.

Agradezco a Jacinto, Pilar y Marta su colaboración y disponibilidad siempre que fuese necesario.

A mis amigos, y a “mis dos Beas” gracias por todas las conversaciones, risas y buenos consejos.

A Abel, por estar ahí en los momentos más difíciles, gracias por todo el cariño, la paciencia y la comprensión día tras día.

Por último, a mi familia y en especial a mis padres, por su ayuda y confianza en mí, porque sin su apoyo todo esto no hubiera sido posible.



*A mi familia,  
por estar siempre a mi lado*





---

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....</b>	<b>5</b>
1. Catálisis con complejos de oro.....	7
1.1. Introducción .....	7
1.2. Cicloisomerización de 1,5-eninos .....	9
1.3. Reacciones enantioselectivas .....	19
2. Reactividad de 1,3-dien-5-inos .....	28
2.1. Reactividad de <i>o</i> -(alquínil)estirenos .....	28
2.1.1. Reacciones catalizadas por complejos metálicos .....	28
A. Reacciones de cicloaromatización.....	28
B. Otras reacciones de cicloisomerización y cicloadición .....	34
B.1. Reacciones catalizadas por complejos de oro .....	34
B.2. Reacciones catalizadas por complejos de paladio.....	39
B.3. Reacciones catalizadas por complejos de cobre.....	41
B.4. Reacciones catalizadas por otros complejos metálicos .....	43
2.1.2. Otras reacciones .....	48
2.2. Reactividad de otros 1,3-dien-5-inos .....	50
2.2.1. Reacciones de cicloaromatización .....	50
2.2.2. Otras reacciones .....	55
A. Reacciones catalizadas por complejos de oro.....	55
B. Reacciones catalizadas por otros complejos metálicos .....	56
<b>III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
1. Reacciones de cicloisomerización y alcoxiciclación de <i>o</i> -(alquínil)estirenos catalizadas por complejos de Au(I).....	61
1.1. Reacciones de cicloisomerización y alcoxiciclación de <i>o</i> -(alquínil)estirenos $\beta$ -alquil, $\beta$ -aril, $\beta,\beta$ -dialquil y $\beta$ -alquil- $\beta$ -aril sustituidos catalizadas por Au(I).....	61
1.1.1. Introducción.....	61
1.1.2. Objetivo .....	64
1.1.3. Preparación de sustratos de partida .....	64

1.1.4.	Reacciones de cicloisomerización de los <i>o</i> -(alquinil)estirenos <b>2</b> y <b>3</b> . Síntesis de los derivados indénicos <b>8</b> .....	67
1.1.5.	Reacciones de alcoxiciclación de los <i>o</i> -(alquinil)estirenos <b>2–4</b> . Síntesis de los indenos alcoxi-funcionalizados <b>10–12</b> .....	70
1.1.6.	Conclusiones.....	74
1.2.	Reacciones de cicloisomerización de <i>o</i> -(alquinil)estirenos β- <i>sec</i> -alquil sustituidos catalizadas por complejos de Au(I).....	75
1.2.1.	Objetivo .....	75
1.2.2.	Resultados preliminares y optimización.....	76
1.2.3.	Preparación de sustratos de partida.....	83
1.2.4.	Cicloadiciones formales [3+3] de los <i>o</i> -(alquinil)estirenos <b>13</b> . Síntesis de los dihidrobenzo[ <i>a</i> ]fluorenos <b>14</b> e <b>iso-14</b> .....	85
1.2.5.	Síntesis enantioselectiva de los 6,11-dihidro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]fluorenos <b>iso-14</b> .....	89
	A. Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis enantioselectiva de <b>iso-14a</b> .....	90
	B. Síntesis enantioselectiva de los dihidrobenzo[ <i>a</i> ]fluorenos <b>iso-14</b> .....	92
1.2.6.	Conclusiones.....	93
1.3.	Reacciones de cicloisomerización de <i>o</i> -(alquinil)estirenos β,β-diaril sustituidos catalizadas por complejos de Au(I).....	94
1.3.1.	Objetivo .....	94
1.3.2.	Resultados preliminares y optimización.....	95
1.3.3.	Preparación de sustratos de partida.....	100
1.3.4.	Cicloisomerización de los <i>o</i> -(alquinil)estirenos <b>17</b> . Síntesis de los benzofulvenos <b>18</b> .....	102
1.3.5.	Cicloisomerización de los <i>o</i> -(alquinil)estirenos <b>17</b> . Síntesis de los dihidroindeno[2,1- <i>a</i> ]indenos <b>19</b> .....	104
1.3.6.	Halociclación de los <i>o</i> -(alquinil)estirenos <b>17</b> . Síntesis de los yodobenzofulvenos <b>23</b> .....	108
	a. Objetivo .....	108
	b. Resultados preliminares.....	109
	c. Yodociclación de los <i>o</i> -(alquinil)estirenos <b>17</b> . Síntesis de los yodobenzofulvenos <b>23</b> .....	110

---

1.3.7.	Conclusiones .....	111
1.4.	Metoxiciclación de <i>o</i> -(alquil)estirenos $\alpha$ -metil- $\beta$ -aril-sustituidos catalizadas por complejos de Au(I).....	112
1.4.1.	Objetivo .....	112
1.4.2.	Resultados preliminares.....	113
1.4.3.	Preparación de sustratos de partida .....	116
1.4.4.	Reacción de metoxiciclación de los <i>o</i> -(alquil)estirenos <b>24</b> . Síntesis de los derivados de indeno <b>26</b> .....	117
1.4.5.	Conclusiones .....	120
1.5.	Reacciones de hidroxí- y metoxiciclación de <i>o</i> -(alquil)alilbencenos catalizadas por complejos de Au(I).....	121
1.5.1.	Breves antecedentes.....	121
1.5.2.	Objetivo .....	125
1.5.3.	Resultados preliminares y optimización.....	126
1.5.4.	Preparación de los sustratos de partida.....	133
1.5.5.	Hidroxí- y metoxiciclación de los <i>o</i> -(alquil)alilbencenos <b>34</b> . Síntesis de los derivados de dihidronaftaleno <b>37</b> y <b>38</b> .....	136
1.5.6.	Conclusiones .....	141
2.	Reacciones de cicloisomerización y alcoxíclación de 1,3-dien-5-inos catalizadas por complejos de Au(I).....	143
2.1.	Reacciones de cicloisomerización de 1,3-dien-5-inos catalizadas por complejos de Au(I) .....	143
2.1.1.	Objetivo .....	143
2.1.2.	Resultados preliminares y optimización.....	143
2.1.3.	Preparación de sustratos de partida .....	148
2.1.4.	Reacción de cicloisomerización de los 1,3-dien-5-inos <b>44</b> . Síntesis de los derivados bencénicos <b>45</b> .....	152
2.1.5.	Conclusiones .....	156
2.2.	Reacciones de alcoxíclación de 1,3-dien-5-inos catalizadas por complejos de Au(I) .....	157
2.2.1.	Objetivo .....	157
2.2.2.	Resultados preliminares y optimización.....	157
2.2.3.	Preparación de sustratos de partida .....	161

2.2.4.	Síntesis de los ciclopentadienos <b>52</b> , <b>54–57</b> .....	163
2.2.5.	Síntesis enantioselectiva de ciclopentadienos .....	165
	A. Optimización de las condiciones de reacción para la cicloisomerización asimétrica de <b>44a</b> .....	166
	B. Síntesis enantioselectiva de los ciclopentadienos <b>52</b> , <b>54–57</b> ..	172
	C. Conclusiones.....	173
2.2.6.	Aplicaciones sintéticas de los ciclopentadienos <b>52</b> y <b>55</b> . Reacciones de cicloadición Diels–Alder.....	173
	A. Reacciones de cicloadición Diels–Alder. Síntesis de los cicloaductos <b>59</b> y <b>60</b> .....	176
	B. Reacciones de cicloadición Diels–Alder asimétricas. Síntesis enantioselectiva de los cicloaductos <b>59</b> y <b>60</b> .....	179
	C. Conclusiones.....	180
2.3.	Conclusiones generales .....	180
<b>IV.</b>	<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>183</b>
<b>V.</b>	<b>EXPERIMENTAL PART</b> .....	<b>187</b>
0.	General information .....	189
1.	Gold(I)-catalyzed cycloisomerization and alkoxy cyclization reactions of <i>o</i> -(alkynyl)styrenes.....	191
1.1.	Gold(I)-catalyzed cycloisomerization and alkoxy cyclization reactions of $\beta$ -alkyl, $\beta$ -aryl, $\beta,\beta$ -dialkyl, and $\beta$ -alkyl- $\beta$ -aryl substituted <i>o</i> - (alkynyl)styrenes.....	191
	1.1.1. Preparation of starting materials .....	191
	1.1.2. Synthesis of indenenes <b>8</b> .....	197
	1.1.3. Synthesis of functionalized indenenes <b>10</b> and <b>11</b> .....	199
	1.1.4. Synthesis of polycyclic indenenes <b>12</b> .....	202
1.2.	Gold(I)-catalyzed cycloisomerization reactions of $\beta$ - <i>sec</i> -alkyl- substituted <i>o</i> -(alkynyl)styrenes .....	205
	1.2.1. Preparation of starting materials .....	205
	1.2.2. Synthesis of 6,6a-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]fluorenes <b>14</b> .....	215
	1.2.3. Synthesis of 6,11-dihydro-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]fluorenes <b>iso-14</b> .....	219
	1.2.4. Enantioselective synthesis of benzo[ <i>a</i> ]fluorenes <b>iso-14</b> .....	222

---

1.3.	Gold(I)-catalyzed cycloisomerization reactions of $\beta,\beta$ -diaryl substituted <i>o</i> -(alkynyl)styrenes .....	223
1.3.1.	Preparation of starting materials .....	223
1.3.2.	Synthesis of benzofulvenes <b>18</b> .....	230
1.3.3.	Synthesis of dihydroindeno[2,1- <i>a</i> ]indenes <b>19</b> .....	234
1.3.4.	Synthesis of iodo-functionalized benzofulvenes <b>23</b> .....	239
1.4.	Gold(I)-catalyzed methoxycyclization reactions of $\alpha$ -methyl- $\beta$ -aryl substituted <i>o</i> -(alkynyl)styrenes .....	244
1.4.1.	Preparation of starting materials .....	244
1.4.2.	Synthesis of naphthalene derivatives <b>25</b> .....	248
1.4.3.	Synthesis of oxygen-functionalized 1 <i>H</i> -indenes <b>26</b> bearing an all-carbon quaternary center at C-1 .....	249
1.5.	Gold(I)-catalyzed hydroxy- and methoxycyclization reactions of <i>o</i> -(alkynyl)allylbenzenes .....	253
1.5.1.	Preparation of starting materials .....	253
1.5.2.	Gold(I)-catalyzed cycloisomerization of <b>34a</b> .....	259
1.5.3.	Hydroxycycloisomerization of <i>o</i> -(alkynyl)allylbenzenes <b>34</b> . Synthesis of dihydronaphthalene derivatives <b>37</b> .....	260
1.5.4.	Methoxycycloisomerization of <i>o</i> -(alkynyl)allylbenzenes <b>34</b> . Synthesis of dihydronaphthalene derivatives <b>38</b> .....	266
2.	Gold(I)-catalyzed cycloisomerization and alkoxy cyclization reactions of 1,3-dien-5-yne .....	269
2.1.	Preparation of starting materials .....	269
2.2.	Cycloisomerization reactions of 1,3-dien-5-yne <b>44</b> . Synthesis of highly substituted benzenes <b>45</b> .....	280
2.3.	Alkoxy cyclization reactions of 1,3-dien-5-yne. Synthesis of cyclopentadienes <b>52, 54–57</b> .....	286
2.4.	Enantioselective synthesis of cyclopentadienes <b>52, 54–57</b> .....	290
2.5.	Synthesis of Diels–Alder adducts .....	292
2.5.1.	Diels–Alder reaction of cyclopentadiene <b>52a</b> with dienophiles <b>58</b> .....	292
2.5.2.	One-pot two-steps synthesis of cycloadducts <b>59</b> and <b>60</b> from dienyne <b>44</b> and maleimides <b>58</b> .....	292

2.5.3. One-pot two-steps synthesis of cycloadduct <b>59γa</b> from dienyne <b>44γ</b> and <i>N</i> -phenylmaleimide.....	293
2.6. Enantioselective synthesis of Diels–Alder adducts <b>59</b> and <b>60</b> .....	298

# I. INTRODUCTION

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





Two of the major challenges in Organic Chemistry are the preparation of natural products or derivatives that possess biological activity as well as the discovery and development of new catalytic reactions. From an economical and environmental point of view, these reactions are highly efficient as it is possible to minimize the generation of byproducts. In the last years, our research group has been involved in the search and development of new methodologies in Organic Synthesis mainly centered on catalytic and more environmentally friendly processes.

In this context, homogeneous gold catalysis has seen an impressive growth during the last ten years and has come to be recognized as a powerful synthetic tool that allows the synthesis of a wide array of complex structures not easily prepared by conventional methodologies. Moreover, gold catalysts present a high chemoselectivity towards unsaturated carbons in the presence of a variety of functional groups. In this field of gold chemistry, our group has described interesting new reactivities mainly related with indole migration processes from 3-propargylindole derivatives. Here, in this Thesis we have focused on the gold-catalyzed reactions of *o*-(alkynyl)styrenes as well as related 1,3-dien-5-yne.

Regarding the obtained results, the first part of this manuscript is devoted to an in depth study about the reactivity of *o*-(alkynyl)styrenes with different substitution patterns at the olefinic moiety, in the presence of gold(I) complexes as catalysts. This has led to the synthesis of a wide range of indene derivatives such as 1-alkenyl-1*H*-indenenes, 1-alkoxymethyl-1*H*-indenenes, dihydrobenzo[*a*]fluorenes, and dihydroindeno[2,1-*a*]indenenes. The second part is centered on the gold-catalyzed cycloisomerization and alkoxy cyclization reactions of structurally related 1,3-dien-5-yne. In addition, the findings for the corresponding enantioselective reactions, using gold(I) complexes bearing a chiral non-racemic ligand, are also described.

According to what has been mentioned, the results gathered in this thesis have been organized in two parts considering the different starting materials. Prior to their discussion, a brief review about the aspects of gold chemistry more closely related with our results is presented.



## II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

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



# 1. CATÁLISIS CON COMPLEJOS DE ORO

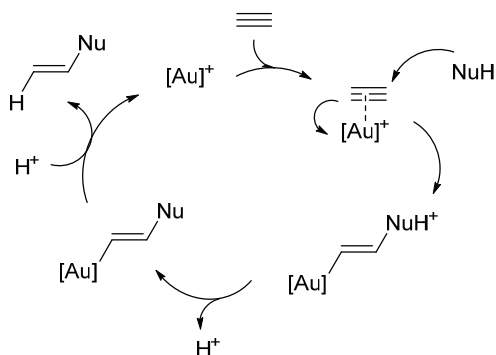
## 1.1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se han desarrollado un gran número de transformaciones químicas en las cuales se utilizan complejos de oro como catalizadores. Las reacciones catalizadas por complejos de oro presentan características únicas y su empleo ha conducido al desarrollo de métodos muy versátiles en Síntesis Orgánica para la preparación de diversas moléculas complejas a partir de sustratos de partida sencillos.<sup>1</sup>

La alta estabilidad redox de los compuestos de oro, que los hace *a priori* menos reactivos, permite que las reacciones se lleven a cabo sin necesidad de utilizar atmósfera inerte y la posibilidad de recuperar su forma activa al final de la reacción.<sup>2</sup> Aunque anteriormente se consideraba que el oro era un metal catalíticamente inactivo, recientemente se ha reconocido su habilidad para comportarse como un ácido débil de Lewis carbofilico. Esta propiedad permite que los complejos de oro sean capaces de activar sistemas insaturados, fundamentalmente triples enlaces y alenos, frente al ataque de diferentes nucleófilos carbonados o heteroatómicos, permitiendo así la creación de nuevos enlaces C–C y C–heteroátomo (Esquema A.1). Esta revisión se centrará únicamente en aquellos procesos que implican la activación de triples enlaces, por ser el tipo de sustratos empleados en el trabajo recogido en la presente memoria.

<sup>1</sup> a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2007**, *446*, 395–403; c) P. Belmont, E. Parker, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6075–6089; d) S. M. Abu Sohel, R. S. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269–2281; e) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221; f) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675–691; g) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009; h) M. Bandini, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358–1367; i) A. S. K. Hashimi, F. D. Toste, *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**; j) M. Rudolph, A. S. K. Hashimi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448–2462; k) A. S. K. Hashimi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864–876; l) L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953–965.

<sup>2</sup> La estabilidad química es general para este tipo de complejos. Sin embargo, se ha descrito que catalizadores de Au(I) pueden desproporcionar en el medio de reacción a Au(0) y Au(III): a) E. M. Wansen, J. C. W. Folmer, G. A. Wieggers, *J. Less-Common Met.* **1974**, *38*, 71–76; b) A. Vogler, H. Kunkely, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *209-211*, 489–507.



Esquema A.1

La evolución del intermedio generado tras el ataque nucleofílico inicial dependerá, entre otros factores, de la naturaleza del nucleófilo empleado, los sustituyentes presentes en el sustrato, las características del catalizador y las condiciones de reacción. Así, por ejemplo, el empleo de nucleófilos heteroatómicos de manera intramolecular ha permitido el acceso a una gran variedad de heterociclos con elevada regioselectividad y en condiciones suaves de reacción.<sup>3</sup> Respecto al uso de nucleófilos carbonados, las transformaciones que han suscitado un mayor interés son aquellas intramoleculares en las que el nucleófilo es una olefina, es decir, aquellas en las que el sustrato de partida es un enino. La reacción de un enino en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de oro da lugar a un proceso de cicloisomerización iniciado generalmente por el ataque nucleofílico de la olefina al triple enlace activado por el complejo de oro. El resultado de la transformación depende de la posición relativa del doble y el triple enlace, de los sustituyentes presentes en la molécula y de las condiciones de reacción. De este modo, se han descrito numerosos ejemplos diferentes de reacciones de cicloisomerización de eninos catalizadas por complejos de oro que resultan de interés tanto desde un punto de vista sintético como mecanístico.

Los 1,5- y 1,6-eninos han sido los sustratos de partida más ampliamente estudiados. En el apartado 1.2 se recogen las contribuciones más significativas en el campo de la cicloisomerización de 1,5-eninos, por tratarse de los sustratos más relacionados con el trabajo recogido en la presente memoria. Por otro lado, en el

<sup>3</sup> M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6536–6544

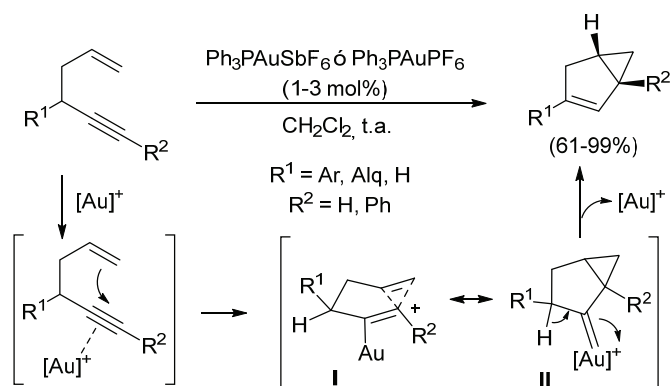
punto 1.5 de la discusión de resultados, se realizará un breve repaso a las reacciones de cicloisomerización de 1,6-eninos.

Otro aspecto de interés de las reacciones catalizadas por complejos de oro es la posibilidad de llevarlas a cabo de manera enantioselectiva mediante el empleo de complejos de oro con ligandos quirales no racémicos. En el apartado 1.3 se comentarán los aspectos más destacados de esta aproximación.

## 1.2. CICLOISOMERIZACIÓN DE 1,5-ENINOS

En este apartado se recogen los aspectos más significativos de las reacciones de cicloisomerización de 1,5-eninos sencillos. Los escasos ejemplos en los que estas reacciones han sido llevadas a cabo de manera enantioselectiva serán comentadas en el apartado 1.3. Por otro lado, las reacciones catalizadas por complejos de oro que emplean como sustratos de partida 1,3-dien-5-inos, un tipo particular de 1,5-eninos que constituye el objeto central de estudio de la presente tesis doctoral, serán analizadas en detalle en el apartado 2 de los Antecedentes Bibliográficos.

En 2004 Toste y col. describieron la cicloisomerización de 1,5-eninos para obtener de manera rápida y sencilla los correspondientes biciclo[3.1.0]hexenos (Esquema A.2).<sup>4</sup>

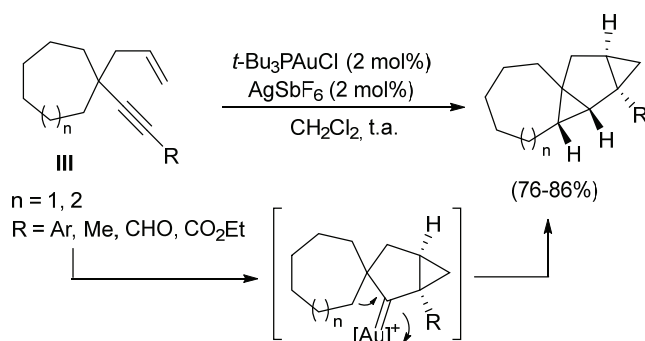


Esquema A.2

<sup>4</sup> M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10858–10859.

El mecanismo propuesto por los autores consistía en la activación inicial del triple enlace por parte del complejo catiónico de oro(I), seguido de la adición nucleofílica intramolecular de la olefina para generar el carbocatión **I**, el cual también puede venir representado como el carbeno de oro **II**. Una posterior migración [1,2] de hidruro seguido de una protodesmetalación daría lugar a biciclohexenos de forma totalmente diastereoselectiva.

Utilizando eninos como **III**, en los que la posición propargílica es un carbono cuaternario y, por tanto, no es posible la migración descrita anteriormente, se produce la formación de compuestos tetracíclicos mediante una ciclación a través de un intermedio espiránico, seguido de un proceso de inserción C sp<sup>3</sup>-H (Esquema A.3).<sup>5</sup>



Esquema A.3

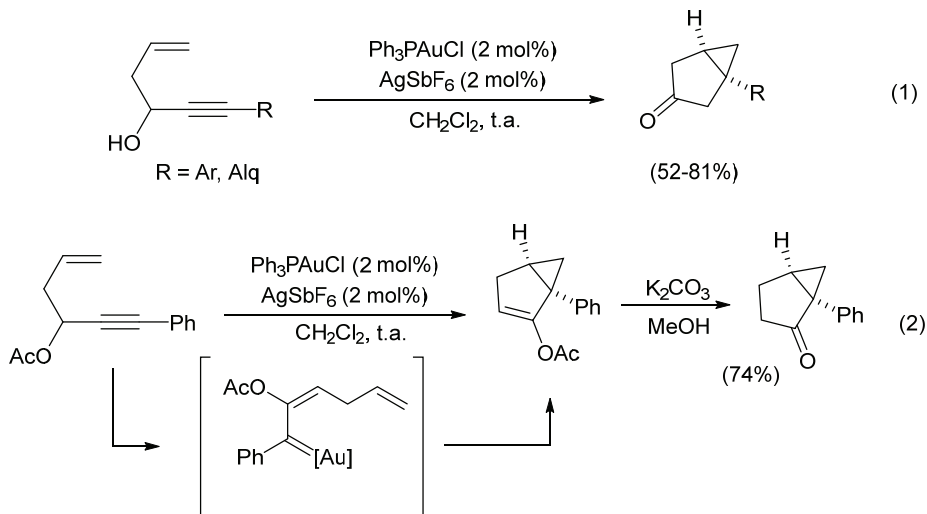
Uno de los tipos de sustratos más utilizados han sido aquellos que presentan un grupo hidroxilo o hidroxilo protegido como sustituyente en algún punto de la cadena del enino. Así por ejemplo, los 3-hidroxi-1,5-eninos experimentan reacciones de ciclación en presencia de cantidades catalíticas de complejos de oro(I), obteniéndose biciclo[3.1.0]hexanonas (Esquema A.4, Ec. 1)<sup>6</sup> y cuyo mecanismo de reacción sería similar al expuesto en el Esquema A.2. En cambio, cuando se emplean eninos con el grupo hidroxilo acetilado, inicialmente tiene lugar un reagrupamiento [1,2] del grupo acetato, generando un intermedio tipo carbeno. La posterior ciclopropanación de la olefina permite la obtención de biciclohexenos

<sup>5</sup> Y. Horino, T. Yamamoto, K. Ueda, S. Kuroda, F. D. Toste, *J. Am. Soc. Chem.* **2009**, *131*, 2809–2811.

<sup>6</sup> V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654–8655.

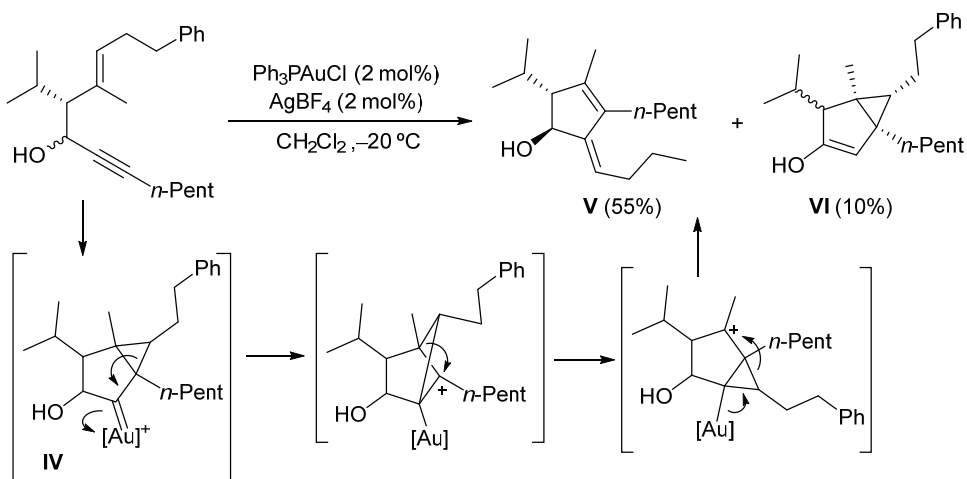


funcionalizados. En presencia de base éstos evolucionan a las correspondientes biciclohexanonas (Esquema A.4, Ec. 2).



Esquema A.4

En cambio, Gagosz describió la formación de los alquenilenciclopentenos **V** cuando emplearon una serie de 1,5-eninos 3-hidroxilados similares a los anteriores (Esquema A.5).<sup>7</sup>

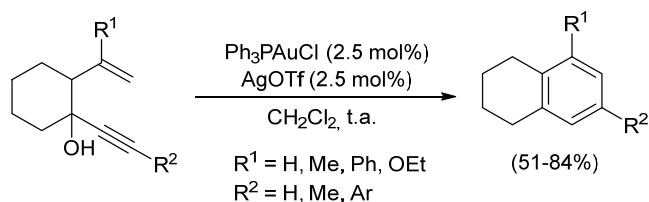


Esquema A.5

<sup>7</sup> F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4129–4132.

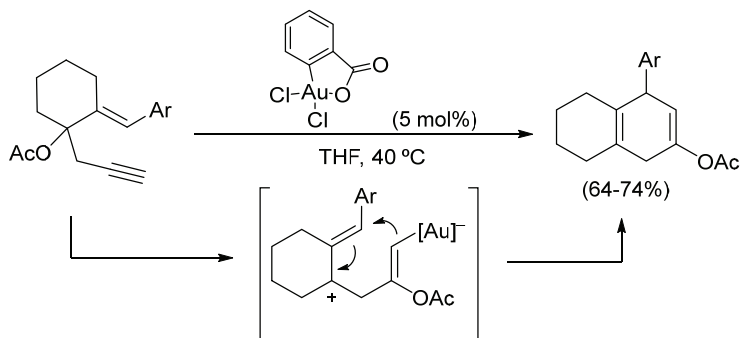
En lugar del desplazamiento [1,2] de hidruro observado en otros ejemplos, la presencia de grupos voluminosos haría evolucionar el intermedio **IV** a través de una doble migración [1,2] alquímica. Como productos minoritarios obtuvieron distintas cantidades de los biciclohexenos **VI**.

Sustratos similares, pero con un carbono cuaternario en la posición propargílica, experimentan una ciclación 6-*endo-dig*, seguida de aromatización por pérdida de agua, obteniéndose tetrahidronaftalenos de forma totalmente regioselectiva (Esquema A.6).<sup>8</sup> Con estos sustratos tampoco es posible la migración [1,2] de hidruro, tal como ocurría con los eninos anteriores. Cabe resaltar la posibilidad de emplear TfOH, en lugar de AgOTf, para la formación de la especie catiónica de Au(I) activa, siendo la primera vez que una especie de oro se activa con un ácido de Brønsted.



Esquema A.6

En 2006, Zhang y col. describieron la cicloisomerización de 4-acetoxi-1,5-eninos catalizada por complejos de Au(III).<sup>9</sup> Los autores indican que el proceso se inicia por el reagrupamiento 1,3 del grupo acetato seguido de una posterior ciclación que da lugar a 1-carboxiciclohexa-1,4-dienos (Esquema A.7).

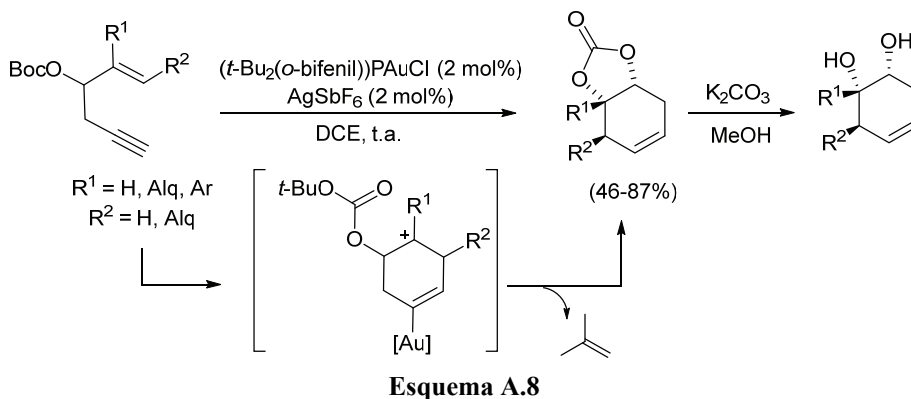


Esquema A.7

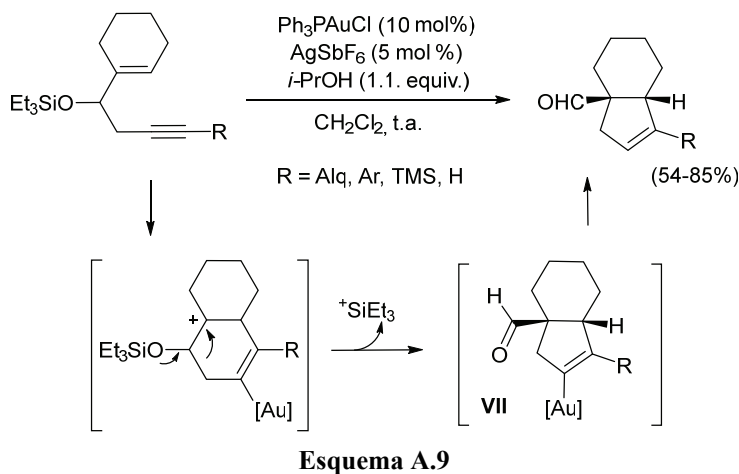
<sup>8</sup> a) C. M. Gris , L. Barriault, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5905–5908; b) M. Gris , E. M. Rodriguez, L. Barriault, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 797–808.

<sup>9</sup> S. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14274–14275.

Shin y col. describieron la formación de ciclohex-4-en-1,2-dioles a partir de 1,5-eninos que presentan un grupo *t*-butil carbonato en su estructura. Este proceso en cascada se inicia mediante una ciclación 6-*endo*, generándose el enlace C–C, seguido de la formación de un enlace C–O, con la pérdida de 2-metilprop-1-eno. La posterior desprotección con  $K_2CO_3$  da lugar a los 1,2-dioles (Esquema A.8).<sup>10</sup>



Partiendo de 3-sililoxi-1,5-eninos, Kirsch y col. desarrollaron un método para la síntesis de 4-acilciclo-pentenos (Esquema A.9).<sup>11</sup>



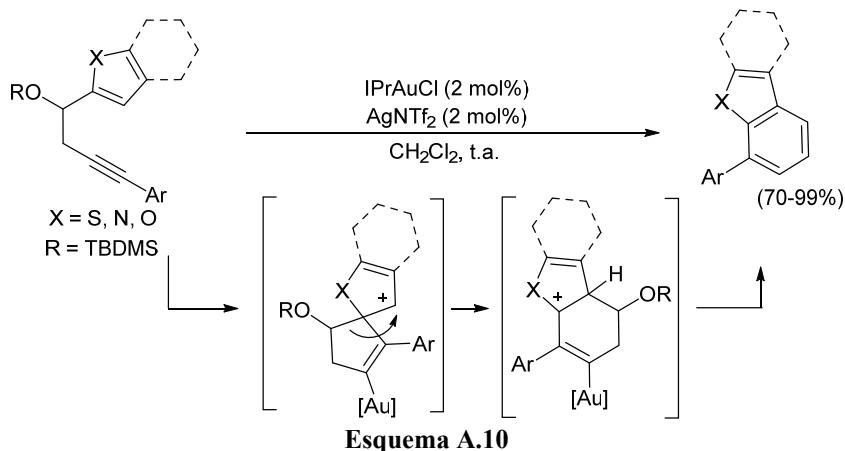
La reacción en cascada comienza con una ciclación 6-*endo* seguida de un reagrupamiento tipo pinacol y la eliminación del catión trietilsililo dando lugar a la

<sup>10</sup> C. Lim, J. E. Kang, J. E. Lee, S. Shin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3539–3542.

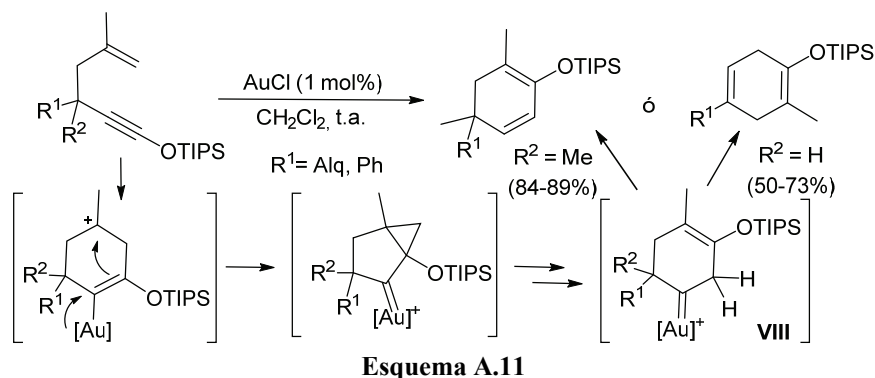
<sup>11</sup> a) S. F. Kirsch, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2310–2313; b) H. Menz, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, S. F. Kirsch, P. Klahn, C. Liébert, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1880–1888.

formación de **VII**. Finalmente se obtienen productos derivados de ciclopentenos empleando una fuente externa de protones, como isopropanol, que hace que sea posible la protodesmetalación de **VII** y la formación del producto final.

Sin embargo, cuando se emplean 3-sililoxi-1,5-eninos en los que el doble enlace forma parte de un heterociclo de cinco miembros la reacción transcurre a través de una ciclación 5-*endo* seguida de una migración 1,2 de alquilo y aromatización para generar heterociclos benzofusionados (Esquema A.10).<sup>12</sup>



Por su parte, Kozmin y col. describieron el reagrupamiento de 1,5-eninos con grupos triisopropilsililoxi en la posición terminal del alquino, pudiendo ser convertidos en ciclohexadienos conjugados o no conjugados, dependiendo de los sustituyentes presentes en los sustratos de partida (Esquema A.11).<sup>13</sup>

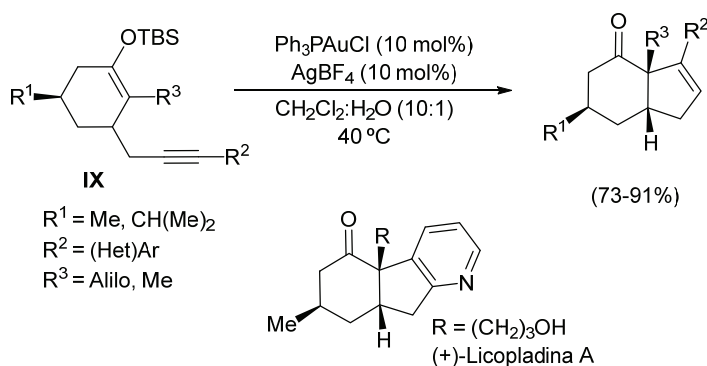


<sup>12</sup> a) A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5762–5765; b) A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6576–6580.

<sup>13</sup> a) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11806–11807; b) J. Sun, M. P. Conley, L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9705–9710.

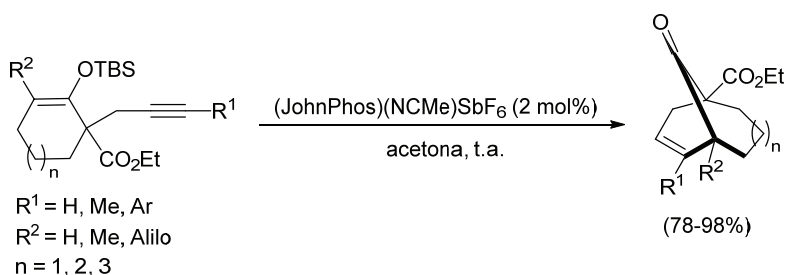
El mecanismo que se propone implica una ciclación inicial originando un carbeno análogo a los anteriormente descritos, que en este caso evoluciona mediante distintos reagrupamientos conduciendo a **VIII**. Dependiendo de la naturaleza de  $R^2$  habría dos posibilidades de migración 1,2 de hidruro que darían lugar a la formación de los dos tipos de ciclohexadienos tras un proceso de protodesmetalación.

Por otro lado, la reacción de los eninos **IX**, donde la olefina forma parte de un silil enol éter, da lugar a ciclopentenos mediante una ciclación *5-endo* (Esquema A.12). Esta metodología fue aplicada a la síntesis de la Licopladina A<sup>14</sup> y la Fawcettimina.<sup>15</sup>



Esquema A.12

En cambio, los eninos donde el grupo sililoxi se encuentra en el carbono interno de la olefina forman sistemas bicíclicos mediante una ciclación *6-endo* (Esquema A.13).<sup>16</sup>



Esquema A.13

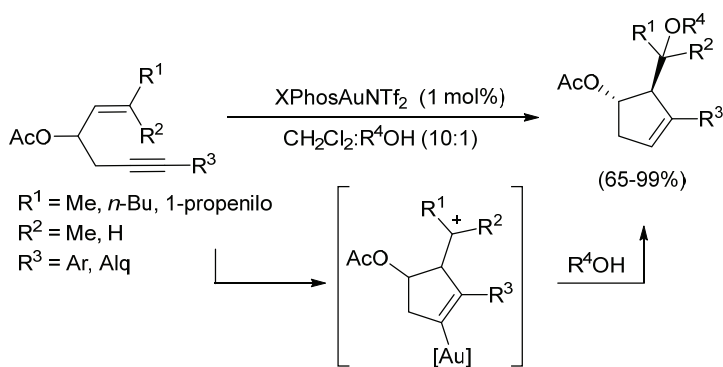
<sup>14</sup> S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991–5994.

<sup>15</sup> X. Linghu, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7671–7673.

<sup>16</sup> F. Barabé, G. Bétournay, G. Bellavance, L. Barriault, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236–4238.

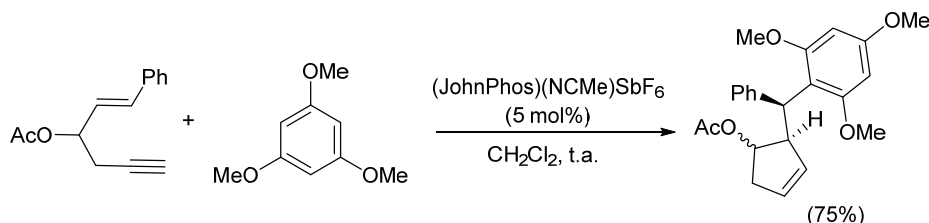
En relación a la cicloisomerización de eninos catalizada por complejos de oro se han descrito otros procesos que implican la intervención de nucleófilos, los cuales pueden reaccionar con los intermedios de reacción y dar lugar a nuevos caminos de reacción.

Así, Gasgoz y col. han descrito la síntesis diastereoselectiva de ciclopentenos alcoxifuncionalizados empleando un catalizador de oro que posee una fosfina biarílica como ligando. El mecanismo transcurre a través de una ciclación *5-endo* y una posterior adición intermolecular de un alcohol o agua que actúan como nucleófilo (Esquema A.14).<sup>17</sup>



Esquema A.14

De igual forma, Echavarren y col. hicieron reaccionar nucleófilos carbonados, tales como compuestos aromáticos ricos o derivados 1,3-dicarbonílicos, en procesos de ciclación de 1,5-eninos. En primer lugar se produce una ciclación *5-endo-dig*, seguida de una adición intermolecular por parte de los nucleófilos, dando lugar a ciclopentenos como mezclas 1:1 de diastereoisómeros (Esquema A.15).<sup>18</sup>

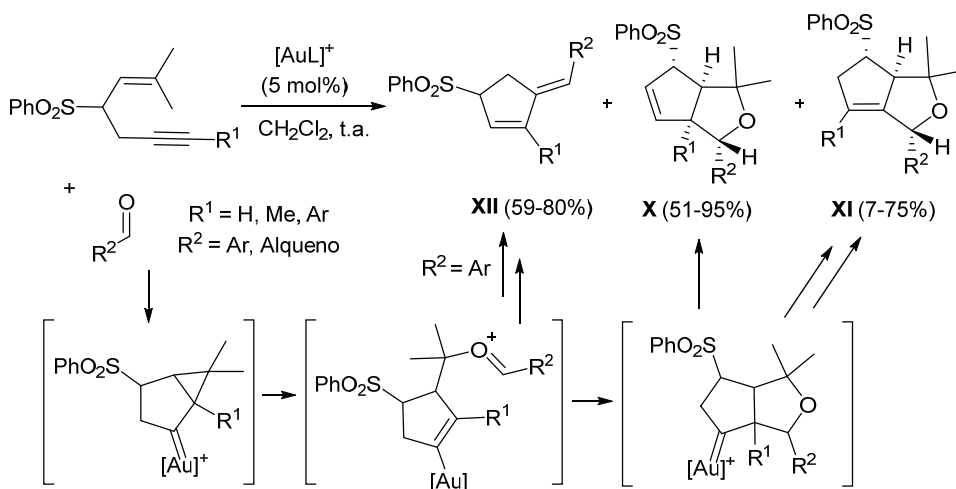


Esquema A.15

<sup>17</sup> A. K Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1141–1144.

<sup>18</sup> C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7721–7730.

El mismo grupo ha descrito una reacción de cicloadición de 1,5-eninos con aldehídos como nucleófilos externos, a través de una ciclación inicial *5-endo-dig* seguida de una protodesmetalación, obteniéndose los bicíclicos **X**, o de una migración [1,2] del resto  $R^1$ , dando lugar a los bicíclicos **XI**. Para eninos cuyo triple enlace presenta un grupo aromático, se obtienen los dienos **XII**, procedentes de una fragmentación con pérdida de acetona (Esquema A.16).<sup>19</sup>

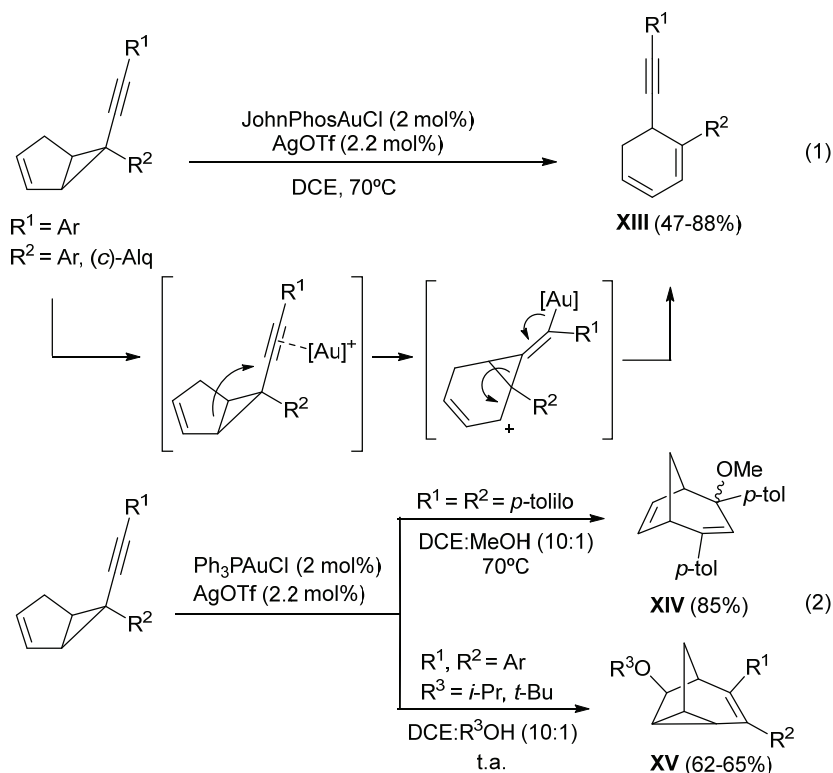


Esquema A.16

Barluenga y col. describieron el reagrupamiento, catalizado por un complejo de oro, de 1-alquencil-2-alquenciliclopropanos para dar 6-alquencil-1,3-ciclohexadienos **XIII** en un proceso que se inicia, en este caso, con una expansión de anillo e implica una migración formal 1,2 de alquencilo (Esquema A.17, Ec. 1). En cambio, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de metanol se obtienen los compuestos bicíclicos **XIV**, mientras que el uso de alcoholes más voluminosos conduce a la formación de los compuestos tricíclicos **XV** (Esquema A.17, Ec. 2).<sup>20</sup> Este ejemplo muestra claramente como el camino de reacción puede verse afectado por la presencia de un nucleófilo en el medio de reacción.

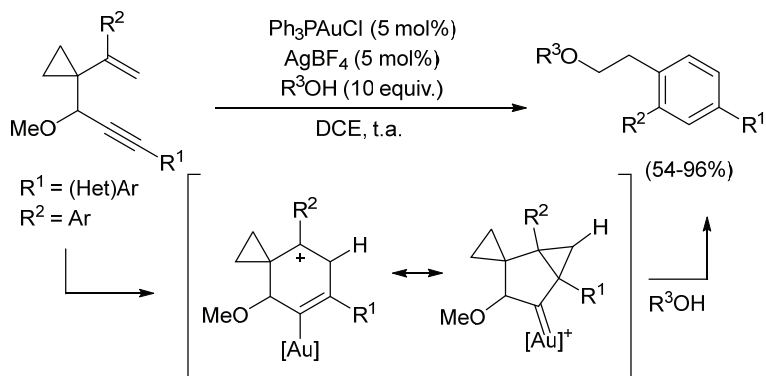
<sup>19</sup> A. Escribano-Cuesta, V. López-Carrillo, D. Janssen, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5646–5650.

<sup>20</sup> a) J. Barluenga, E. Tudela, R. Vicente, A. Ballesteros, M. Tomás, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2107–2110; b) E. Tudela, J. González, R. Vicente, J. Santamaría, M. A. Rodríguez, A. Ballesteros, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12097–12100.



Esquema A.17

3-Alcoxi-1,5-eninos con un ciclopropano en su estructura dan lugar, en presencia de una alcohol como nucleófilo, a compuestos aromáticos mediante un proceso de ciclación 6-*endo*, apertura de anillo de ciclopropano y aromatización (Esquema A.18).<sup>21</sup>

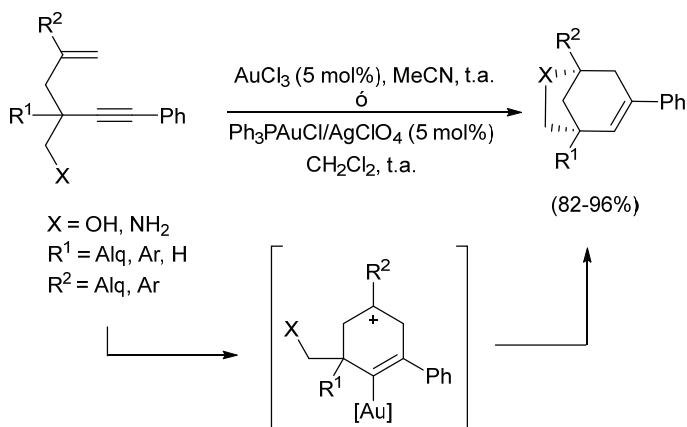


Esquema A.18

<sup>21</sup> G. Li, W. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2903–2909.

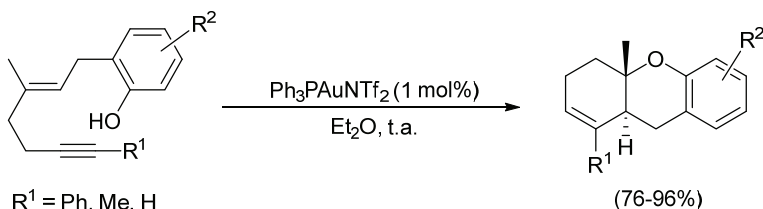


Los nucleófilos también pueden adicionarse de manera intramolecular, dando lugar de este modo a compuestos policíclicos. Así por ejemplo, Zhang y Kozmin observaron la formación de una serie de biciclooctenos a partir de 3-hidroxi- ó 3-amino-1,5-eninos.<sup>22</sup> Inicialmente se produce una ciclación 6-*endo*, seguida de la adición intramolecular del nucleófilo, que puede ser tanto oxigenado como nitrogenado (Esquema A.19).



Esquema A.19

Finalmente, eninos que poseen un fenol en su estructura dan lugar a compuestos policíclicos, mediante un mecanismo similar (Esquema A.20).<sup>23</sup>



Esquema A.20

### 1.3. REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS

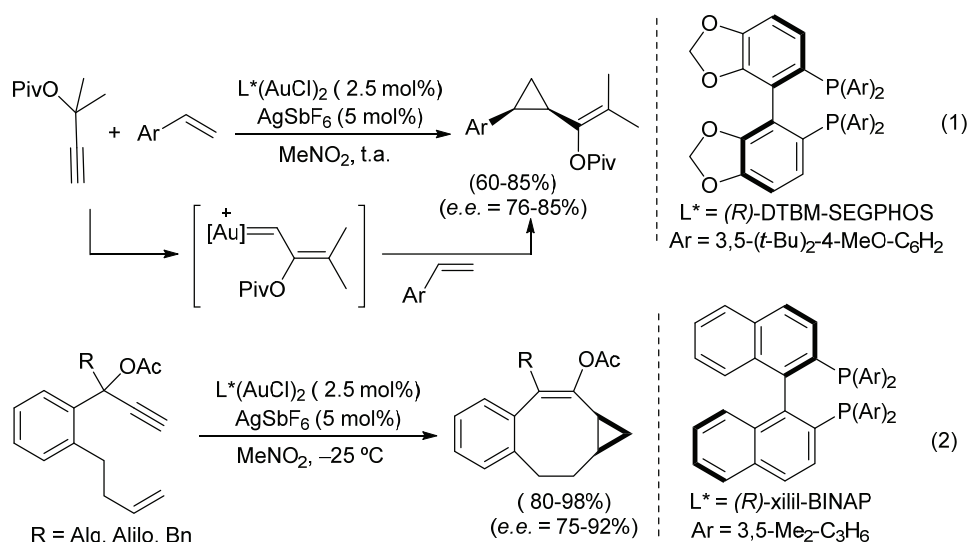
A pesar de la rápida evolución que la catálisis con complejos de oro ha experimentado en los últimos años, el desarrollo de reacciones enantioselectivas en este campo ha sido más lento, siendo las reacciones de hidrofuncionalización de

<sup>22</sup> L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6962–6963.

<sup>23</sup> P. Y. Toullec, T. Blarre, V. Michelet, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2888–2891.

alenos las más estudiadas.<sup>24</sup> Por otro lado, en lo que se refiere a procesos que implican la activación de triples enlaces, la dificultad encontrada ha sido tradicionalmente atribuida a la coordinación lineal de los complejos de Au(I) que sitúa al ligando quiral alejado del centro reactivo. Sin embargo, se han descrito una serie de estrategias que permiten superar esta potencial limitación.<sup>25</sup>

Así por ejemplo, en 2005 Toste y col. describieron un complejo de oro con una bisfosfina biarílica quiral que permitía la síntesis asimétrica de ciclopropanos por reagrupamiento de esteres propargílicos en presencia de olefinas terminales, obteniendo buenas enantioselectividades (Esquema A.21, Ec. 1).<sup>26</sup> Posteriormente esta ciclopropanación se llevó a cabo de manera intramolecular permitiendo la síntesis de anillos de tamaño medio fusionados a un ciclopropano, nuevamente empleando una bisfosfina biarílica quiral aunque estructuralmente diferente de la anterior (Esquema A.21, Ec. 2).<sup>27</sup>



Esquema A.21

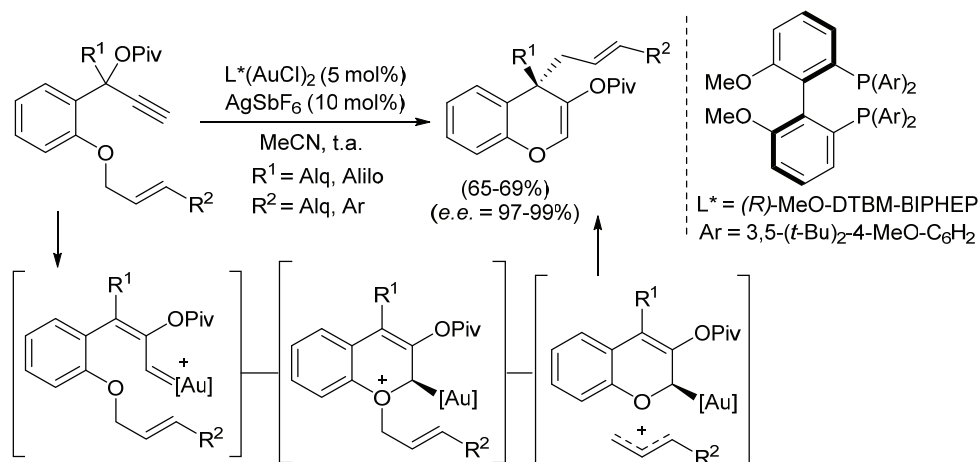
<sup>24</sup> R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382–5391. Para trabajos recientes, ver: a) J. Francos, F. Grande-Carmona, H. Faustino, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, I. Alonso, R. Fernández, J. M. Lassaletta, F. López, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322–14325; b) I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020–13030; c) R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598–601.

<sup>25</sup> a) A. Pradal, P. Y. Toullec, V. Michellet, *Synthesis*, **2011**, 1501–1514; b) Y. M. Wang, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889–901; c) F. López, J. L. Mascareñas, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2250–2264.

<sup>26</sup> M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.

<sup>27</sup> I. D. J. Watson, S. Ritter, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056–2057.

Por otro lado, cuando la olefina forma parte un éter alílico la reacción conduce a benzopiranos con un carbono cuaternario quiral que se forma con excelente estereocontrol (Esquema A.22).<sup>28</sup>



**Esquema A.22**

En todos los ejemplos comentados hasta ahora la reacción comienza con la transposición de un grupo éster para dar un complejo carbeno de oro que es el que interacciona con el nucleófilo generando el centro estereogénico. Es decir, la etapa enantioselectiva no implica el ataque directo del nucleófilo sobre el triple enlace coordinado al complejo de oro.

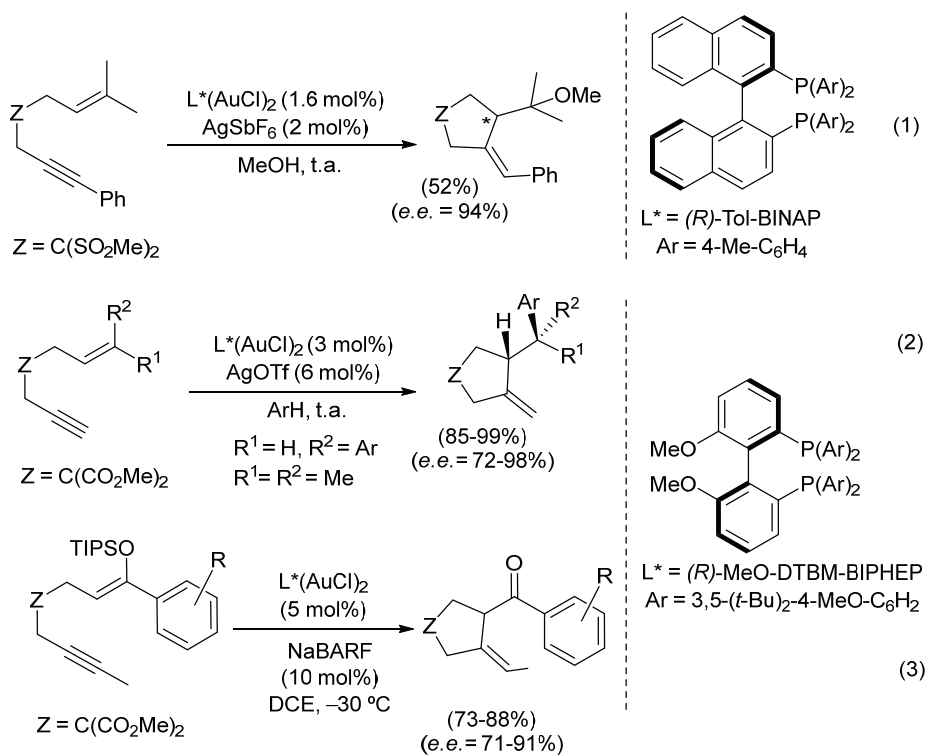
Respecto al empleo de eninos como sustratos de partida, en 2005 Echavarren y col. pusieron de manifiesto la posibilidad de llevar a cabo la alcoxiciclación de un 1,6-enino catalizada por un complejo de oro de manera altamente enantioselectiva empleando una fosfina biarílica quiral, aunque se trata de un ejemplo puntual pues otros 1,6-eninos ensayados conducían a enantioselectividades por debajo del 60% (Esquema A.23, Ec. 1).<sup>29</sup> Otros intentos posteriores de llevar a cabo la alcoxiciclación 5-*exo* de 1,6-eninos de manera enantioselectiva empleando diferentes sistemas catalíticos quirales de oro, han conducido únicamente a enantioselectividades moderadas.<sup>30</sup> Sin embargo, Michelet y col. lograron la

<sup>28</sup> M. Uemura, I. D. J. Watson, M. Katsukawa, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3464–3465.

<sup>29</sup> M. P. Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics*, **2005**, *24*, 1293–1300.

<sup>30</sup> a) C.-M. Chao, E. Genin, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 538–545; b) Y. Matsumoto, K. B. Selim, H. Nakanishi, K.-I. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Tet. Lett.* **2010**, *51*, 404–406; c) D. Banerjee, A. K. Buzas, C. Besnard, E. P. Kündig, *Organometallics* **2012**, *31*, 8348–8354.

ciclación 5-*exo* altamente enantioselectiva de 1,6-eninos con un triple enlace terminal en presencia de nucleófilos carbonados, en concreto anillos aromáticos electrónicamente ricos (Esquema A.23, Ec. 2).<sup>31</sup> Por otro lado Toste y col. llevaron a cabo la cicloisomerización 5-*exo* enantioselectiva de sililoxi-1,6-eninos, en ausencia de nucleófilos externos, con resultados generalmente buenos pero variables en función de la estructura del sustrato (Esquema A.23, Ec. 3).<sup>32</sup>



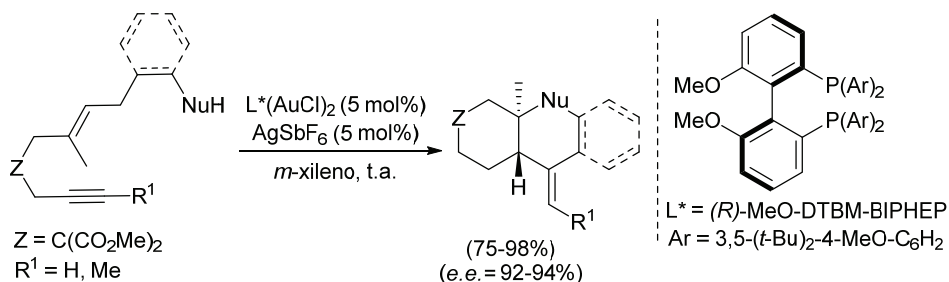
Esquema A.23

También son posibles otros modos de ciclación empleando 1,6-eninos como sustratos de partida. Así, Toste y col. han descrito la ciclación 6-*exo* con adición intramolecular de un nucleófilo, oxigenado, carbonado, o nitrogenado, a 1,6-eninos disustituidos en la posición interna de la olefina, dando lugar a sistemas bi-, tri- o tetracíclicos con excelentes enantioselectividades (Esquema A.24).<sup>33</sup>

<sup>31</sup> C.-M. Chao, M. R. Vitale, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319–1323.

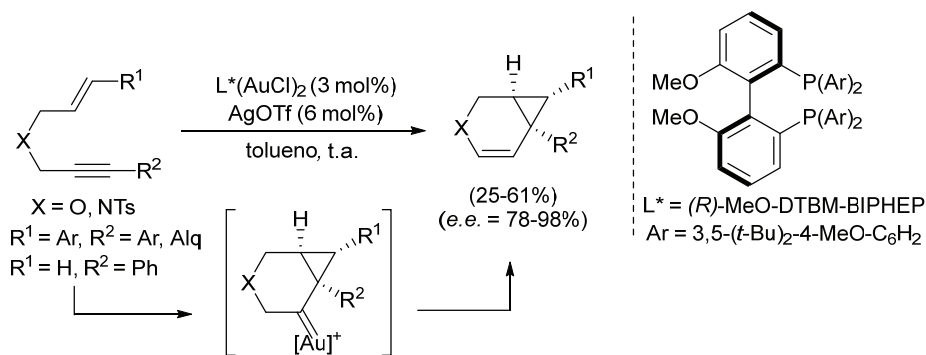
<sup>32</sup> J.-F. Brazeau, S. Zhang, I. Colomer, B. K. Corkey, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2742–2749.

<sup>33</sup> S. G. Sethofer, T. Mayer, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8276–8277.



Esquema A.24

Por otro lado, Michelet y col. han desarrollado una síntesis de derivados de biciclo[4.1.0]hepteno por cicloisomerización iniciada por ataque 6-*endo* de 1,6-eninos que contienen un oxígeno o un nitrógeno en su estructura. Las reacciones transcurren con muy buenas enantioselectividades pero rendimientos, en general, moderados (Esquema A.25).<sup>34</sup>

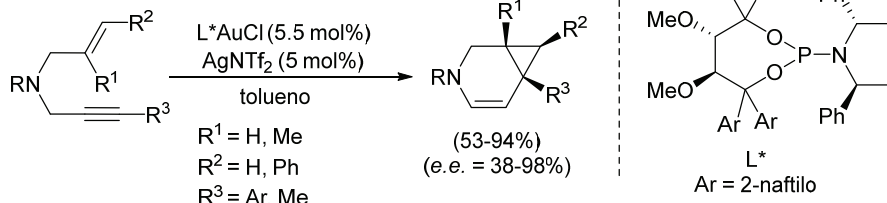


Esquema A.25

Todas las estrategias comentadas hasta el momento hacen uso de complejos de oro con bisfosfinas biarílicas quirales como fuente de inducción asimétrica. Más recientemente Fürstner y col. han diseñado y sintetizado complejos de oro con ligandos fosoramidito derivados del TADDOL que permiten, entre otras muchas aplicaciones, la síntesis de biciclo[4.1.0]heptenos análogos a los descritos por Michelet con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema A.26). Esta metodología ha sido aplicada a la síntesis del agente antidepresivo GSK 1360707.<sup>35</sup>

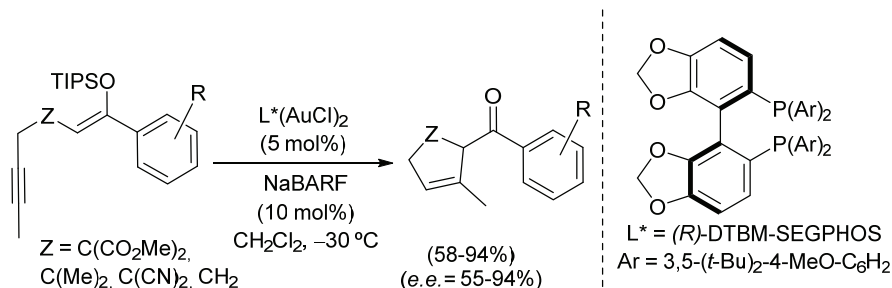
<sup>34</sup> C.-M. Chao, D. Beltrami, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Chem. Commun.* **2009**, 6988–6990.

<sup>35</sup> H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331–15342.



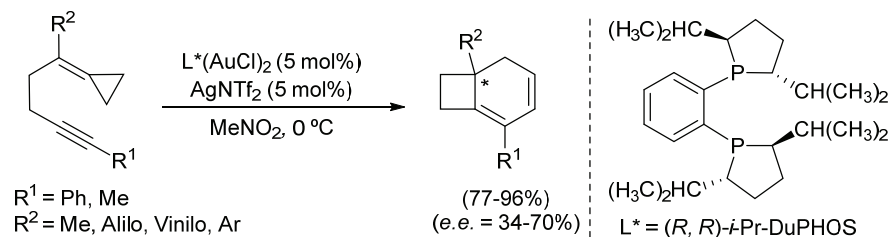
Esquema A.26

Respecto a la cicloisomerización de 1,5-eninos, el primer ejemplo enantioselectivo que aparece en la literatura es la cicloisomerización 5-endo de sililoxi-1,5-eninos utilizando un sistema análogo al comentado anteriormente para sililoxi-1,6-eninos. Las aril ciclopentenil cetonas resultantes se obtienen en general con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema A.27).<sup>36</sup>



Esquema A.27

Muy recientemente se ha descrito la cicloisomerización, acompañada de expansión de anillo, de 1-ciclopropiliden-5-inos empleando una bisfosfina quiral como catalizador obteniéndose enantioselectividades moderadas (Esquema A.28).<sup>37</sup>

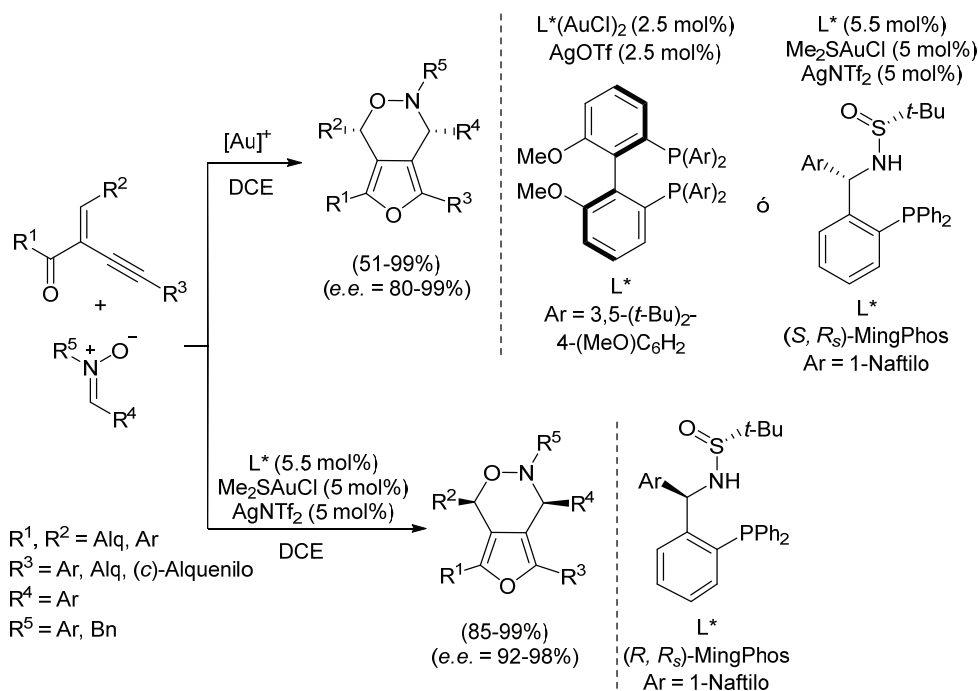


Esquema A.28

<sup>36</sup> Ver referencia 32.

<sup>37</sup> H. Zheng, R. J. Felix, M. R. Gagné, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2272–2275.

También se ha descrito la cicloadición enantioselectiva entre 1,3-eninos y nitronas para generar furo[3,4-*d*][1,2-oxazinas] empleando, bien complejos de oro con bisfosfinas biarílicas quirales, o complejos de oro con monofosfinas dotadas de una sulfínamida en su estructura (Esquema A.29).<sup>38</sup>

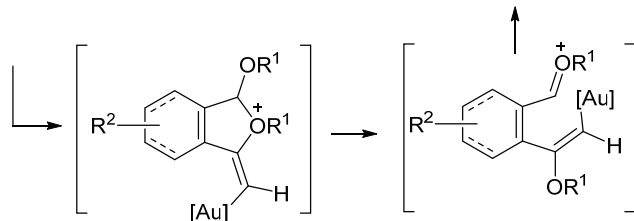
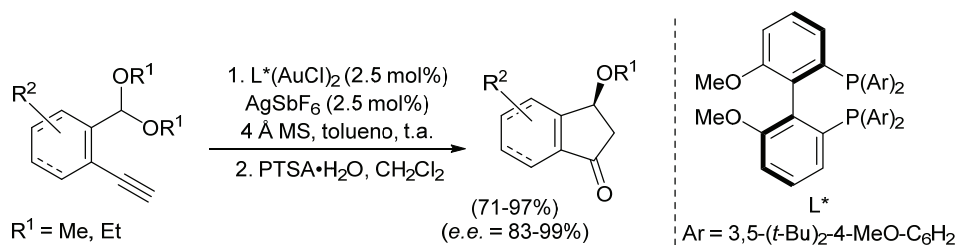


Esquema A.29

Otra transformación enantioselectiva es la cicloisomerización de 1,3-eninos que poseen un sustituyente acetal en la posición externa de la olefina descrita por Toste y col. Esta transformación está catalizada por un complejo de oro con una bisfosfina biarílica quiral y se iniciaría por ataque nucleofílico del grupo alcoxilo al triple enlace activado, permitiendo el acceso a una variedad de indanonas (Esquema A.30).<sup>39</sup>

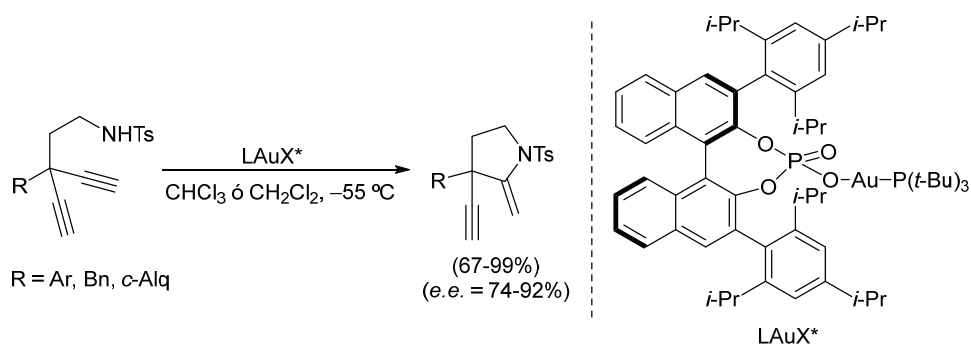
<sup>38</sup> a) F. Liu, D. Qian, L. Li, X. Zhao, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6669–6672.; b) Z.-M. Zhang, P. Chen, W. Li, Y. Niu, X.-L. Zhao, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4350–4354.

<sup>39</sup> W. Zi, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12600–12603.



Esquema A.30

Por otro lado, la funcionalización enantioselectiva de alquinos catalizada por complejos de oro ha sido aplicada en procesos de desimetrización.<sup>40</sup> Cabe destacar la metodología recientemente empleada por Czekelius en la desimetrización de diinamidas para dar pirrolidinas con elevados excesos enantioméricos, haciendo uso de una aproximación conceptualmente novedosa inicialmente introducida por Toste para la hidroalcoxilación de alenos, en la que se emplea un catalizador de oro con un ligando no quiral acompañado de un contraión quiral que es el responsable de la inducción asimétrica (Esquema A.31).<sup>41</sup>



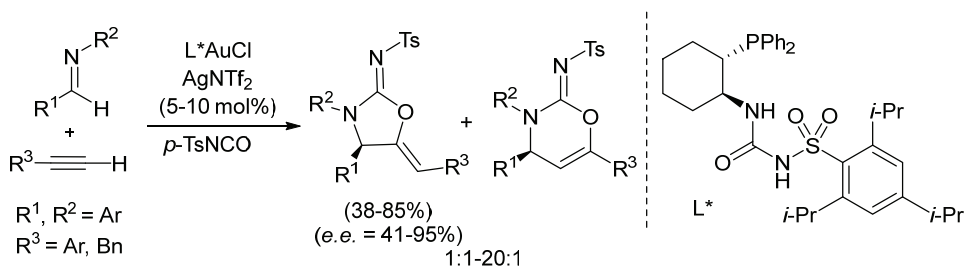
Esquema A.31

<sup>40</sup> a) A. K. Mourad, C. Czekelius, *Synlett* **2013**, 1459–1463; b) A. Stephen, K. Hashmi, M. Hamzic, F. Rominger, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13318–13322; c) K. Wilckens, M. Uhlemann, C. Czekelius, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13323–13326.

<sup>41</sup> A. K. Mourad, J. Leutzow, C. Czekelius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11149–11152.



Una última aproximación es la empleada por Toste y col. en la reacción multicomponente entre un alquino terminal, una imina y tosilocianato que proporciona carbamimidatos cíclicos. En este caso el ligando empleado, que conduce a enantioselectividades de moderadas a excelentes, es una monofosfina que posee en su estructura una sulfonilurea que contribuye a crear un estado de transición más ordenado favoreciendo así la enantioinducción (Esquema A.32).<sup>42</sup>



Esquema A.32

<sup>42</sup> M. J. Campbell, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1369–1378.

## 2. REACTIVIDAD DE 1,3-DIEN-5-INOS

Los 1,3-dien-5-inos son compuestos altamente conjugados que han mostrado una gran versatilidad como sustratos de partida en Síntesis Orgánica. Los *o*-(alquinil)estirenos pueden considerarse como un tipo particular de 1,3-dien-5-inos en los que el doble enlace central se encuentra formando parte de un anillo aromático. En ocasiones poseen una reactividad análoga a la de otros 1,3-dien-5-inos pero, a veces, se comportan de manera diferenciada. Por ello esta revisión bibliográfica se ha dividido en dos apartados, uno relativo a la reactividad de *o*-(alquinil)estirenos, y otro a la de otros 1,3-dien-5-inos. La revisión se centrará, fundamentalmente, en reacciones catalizadas por complejos de metales de transición, con especial énfasis en aquellas en las que se emplean complejos de oro.

### 2.1. REACTIVIDAD DE *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS

#### 2.1.1. REACCIONES CATALIZADAS POR COMPLEJOS METÁLICOS

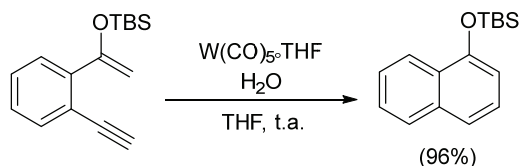
##### A. *Reacciones de cicloaromatización*

Las reacciones de cicloaromatización de 1,3-dien-5-inos se han llevado a cabo tradicionalmente de manera térmica en condiciones drásticas de reacción ( $T > 200^{\circ}\text{C}$ ) y, sólo recientemente, el empleo de catalizadores metálicos ha permitido realizar estas transformaciones en condiciones suaves.<sup>43</sup> El primer ejemplo de cicloaromatización de un *o*-(alquinil)estireno catalizada por un complejo metálico fue descrito por Iwasawa y col. en 1998 empleando  $\text{W}(\text{CO})_5 \cdot \text{THF}$ .<sup>44</sup> El uso de un 10 mol% de este complejo resultó suficiente para obtener el naftaleno correspondiente a una ciclación 6-*endo* en excelente rendimiento a partir un silil enoleter. Sin embargo, la reacción no tiene lugar cuando se emplea un acetileno interno, lo que sugiere la implicación de intermedios de tipo vinilideno (Esquema A.33).

---

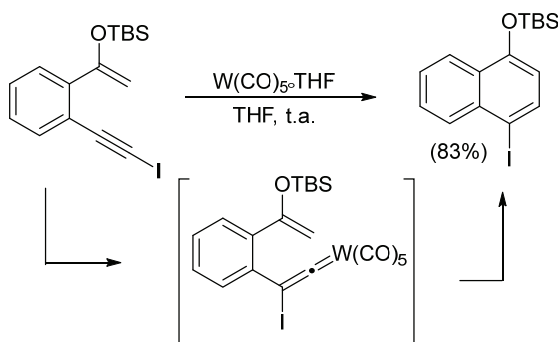
<sup>43</sup> D. M. Hitt, J. M. O'Connor, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7904–7922.

<sup>44</sup> K. Maeyama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1928–1929.



Esquema A.33

Posteriormente, esta metodología fue empleada en la ciclación de diversos *o*-(alquinil)estirenos con patrones variados de sustitución, incluyendo algunos en los que el doble enlace terminal forma parte de un heterociclo.<sup>45</sup> También se extendió al uso de *o*-(alquinil)estirenos que poseen un yodo como sustituyente del triple enlace, reacción que transcurre a través de intermedios vinilideno yodados y da lugar a naftalenos en los que se ha producido una migración del átomo de yodo, aunque el alcance de este proceso es bastante limitado (Esquema A.34).<sup>46</sup>



Esquema A.34

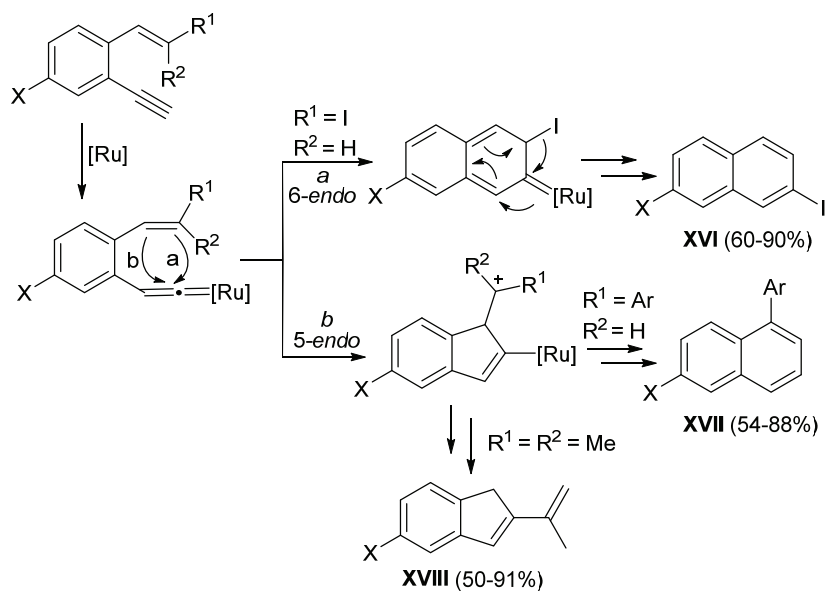
Posteriormente, Liu y col. estudiaron la cicloaromatización de *o*-(alquinil)estirenos en presencia de complejos de Ru, la cual también transcurre a través de intermedios de tipo vinilideno y, por tanto, está limitada a acetilenos terminales.<sup>47</sup> Sin embargo, en este caso la situación resulta más compleja pues se observan diferentes caminos de reacción en función de los sustituyentes presentes en la olefina (Esquema A.35). Así, sustratos con olefinas que poseen un átomo de yodo en posición  $\beta$  dan lugar a los correspondientes naftalenos **XVI** donde se ha producido una migración 1,2 del halógeno, mientras que sustratos con olefinas

<sup>45</sup> K. Maeyama, N. Iwasawa, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1344–1346.

<sup>46</sup> T. Miura, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 518–519.

<sup>47</sup> a) H.-C. Shen, S. Pal, J.-J. Lian, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15762–15763; b) R. J. Madhushaw, C.-Y. Lo, C.-W. Hwang, M.-D. Su, H.-C. Shen, S. Pal, I. R. Shaikh, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15560–15565.

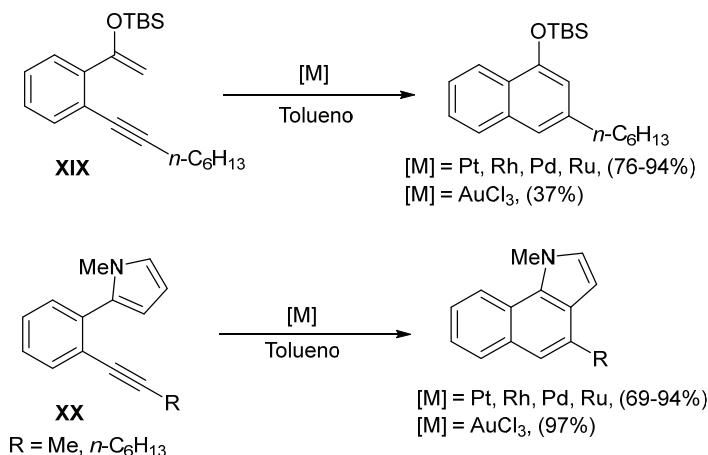
sustituidas en posición  $\beta$  con un grupo arilo conducen a los nafatlenos **XVII** donde también se ha producido una migración formal 1,2 del grupo arilo, pero en este caso hacia la posición más cercana al puente. Por último, *o*-(alquinil)estirenos que poseen olefinas  $\beta,\beta$ -disustituidas conducen a los 2-alquenil-1*H*-indenos **XVIII** como productos mayoritarios. Liu propone que tanto los productos de migración de arilo como los 1*H*-indenos se obtienen a través de un mecanismo que se inicia con una ciclación 5-*endo*, mientras que los productos procedentes de una migración de yodo se forman a partir de una ciclación 6-*endo*.



Respecto a la cicloaromatización de *o*-(alquinil)estirenos que poseen acetilenos internos, estos requieren una activación por formación de complejos  $\pi$  con el catalizador metálico, excluyendo la activación vía vinilideno. Así, en 2001 Dankwardt evaluó la cicloaromatización en presencia de diversos catalizadores metálicos del *o*-(alquinil)estireno **XIX**, análogo al inicialmente empleado por Iwasawa en cuanto a que la olefina es un silil enol éter, pero con un triple enlace interno (Esquema A.36). Se obtuvieron buenos rendimientos en presencia de cantidades catalíticas de diversos complejos de Pt, Rh, Pd o Ru.<sup>48</sup> Cabe destacar que en este estudio se describe por primera vez el uso de un complejo de oro, en

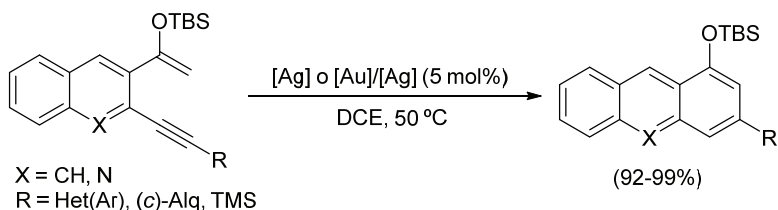
<sup>48</sup> J. W. Dankwardt, *Tet. Lett.* **2001**, 42, 5809–5812.

concreto  $\text{AuCl}_3$ , como catalizador para este tipo de transformación, aunque conduce a un rendimiento moderado del 37%. En cambio el empleo de  $\text{AuCl}_3$  en la cicloaromatización de **XX**, donde la olefina externa forma parte de un anillo heteroaromático, condujo al producto final en excelente rendimiento, superior al obtenido en presencia de complejos de Pt o Rh.



Esquema A.36

Posteriormente, Belmont y col. emplearon el catalizador catiónico de Au(I) obtenido *in situ* por mezcla de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  y  $\text{AgSbF}_6$  para llevar a cabo la cicloaromatización de un silil enol éter análogo a **XIX**, obteniendo acridinas con excelente rendimiento.<sup>49,50</sup> No obstante, también la sal de plata por sí sola es capaz de conducir al mismo resultado (Esquema A.37).



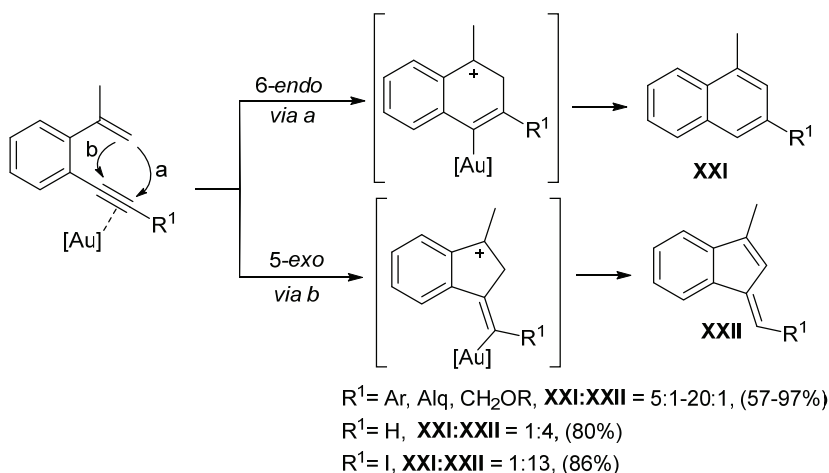
Esquema A.37

Sin embargo, la sal de plata resulta inactiva, y el empleo de la combinación  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgOTf}$  se hace necesario en la cicloaromatización de *o*-

<sup>49</sup> T. Godet, P. Belmont, *Synlett* **2008**, 2513–2517.

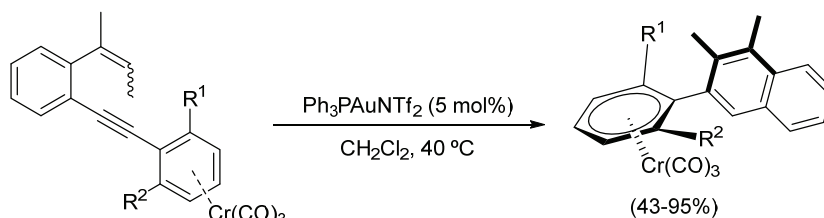
<sup>50</sup> La cicloaromatización de este mismo tipo de sustratos en presencia de  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$  transcurre con rendimientos moderados: P. Belmont, J.-C. Andrez, C. S. M. Allan, *Tet. Lett.* **2004**, 45, 2783–2786.

(alquínil)estirenos donde la olefina no forma parte de un silil enol éter (Esquema A.38).<sup>51</sup> En este caso aunque la reacción es, en general, selectiva hacia la ciclación 6-*endo* que da lugar a los compuestos **XXI**, se observa la formación de cantidades minoritarias del producto de ciclación 5-*exo* **XXII** en algunos casos, llegando a ser este el producto mayoritario cuando se utiliza un sustrato con un acetileno terminal o sustituido por yodo.



Esquema A.38

Uemura y col. aplicaron la reacción de cicloaromatización de *o*-(alquínil)estirenos catalizada por un complejo catiónico de Au(I) a la síntesis asimétrica de biarilos con quiralidad axial mediante el uso de *o*-(alquínil)estirenos que contienen cromoarenos en su estructura (Esquema A.39).<sup>52</sup>



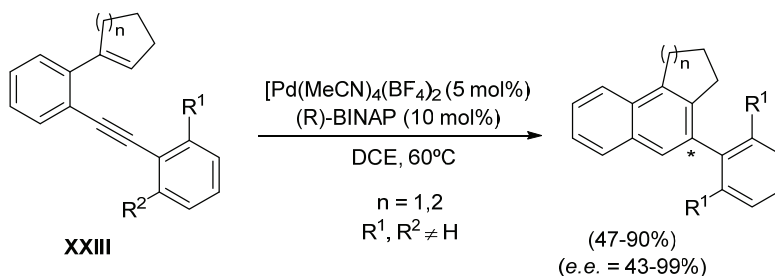
Esquema A.39

En una segunda aproximación a la síntesis asimétrica de biarilos con quiralidad axial, Uemura y col. emplearon un catalizador quiral de Pd,  $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4](\text{BF}_4)/(\text{R})\text{-BINAP}$ , para obtener biarilos a partir de *o*-

<sup>51</sup> T. Shibata, Y. Ueno, K. Kanda, *Synlett* **2006**, 411–414.

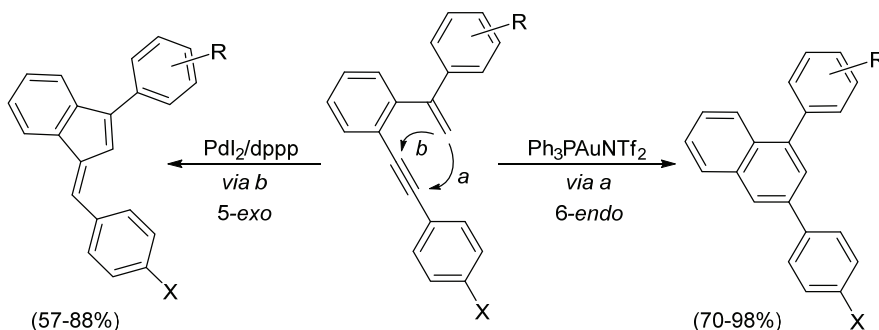
<sup>52</sup> a) C. Michon, S. Liu, S. Hiragushi, J. Uenishi, M. Uemura, *Synlett* **2008**, 1321–1324; b) C. Michon, S. Liu, S. Hiragushi, J. Uenishi, M. Uemura, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11756–11762.

(alquini)estirenos **XXIII** con rendimientos moderados y enantioselectividades de moderadas a buenas. El empleo de un complejo cationico quiral de Au(I) condujo a un rendimiento excelente pero a una pobre enantioselectividad (Esquema A.40).<sup>53</sup>



Esquema A.40

Recientemente se ha estudiado la regioselectividad de la cicloisomerización de *o*-(alquini)estirenos con un sustituyente aromático en la posición  $\alpha$  del doble enlace en presencia de diferentes catalizadores metálicos.<sup>54</sup> De este modo se ha podido determinar que el empleo de  $Ph_3PAuNTf_2$  conduce de forma mayoritaria o exclusiva al producto de cicloaromatización a través de una ciclación *6-endo*, mientras que el uso de  $PdI_2/dppp$  permite la síntesis completamente selectiva de benzofulvenos procedentes de una ciclación *5-exo* (Esquema A.41). Este resultado contrasta con el comentado anteriormente, donde el empleo de un catalizador de Pd también conducía al producto de cicloaromatización.



Esquema A.41

La diferente selectividad observada en las diversas reacciones de cicloisomerización descritas pone de manifiesto la importancia que tienen no sólo

<sup>53</sup> N. Kadoya, M. Murai, M. Ishiguro, J. Uenishi, M. Uemura, *Tetrahedron* **2013**, *54*, 512–514.

<sup>54</sup> J. Aziz, G. Frison, P. Le Menez, J.-D. Brion, A. Hamze, M. Alami, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3425–3436.

el metal empleado, sino también sus ligandos, la estructura del *o*-(alquínil)estireno, y las condiciones de reacción del proceso de cicloisomerización.

Aunque estructuralmente menos relacionados con los sustratos empleados en el trabajo desarrollado en esta memoria, cabe destacar que la reacción de cicloaromatización también se ha empleado para la síntesis de fenantrenos por cicloisomerización de *o*-(alquínil)bifenilos catalizada por diversos complejos metálicos.<sup>55</sup>

### ***B. Otras reacciones de cicloisomerización y cicloadición***

A continuación se recogen otras transformaciones de *o*-(alquínil)estirenos diferentes de las cicloaromatizaciones vía ataque *6-endo* recogidas en el apartado anterior o de las ciclaciones *5-exo* o *5-endo* íntimamente relacionadas con ellas y que por ello han sido también comentadas en dicho apartado. A diferencia de las anteriores, en las que únicamente participa el alquino y la olefina del sustrato de partida, las reacciones recogidas en este apartado son procesos que involucran otros componentes, ya sean sustituyentes del propio sustrato u otras moléculas presentes en el medio de reacción. Otra diferencia significativa es que, en muchas ocasiones, se produce la modificación previa del doble o triple enlace, de tal modo que la ciclación ya no tiene lugar sobre el sistema dienínico. Para una mejor comprensión, estas transformaciones se encuentran agrupadas en función del metal que cataliza el proceso.

#### ***B.1. Reacciones catalizadas por complejos de oro***

Además de los ejemplos de cicloaromatización previamente comentados, en los últimos años han aparecido diversas publicaciones relativas al empleo de *o*-(alquínil)estirenos como sustratos de partida en reacciones catalizadas por complejos de oro. Dada la íntima relación con el trabajo recogido en esta memoria, estos procesos serán comentados en detalle a continuación.

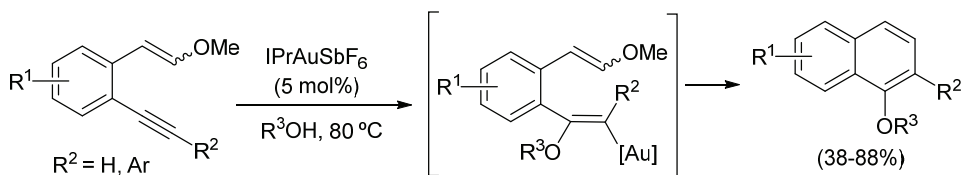
La reacción de *o*-(alquínil)estirenos cuyo doble enlace forma parte de un enol-eter en presencia de  $\text{IPrAuSbF}_6$  como catalizador y un alcohol como disolvente

---

<sup>55</sup> Algunos ejemplos recientes: a) J. Carreras, M. Patil, W. Thiel, M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16753–16758; b) J. Carreras, G. Gopakumar, L. Gu, A. Gimeno, P. Linowski, J. Petuskova, W. Thiel, and M. Alcarazo, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815–18823.

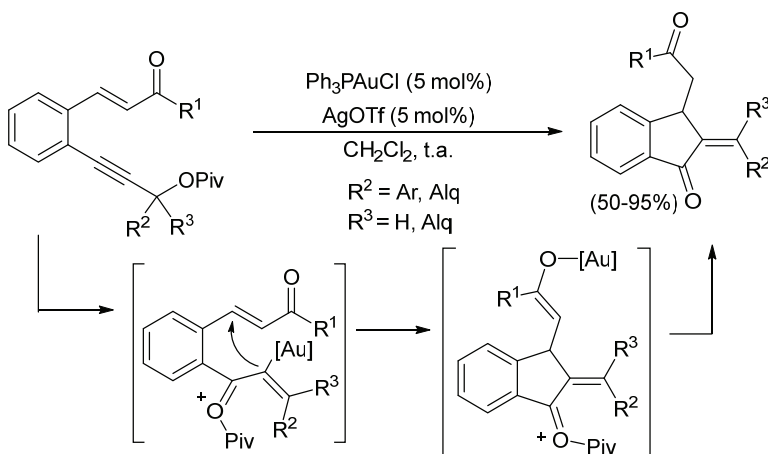


conduce a alcoxinaftalenos a través de un proceso en cascada alcoxilación del triple enlace/cicloaromatización. Cabe destacar que en los ensayos iniciales se observó que utilizando 2 equivalentes del alcohol en tolueno como disolvente, el producto mayoritario obtenido es el indeno procedente de una alcoxilación 5-*endo* (Esquema A.42).<sup>56</sup>



Esquema A.42

Recientemente se ha descrito una síntesis de 1*H*-inden-1-onas empleando como sustratos de partida *o*-(alquínil)estirenos con un sustituyente cetona en el doble enlace y un pivalato en posición propargílica. La reacción, que conduce a los productos finales con buenos rendimientos, se inicia con la migración 1,3 del grupo éster y continúa con una ciclación por adición tipo Michael intramolecular (Esquema A.43).<sup>57</sup>



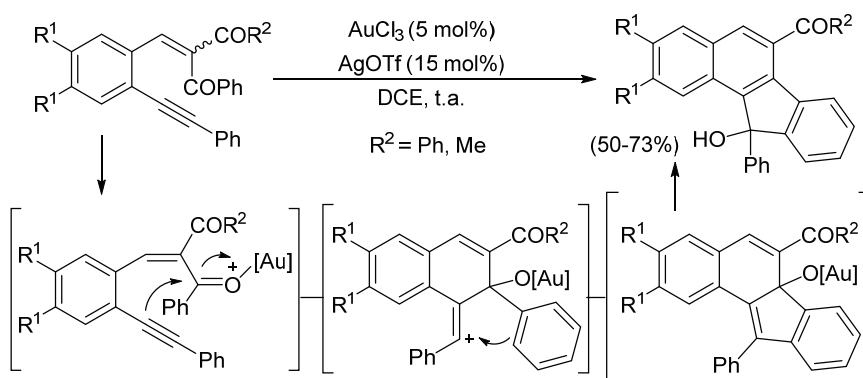
Esquema A.43

Los *o*-(alquínil)estirenos con dos sustituyentes carbonilo en la posición  $\beta$  de la olefina constituyen un tipo particular de sustratos para los que se han descrito

<sup>56</sup> Y. Liu, J. Guo, Y. Liu, X. Wang, Y. Wang, X. Jia, G. Wei, L. Chen, J. Xiao, M. Cheng, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6243–6245.

<sup>57</sup> L.-J. Wang, H.-T. Zhu, A.-Q. Wang, Y.-F. Qiu, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 204–212.

varias transformaciones que comienzan por coordinación del complejo metálico a uno de los grupos carbonilo y ataque nucleofílico del triple enlace a esta posición activada. La evolución del intermedio así formado depende del catalizador empleado, del resto de sustituyentes presentes en el sustrato, o de la presencia de nucleófilos externos. De este modo, si uno de los grupos carbonilo es una arilcetona y el sustituyente del triple enlace es un anillo aromático, el intermedio evoluciona mediante una ciclación por ataque tipo Friedel-Crafts al carbocatión intermedio, dando lugar a derivados de benzo[*a*]fluoreno en presencia de un catalizador de Au(III) (Esquema A.44).<sup>58</sup> Otras evoluciones de este tipo de sustratos observadas en presencia de complejos de otros metales serán comentadas en el apartado correspondiente.



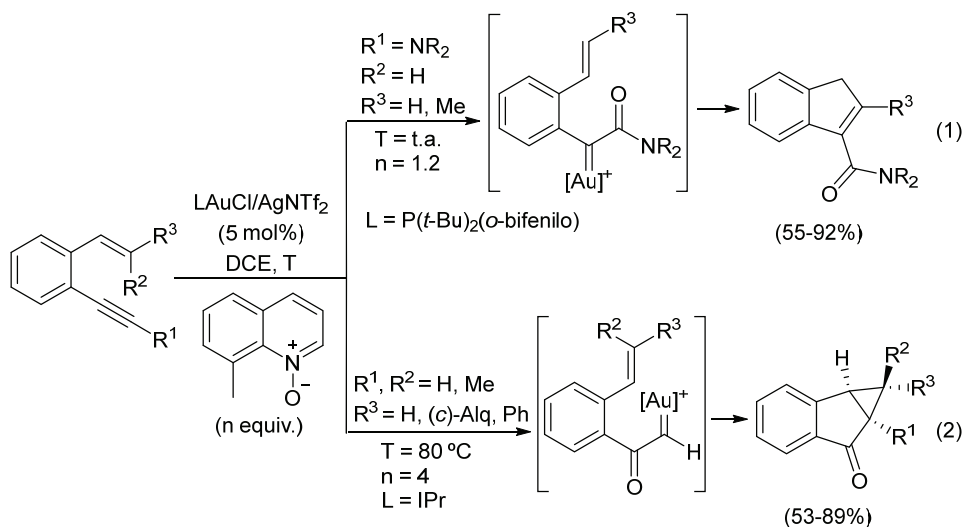
Dentro del amplio campo de la catálisis con complejos de oro, en los últimos años han surgido numerosas aplicaciones basadas en la generación *in situ* de intermedios  $\alpha$ -oxo carbeno de oro por adición de un oxidante a triples enlaces en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de oro.<sup>59</sup> El primer ejemplo que aplica esta estrategia empleando *o*-(alquínil)estirenos como sustratos de partida fue descrito por Liu y col. en 2011.<sup>60</sup> En función de la estructura del *o*-(alquínil)estireno se observan diferentes caminos de reacción. Así, sustratos con un aminoalquino y un doble enlace monosustituido en  $\beta$ , en presencia del *N*-óxido de 8-metilquinolina como oxidante y 5 mol% de un complejo catiónico de oro, dan

<sup>58</sup> L. Liu, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6093–6096,

<sup>59</sup> a) L. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877–888; b) H.-S. Yeom, S. Shin, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966–977.

<sup>60</sup> D. Vasu, H.-H. Hung, S. Bhunia, S. A. Gawade, A. Das, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911–6914.

lugar a 3-carbamoíl-1*H*-indenos por ataque de la olefina al complejo carbeno de oro inicialmente formado por oxidación en la posición del triple enlace unida al átomo de nitrógeno (Esquema A.45, Ec. 1). En cambio, *o*-(alquinil)estirenos con un triple enlace terminal y una olefina  $\beta$ -monosustituida o  $\beta,\beta$ -disustituida, bajo condiciones similares, conducen a indanonas fusionadas a un anillo de ciclopropano, mediante un proceso que se inicia con la oxidación de la posición del triple enlace contigua al anillo aromático (Esquema A.45, Ec. 2). Una reacción análoga a esta última pero empleando iluro de *N*-iminopiridinio como agente oxidante permite acceder a las ciclopropil indaniminas correspondientes.<sup>61</sup>

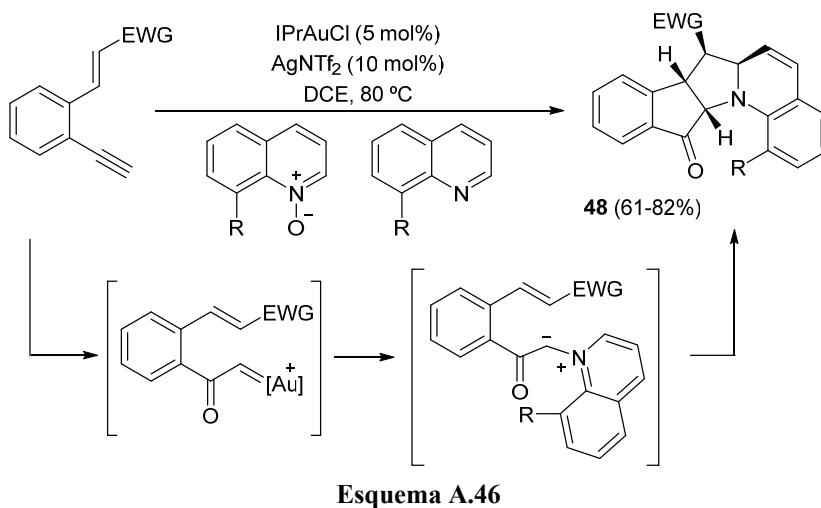


Esquema A.45

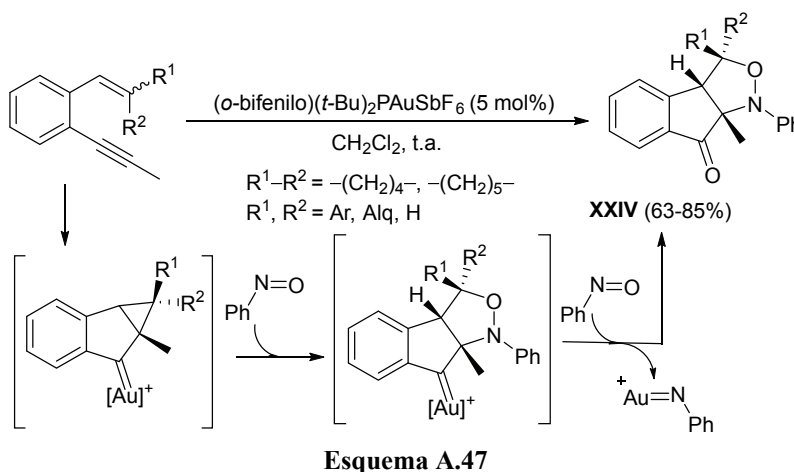
Haciendo uso de este mismo mecanismo de activación, *o*-(alquinil)estirenos con un acetileno terminal y un sustituyente electrón atractor en la olefina, reaccionan con 8-alquilquinolinas, en presencia de óxido de 8-alquilquinolina como oxidante y cantidades catalíticas de un complejo de Au(I), para generar compuestos tetracíclicos de manera totalmente diastereoselectiva (Esquema A.46).<sup>62</sup> En este caso la 8-alquilquinolina actúa como nucleófilo atacando al oxo carbeno de oro inicialmente formado, generando un iluro de carbonilpiridinio que experimenta una cicloadición intramolecular [3+2] con la olefina.

<sup>61</sup> H.-H. Hung, Y.-C. Liao, R.-S. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1545–1552.

<sup>62</sup> D. B. Huple, S. Ghorpade, R.-S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 12965–12969.



Por otro lado, cuando se emplea un nitrosobenceno como agente oxidante éste se incorpora a la estructura del producto final, dando lugar a los derivados tricíclicos **XXIV** (Esquema A.47).<sup>63</sup> Este proceso se diferencia mecanísticamente de los anteriores, ya que se propone que la reacción comienza con la cicloisomerización del enino dando lugar a un intermedio ciclopropilcarbeno, que experimenta la cicloadición con una unidad de nitrosobenceno, y finalmente se produce la oxidación del complejo carbeno de oro.



También se han combinado la catálisis con complejos de oro y la organocatálisis para la obtención de productos policíclicos a partir de *o*-

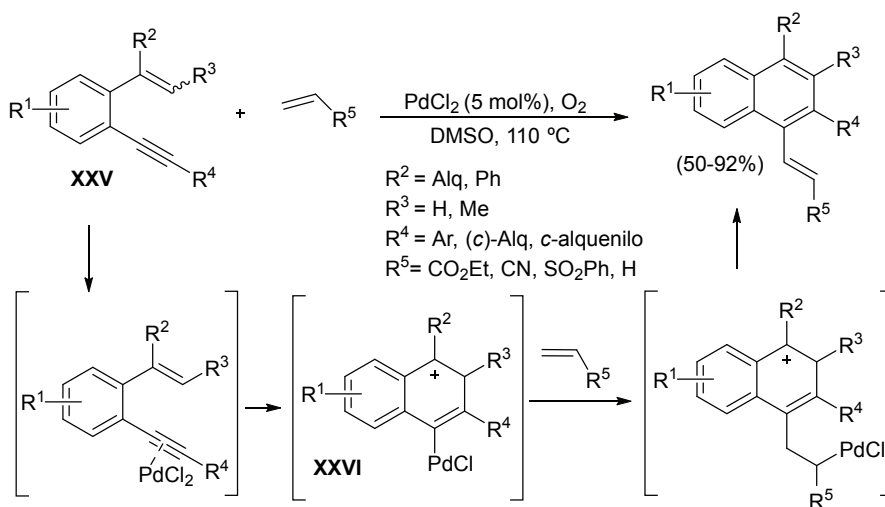
<sup>63</sup> C.-H. Chen, Y.-C. Tsai, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4599–4603.

alquiniestirenos.<sup>64</sup> Sin embargo, se trata de procesos secuenciales donde la etapa organocatalítica es la inicial y modifica la olefina, de tal modo que el complejo de oro se añade al medio de reacción cuando ya no está presente el sistema dienínico. Estos procesos quedan, por tanto, fuera del alcance de esta revisión.

### B.2. Reacciones catalizadas por complejos de paladio

El paladio ha sido uno de los metales cuyos complejos, junto con los de oro, han mostrado una mayor utilidad en la cicloisomerización de *o*-(alquini)estirenos, dadas las enormes posibilidades que los intermedios aril- o vinilpaladio formados en el proceso, ofrecen de cara a posteriores transformaciones.

Así por ejemplo, la cicloaromatización de *o*-(alquini)estirenos **XXV**, empleando PdCl<sub>2</sub> como catalizador, en presencia de una olefina permite la síntesis de naftalenos tri- e incluso tetrasustituídos en uno de los anillos aromáticos, mediante funcionalización *in situ* a través de una reacción tipo Heck del intermedio arilpaladio **XXVI** obtenido tras la ciclación (Esquema A.48).<sup>65</sup>



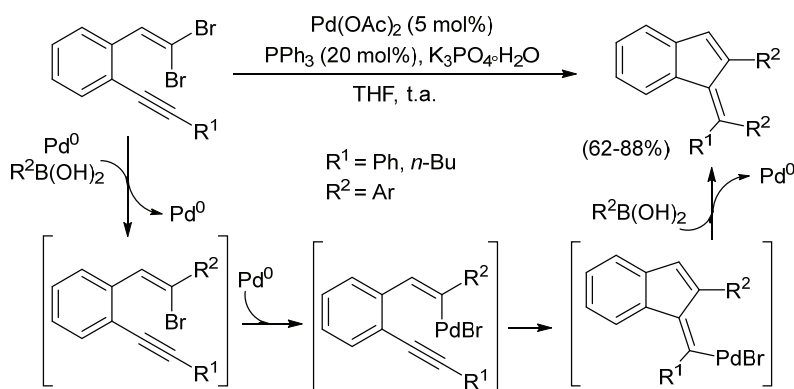
**Esquema A.48**

<sup>64</sup> a) C. C. J. Loh, J. Badorrek, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13409–13414; b) S. Xu, Y. Zhou, J. Xu, H. Jiang, H. Liu, *Green Chem.* **2013**, *15*, 718–726; c) X. Wu, M.-L. Li, D.-F. Chen, S.-S. Chen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4743–4750.

<sup>65</sup> C. Feng, T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17710–17712.

De manera análoga Gevorgyan y col. han sintetizado metilenuenos tetrasustituidos en la olefina basándose en la ciclación 5-*exo* previamente descrita (Esquema A.41) y añadiendo al medio de reacción un bromuro de arilo.<sup>66</sup>

Por otro lado, Wu y col. han descrito la síntesis de 1-metilenuenos tetrasustituidos en la olefina por reacción de 1-(2,2-dibromovinil)-2-alquini-bencenos con ácidos borónicos catalizada por un complejo de Pd.<sup>67</sup> En este caso el proceso se inicia por el acoplamiento catalizado por Pd de la posición *trans* de la dibromo olefina con el ácido borónico, seguida de la adición oxidante del Pd al enlace C–Br restante y carbopaladación intramolecular del triple enlace. El proceso finaliza con una última etapa de acoplamiento de una nueva unidad de ácido borónico. El resultado es una ciclación formal 5-*exo* (Esquema A.49). Aproximaciones mecanísticamente relacionadas, basadas en carbopaladación intramolecular del acetileno, se han continuado utilizando para la síntesis de diversos 1-metilenuenos<sup>68</sup> y benzopentalenos.<sup>69</sup>



**Esquema A.49**

Otra metodología interesante es la que emplea catalizadores de Pd en presencia de  $\text{CuCl}_2$  y permite el acceso a 3-cloro-1-metilenuenos en buenos rendimientos.<sup>70</sup> Se propone que la reacción comienza con la adición del cloruro al triple enlace activado por el Pd y continúa con la inserción del intermedio vinilpaladio generado

<sup>66</sup> N. Chernyak, V. Gevorgyan, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1101–1114.

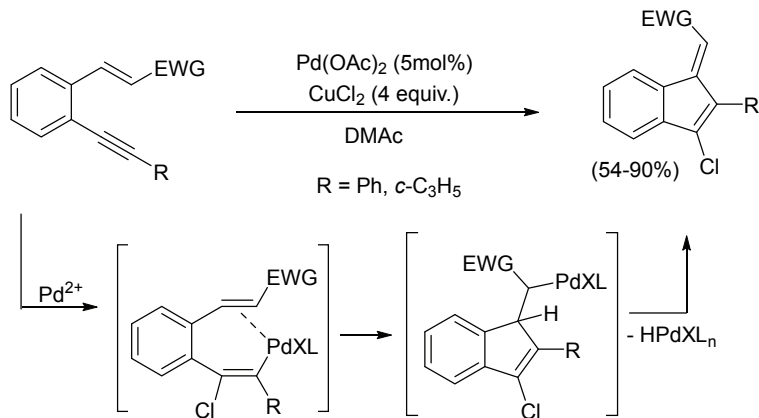
<sup>67</sup> S. Ye, X. Yang, J. Wu, *Chem. Commun.* **2010**, 2950–2952.

<sup>68</sup> a) W.-Y. Wang, L.-L. Sun, X.-L. Deng, R.-Y. Tang, X.-G. Zhang, *Synthesis* **2013**, 118–126; b) K. Naveen, D. Muralidharan, P. T. Perumal, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1172–1176.

<sup>69</sup> P. Rivera-Fuentes, M.W. Rekowski, W. B. Schweizer, J.-P. Gisselbrecht, C. Boudon, F. Diederich, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4066–4069.

<sup>70</sup> S. Ye, K. Gao, H. Zhou, X. Yang, J. Wu, *Chem. Commun.* **2009**, 5406–5408.

en el doble enlace del *o*-(alquínil)estireno, finalizando con  $\beta$ -eliminación de hidruro (Esquema A.50).



**Esquema A.50**

Este mismo principio ha sido aplicado a la síntesis de indenos funcionalizados, empleando *o*-(alquínil)benzilidencetonas como sustratos de partida<sup>71</sup> y de 5-halo-benzo[*b*]nafto[2,1-*d*]furanos, aunque en este último caso el proceso implica también un paso de descarboxilación y transcurre mediante una ciclación formal 6-*endo*.<sup>72</sup>

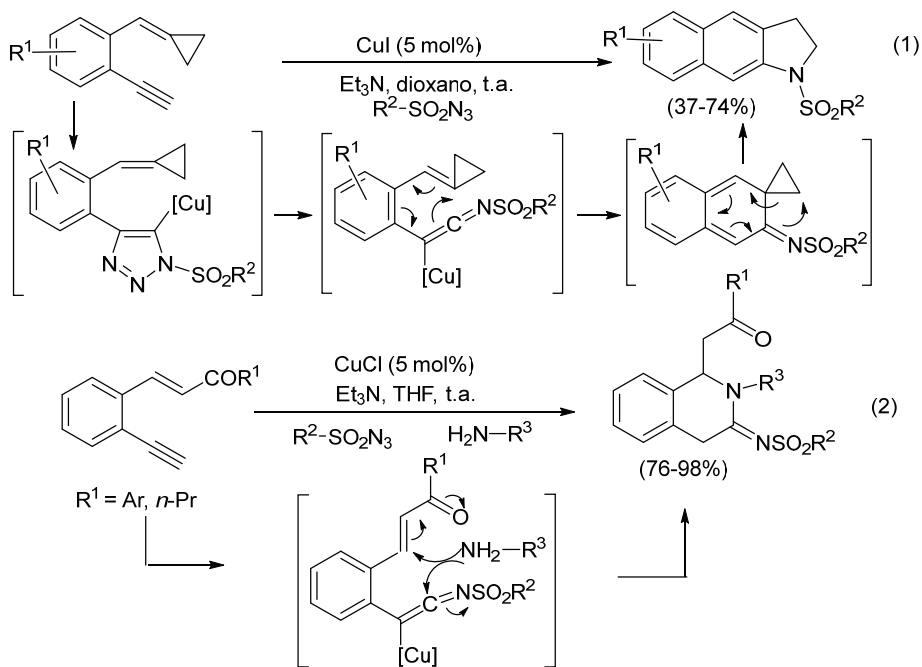
### B.3. Reacciones catalizadas por complejos de cobre

Wu y col. han descrito la reacción de 2-(etnil)aryl metilenciclopropanos con sulfonilazidas en presencia de CuI y una base para dar lugar a indolinas benzofusionadas, con rendimientos de moderados a buenos (Esquema A.51, Ec. 1).<sup>73</sup> La reacción comienza con la cicloadición de la azida con el triple enlace catalizada por Cu, generando un intermedio triazol que conduce a un nuevo intermedio cetenimina mediante un reagrupamiento con extrusión de N<sub>2</sub>. Una reacción electrocíclica 6- $\pi$  seguida de un nuevo reagrupamiento con participación del anillo de ciclopropano genera el producto final.

<sup>71</sup> F. Zhou, X. Han, X. Lu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1491–1494.

<sup>72</sup> X.-C. Huang, F. Wang, Y. Liang, J.-H. Li, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1139–1142.

<sup>73</sup> S. Li, Y. Luo, J. Wu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3190–3193.



Esquema A.51

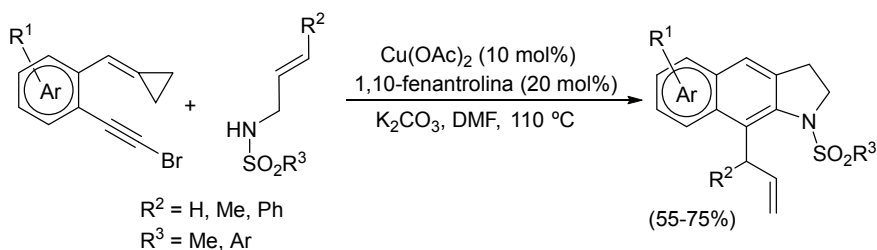
Cuando el *o*-(alquínil)estireno posee una cetona como sustituyente de la olefina en lugar del ciclopropano y, en el medio de reacción se encuentra presente, además, una amina, ésta atrapa el intermedio cetanimina mediante una doble adición nucleófila generando, en este caso, derivados de tetraisoquinolina como productos finales (Esquema A.51, Ec. 2).<sup>74</sup>

Posteriormente el mismo autor describió una nueva síntesis de indolinas benzofusionadas empleando *o*-(alquínil)estirenos íntimamente relacionados con los anteriores 2-(bromoetil)aril metilenciclopropanos. En este caso el proceso se lleva a cabo en presencia de *N*-alilsulfonamidas empleando el sistema Cu(OAc)<sub>2</sub>/1,10-fenantrolina como catalizador (Esquema A.52).<sup>75</sup> La construcción del anillo de indolina tiene lugar de manera análoga al ejemplo anterior, por reacción electrocíclica 6- $\pi$  seguida de un reagrupamiento con participación del anillo de ciclopropano, pero en este caso el intermedio cetanimina se obtiene por acoplamiento de la amina con el bromoacetileno seguido de un reagrupamiento aza-Claisen.

<sup>74</sup> Z. Chen, C. Ye, L. Gao, J. Wu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5623–5625.

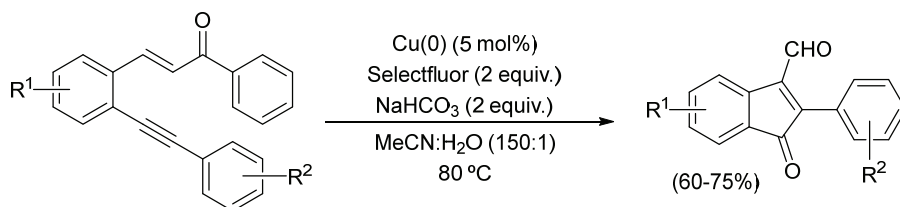
<sup>75</sup> S. Li, Z. Li, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3087–3094.





Esquema A.52

Recientemente se ha empleado Cu(0) en presencia de Selectfluor para llevar a cabo la ciclación oxidante de *o*-(alquinil)chalconas generando 3-formil-1-indenonas (Esquema A.53).<sup>76</sup> El mecanismo por el que transcurre esta reacción, que implica la fragmentación del grupo arilcetona, aún no está claro, siendo posibles tanto una epoxidación del doble enlace, como una cicloisomerización del sistema dienínico.



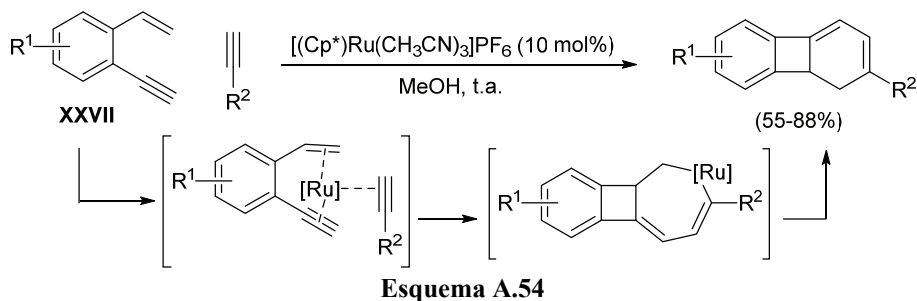
Esquema A.53

#### B.4. Reacciones catalizadas por otros complejos metálicos

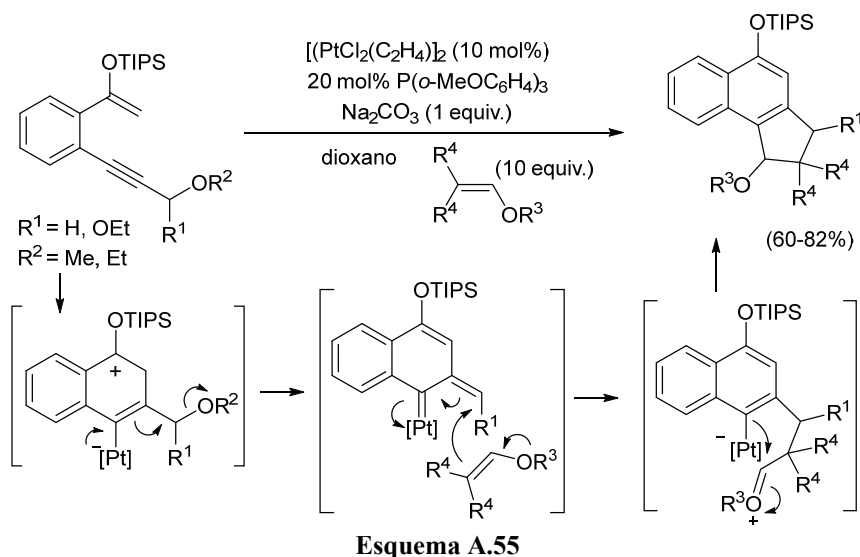
Esteruelas, Saá y col. han descrito recientemente la cicloadición [2+2+2] de *o*-(alquinil)estirenos **XXVII** con acetilenos catalizada por un complejo de Ru (Esquema A.54).<sup>77</sup> La reacción conduce a anillos de cuatro miembros dibenzofusionados y se inicia con la coordinación simultánea del catalizador de Ru tanto al doble y triple enlace del *o*-(alquinil)estireno como al acetileno. Este intermedio evoluciona mediante un acoplamiento oxidante, bien entre la olefina y el acetileno del *o*-(alquinil)estireno, o bien entre los dos triples enlaces. En cualquier caso, la inserción en un enlace Ru–C del enlace insaturado que aún no ha participado en el proceso, seguida de eliminación reductora, conduce al producto final.

<sup>76</sup> J. Zhang, D. Wu, X. Chen, Y. Liu, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4799–4808.

<sup>77</sup> S. García-Rubín, C. González-Rodríguez, C. García-Yebra, J. A. Varela, M. A. Esteruelas, C. Saá, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1841–1844.



Iwasawa y col. han descrito la reacción catalizada por Pt(II) entre *o*-(alquínil)estirenos que poseen una olefina que forma parte de un silil enol éter y un sustituyente alcoxilo en posición propargílica, y vinil éteres (Esquema A.55).<sup>78</sup>



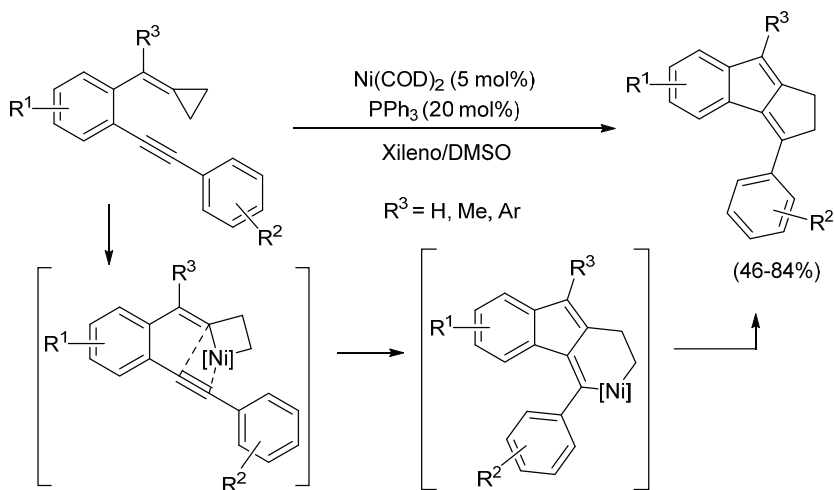
Esta transformación, que permite la síntesis de derivados de naftol fusionados a ciclos de cinco miembros, transcurre por ataque nucleofílico *6-endo* del silil enol éter al triple enlace activado por el complejo de Pt(II), seguido de eliminación del grupo alcoxilo generando un intermediario carbeno de Pt insaturado que reacciona con el vinil éter para proporcionar el producto final.

La cicloisomerización de 2-(etinil)aril metilenciclopropanos en presencia de Ni(COD)<sub>2</sub> conduce a benzopentalenos con rendimientos de moderados a buenos.<sup>79</sup> En este caso se propone que la reacción comienza con la adición oxidante del Ni(0)

<sup>78</sup> K. Saito, H. Sogou, T. Suga, H. Kusama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 689–691.

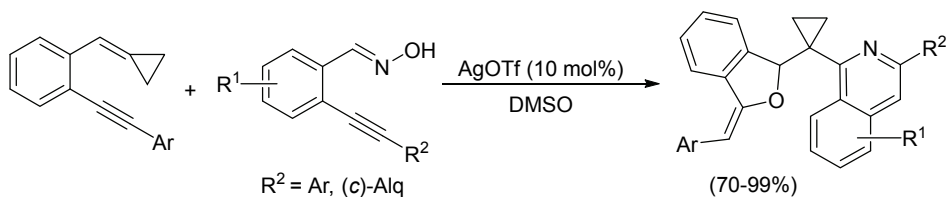
<sup>79</sup> B. Yao, Y. Li, Z. Liang, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 640–643.

al anillo de ciclopropano, seguida de adición del intermedio niquelaciclobutano generado al triple enlace y, finalmente, una eliminación reductora (Esquema A.56).



Esquema A.56

También se han empleado 2-(etinil)aril metilenciclopropanos como sustratos de partida para sintetizar ciclopropanos con sustituyentes isoquinolina e isobenzofurano, mediante reacción con 2-(alquínil)benzaldoximas catalizada por AgOTf (Esquema A.57).<sup>80</sup>



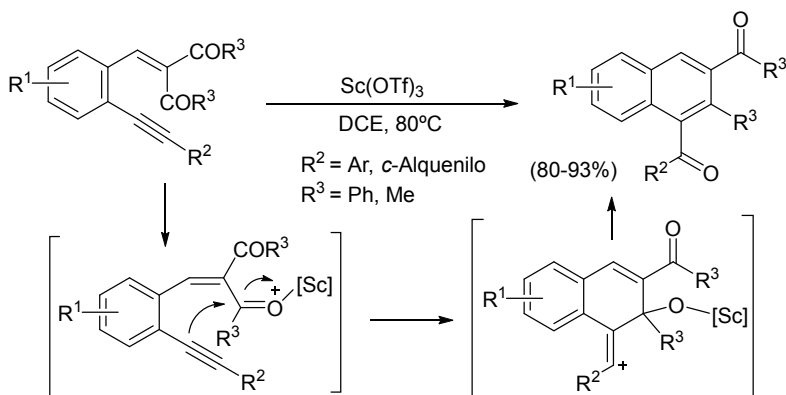
Esquema A.57

Tal como se ha comentado previamente, los *o*-(alquínil)estirenos con dos sustituyentes carbonilo en la posición  $\beta$  de la olefina se han mostrado como sustratos de partida particularmente versátiles. Anteriormente se ha mostrado cómo si uno de los grupos carbonilo es una arilcetona y el sustituyente del triple enlace es un anillo aromático la reacción en presencia de un catalizador de Au(III) conduce a derivados de benzo[*a*]fluoreno (Esquema A.44).<sup>81</sup> Sin embargo, cuando se emplea como catalizador  $\text{Sc(OTf)}_3$  este mismo tipo de sustratos conduce a naftilcetonas,

<sup>80</sup> J. Sheng, C. Fan, Y. Ding, X. Fan, J. Wu, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4188–4191.

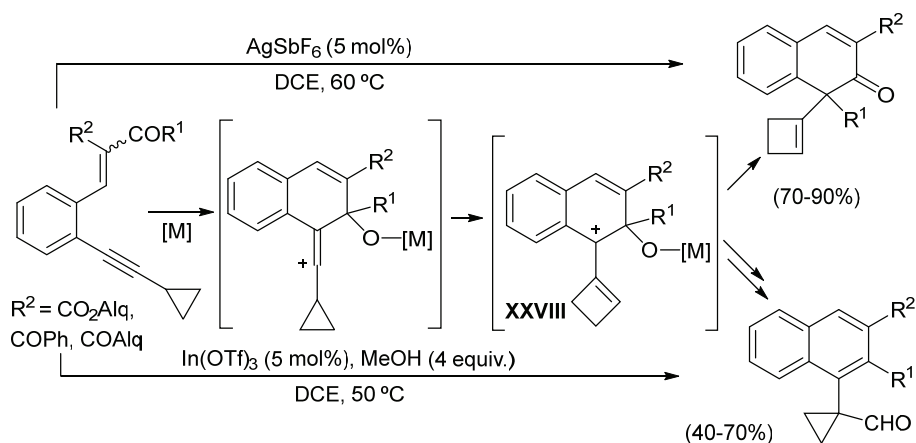
<sup>81</sup> Ver referencia 58.

proceso que es extensible a *o*-(alquini)estirenos con otros grupos carbonilo diferentes de arilcetona. En este caso el carbocatión intermedio, generado tras el ataque del acetileno sobre el grupo carbonilo activado, es atrapado por el átomo de oxígeno procedente de dicho grupo carbonilo (Esquema A.58).<sup>82</sup>



Esquema A.58

En cambio, si el acetileno se encuentra sustituido por un anillo de ciclopropano, la reacción en presencia de un complejo de Au(III) conduce a una mezcla de dos productos, siendo posible controlar la regioselectividad del proceso empleando otros catalizadores tales como  $\text{AgSbF}_6$  o  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (Esquema A.59).<sup>83</sup>



Esquema A.59

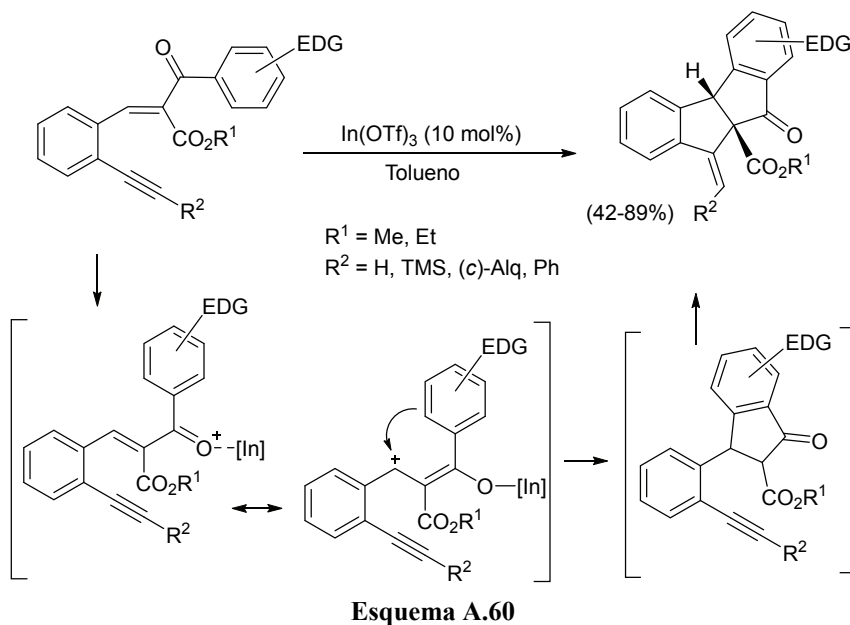
Así, el uso de  $\text{AgSbF}_6$  permite obtener de forma muy mayoritaria o exclusiva la cetona procedente de un reagrupamiento tipo pinacol sobre el carbocatión

<sup>82</sup> L. Liu, L. Wei, J. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1920–1924.

<sup>83</sup> Ver referencia 58.

intermedio **XXVIII** generado tras el ataque del acetileno sobre el grupo carbonilo activado, mientras que en presencia de  $\text{In}(\text{OTf})_3$  se obtiene de manera mayoritaria un ciclopropilaldehído mediante un mecanismo alternativo de transposición.

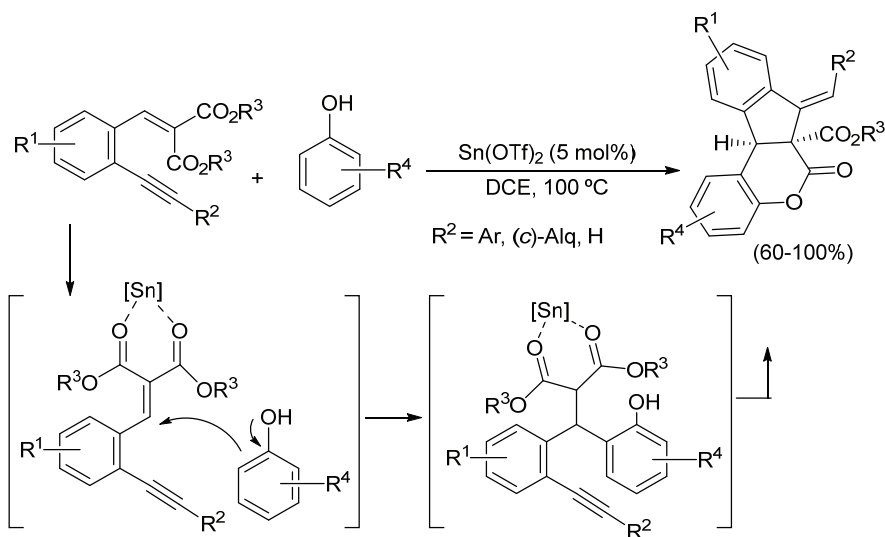
Por otro lado, sustratos donde uno de los grupos carbonilo es una arilcetona electrónicamente rica evolucionan en presencia de  $\text{In}(\text{OTf})_3$  mediante un mecanismo diferente a los anteriormente expuestos (Esquema A.60). En este caso, e independientemente de la sustitución del triple enlace, se produce una ciclación inicial tipo Nazarov que no involucra el acetileno, seguida de una reacción tipo Conia-eno para dar lugar a sistemas policíclicos que contienen un anillo de ciclopentanona fusionado a otro anillo de cinco miembros.<sup>84</sup>



Finalmente, la reacción de *o*-(alquín)estirenos con dos grupos éster como sustituyentes de la olefina, en presencia de un derivado de fenol y  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  como catalizador, conduce a un sistema heteropolicíclico mediante ataque inicial del anillo aromático a la olefina activada por coordinación del catalizador al diéster, nuevamente sin participación del acetileno en la etapa inicial (Esquema A.61).<sup>85</sup>

<sup>84</sup> L. Liu, L. Wei, Y. Lu, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11813–11817.

<sup>85</sup> J. Hyuck, J. So, W. Youn, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 559–568.



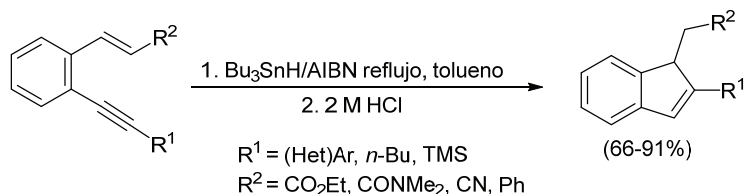
Esquema A.61

### 2.1.2. OTRAS REACCIONES

Como se acaba de mostrar, la mayoría de reacciones que emplean *o*-(alquini)estirenos como materiales de partida son transformaciones catalizadas por complejos de metales de transición. Sin embargo, estos sustratos también participan en otros procesos.

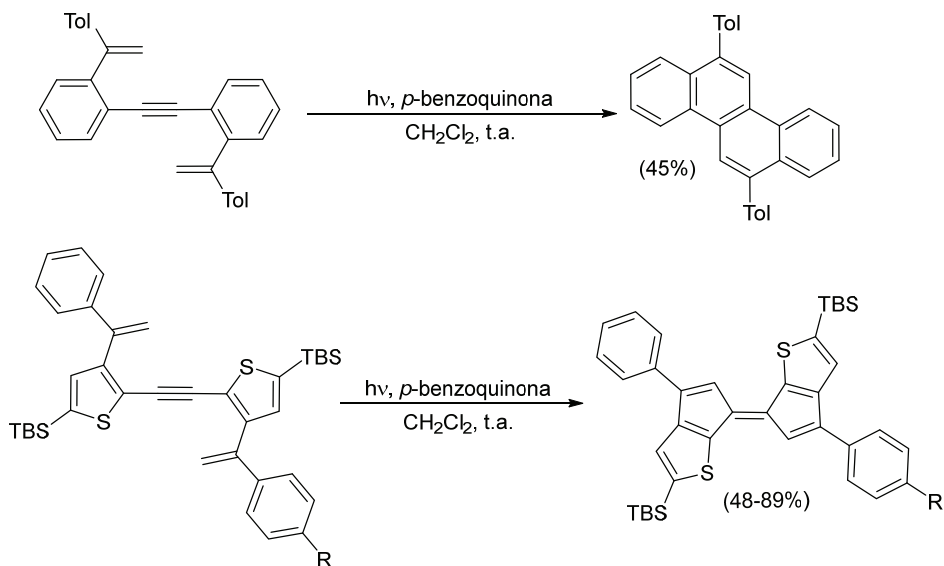
Por ejemplo, es posible llevar a cabo cicloisomerizaciones radicalarias mediadas por el radical tributilestaño.<sup>86</sup> Cabe destacar que esta reacción es totalmente selectiva: a pesar de las diferentes posiciones susceptibles del ataque radicalario inicial, se obtiene únicamente el indeno procedente de una ciclación tipo *5-endo*. Además, previamente a la hidrólisis se obtienen indenos sustituidos por Sn que pueden ser empleados en posteriores transformaciones sintéticas (Esquema A.62).

<sup>86</sup> S. Mondal, R. K. Mohamed, M. Manoharan, H. Phan, I. V. Alabugin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5650–5653.



Esquema A.62

También se han descrito cicloisomerizaciones fotoquímicas, aunque la selectividad de la ciclación depende del sustrato (Esquema A.63).<sup>87</sup>

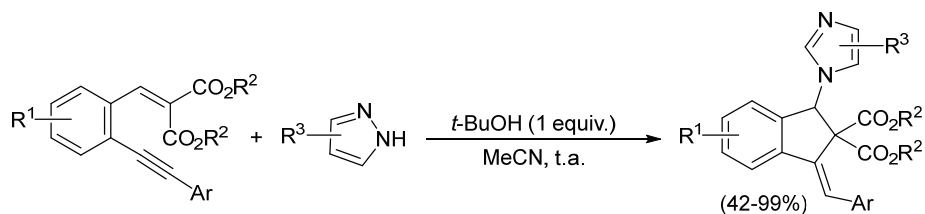


Esquema A.63

Wu y col. han llevado a cabo la síntesis de derivados de 3-metilen-1*H*-indenos por reacción de *o*-(alquinil)estirenos con nucleófilos en presencia de una base.<sup>88</sup> Así por ejemplo, el empleo de imidazol como nucleófilo conduce a los correspondientes derivados con buenos rendimientos y en condiciones suaves, aunque esta reacción está limitada al uso de *o*-(alquinil)estirenos particularmente activados por la presencia de dos grupos éster en la olefina (Esquema A.64).

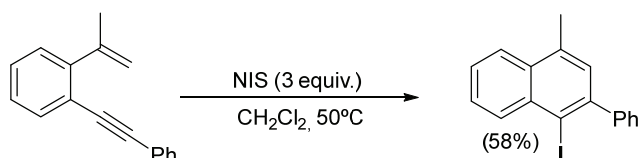
<sup>87</sup> A. Fukazawa, T. Karawawa, H. Zhang, K. Minemura, C. Camacho, J. Wang, S. Irle, S. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10519–10523.

<sup>88</sup> a) K. Gao, J. Wu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2251–2254; b) G. Qiu, Q. Ding, K. Gao, Y. Peng, J. Wu, *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 13–18; c) D. Zheng, S. Li, Y. Luo, J. Wu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6402–6405.



Esquema A.64

Por último, Kirsch ha descrito una reacción de iodociclación 6-*endo* de un *o*-(alquínil)estireno  $\alpha$ -sustituido, empleando NIS como agente de yodación (Esquema A.65).<sup>89,90</sup>



Esquema A.65

## 2.2. REACTIVIDAD DE OTROS 1,3-DIEN-5-INOS

En este apartado se comentarán distintos ejemplos de reacciones en las que participan otros 1,3-dien-5-inos en los que, que a diferencia de los *o*-(alquínil)estirenos descritos anteriormente, el doble enlace central no se encuentra formando parte de un anillo aromático.

### 2.2.1. REACCIONES DE CICLOAROMATIZACIÓN

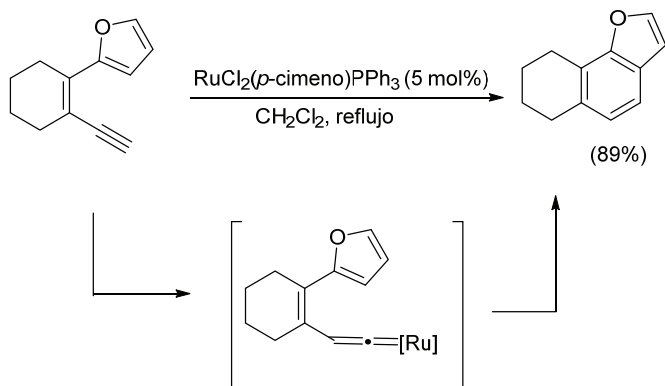
La primera reacción electrocíclica 6 $\pi$  de 1,3-dien-5-inos catalizada por un complejo de un metal de transición fue descrita por Merlic y col. en 1996 empleando un complejo de Ru, e implicaba la formación del intermedio vinilideno. A partir de sustratos con alquinos terminales y en los que la olefina, bien forma parte de sistemas heterocíclicos, o bien posee un sustituyente alquílico en el carbono externo, fue posible la síntesis de distintos compuestos aromáticos. Sin embargo, cuando la posición terminal del doble enlace presentaba grupos dadores

<sup>89</sup> B. Krone, S. F. Kirsch, K.-D. Umland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4661–4664.

<sup>90</sup> Para reacciones de iodociclación de *o*-alquínilbifenilos ver: a) T. Yao, M. A. Campo, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2677–26810; b) T. Yao, M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3511–3517.



de carga, como un sustituyente metoxilo o grupos aceptores tal como un éster, la reacción no tenía lugar o se producía con muy bajos rendimientos (Esquema A.66).<sup>91</sup>



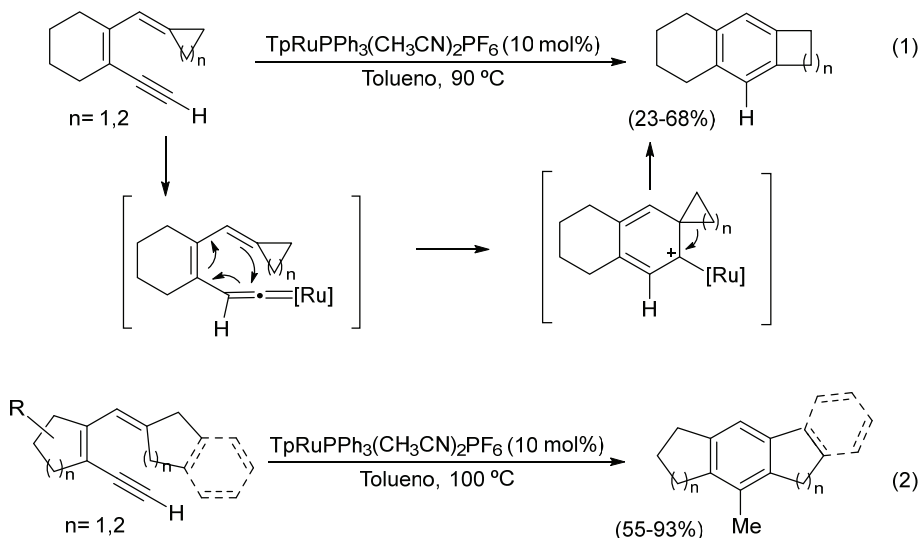
**Esquema A.66**

Liu y col. han descrito la cicloisomerización de sustratos con un alquino terminal y en los que la olefina externa presenta como sustituyentes grupos cíclicos como ciclopropilo o ciclobutilo. En este caso, la reacción está catalizada por un complejo de Ru transcurriendo también a través de la formación de una especie vinilideno, y, que además, implica una migración 1,2 de alquilo (Esquema A.67, Ec. 1). En cambio, si en las mismas condiciones se hacen reaccionar derivados en los que la olefina terminal posee sustituyentes cicloalquílicos mayores de 4 miembros, además de la migración 1,2 de alquilo se produce una migración formal 1,3 del grupo metileno (Esquema A.67, Ec. 2).<sup>92</sup>

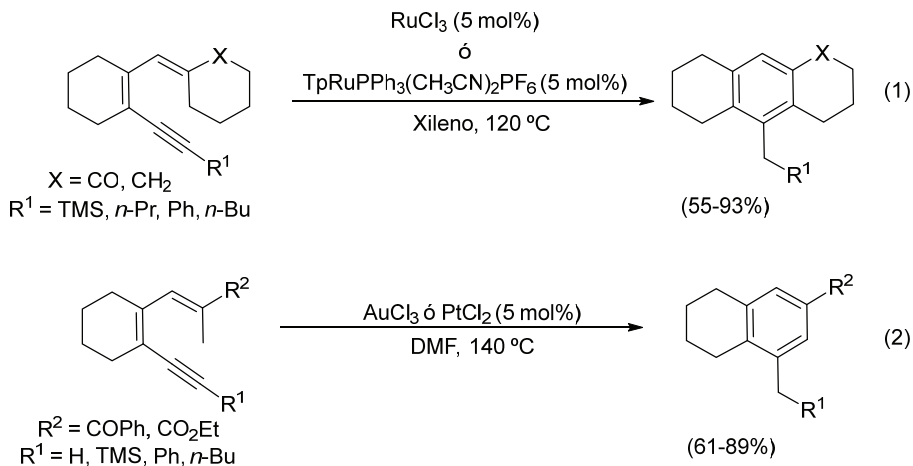
Este último proceso difiere de los anteriormente comentados en la topología de la cicloaromatización, pues mientras que en aquellos los seis átomos del anillo aromático formado se corresponden con los seis átomos del sistema dienínico de partida, ahora el nuevo enlace formado implica un carbono que no forma parte del sistema dienínico, mientras que el carbono más externo del triple enlace queda excluido del anillo aromático formado.

<sup>91</sup> C. A. Merlic, M. E. Pauly, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11319–11320.

<sup>92</sup> J-J. Lian, A. Odedra, C-J. Wu, R-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4186–4187.

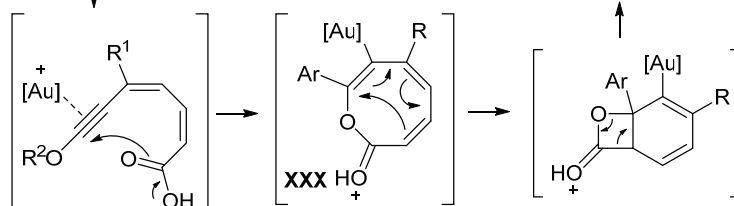
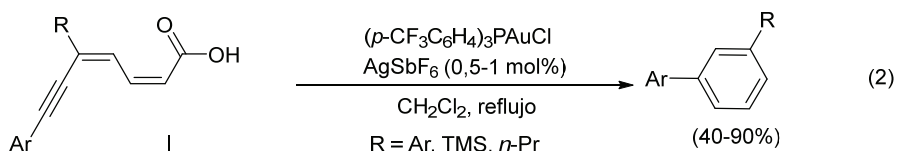
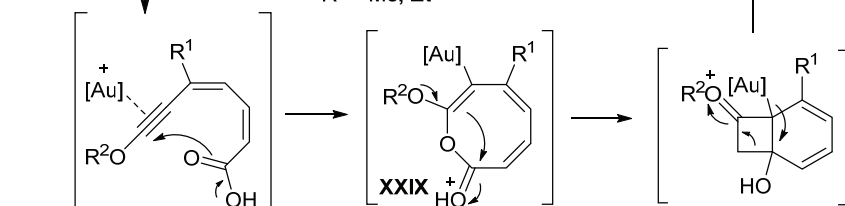
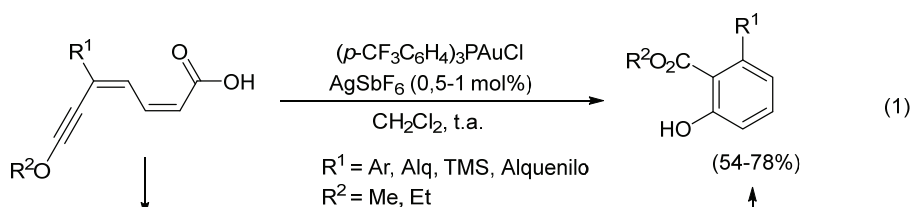


Esta reactividad también ha sido extendida a sustratos con alquinos internos (Esquema A.68, Ec. 1). Los mejores resultados se obtuvieron con grupos carbonilo en el alqueno y TMS en el alquino. Además, también se evaluaron otros sustratos análogos en los que la olefina no poseía grupos cíclicos, empleando en este caso catalizadores de Pt y de Au, generándose también derivados policíclicos (Esquema A.68, Ec. 2).<sup>93</sup> En ambos casos, el proceso implica una migración [1,7] de hidruro.



<sup>93</sup> J-J. Lian, C-C. Lin, H-K. Chang, P-C. Chen, R-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9661–9667.

Recientemente, Aguilar y col. han descrito la síntesis de derivados del ácido salicílico catalizada por complejos de Au(I) a partir de 1,3-dien-5-inos que poseen un grupo ácido en la olefina externa y un sustituyente alcoxilado en el triple enlace. La reacción se iniciaría por ataque del grupo carboxílico al carbono más electrofílico del triple enlace activado generando el intermedio **XXIX** que evolucionaría hasta un biciclo y, cuya apertura y rearomatización daría lugar al producto final (Esquema A.69, Ec. 1). Sin embargo, si en el sustrato hay un grupo aromático en lugar de un alcoxilo, en el intermedio **XXX** se produce una reacción electrocíclica y posterior aromatización para formar un terfenilo (Esquema A.69, Ec.2).<sup>94</sup>

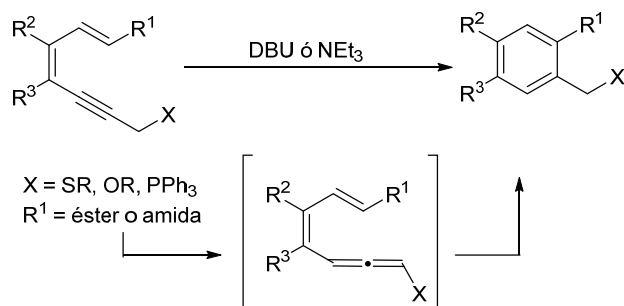


Esquema A.69

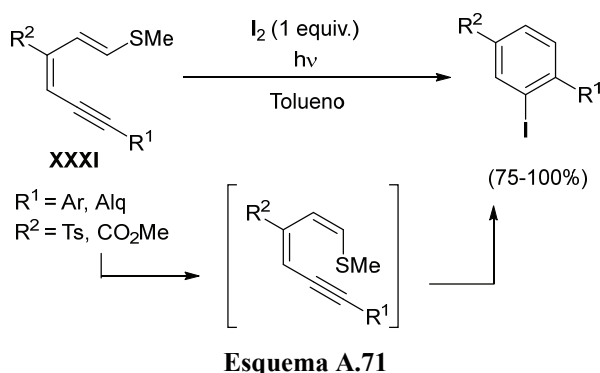
<sup>94</sup> P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5534–5537.

Para finalizar este apartado, se han considerado otros procesos de cicloaromatización de 1,3-dien-5-inos que no están catalizados por un metal.

Un ejemplo son las reacciones de electrociclación de 1,3-dien-5-inos que poseen grupos aceptores de carga como sustituyentes del carbono externo de la olefina y sustituyentes dadores de carga en posición propargílica. Estos sustratos dan lugar a compuestos aromáticos cuando se hacen reaccionar en presencia de una base (Esquema A.70).<sup>95</sup>



Por otra parte, los dieninos **XXXI** reaccionan en presencia de I<sub>2</sub> generando derivados de yodobenceno. La radiación UV aplicada en esta transformación produce la isomerización *cis-trans* del doble enlace terminal, acelerando el proceso (Esquema A.71).<sup>96</sup>



<sup>95</sup> a) H. Zhou, Y. Xing, J. Yao, J. Chen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3674–3677; b) H. Zhou, Y. Xing, J. Yao, Y. Lu, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4582–4590; c) G. Zhao, Q. Zhang, H. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3492–3496.

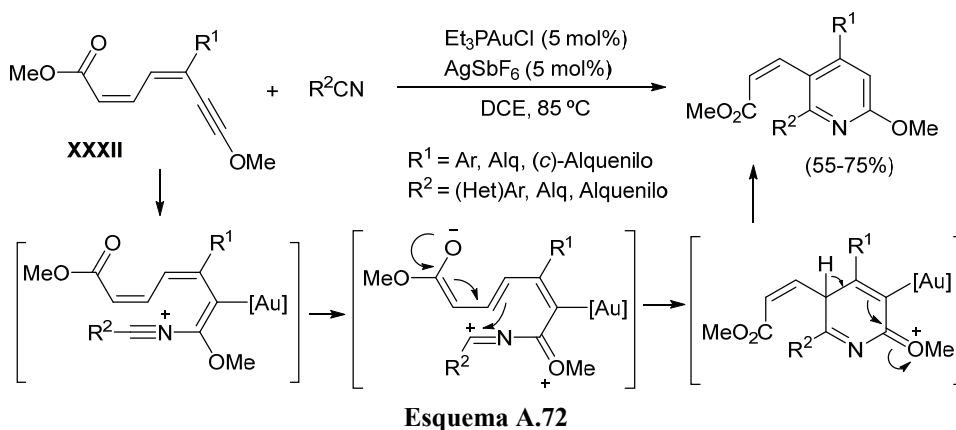
<sup>96</sup> S. Matsumoto, K. Takabase, K. Ogura, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1726–1731.

Por último, aunque menos relacionado con el trabajo de esta memoria, también sería destacable la cicloaromatización de sustratos en los que el doble enlace externo del dienino forma parte de un sistema aromático.<sup>97</sup>

## 2.2.2. OTRAS REACCIONES

### A. Reacciones catalizadas por complejos de oro

Otro tipo de reactividad se puede observar con los 1,3-dien-5-inos **XXXII**, análogos a los descritos en el Esquema A.69, que dan lugar a piridinas por reacción con nitrilos catalizada por un complejo de oro (I). El proceso implica formalmente una ciclación intermolecular hetero-dehidro-Diels-Alder, y comienza con el ataque nucleofílico del nitrilo al triple enlace activado (Esquema A.72).<sup>98</sup>

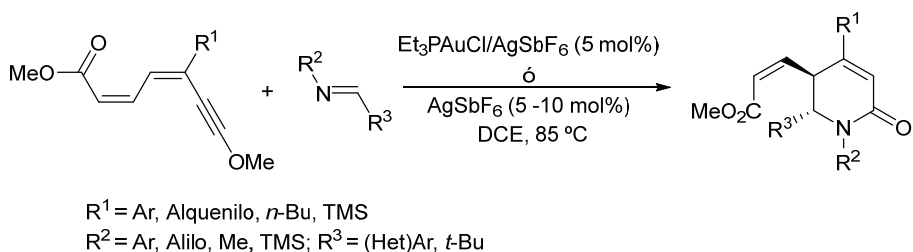


Del mismo modo, también se pudieron sintetizar de forma diastereo- y regioselectiva dihidropiridin-2-onas partiendo de los mismos 1,3-dien-5-inos pero utilizando iminas en lugar de nitrilos. El proceso puede estar catalizado tanto por  $\text{Et}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$  como sólo por  $\text{AgSbF}_6$  (Esquema A.73).<sup>99</sup>

<sup>97</sup> Algunos ejemplos seleccionados, empleando complejos metálicos: a) D. Kang, J. Kim, S. Oh, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5636–5639; b) H.-C. Shen, J. M. Tang, H.-K. Chang, C.-W. Yang, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10113–10116. Catalizadas por base: J. Xu, Y. Wang, D. J. Burton, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2555–2558.

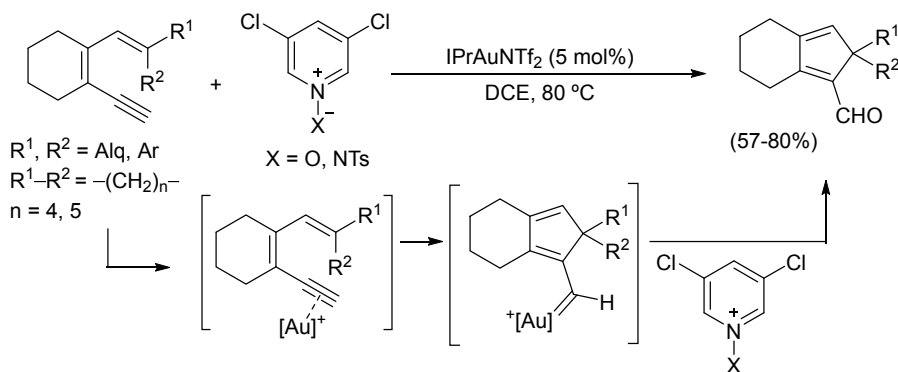
<sup>98</sup> J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764–2765.

<sup>99</sup> J. M. Fernández-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5172–5175.



Esquema A.73

Por otro lado, recientemente Liu y col. han descrito la síntesis de ciclopentadienilaldehídos empleando un complejo de oro como catalizador y *N*-óxido de 3,5-dicloropiridina como oxidante. El mecanismo propuesto para este proceso implica una ciclación 5-*exo* y una posterior oxidación del intermedio carbenoide formado por ataque nucleofílico del *N*-óxido (Esquema A.74).<sup>100</sup>



Esquema A.74

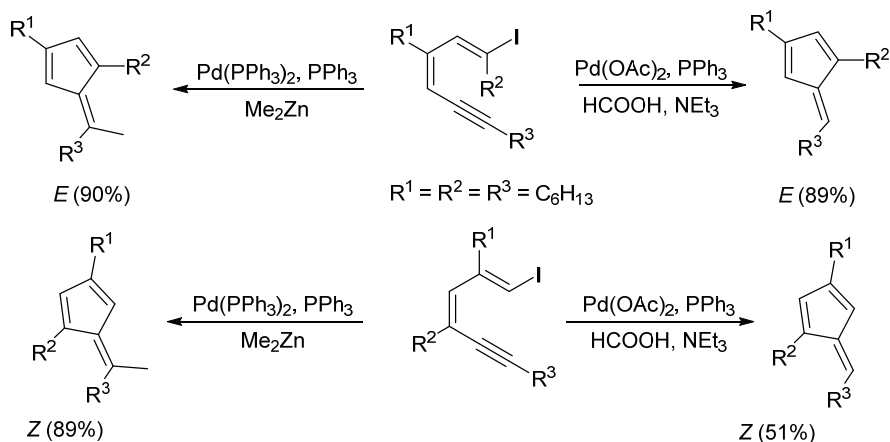
## B. Reacciones catalizadas por otros complejos metálicos

Al igual que ocurría con la cicloisomerización de *o*-(alquini)estirenos catalizada por complejos de paladio que daba lugar a derivados de benzofulvenos,<sup>101</sup> la utilización de dieninos análogos condujo a la síntesis de fulvenos, pudiéndose obtener isómeros geométricos *Z* o *E* puros dependiendo de la sustitución en los reactivos de partida. Además, la utilización de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  permite acceder a fulvenos que presentan una olefina tetrasustituída (Esquema A.75).<sup>102</sup>

<sup>100</sup> H.-H. Hung, Y.-C. Liao, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7970–7976.

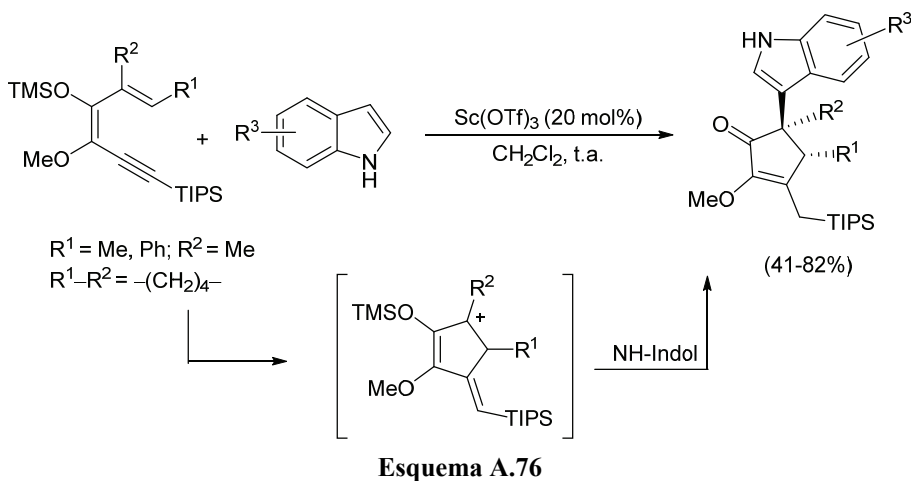
<sup>101</sup> Ver referencia 67.

<sup>102</sup> M. Uemura, Y. Takayama, F. Sato, *Org. Lett.* **2004**, 6, 5001–5004.



Esquema A.75

Por otro lado, empleando dieninos altamente funcionalizados en presencia de distintos indoles como nucleófilos y utilizando  $Sc(OTf)_3$ , se puede acceder a ciclopentenonas que poseen un carbono cuaternario, mediante una ciclación de tipo Nazarov (Esquema A.76).<sup>103</sup>



<sup>103</sup> A. K. Basak, M. A. Tius, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4073–4076.





# III. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

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

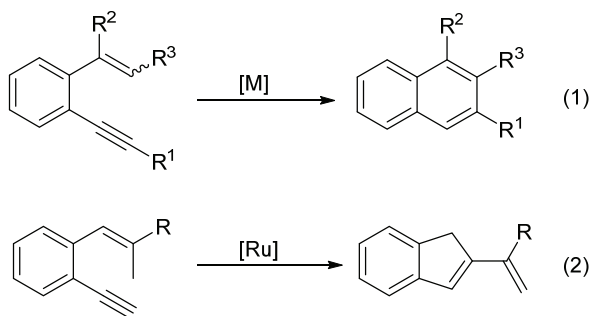


# 1. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN Y ALCOXICICLACIÓN DE *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

## 1.1. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN Y ALCOXICICLACIÓN DE *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS $\beta$ -ALQUIL, $\beta$ -ARIL, $\beta,\beta$ -DIALQUIL Y $\beta$ -ALQUIL- $\beta$ -ARIL SUSTITUIDOS CATALIZADAS POR Au(I)

### 1.1.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha comentado en los Antecedentes, tanto Shibata y col. como Alami, describieron la síntesis de naftalenos en presencia de complejos de oro(I), mediante una ciclación 6-*endo* de *o*-(alquínil)estirenos que presentan un sustituyente en el carbono  $\alpha$  de la olefina (Esquema 1.1, Ec. 1).<sup>104</sup> Sustratos similares se habían empleado en reacciones de ciclación catalizadas por diversos metales, dando lugar también a derivados naftalenos.<sup>105</sup>



**Esquema 1.1**

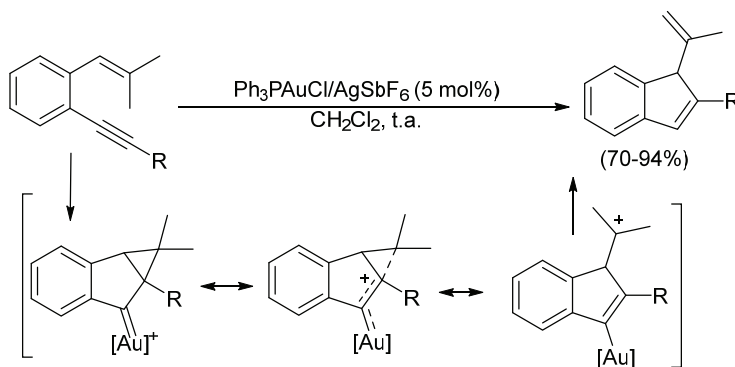
En cambio, también se ha descrito que cuando los *o*-(alquínil)estirenos presentaban dos sustituyentes en la posición externa de la olefina y un alquino terminal, se formaban 2-alquénil-1*H*-indenos a través de una ciclación 5-*endo*

<sup>104</sup> a) Ver referencias 51 y 54.

<sup>105</sup> Catálisis con complejos de W: ver referencia 46; Complejos de Ru: ver referencia 47 y Complejos de Rh: ver referencia 48.

catalizada por complejos de rutenio (Esquema 1.1, Ec. 2).<sup>106</sup> Sin embargo, las reacciones de cicloisomerización de *o*-(alquínil)estirenos en los que la olefina se encuentra disustituida en la posición terminal y que presentan alquinos internos no fueron estudiadas hasta 2010, cuando nuestro grupo de investigación describió la síntesis de indenos a partir de *o*-(alquínil)estirenos con dos metilos en el carbono  $\beta$  del doble enlace.<sup>107</sup>

Empleando una cantidad catalítica del sistema formado por  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  y  $\text{AgSbF}_6$  se pudieron obtener derivados indénicos a través de una ciclación *5-endo*, en condiciones suaves y cortos periodos de tiempo (Esquema 1.2). El intermedio de la reacción podría ser representado como una especie ciclopropilcarbeno o como un carbocatión, deslocalizando la carga positiva a lo largo de distintas posiciones de la molécula.<sup>108</sup> La selectividad de la ciclación *5-endo* podría explicarse por la estabilidad del intermedio carbocatiónico generado.



Esquema 1.2

El proceso es compatible con distintos grupos funcionales obteniéndose, en general, buenos rendimientos. Además, se comprobó que esta transformación no tenía lugar con otros complejos metálicos tales como  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{AuCl}_3$  o  $\text{AuCl}$ .

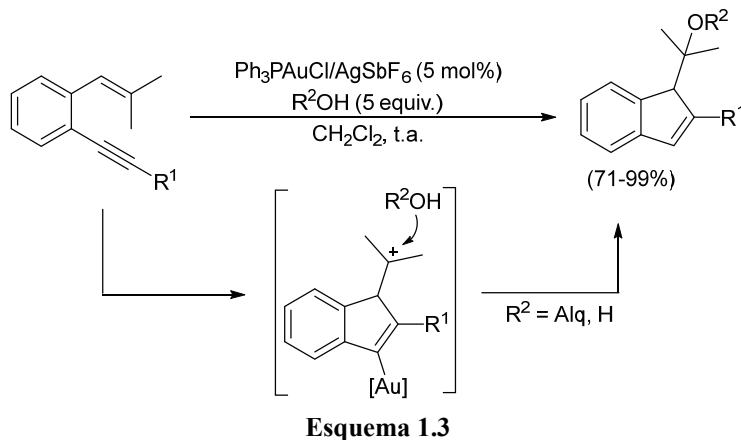
De igual forma, cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de distintos alcoholes o  $\text{H}_2\text{O}$ , se generaron indenos alcoxi- o hidroxi-funcionalizados con rendimientos excelentes (Esquema 1.3). La selectividad del proceso es total ya que,

<sup>106</sup> Ver referencia 47b

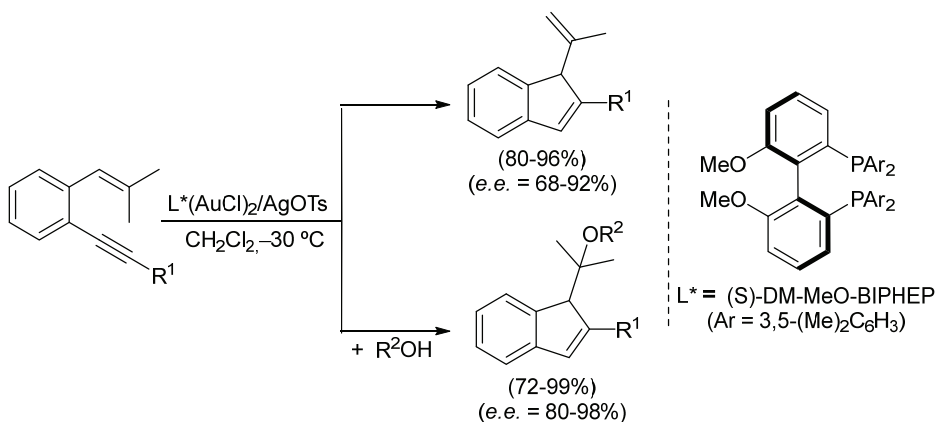
<sup>107</sup> A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Rodríguez, R. Sanz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633–4637.

<sup>108</sup> A. Stephen, K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754–6756.

en ningún caso, se formaron derivados de naftalenos procedentes de la ciclación 6-*endo*, tal como había sido descrito con anterioridad.



La versión asimétrica del proceso condujo a excelentes resultados, lo que permitió acceder a indenos con altos excesos enantioméricos. En este caso, se empleó una mezcla del complejo de oro(I) (*S*)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub>, que presentaba un ligando quiral, y la sal de plata AgOTs, para generar *in situ* la especie catiónica activa (Esquema 1.4).

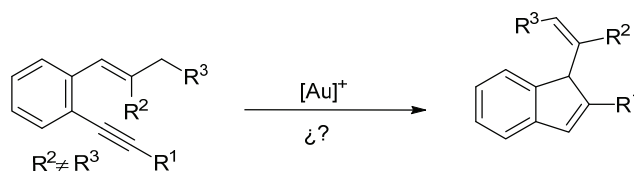


Teniendo en cuenta la novedad de esta transformación, al igual que el interés sintético que presentan los indenos, ya que pueden formar parte de moléculas con un amplio rango de actividad biológica, de moléculas que presentan interés en ciencia de materiales, o como precursores de ligandos en catálisis metálicas, se

planteó llevar a cabo el estudio de la reactividad de distintos *o*-(alquínil)estirenos variando la naturaleza de los sustituyentes en varias posiciones de la molécula.

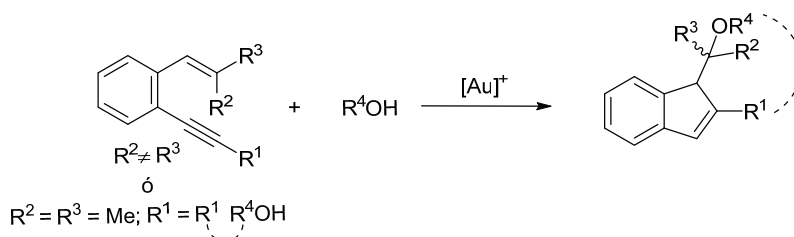
### 1.1.2. OBJETIVO

Considerando los resultados previos de nuestro grupo en las reacciones de cicloisomerización y alcoxiciclación de *o*-(alquínil)estirenos que presentan dos metilos en la posición terminal de la olefina, los cuales dan lugar a derivados de indenos, inicialmente se planteó estudiar el comportamiento de *o*-(alquínil)estirenos que poseen dos sustituyentes diferentes en la posición terminal del alqueno para comprobar el alcance del proceso respecto a la sustitución de la olefina (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

Por otro lado, también nos propusimos como objetivo estudiar la disatereoselectividad del proceso de alcoxiciclación intermolecular de diferentes *o*-(alquínil)estirenos ( $R^2 \neq R^3$ ) ya que, durante la transformación, se crean dos nuevos centros estereogénicos en la molécula. De forma análoga, planteamos evaluar el alcance de esta alcoxiciclación en su versión intramolecular (Esquema 1.6).



Esquema 1.6

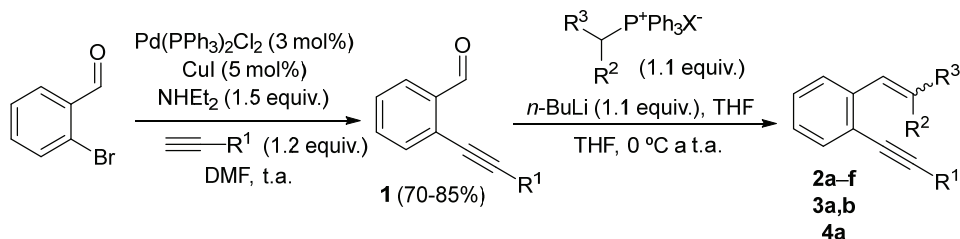
### 1.1.3. PREPARACIÓN DE SUSTRATOS DE PARTIDA

#### A. Preparación de los *o*-(alquínil)estirenos 2a-f, 3a,b y 4a

Los derivados de *o*-(alquínil)benzaldehído **1** se prepararon a partir del 2-bromobenzaldehído y el correspondiente alquino terminal en presencia de

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CuI}$  y  $\text{NHEt}_2$ , mediante una reacción de Sonogashira.<sup>109</sup> Las reacciones de estos aldehídos con varios iluros de fósforo, generados por reacción de las correspondientes sales de fosfonio con *n*-BuLi,<sup>110</sup> dieron lugar a los *o*-(alquínil)estirenos **2a–f**, **3a,b** y **4a** (Tabla 1.1).

**Tabla 1.1.** Síntesis de los *o*-(alquínil)estirenos **2a–f**, **3a,b** y **4a**<sup>[a]</sup>



Ent.	Producto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Relación <i>E/Z</i> <sup>[b]</sup>	Rto. (%)
1	<b>2a</b>	Ph	Ph	Me	2:1	75
2	<b>2b</b>	3-Th	Ph	Me	1.7:1	99
3	<b>2c</b>	Ph	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ( <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )–	Me	1.7:1	78
4	<b>2d</b>	Ph	Ph	Et	1:0	48
5	<b>2e</b>	Ph	Me	Et	1:1.5	42
6	<b>2f</b>	TMS	Me	Me	–	61
7	<b>3a</b>	Ph	Me	H	1.2:1	90
8	<b>3b</b>	Ph	Ph	H	1:1	80
9	<b>4a</b>	2-(CH <sub>2</sub> OH)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	–	46

<sup>[a]</sup>Rendimiento de **2–4** referido al último paso de reacción. <sup>[b]</sup>Relación de isómeros *E/Z* determinado por <sup>1</sup>H-RMN. 3-Th = 3-tienilo.

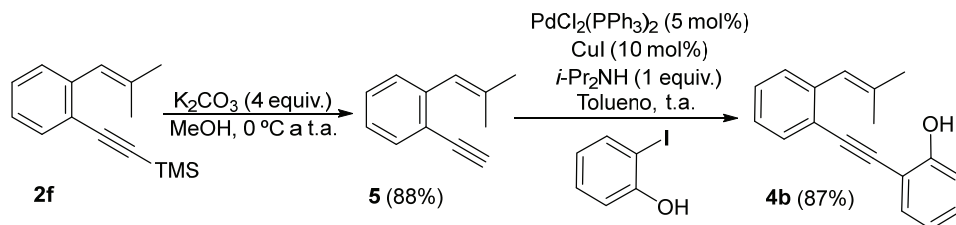
Los sustratos **2** presentan dos restos distintos en la posición terminal de la olefina y, como sustituyentes del triple enlace, grupos aromáticos o heteroaromáticos (entradas 1–5). También se preparó un *o*-(alquínil)estireno que posee un grupo TMS en el triple enlace (entrada 6). En cambio, en los compuestos **3** la olefina se encuentra monosustituída (entradas 7 y 8). Por último, también se ha sintetizado **4a** que posee un grupo aromático funcionalizado unido al triple enlace (entrada 9).

<sup>109</sup> a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; b) S. Yamaguchi, H. Tanaka, R. Yamada, S. Kawauchi, T. Takahashi, *Synlett*, **2012**, *23*, 1327–1330.

<sup>110</sup> F. A. Crey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, 4<sup>th</sup> Edition, 2001, Ed: Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, Cap. 2, pp. 111–120.

### B. Preparación del *o*-(alquini)estireno **4b**

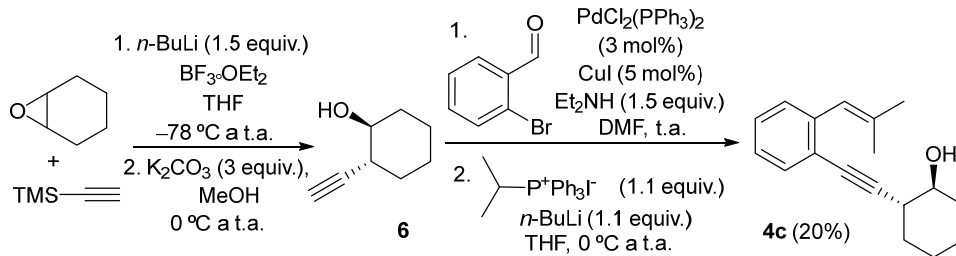
El tratamiento de **2f** con  $K_2CO_3$  en MeOH permitió obtener el *o*-(etinil)estireno **5**.<sup>111</sup> Por su parte, fue posible sintetizar el fenol **4b** mediante una reacción de Sonogashira entre el alquino terminal **5** y 2-yodofenol (Esquema 1.7).<sup>112</sup>



Esquema 1.7

### C. Preparación del *o*-(alquini)estireno **4c**

El etinilciclohexanol **6** se preparó por tratamiento de trimetilsililacetileno con *n*-BuLi y posterior adición del 1,2-epoxiciclohexano. A continuación, la desprotección del grupo TMS tuvo lugar por reacción con  $K_2CO_3$  en MeOH.<sup>113</sup> A partir del compuesto **6**, utilizando el método descrito en el apartado *A*, se accedió al *o*-(alquini)estireno **4c**, aunque con bajo rendimiento (Esquema 1.8).



Esquema 1.8

### D. Preparación del *o*-(alquini)estireno **4d**

Por tratamiento del compuesto **5** con *n*-BuLi y paraformaldehído en THF, se obtuvo **4d** que posee un alcohol propargílico en su estructura (Esquema 1.9).<sup>114</sup>

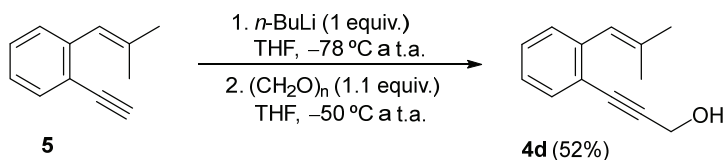
<sup>111</sup> Y. P. Xu, R. H. Hu, M. Z. Cai, *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 783–787.

<sup>112</sup> T. B. Grimaldi, D. F. Back, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11017–11031.

<sup>113</sup> J. Fu, H. Shan, Z. Wang, L. Chang, W. Shao, Z. Yang, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4198–4202.

<sup>114</sup> J.-J. Lian, P.-C. Chen, Y.-P. Lin, H.-C. Ting, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372–11373.

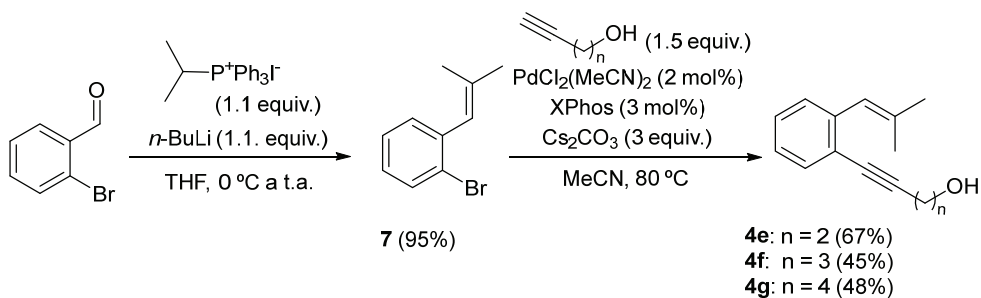




Esquema 1.9

### E. Preparación de los *o*-(alquinil)estirenos 4e–g

El 2-bromoestireno **7** se preparó con muy buen rendimiento por tratamiento de 2-bromobenzaldehído con el iluro generado a partir de yoduro de isopropiltrifenilfosfonio y *n*-Buli en THF. Su reacción de Sonogashira con diferentes alquinoles, bajo las condiciones descritas por Buchwald consistentes en la utilización de Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/XPhos,<sup>115</sup> como sistema catalítico, y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, dio lugar a los *o*-(alquinil)estirenos **4e–g**, los cuales poseen cadenas alquílicas de distinto tamaño hidroxi-funcionalizadas como sustituyentes del triple enlace (Esquema 1.10).



Esquema 1.10

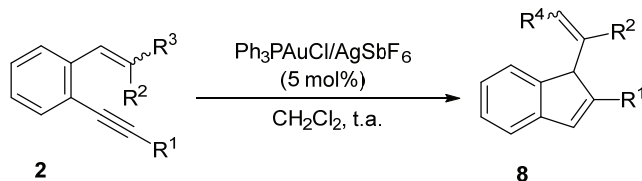
### 1.1.4. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE LOS *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS 2 Y 3. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS INDÉNICOS 8

Una vez preparados los *o*-(alquinil)estirenos **2**, que poseen dos sustituyentes distintos en la posición terminal de la olefina, se pasó a estudiar su reactividad en presencia del complejo catiónico de oro(I) generado a partir de Ph<sub>3</sub>PAuCl y AgSbF<sub>6</sub>. Este sistema catalítico era el mismo que se había empleado en nuestro

<sup>115</sup> D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5993–5996.

grupo para la síntesis de indenos a partir de *o*-(alquínil)estirenos  $\beta,\beta$ -dimetilsustituídos (Tabla 1.2).

**Tabla 1.2.** Cicloisomerización de los *o*-(alquínil)estirenos **2**. Síntesis de los indenos **8**<sup>[a]</sup>

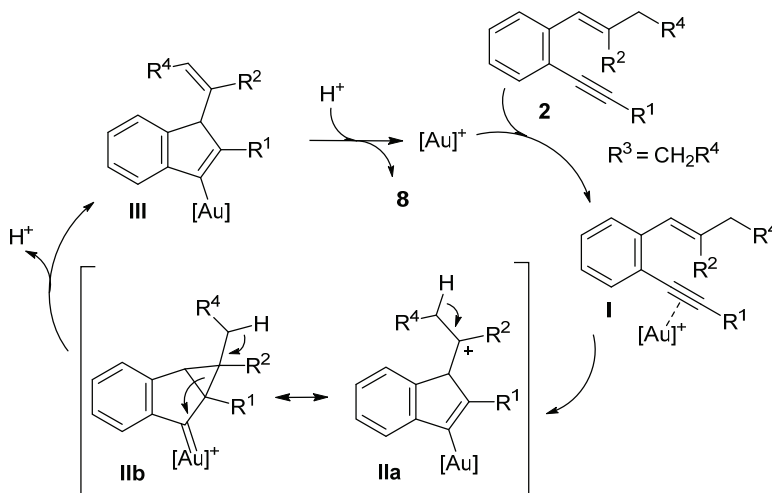


Ent.	<b>2</b>	Relación <i>E/Z</i> <sup>[b]</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<b>8</b>	R <sup>4</sup>	Relación <i>E/Z</i> <sup>[b]</sup>	Rto. (%) <sup>[c]</sup>
1	<b>2a</b>	2:1	Ph	Ph	Me	<b>8a</b>	H	–	81
2	<b>2b</b>	1.7:1	3-Th	Ph	Me	<b>8b</b>	H	–	61
3	<b>2c</b>	1.7:1	Ph	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ( <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )–		<b>8c</b>	– <sup>[d]</sup>	–	83
4	<b>2d</b>	1:0	Ph	Ph	Et	<b>8d</b>	Me	1:1	82
5	<b>2e</b>	1:1.5	Ph	Me	Et	<b>8e</b>	Me	4:1	76

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **2** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), t.a. <sup>[b]</sup>Relación de isómeros *E/Z* determinado por <sup>1</sup>H-RMN. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[d]</sup>R<sup>4</sup>–R<sup>2</sup> = –(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(*o*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)–

La reacción de los *o*-(alquínil)estirenos **2** dio lugar a los derivados de indeno **8** con buenos rendimientos. La reacción resultó compatible con sustratos que presentan grupos aromáticos y heteroaromáticos como sustituyentes del triple enlace. Considerando la olefina del sustrato de partida, se emplearon *o*-(alquínil)estirenos que poseen un grupo alifático y otro aromático como sustituyentes (entradas 1–4). Cabe destacar la reacción del sustrato **2e** que presenta un resto metilo y otro etilo como sustituyentes de la posición terminal de la olefina (R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>) y, por tanto, dos grupos que, *a priori*, podrían sufrir la eliminación. En este caso se obtuvo selectivamente **8e**, procedente de la eliminación de un protón del resto etilo generando una olefina interna, sin observarse el indeno que presentaría una olefina terminal por la eliminación de un protón del grupo metilo (entrada 5).

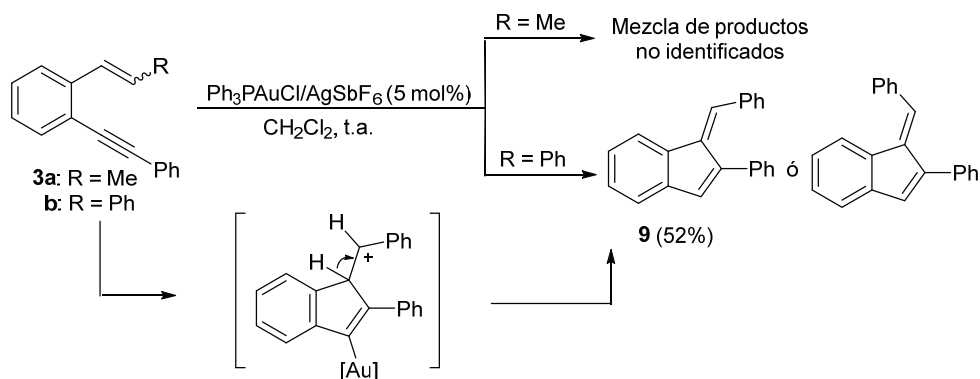
El mecanismo de reacción que explicaría la formación de los productos **8** viene representado en el Esquema 1.11.



Esquema 1.11

La reacción se iniciaría por coordinación del complejo catiónico de oro al triple enlace del sustrato de partida **2** para dar el intermedio **I**. La adición intramolecular de la olefina al triple enlace activado conduciría al intermedio **II**. Este intermedio vendría representado por las formas resonantes **IIa**, como un intermedio carbocático, y **IIb**, como una especie ciclopropilcarbeno de oro. La formación del intermedio vinil-oro **III** podría ser explicada a partir de la evolución de **IIa** por eliminación de un protón, o desde **IIb** como la eliminación de un protón y apertura del anillo ciclopropano. El compuesto **III** conduciría a los indenos **8** tras un proceso de protodesmetalación.

A continuación decidimos estudiar el comportamiento de los *o*-(alquinil)estirenos **3**, los cuales poseen un solo sustituyente en el carbono  $\beta$  de la olefina, bajo las condiciones de reacción empleadas para los sustratos **2** (Esquema 1.12). Cuando se empleó el *o*-(alquinil)estireno **3a** que posee un sustituyente metilo en la posición terminal de la olefina se formó una mezcla de productos que no pudieron ser identificados. En cambio, cuando el sustituyente del doble enlace fue un grupo fenilo se obtuvo el producto **9** que posee estructura de benzofulveno con un rendimiento del 52%, el cual se obtuvo como un único isómero geométrico pero del que no pudo ser determinada la estereoquímica.



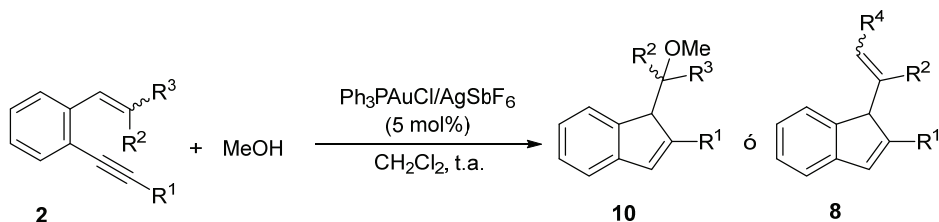
Esquema 1.12

Este compuesto procede de la eliminación del protón bencílico del intermedio generado tras la ciclación al no existir otros protones que puedan sufrir eliminación. Estos resultados parecen indicar que un resto metilo no es suficiente para la estabilización del carbocatión intermedio, dando lugar a mezclas de productos, mientras que un grupo fenilo produciría una mayor estabilización del intermedio y la reacción evoluciona de manera más controlada generando el compuesto **9**.

### 1.1.5. REACCIONES DE ALCOXICICLACIÓN DE LOS *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS 2-4. SÍNTESIS DE LOS INDENOS ALCOXI-FUNCIONALIZADOS 10-12

Considerando los resultados anteriores, en los que los *o*-(alquínil)estirenos **2** que poseen dos sustituyentes diferentes en la posición terminal de la olefina dan lugar a los derivados indénicos **8**, decidimos estudiar su comportamiento en presencia de un nucleófilo externo tal como metanol y del mismo sistema catalítico de oro (Tabla 1.3).

Teniendo en cuenta los sustituyentes de la posición terminal de la olefina, la reacción es selectiva tanto cuando uno de los grupos es alifático y el otro aromático (entradas 1-4), como cuando ambos sustituyentes son alifáticos (entrada 6), generándose los indenos metoxi-funcionalizados **10** con buenos rendimientos.

**Tabla 1.3.** Metoxiciclación de los *o*-(alquinil)estirenos **2**. Síntesis de los indenos funcionalizados **10**<sup>[a]</sup>

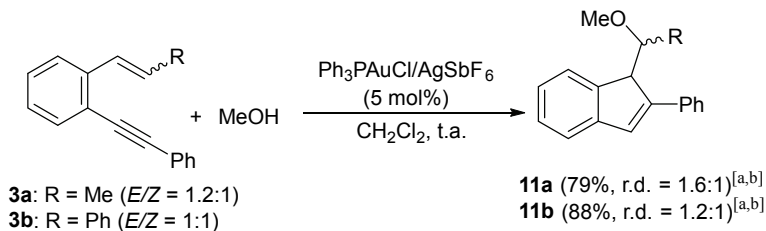
Ent.	<b>2</b>	Relación <i>E/Z</i> <sup>[b]</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Producto	r.d. <sup>[b]</sup>	Rto. (%) <sup>[c]</sup>
1	<b>2a</b>	1.7:1	Ph	Ph	Me	<b>10a</b>	1.7:1	97
2	<b>2a</b>	1:0	Ph	Ph	Me	<b>10a</b>	3:1	88
3	<b>2b</b>	1.7:1	3-Th	Ph	Me	<b>10b</b>	1.5:1	67
4	<b>2b</b>	6:1	3-Th	Ph	Me	<b>10b</b>	3:1	75
5	<b>2c</b>	1.7:1	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ( <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )-		<b>8c</b>	–	78
6	<b>2e</b>	1.5:1	Ph	Me	Et	<b>10e</b>	1.5:1	55

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **2** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), MeOH (2.5 mmol), t.a. <sup>[b]</sup>Relación de isómeros determinado por <sup>1</sup>H-RMN. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. 3-Th = 3-Tienilo.

En cambio, cabe destacar que cuando el doble enlace posee como sustituyente un grupo tetrahidronaftaleno se obtuvo únicamente el compuesto **8c**, procedente de la misma reacción de eliminación que tenía lugar en ausencia de metanol (entrada 5). La formación de **8c** en lugar de **10c** podría ser debida al impedimento estérico del grupo tetrahidronaftaleno, que podría dificultar el ataque del MeOH. Por lo que respecta a la estereoselectividad de la metoxiciclación, tanto el ensayo realizado con el isómero *E* puro del sustrato **2a**, como con el llevado a cabo con una mezcla enriquecida de isómeros *E/Z* (6:1) del sustrato **2b**, condujeron a los indenos **10a** y **10b** como mezclas de diastereoisómeros (3:1) (entradas 2 y 4). Estos resultados parecen indicar que la metoxiciclación no es diastereoespecífica, es decir, la estereoquímica de la olefina de partida no determina la diastereoselectividad en el producto final.

En este punto, se decidió también estudiar el efecto de la adición de MeOH al medio de reacción para los *o*-(alquinil)estirenos β-monosustituidos **3**, los cuales poseen un único sustituyente en el carbono externo de la olefina. Sorprendentemente, mientras que en ausencia de nucleófilo, el sustrato **3a** daba lugar a una mezcla de productos no identificados y **3b** generaba el correspondiente

benzofulveno **9**, sus reacciones en presencia de metanol condujeron a los indenos metoxi-funcionalizados **11** con buenos rendimientos (Esquema 1.13).

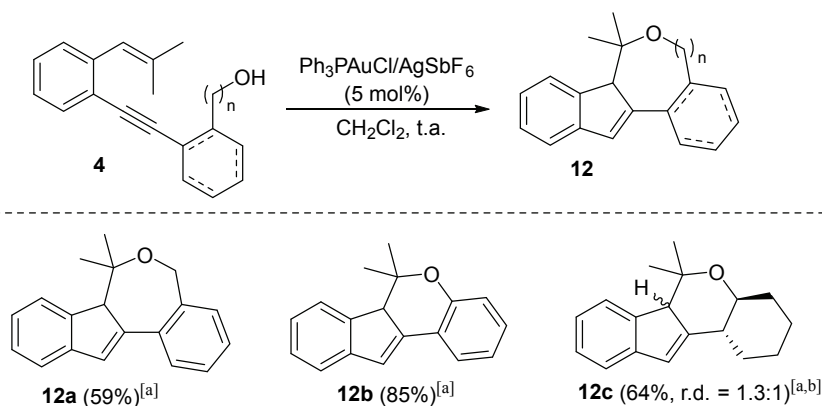


Condiciones de reacción: **3** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), MeOH (2.5 mmol), t.a. <sup>[a]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[b]</sup>Relación de diastereoisómeros determinada por <sup>1</sup>H-RMN.

### Esquema 1.13

En estos casos el metanol es capaz de capturar el correspondiente carbocatión **II** (Ver Esquema 1.11), generando los compuestos **11a** y **11b** como mezclas de diastereoisómeros.

Considerando los resultados obtenidos para la metoxiciclación de los sustratos **2** y **3**, nos pareció interesante ensayar la alcoxiciclación de *o*-(alquínil)estirenos en su versión intramolecular. Para ello, se sintetizaron los sustratos **4** que poseen un grupo hidroxilo en su estructura. De modo análogo a lo descrito hasta el momento, las reacciones se realizaron empleando Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> como sistema catalítico y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (Esquema 1.14 y Tabla 1.4).



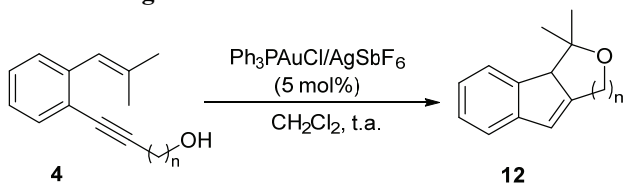
Condiciones de reacción: **4** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), t.a. <sup>[a]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[b]</sup>Relación diastereomérica por <sup>1</sup>H-RMN.

### Esquema 1.14

Empleando los *o*-(alquínil)estirenos **4a–c**, que presentan dos restos metilo en la olefina y un sustituyente sobre el triple enlace que posee un grupo hidroxilo unido a ciclos de distinta naturaleza, se generaron los compuestos policíclicos **12a–c** con buenos rendimientos (Esquema 1.14). La reacción tuvo lugar tanto para alcoholes bencílicos (**4a**) y fenoles (**4b**), como para sustratos que poseen el grupo hidroxilo unido a un resto cicloalquílico. En este último caso, el compuesto **12c** se obtuvo como mezcla de diastereoisómeros 1.3:1.

Además, también fue posible la utilización de sustratos con un grupo hidroxilo unido a cadenas alquílicas lineales de distinto tamaño, lo que permitió la síntesis de los productos **12d–g** (Tabla 1.4). El proceso da lugar a compuestos tricíclicos con anillos fusionados de 5, 6 y 7 miembros con buenos rendimientos (entradas 1–3). Aunque con rendimiento moderado, también fue posible la obtención de un anillo fusionado de 8 eslabones (entrada 4).

**Tabla 1.4.** Alcoxiciclación de los *o*-(alquínil)estirenos **4d–g**. Síntesis de los compuestos policíclicos **12d–g**<sup>[a]</sup>

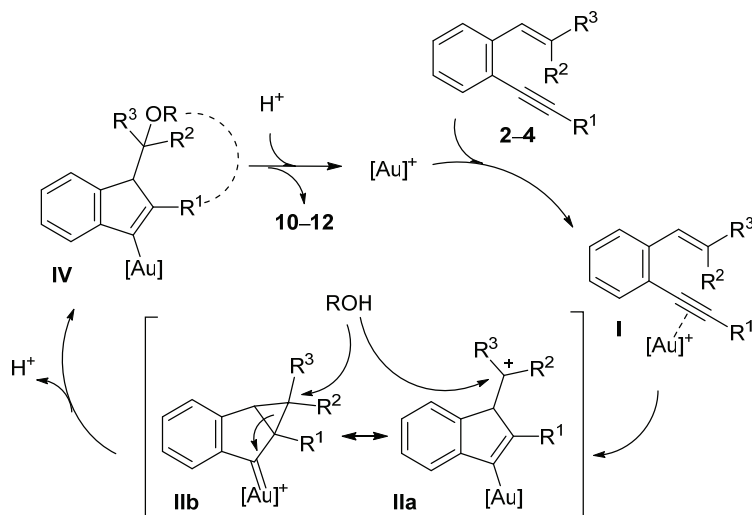


Entrada	<b>4</b>	n	<b>12</b>	Rendimiento. (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>4d</b>	1	<b>12d</b>	64
2	<b>4e</b>	2	<b>12e</b>	84
3	<b>4f</b>	3	<b>12f</b>	65
4	<b>4g</b>	4	<b>12g</b>	41

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **4** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), t.a. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna.

Para explicar la formación de los productos **10–12** comentados en los esquemas anteriores, se propone el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 1.15. De forma análoga al ciclo catalítico descrito en el Esquema 1.11, la reacción se iniciaría por la coordinación del complejo catiónico de oro al triple enlace del correspondiente sustrato de partida **2–4**, generando el intermedio **I**. El ataque nucleofílico de la olefina al triple enlace activado conduciría a la formación del intermedio **II**, representado por las formas resonantes **IIa** y **IIb**. Teniendo en cuenta el carbocatión **IIa**, éste podría ser capturado directamente por el nucleófilo

presente en el medio generando el intermedio vinil-oro **IV**. Por su parte, considerando la estructura **IIb**, el ataque del nucleófilo con apertura simultánea del anillo de ciclopropano daría lugar al mismo intermedio **IV**, que tras protodesmetalación generaría los productos **10-12**.



Esquema 1.15

### 1.1.6. CONCLUSIONES

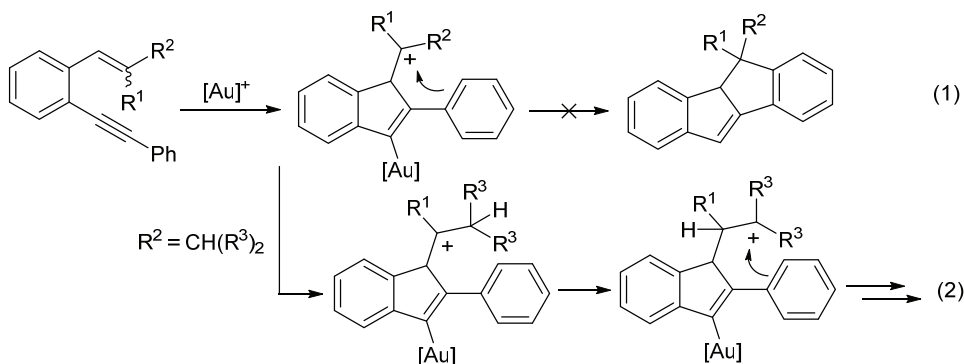
Para finalizar este apartado, se puede concluir que ha sido posible sintetizar derivados indénicos funcionalizados a través de cicloisomerizaciones y alcoxilaciones *5-endo* empleando *o*-(alquínil)estirenos como precursores. La cicloisomerización de los *o*-(alquínil)estirenos que poseen dos sustituyentes distintos en la posición terminal del alqueno, da lugar a indenos con buenos rendimientos. Además, la metoxilación intermolecular de estos *o*-(alquínil)estirenos y de *o*-(alquínil)estirenos que poseen una olefina monosustituída, generan indenos oxígeno-funcionalizados. También se comprobó que esta alcoxilación no es un proceso diastereoespecífico. Por último, la reacción de alcoxilación intramolecular tiene lugar eficientemente cuando se emplean *o*-(alquínil)estirenos que poseen un grupo hidroxilo unido al sustituyente del triple enlace permitiendo así la síntesis de compuestos policíclicos oxígeno-funcionalizados con buenos rendimientos.



## 1.2. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS $\beta$ -*sec*-ALQUIL SUSTITUIDOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

### 1.2.1. OBJETIVO

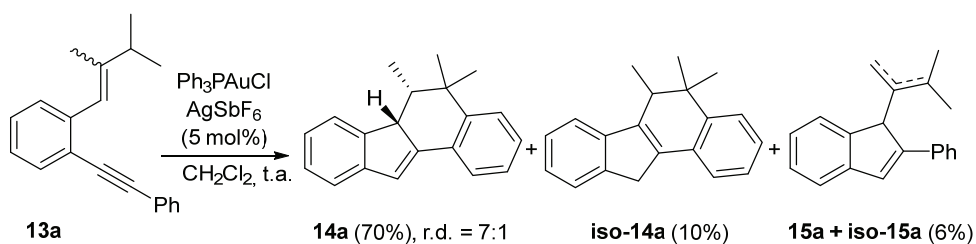
En el apartado anterior se ha descrito cómo la cicloisomerización de *o*-alquínilestirenos  $\beta,\beta$ -dialquilsustituidos catalizada por complejos de oro(I) daba lugar a derivados indénicos. La formación de estos indenos se produce a través de una cicloisomerización formal *5-endo* generando un intermedio que puede ser representado como un carbocatión o un ciclopropilcarbano. En este punto, se podría plantear la posibilidad de que este intermedio fuese capturado a través de un ataque nucleofílico tipo Friedel–Crafts si el sustituyente del triple enlace fuera aromático, dando lugar a derivados de fluorenos en lugar de indenos (Esquema 1.16, Ec. 1). Sin embargo, esta reacción no se había observado en ningún caso, probablemente debido a que la formación de dos ciclos de cinco miembros fusionados, generando un esqueleto de benzofluoreno, no está favorecida. Intentando buscar un sustrato en el que pudiera favorecerse una posterior ciclación Friedel–Crafts en lugar de la eliminación, se pensó en utilizar como sustratos de partida *o*-(alquínil)estirenos que presentaran en la posición terminal de la olefina un sustituyente secundario ya que, tras la cicloisomerización *5-endo*, al existir un resto secundario se podría producir una migración 1,2 de hidruro generando un nuevo intermedio catiónico que podría experimentar la ciclación Friedel–Crafts (Esquema 1.16, Ec. 2).



Esquema 1.16

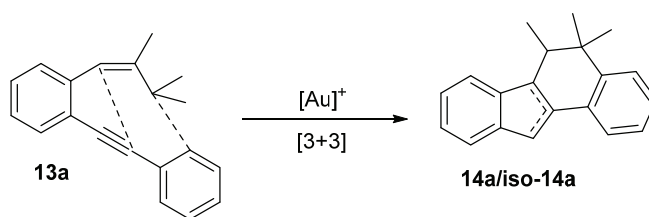
## 1.2.2. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN

Para el objetivo propuesto se eligió como sustrato modelo 1-(2,3-dimetilbut-1-en-1-il)-2-(feniletinil)benceno (**13a**), el cual presenta un grupo metilo y un grupo isopropilo como sustituyentes de la posición externa de la olefina, y que fue preparado como mezcla de isómeros geométricos *E/Z* en proporción 4:1. Su tratamiento con cantidades catalíticas de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  y  $\text{AgSbF}_6$  dio como resultado una mezcla de varios compuestos. Los productos obtenidos fueron el benzo[*a*]fluoreno **14a**, aislado como mezcla de diastereoisómeros 7:1, presentando el isómero mayoritario una esteoquímica relativa *sin*, determinada por experimentos NOESY; el compuesto **iso-14a**, que difiere de **14a** en la posición del doble enlace, y pequeñas cantidades de los indenos **15a/iso-15a**. Todos los productos pudieron ser aislados con los rendimientos mostrados en el Esquema 1.17.



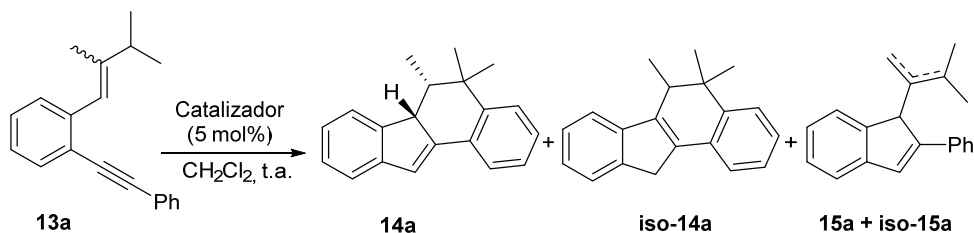
Esquema 1.17

Resulta interesante señalar, que la formación de los productos **14a/iso-14a** se podría considerar como una reacción de cicloadición formal [3+3] (Esquema 1.18).



Esquema 1.18

Considerando los resultados preliminares obtenidos, en los que ya los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14a/iso-14a** son mayoritarios respecto a los indenos **15a/iso-15a**, se decidió estudiar el efecto de distintos catalizadores sobre la reactividad del sustrato **13a** (Tabla 1.5).

**Tabla 1.5.** Efecto del catalizador sobre la cicloisomerización de **13a**<sup>[a]</sup>

Entrada	Catalizador	Rto. <b>14a</b> + <b>iso-14a</b> (%) <sup>[b]</sup>	Rto. <b>15a</b> + <b>iso-15a</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	94(80) <sup>[c]</sup>	6
2	Et <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	93	7
3	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	91	7
4	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	80	17
5	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgBF <sub>4</sub>	75	25
6	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgPF <sub>6</sub>	45	50
7	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgOTf	7	93
8	Ph <sub>3</sub> PAuCl/AgOTs	–	100 (78)
9	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	80	20

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13a** (0.25 mmol), catalizador (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

<sup>[b]</sup>Rendimiento determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Producto **14a** aislado como mezcla 7:1 de diastereoisómeros.

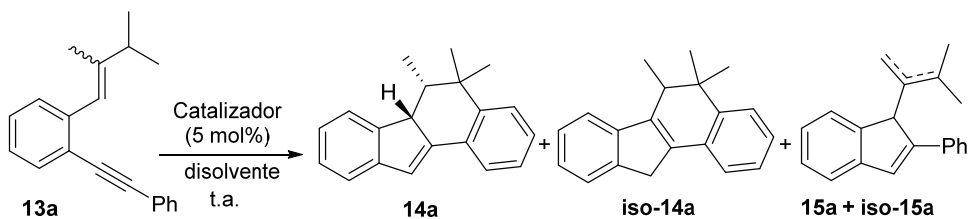
Como se ha comentado anteriormente, cuando se utilizó el sistema catalítico Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> (entrada 1) se formó una mezcla de los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14a/iso-14a** y pequeñas cantidades de los derivados indénicos **15a/ iso-15a**. Empleando la misma sal de plata se evaluaron complejos de oro con otros ligandos tales como fosfinas (entrada 2), y fosfitos (entrada 3), obteniéndose resultados similares al caso anterior. Cuando se empleó un carbeno *N*-heterocíclico como ligando (entrada 4), se produjo un descenso del rendimiento para los derivados de dihidrobenzo[*a*]fluorenos y un aumento de los productos indénicos. Tras estas pruebas, y habiendo sido descrito recientemente que el contranión de la sal de plata puede influir en el resultado de la reacción,<sup>116</sup> se pasó a evaluar este efecto variando la sal de plata utilizada para generar el complejo catiónico de oro(I) con el ligando PPh<sub>3</sub> (entradas 5–8). Cuando se empleó AgBF<sub>4</sub> o AgPF<sub>6</sub> se produjo la formación de mezclas de los dihidrobenzo[*a*]fluorenos

<sup>116</sup> D. Wang, R. Ci, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *12*, 9012–9019.

**14a/iso-14a** y de los derivados indénicos **15a/iso-15a** en proporciones variables (entradas 5 y 6). En cambio, cuando se utilizaron AgOTf (entrada 7) y AgOTs (entrada 8), se produjo una inversión en la selectividad de la reacción, siendo los derivados indénicos **15a/iso-15a** los productos mayoritarios con rendimientos superiores al 90%. Por último, la utilización del catalizador Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (entrada 9), condujo a la formación de una mezcla de dihidrobenzo[*a*]fluorenos y derivados indénicos, aumentando la proporción de estos últimos si se compara con el empleo del sistema catalítico Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub>. Por lo tanto, teniendo en cuenta estos resultados se puede concluir que el ligando del complejo catiónico de oro que se emplea tiene una influencia menor en el resultado de la reacción, ya que los resultados obtenidos son relativamente similares en los ensayos realizados (entradas 1–4). Sin embargo, el contranión del sistema catalítico parece tener un efecto determinante sobre la selectividad de la reacción, ya que con sales de plata que poseen grupos sulfonato como contraniones se forman los derivados indénicos **15** en lugar de dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14**. Tras estos ensayos, se decidió emplear la mezcla Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> como sistema catalítico idóneo para la obtención de los derivados de dihidrobenzo[*a*]fluoreno **14**.

En segundo lugar, se estudió la cicloisomerización de **13a** en presencia de Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub>, pero empleando distintos disolventes a temperatura ambiente (Tabla 1.6).

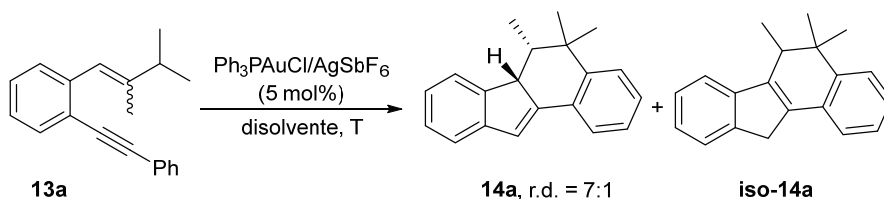
Como se ha descrito anteriormente, cuando se empleó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente se obtuvieron los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14a/iso-14a** junto con trazas de los derivados indénicos **15a** e **iso-15a**. En cambio, cuando se utilizaron otros disolventes como nitrometano o tolueno se produjo un aumento en la proporción obtenida para **15a/iso-15a** (entradas 2 y 3). Por último, el empleo de DME o THF provocó una inversión en la selectividad, siendo en estos casos mayoritaria la formación de los indenos **15** (entradas 4 y 5). Considerando estos ensayos se decidió utilizar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, ya que proporciona la mayor selectividad hacia los benzo[*a*]fluorenos **14a/iso-14a**.

**Tabla 1.6.** Efecto del disolvente sobre la cicloisomerización de **13a**<sup>[a]</sup>

Entrada	Disolvente	Rto. <b>14a</b> + <b>iso-14a</b> (%)	Rto. <b>15a</b> + <b>iso-15a</b> (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	94(80) <sup>[c]</sup>	6
2	MeNO <sub>2</sub>	80	14
3	Tolueno	80	16
4	DME	38	55
5	THF	8	82

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13a** (0.25 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), disolvente (1 mL). <sup>[b]</sup>Rendimiento determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción utilizando 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. Entre paréntesis rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>**14a** aislado como mezcla 7:1 de diastereoisómeros.

Teniendo en cuenta todos estos resultados, en los que la cicloisomerización de los *o*-(alquínil)estirenos **13** da lugar mayoritariamente a mezclas de los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14a** e **iso-14a**, se decidió también evaluar el efecto de la temperatura sobre esta transformación (Tabla 1.7).

**Tabla 1.7.** Efecto de la temperatura sobre la selectividad de la cicloisomerización de **13a**<sup>[a]</sup>

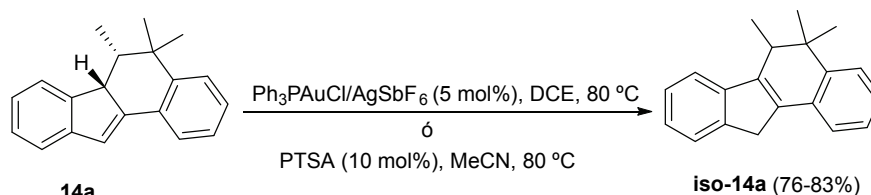
Entrada	Disolvente	Temperatura	Rto. <b>14a</b> (%) <sup>[b]</sup>	Rto. <b>iso-14a</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	70	10
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	75	–
3	DCE	80 °C	–	79

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13a** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o DCE (2 mL). <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna.

Cuando la reacción se llevaba a cabo a temperatura ambiente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtenían los productos **14a** e **iso-14a** con un 70% y un 10% de rendimiento,

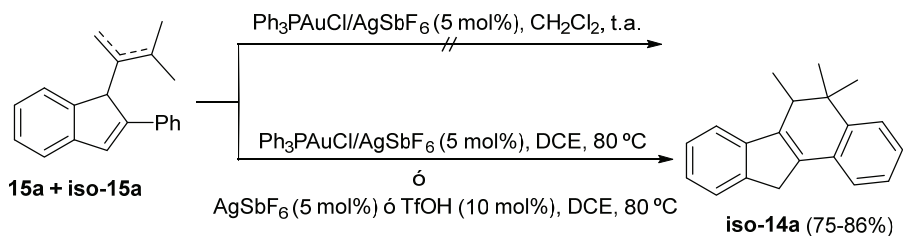
respectivamente, además de trazas de los indenos **15a/iso-15a** (entrada 1). Sin embargo, como se puede observar en la Tabla 1.7, la formación de uno u otro de los isómeros de dihidrobenzo[*a*]fluoreno puede llevarse a cabo de forma selectiva controlando la temperatura de reacción. Y así, si la reacción tiene lugar a 0 °C (entrada 2), se forma exclusivamente el producto **14a** como mezcla 7:1 de diastereoisómeros, con un rendimiento aislado del 75%. En cambio, si la mezcla de reacción se calienta a 80 °C (entrada 3) se obtiene selectivamente el dihidrobenzo[*a*]fluoreno **iso-14a**, aislandose con un 79% de rendimiento.

Por lo tanto, a baja temperatura se forma exclusivamente **14a**, a temperatura ambiente se generan mezclas de los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14a** e **iso-14a**, y por último, a alta temperatura se obtiene selectivamente **iso-14a**. Estos resultados parecen indicar que el producto **iso-14a** podría provenir de una isomerización del dihidrobenzo[*a*]fluoreno **14a**, favorecida por un aumento de la temperatura. Para confirmarlo se trató **14a** con el sistema catalítico Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> en DCE a 80 °C, produciéndose la transformación completa de **14a** en su isómero **iso-14a** con buenos rendimientos. Además, esta transformación también tuvo lugar en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Brønsted tal como el ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

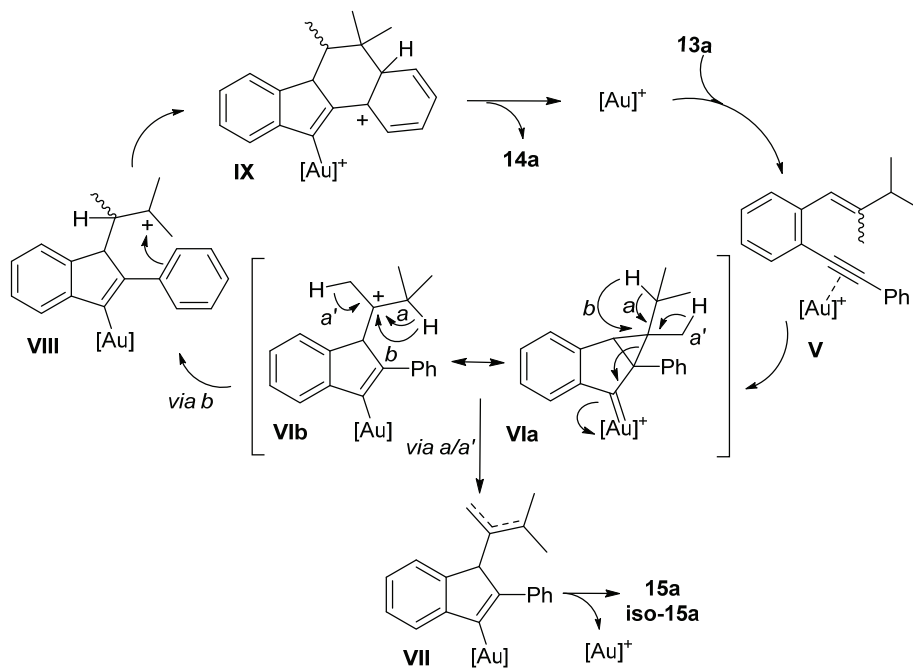
Cabe destacar que a 80 °C no se detectaron los indenos **15a** o **iso-15a**. Por ello, también pensamos que estos compuestos podrían cicloisomerizar bajo las condiciones de reacción que se ensayaron para dar lugar al benzofluoreno **iso-14a**. Para comprobarlo, se trató una mezcla de los isómeros **15a/iso-15a** con Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub>, o AgSbF<sub>6</sub>, o TfOH a 80 °C, dando como resultado en todos los casos el producto **iso-14a**. Sin embargo, es reseñable que en presencia de Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> a temperatura ambiente, la ciclación no tuvo lugar (Esquema 1.20).



Esquema 1.20

Por lo tanto, los resultados obtenidos parecen indicar que **15a/iso-15a** no son intermedios de reacción en la formación de los compuestos **14a/iso-14a**, si no que se forman a través de caminos de reacción distintos ya que, de no ser así, a temperatura ambiente, y en presencia de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$ , **15a/iso-15a** deberían haber dado lugar al benzo[*a*]fluoreno **14a**.

El mecanismo de reacción que podría conducir a la formación del derivado de dihidrobenzo[*a*]fluoreno **14a**, así como a los derivados indénicos **15a/iso-15a**, se representa en el Esquema 1.21.



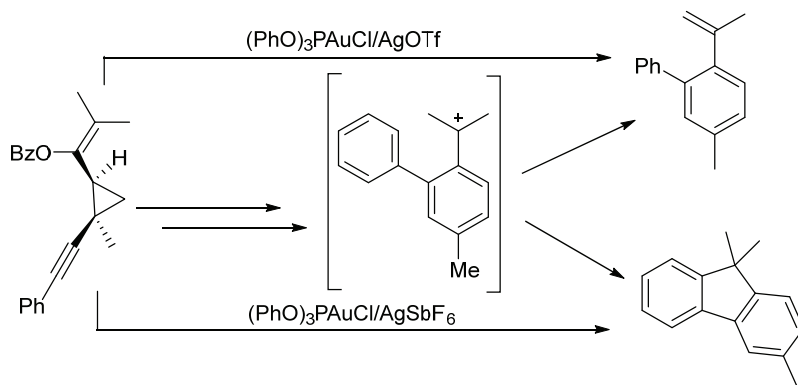
Esquema 1.21

La reacción comenzaría con la coordinación del complejo catiónico de oro al triple enlace del sustrato **13a** para dar el intermedio **V**. Un ataque nucleofílico de la olefina al triple enlace activado conduciría al intermedio **VI**. Este intermedio estaría representado como contribución de varias formas resonantes tales como **VIa** y **VIb**, que deslocalizan la carga positiva a lo largo de distintas posiciones de la molécula. Considerando la *via a/a'*, el intermedio **VIa** evolucionaría por eliminación de un protón y apertura del ciclo conduciendo a la formación del compuesto aromático **VII**, el cual tras protodesmetalación daría lugar a los derivados indénicos **15a** e **iso-15a** dependiendo de qué protón se elimine. La formación de estos indenos también se podría explicar desde el carbocatión **VIb** por simple eliminación de un protón (*via a/a'*) seguido de protodesmetalación. Sin embargo, el intermedio **VI** también podría sufrir una migración 1,2 de hidruro a través de la *via b*, dando lugar al nuevo carbocatión **VIII**. Este intermedio podría ser capturado por el anillo aromático mediante un ataque tipo Friedel–Crafts generándose así el intermedio **IX**. Tras un proceso de protodesmetalación se formaría el dihidrobenzo[*a*]fluoreno **14a** y se recuperaría la especie catalítica activa. El compuesto **iso-14a** se formaría por isomerización del doble enlace del benzofluoreno **14a**. Como se ha comentado anteriormente, cuando se utilizaba como catalizador el sistema Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgOTs se producía la formación selectiva de **15a/iso-15a**, mientras que con Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> se formaban los compuestos **14a/iso-14a**. Por lo tanto, el transcurso de la reacción a través de los caminos descritos parece depender en gran medida del contranión del catalizador utilizado. La *via a/a'*, en la que se produce la eliminación, estaría favorecida cuando se emplea un contranión más básico, tal como el OTs. En cambio, la utilización de un contranión menos básico, tal como el SbF<sub>6</sub>, favorecería la migración 1,2 de hidruro a través de la *via b* y la formación de los dihidrobenzo[*a*]fluorenos. Este mecanismo está relacionado con el descrito por Toste y col. en 2008 para la síntesis de fluorenos y estirenos.<sup>117</sup> El acceso a fluorenos o a derivados de estirenos depende también en este caso de la sal de plata que se utilice en el sistema catalítico. El empleo del sistema (PhO)<sub>3</sub>PAuCl/AgOTf conduce a la formación de estirenos. En cambio, si se utiliza (PhO)<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> se produce un ataque tipo Friedel–Crafts del anillo aromático dando lugar a derivados de benzofluorenos (Esquema 1.22).

---

<sup>117</sup> D. J. Gorin, I. D. G. Watson, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3736–3737.





Esquema 1.22

Por lo tanto, la utilización de AgOTs, con un contranión más básico, favorece la formación de los productos de eliminación **15a/iso-15a**, al contrario que  $\text{AgSbF}_6$ , que conduce a la formación de dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14a/iso14a**.

### 1.2.3. PREPARACIÓN DE SUSTRATOS DE PARTIDA

Con el objetivo de comprobar el alcance de esta nueva síntesis de dihidrobenzo[*a*]fluorenos se sintetizaron una serie de *o*-(alquinil)estirenos **13**.

#### A. Preparación de los *o*-(alquinil)estirenos **13a–t**

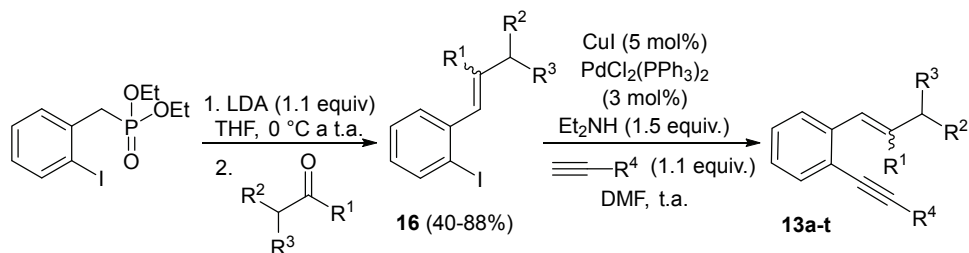
Estos *o*-(alquinil)estirenos fueron preparados utilizando una secuencia de dos pasos de reacción. El primero fue la síntesis de los *o*-iodoestirenos **16** mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons empleando 2-yodobencilfosfonato de dietilo, la correspondiente cetona y LDA como base.<sup>118</sup> En el segundo paso, se realizó una reacción de Sonogashira sobre los compuestos **16**, empleando una cantidad catalítica de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , CuI y un exceso de  $\text{Et}_2\text{NH}$ . De esta forma se sintetizaron con buenos rendimientos los sustratos **13a–t** que se aislaron como mezclas variables de isómeros geométricos *E/Z* (Tabla 1.8).

En cuanto a la sustitución de la olefina se refiere, se han sintetizado sustratos que poseen grupos lineales alifáticos (entradas 1–10 y 14, 18 y 21), grupos cicloalquilo (entradas 11–13, 16 y 19) y sustratos que presentan un sustituyente

<sup>118</sup> K. Sun, S. Liu, P. M. Bec, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1702–1706.

fenilo (entradas 12, 15, 17, 20). Además, también se ha preparado una olefina monosustituida (entrada 16).

**Tabla 1.8.** Síntesis de los *o*-(alquinil)estirenos **13a–t**



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	<b>13</b>	Relación isómeros <i>E/Z</i>	Rto. (%) <sup>[a]</sup>
1	Me	Me	Me	Ph	<b>13a</b>	4:1	88
2	Me	Me	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13b</b>	3.5:1	97
3	Me	Me	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13c</b>	3.5:1	87
4	Me	Me	Me	3-Th	<b>13d</b>	3:1	91
5	Me	Me	Me	3-Indolilo	<b>13e</b>	3:1	95
6	Me	Me	Me	2-Imidazolilo	<b>13f</b>	3:1	90
7	Me	Me	Me	CH <sub>2</sub> Ph	<b>13g</b>	3:1	32
8	Me	Me	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>13h</b>	3:1	72
9	Me	Me	Me	-C(Me)=CH <sub>2</sub>	<b>13i</b>	3:1	63
10	Me	Me	Et	Ph	<b>13j</b>	3:1	98
11	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ph	<b>13k</b>	2:1	94
12	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ph	<b>13l</b>	0:1	78
13	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ph	<b>13m</b>	1:1	91
14	Et	Me	Me	Ph	<b>13n</b>	3:1	95
15	Ph	Me	Me	Ph	<b>13ñ</b>	0:1	84
16	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ph	<b>13o</b>	10:1	92
17	Ph	Me	Me	3-Th	<b>13p</b>	0:1	89
18	Me	Me	Et	3-Th	<b>13q</b>	2.5:1	88
19	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13r</b>	3:1	67
20	Ph	Me	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13s</b>	0:1	86
21	Et	Me	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>13t</b>	0:1	71

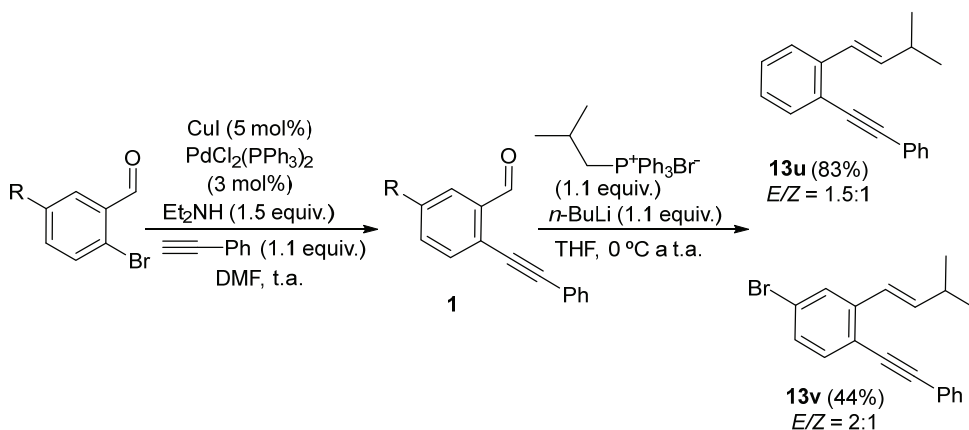
<sup>[a]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al último paso de reacción. 3-Th = 3-Tienilo. *c*-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub> = Ciclohexen-1-ilo.

Considerando el triple enlace, se han preparado sustratos con grupos fenilo (entrada 1 y 10–16), grupos aromáticos con sustituyentes aceptores y dadores de

carga (entradas 2, 3 y 19–21), grupos heteroaromáticos (entradas 4–6, 17 y 18), un sustituyente bencilo (entrada 7), así como restos alquénilo (entradas 8 y 9).

### B. Preparación de los *o*-(alquínil)estirenos **13u,v**

La preparación de estos sustratos de partida se llevó a cabo de forma diferente. En primer lugar se sintetizaron los *o*-(alquínil)benzaldehídos **1** a partir del correspondiente 2-bromobenzaldehído. A continuación, una reacción de Wittig de estos compuestos, empleando bromuro de isobutiltrifenilfosonio y *n*-BuLi en THF, permitió preparar los sustratos **13u**, y **13v** que presentan una olefina monosustituída. Ambos productos se obtuvieron como mezclas de isómeros geométricos (Esquema 1.23).



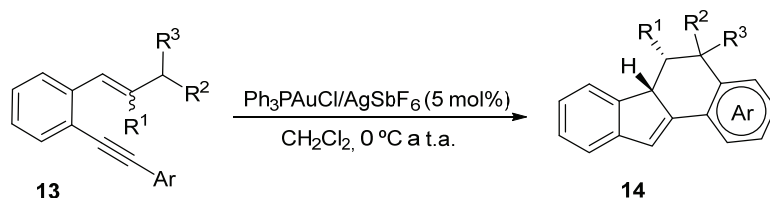
#### 1.2.4. CICLOADICIONES FORMALES [3+3] DE LOS *o*-(ALQUÍNIL)ESTIRENOS **13**. SÍNTESIS DE LOS DIHIDROBENZO[*a*]FLUORENOS **14** E ISO-**14**

Una vez sintetizados los productos de partida **13** y habiendo establecido las condiciones óptimas de reacción tanto para la síntesis del dihidrobenzo[*a*]fluoreno **14a** como de iso-**14a**, se estudió el comportamiento del resto de los *o*-(alquínil)estirenos preparados.

En primer lugar, se estudió el alcance de la reacción respecto a la síntesis de **14** (Tabla 1.9). Así, ha sido posible sintetizar una familia de dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14** con buenos rendimientos y altas diastereoselectividades. Los diastereoisómeros

mayoritarios poseen una estereoquímica relativa *sin*, determinada por experimentos NOESY. Algunas de las reacciones (entradas 1 y 5–8) fueron realizadas directamente a temperatura ambiente en lugar de a 0 °C para disminuir la formación de los indenos **15**, procedentes del camino competitivo de eliminación y que, en algunos casos, están favorecidos a bajas temperaturas.

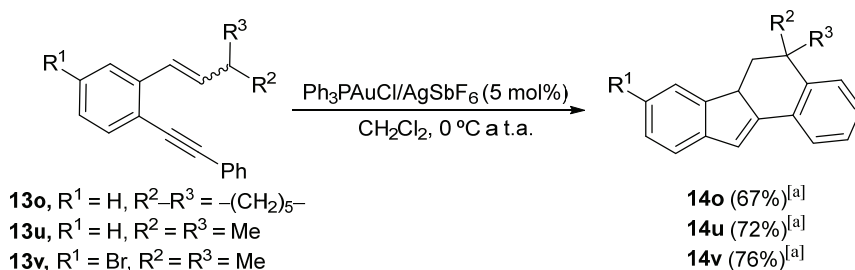
**Tabla 1.9.** Síntesis de los 6,6a-dihidro-5*H*-benzo[*a*]fluorenos **14** a partir de los *o*-(alquinil)estirenos **13**<sup>[a]</sup>



Entrada	<b>13</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ar	<b>14</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>	r.d.
1 <sup>[c]</sup>	<b>13a</b>	Me	Me	Me	Ph	<b>14a</b>	70	7:1
2	<b>13b</b>	Me	Me	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14b</b>	81	5:1
3	<b>13c</b>	Me	Me	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14c</b>	79	6:1
4	<b>13d</b>	Me	Me	Me	3-Th	<b>14d</b>	75	7:1
5 <sup>[c]</sup>	<b>13j</b>	Me	Me	Et	Ph	<b>14j</b>	68	6:3:2:1
6 <sup>[c]</sup>	<b>13k</b>	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ph	<b>14k</b>	75	>20:1
7 <sup>[c]</sup>	<b>13n</b>	Et	Me	Me	Ph	<b>14n</b>	71	5:1
8 <sup>[c]</sup>	<b>13ñ</b>	Ph	Me	Me	Ph	<b>14ñ</b>	70	>20:1

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), de 0 °C a t.a., 1 h. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Reacciones llevadas a cabo directamente a t.a. para disminuir la formación de **15/iso-15**. 3-Th = 3-Tienilo.

Considerando los restos que posee la olefina, la reacción es compatible con distintos sustituyentes siempre que uno de ellos sea un alquilo secundario. Se han empleado grupos (ciclo)alquílicos (entradas 1–7), y aromáticos (entrada 8). En cuanto al triple enlace se refiere, la reacción tolera sustratos tanto con sustituyentes (hetero)aromáticos (entradas 1 y 4–8), como aromáticos funcionalizados (entradas 2 y 3). Cabe destacar que esta reacción también es compatible con sustratos que poseen olefinas monosustituidas, dando lugar a los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14o,u,v** con buenos rendimientos. Además, la obtención de **14v** demuestra que la presencia de un sustituyente halógeno en el anillo central del sustrato de partida es compatible con las condiciones de reacción (Esquema 1.24).

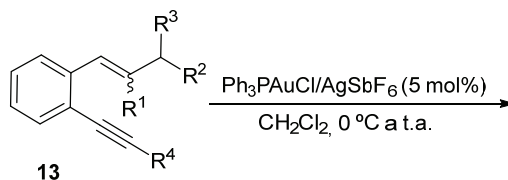


Condiciones de reacción: **13** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), de 0 °C a t.a., 1 h. <sup>[a]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna.

### Esquema 1.24

Algunos de los *o*-(alquínil)estirenos que se evaluaron no condujeron eficientemente a la formación del correspondiente producto **14** (Tabla 1.10).

**Tabla 1.10.** Sustratos **13** que no dieron lugar a los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **14**<sup>[a]</sup>



Ent.	<b>13</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Producto (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>13e</b>	Me	Me	Me	3-Indolilo	<b>14e:15e/iso-15e</b> (1:3), 84%
2	<b>13f</b>	Me	Me	Me	2-Imidazolilo	<b>13f</b>
3	<b>13g</b>	Me	Me	Me	CH <sub>2</sub> Ph	<b>15g/iso-15g</b> impuro, 54%
4	<b>13h</b>	Me	Me	Me	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>14h:15h/iso-15h</b> (1:1.4), 41%
5	<b>13i</b>	Me	Me	Me	-C(Me)=CH <sub>2</sub>	— <sup>[c]</sup>
6	<b>13l</b>	Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ph	— <sup>[c]</sup>
7	<b>13m</b>	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		Ph	— <sup>[c]</sup>
8	<b>13p</b>	Ph	Me	Me	3-Th	— <sup>[d]</sup>
9	<b>13q</b>	Me	Me	Et	3-Th	<b>14q/iso-14q:15q/iso-15q</b> (1:5) impuro, 73%
10	<b>13r</b>	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14r/iso-14r:15r/iso-15r</b> , 58%
11	<b>13s</b>	Ph	Me	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14s:15s/iso-15s</b> (1.5:1), 58%
12	<b>13t</b>	Et	Me	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>14t/iso-14t:15t/iso-15t</b> (1:10), impuro 72%

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL), t.a. 3-Th = 3-Tienilo. *c*-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub> = Ciclohexen-1-ilo. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Procesos de descomposición. <sup>[d]</sup>20% de conversión.

En la mayor parte de los casos, se formaron mezclas variables de **14/iso-14/15/iso-15** (entradas 1, 4, 9–12). Cuando se empleó el sustrato **13g**, que posee un resto bencilo, se obtuvieron exclusivamente los derivados indénicos **15g/iso-15g**. Se produjeron procesos de descomposición para los sustratos **13i**, **13l**, **13m**.

En segundo lugar, se estudió el alcance de esta nueva transformación para la síntesis de los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **iso-14a**. Para ello se emplearon los sustratos **13**, preparados previamente, en presencia del sistema catalítico Ph<sub>3</sub>PAuCl/AgSbF<sub>6</sub> en DCE a 80 °C (Tabla 1.11).

**Tabla 1.11.** Síntesis de los 6,11-dihidro-5*H*-benzo[*a*]fluorenos **iso-14**<sup>[a]</sup>

Ent.	<b>13</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Ar	<b>iso-14</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>13a</b>	Me	Me	Me	H	Ph	<b>iso-14a</b>	79
2	<b>13b</b>	Me	Me	Me	H	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>iso-14b</b>	81
3 <sup>[c]</sup>	<b>13c</b>	Me	Me	Me	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>iso-14c</b>	86
4	<b>13d</b>	Me	Me	Me	H	3-Th	<b>iso-14d</b>	80
5	<b>13k</b>	Me	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> –		H	Ph	<b>iso-14k</b>	84
6	<b>13l</b>	Ph	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> –		H	Ph	<b>iso-14l</b>	80
7	<b>13ñ</b>	Ph	Me	Me	H	Ph	<b>iso-14ñ</b>	71
8	<b>13o</b>	H	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> –		H	Ph	<b>iso-14o</b>	78
9	<b>13u</b>	H	Me	Me	H	Ph	<b>iso-14u</b>	72
10	<b>13v</b>	H	Me	Me	Br	Ph	<b>iso-14v</b>	83

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13** (0.5 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuCl (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), DCE (2 mL), 80 °C, 30 min. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Reacción llevada a cabo a t.a. 3-Th = 3-Tienilo.

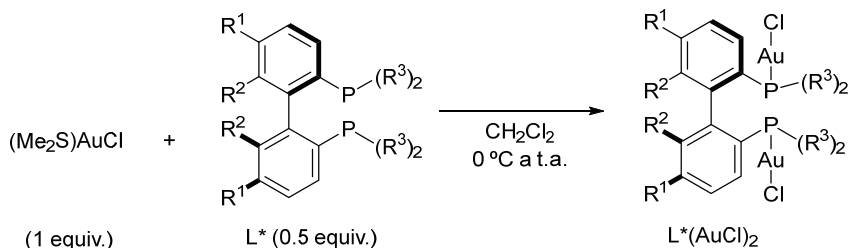
La reacción resultó general para los *o*-(alquínil)estirenos que se muestran en la Tabla 1.11, dando lugar a los correspondientes dihidrobenzo[*a*]fluorenos **iso-14** con buenos rendimientos. Con respecto a los sustituyentes de la posición terminal de la olefina, se han empleado sustratos que poseen grupos (ciclo)alquílicos (entradas 1–10) y restos fenilo (entradas 6 y 7). Como ocurría cuando la reacción tenía lugar a 0 °C, también se obtuvieron con buenos rendimientos los

dihidrobenzo[*a*]fluorenos procedentes de sustratos que poseen olefinas monosustituídas (entradas 8–10). En cuanto a los sustituyentes que presenta el triple enlace, la reacción es compatible con sustratos que poseen grupos aromáticos (entradas 1–3 y 5–10) y heteroaromáticos (entrada 4). Además, también fue posible preparar un dihidrobenzo[*a*]fluoreno **iso-14v** funcionalizado con un átomo de bromo en el anillo central (entrada 10).

En cambio, otros *o*-(alquini)estirenos **13** no dieron lugar selectivamente a sus correspondientes dihidrobenzo[*a*]fluorenos **iso-14** en las condiciones de reacción ensayadas, es decir, con DCE como disolvente a 80 °C. Los sustratos **13e** y **13q** dieron lugar a mezclas **14/iso-14/15/iso-15** en proporciones variables, mientras que empleando los estirenos **13i** o **13q** se produjeron procesos de descomposición.

### 1.2.5. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE LOS 6,11-DIHI-DRO-5H-BENZO[*a*]FLUORENOS ISO-14

Teniendo en cuenta los antecedentes comentados en el apartado anterior para la síntesis asimétrica de indenos funcionalizados, en los que se obtenían buenas enantioselectividades empleando complejos dinucleares quirales de oro(I),<sup>119</sup> nos propusimos estudiar el efecto de estas especies  $L^*(AuCl)_2$  en la formación de los benzo[*a*]fluorenos **iso-14**. Estos complejos se prepararon por reacción de bifosfinas quirales con el complejo de oro(I)  $(Me_2S)AuCl$ , tal y como se describe en bibliografía<sup>120</sup> y como se muestra en el Esquema 1.25.



**Esquema 1.25**

<sup>119</sup> Ver referencia 107.

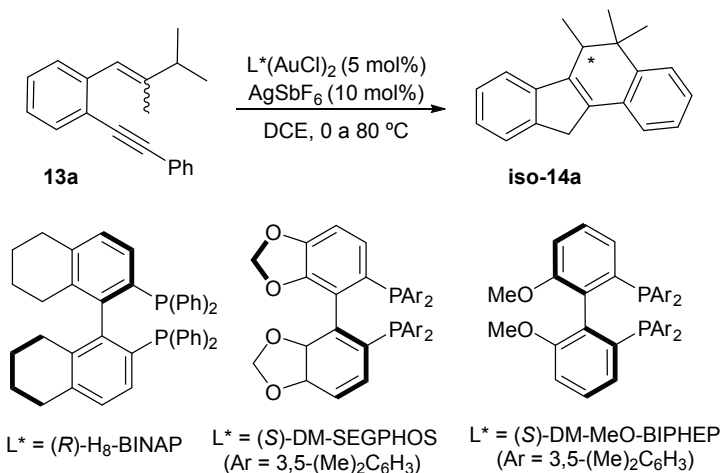
<sup>120</sup> M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.

### A. Estudio de las condiciones de reacción para la síntesis enantioselectiva de iso-14a

Para comenzar el estudio se eligió como sustrato modelo el *o*-(alquínil)estireno **13a**, que se hizo reaccionar en presencia de sistemas catalíticos formados por distintos complejos dinucleares de oro(I), preparados como se ha descrito anteriormente, y una sal de plata, obteniéndose el dihidrobenzo[*a*]fluoreno **iso-14a** con excesos enantioméricos variables tal como se muestra en la Tabla 1.12.

Con objeto de facilitar el cálculo del *e.e.* las reacciones se realizaron a 0 °C y, una vez comprobada la formación del compuesto **14a**, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C para que **14a** evolucionase hasta el benzo[*a*]fluoreno **iso-14a**.

**Tabla 1.12.** Estudio del catalizador para la síntesis enantioselectiva de **iso-14a**.<sup>[a]</sup>



Entrada	$L^*(AuCl)_2$	Exceso enantiomérico (%) <sup>[b]</sup>
1	( <i>R</i> )-H <sub>8</sub> -BINAP(AuCl) <sub>2</sub>	30
2	( <i>S</i> )-DM-SEGPHOS(AuCl) <sub>2</sub>	38
3	( <i>S</i> )-DM-MeO-BIPHEP(AuCl) <sub>2</sub>	42

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13a** (0.05 mmol),  $L^*(AuCl)_2$  (5 mol%),  $AgSbF_6$  (10 mol%), DCE (0.2 mL).

<sup>[b]</sup>Exceso enantiomérico determinado por análisis HPLC empleando la columna Chiracel-OJ.

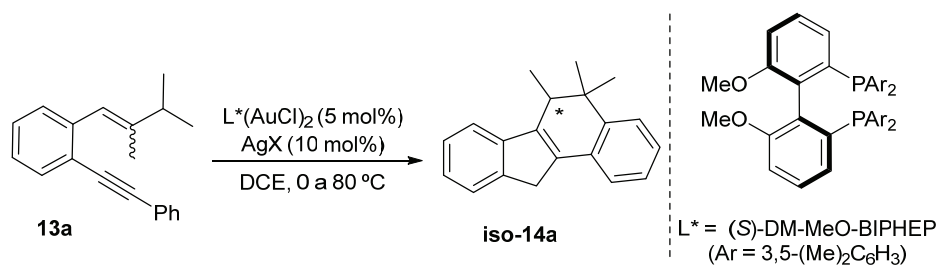
En todos los casos los excesos enantioméricos obtenidos fueron moderados. Cuando se empleó el complejo de oro(I) que presenta un ligando octahidrobinaftilo (entrada 1), el *e.e.* fue del 30%. Con el catalizador de la familia SEGPHOS, el cual posee grupos metilendioxi en las posiciones 5,6 y 5',6' del bifénilo (entrada 2), el *e.e.* ascendió hasta 38%. Finalmente, con el complejo que posee un grupo bifénilo



como ligando con sustituyentes metoxilo en las posiciones 6 y 6' (entrada 3), el *e.e.* fue del 42%. A pesar de estos resultados con enantioselectividades moderadas, se decidió seguir con el estudio de la reacción utilizando el complejo (*S*)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub>.

El siguiente paso fue estudiar el efecto de la sal de plata necesaria para la generación del complejo catiónico de oro, ya que su contranión podría ejercer un efecto importante sobre la enantioselectividad de la reacción. Considerando las sales de plata que se habían evaluado para la síntesis enantioselectiva de indenos descrita con anterioridad en el grupo, se utilizaron algunas de ellas (Tabla 1.13).

**Tabla 1.13.** Efecto del contranión en la síntesis asimétrica del dihidrobenzo[*a*]fluoreno **iso-14a**.<sup>[a]</sup>



Entrada	Sal de plata	Exceso enantiomérico (%) <sup>[b]</sup>
1	AgSbF <sub>6</sub>	42
2	AgOTf	35
3	AgOTs	38

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13a** (0.05 mmol), L\*(AuCl)<sub>2</sub> (5 mol%), AgX (10 mol%), DCE (0.2 mL).

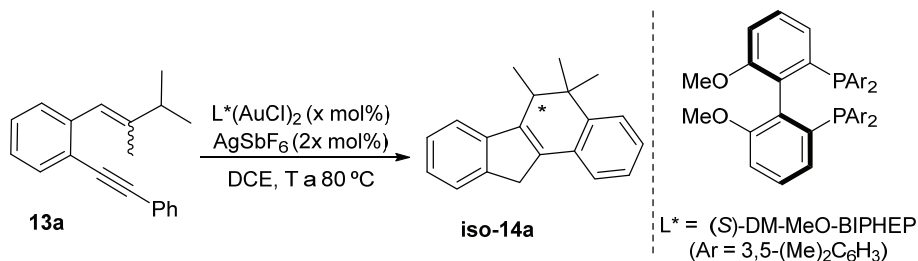
<sup>[b]</sup>Exceso enantiomérico determinado por análisis HPLC empleando la columna Chiracel-OJ.

Como se había comentado en la Tabla 1.12, la utilización de AgSbF<sub>6</sub> (entrada 1), dio como resultado un *e.e.* = 42%. En cambio, al emplear sales tales como AgOTf o AgOTs (entradas 2 y 3), los *e.e.* descendieron, siendo menores del 40%, por lo que se decidió emplear AgSbF<sub>6</sub> como sal de plata.

Por último, también se estudió el efecto de la temperatura sobre la enantioselectividad de la reacción (Tabla 1.14). En las condiciones estándar, es decir, cuando la reacción se llevó a cabo a 0 °C y calentando posteriormente a 80 °C, se obtuvo un *e.e.* del 42% (entrada 5). Este valor fue similar al obtenido cuando el proceso tuvo lugar a temperaturas menores, -40, -30, -20 o -10 °C (entradas 1-4). Si por el contrario, la reacción se lleva a cabo por encima de 0 °C, los *e.e.*

disminuyen hasta valores del 20% (entradas 6–8). Finalmente, a pesar de que todos los *e.e.* obtenidos fueron moderados, se decidió llevar a cabo la reacción a 0 °C, por simplicidad experimental.

**Tabla 1.14.** Efecto de la temperatura en la síntesis asimétrica del dihidrobenzo[*a*]fluoreno **iso-14a**.<sup>[a]</sup>



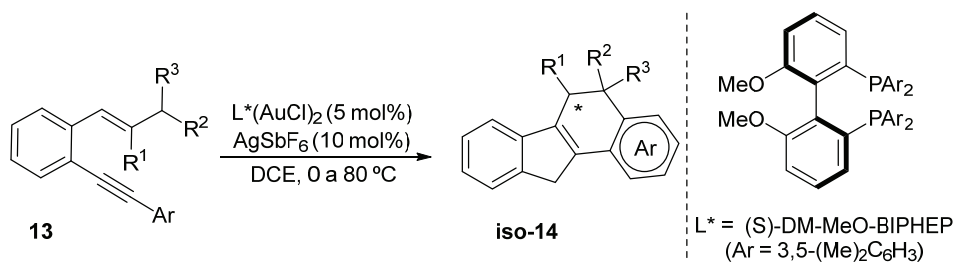
Entrada	Temperatura (T)	Tiempo (h)	x (mol%)	Exceso enantiomérico (%) <sup>[b]</sup>
1	-40	14	5	43
2	-30	14	5	38
3	-20	14	5	39
4	-10	14	5	41
5	0	14	5	42
6	10	14	2.5	35
7	25	0.5	2.5	30
8	80	0.2	2.5	20

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13a** (0.05 mmol),  $L^*(AuCl)_2$  (x mol%),  $AgSbF_6$  (2x mol%), DCE (0.2 mL).

<sup>[b]</sup>Excesos enantiomérico determinado por análisis HPLC empleando la columna Chiracel-OJ.

## B. Síntesis enantioselectiva de los dihidrobenzo[*a*]fluorenos **iso-14**

Una vez elegidas las condiciones óptimas de reacción en cuanto al sistema catalítico, disolvente y temperatura se refiere, se pasó a aplicarlas a una selección de *o*-(alquín)estirenos **13**, sintetizándose así una variedad de derivados de dihidrobenzo[*a*]fluorenos **iso-14** enantioméricamente enriquecidos. La transformación tuvo lugar con buenos rendimientos en todos los casos, pero con excesos enantioméricos moderados. Estos valores bajos de *e.e.* podrían ser debidos, al menos en parte, a que la reacción para la formación de los productos **14**, generados inicialmente antes de calentar la mezcla de reacción para formar **iso-14**, no es totalmente diastereoselectiva (Tabla 1.15).

**Tabla 1.15.** Síntesis enantioselectiva de los benzo[*a*]fluorenos **iso-14**<sup>[a]</sup>

Ent.	<b>13</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ar	<b>iso-14</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>	<i>e.e.</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	<b>13a</b>	Me	Me	Me	Ph	<b>iso-14a</b>	79	42
2	<b>13c</b>	Me	Me	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>iso-14c</b>	86	32
3	<b>13d</b>	Me	Me	Me	3-Th	<b>iso-14d</b>	80	34
4	<b>13k</b>	Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		Ph	<b>iso-14k</b>	84	42
5	<b>13ñ</b>	Ph	Me	Me	Ph	<b>iso-14ñ</b>	71	36

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **13** (0.5 mmol), L\*(AuCl)<sub>2</sub> (5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (10 mol%), DCE (2 mL). <sup>[b]</sup>Rendimiento del producto aislado referido a **13**. <sup>[c]</sup>Exceso enantiomérico determinado por análisis de HPLC empleando una columna de fase estacionaria quiral. 3-Th = 3-Tienilo.

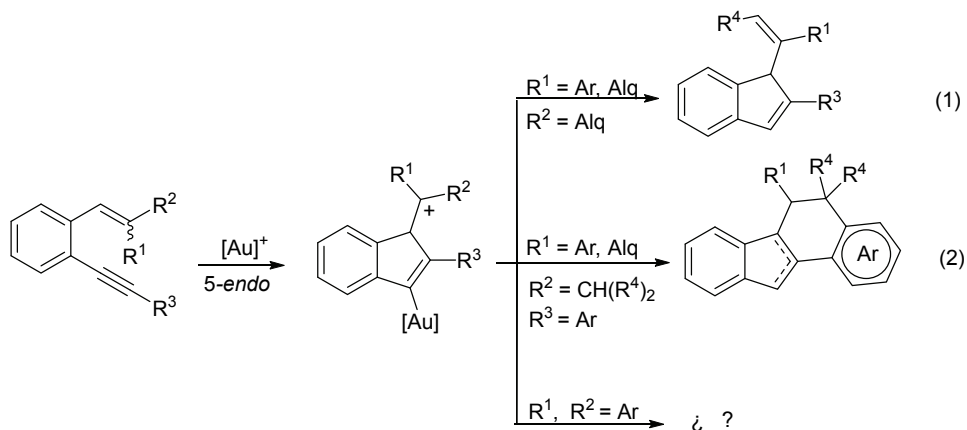
### 1.2.6. CONCLUSIONES

Para finalizar este apartado se puede concluir que se ha puesto a punto una nueva síntesis de dihidrobenzo[*a*]fluorenos a través de una cicloadición formal [3+3] de *o*-(alquínil)estirenos β-*sec*-alquil sustituidos, catalizada por complejos de oro(I). La formación de estos tetraciclos tiene lugar a través de una cicloisomerización 5-*endo*, seguida de una migración 1,2 de hidruro y, por último, una alquilación Friedel–Crafts. Además, también se ha desarrollado la síntesis enantioselectiva de los benzofluorenos empleando complejos de oro que poseían ligandos quirales. La mayoría de estos dihidrobenzo[*a*]fluorenos se obtuvieron con buenos rendimientos, aunque con excesos enantioméricos moderados.

### 1.3. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS $\beta,\beta$ -DIARIL SUSTITUIDOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

#### 1.3.1. OBJETIVO

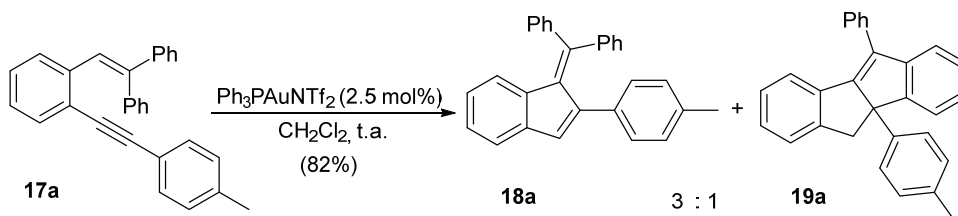
En los apartados anteriores se ha descrito cómo la cicloisomerización 5-*endo* de *o*-(alquinil)estirenos catalizada por complejos de oro(I) da lugar a productos de distinta naturaleza dependiendo del patrón de sustitución de la olefina. La formación de indenos tiene lugar a partir de *o*-(alquinil)estirenos que poseen el carbono  $\beta$  de la olefina disustituido tanto por un grupo alifático y otro aromático como por dos grupos alifáticos (Esquema 1.26, Ec. 1). Sin embargo, el empleo de *o*-(alquinil)estirenos que poseen un grupo *sec*-alquilo en la posición  $\beta$  del alqueno y un grupo aromático en el triple enlace, conduce a la formación de dihidrobenzo[*a*]fluorenos (Esquema 1.26, Ec. 2). En este punto, se planteó la utilización de sustratos que presentasen dos grupos aromáticos como sustituyentes de la posición terminal de la olefina. Con estos productos el carbocatión formado tras la ciclación 5-*endo* no podría evolucionar mediante una eliminación de protón de uno de los sustituyentes de la olefina ( $R^1$  o  $R^2$ ) para dar lugar a los 1-alquenilindenos comentados en el apartado 1.1. Evidentemente, tampoco sería posible la migración [1,2] de hidruro que conduciría a los benzo[*a*]fluorenos descritos en el punto anterior.



Esquema 1.26

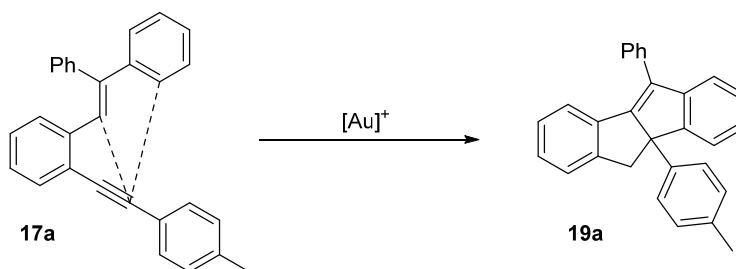
### 1.3.2. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN

Para estudiar el comportamiento de los *o*-(alquínil)estirenos  $\beta,\beta$ -diarilsustituídos se utilizó como sustrato modelo **17a**, el cual posee dos restos fenilo en la posición terminal de la olefina y un grupo *p*-tolilo como sustituyente del triple enlace. Su reacción con  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  como catalizador, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente y a temperatura ambiente, dio lugar a una mezcla de los productos **18a** y **19a** en proporción  $\sim 3:1$ , determinada por  $^1\text{H-RMN}$  en el crudo de reacción, y con un rendimiento global del 82% (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

Es destacable que mientras **18a** muestra una estructura de benzofulveno, relacionada con los indenos obtenidos hasta ahora, por su parte **19a** presenta un esqueleto de tipo dihidroindeno[2,1-*a*]indeno. Resulta interesante que la formación del producto **19a** se podría considerar como una reacción de cicloadición formal [4+1] (Esquema 1.28).

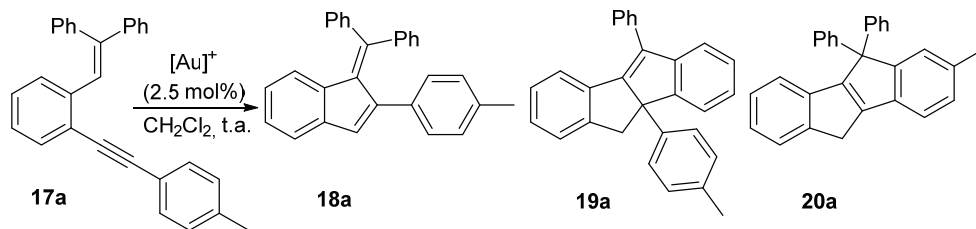


Esquema 1.28

Teniendo en cuenta estos resultados preliminares, en los que a partir de **17a** se obtiene una mezcla de los productos **18a** y **19a**, se decidió llevar a cabo un estudio del efecto del catalizador sobre la cicloisomerización de **17a** cuando el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente (Tabla 1.16). Como se ha comentado anteriormente, cuando se utilizó como catalizador  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , se obtuvo una mezcla de **18a:19a** en proporción  $\sim 3:1$  (entrada 1). En cambio, cuando se utilizaron

como catalizadores complejos de oro(I) con ligandos como  $\text{Et}_3\text{P}$  o  $(\text{PhO})_3\text{P}$ , junto con **18a** y **19a** se formó además un nuevo producto **20a**, aunque en muy pequeña cantidad, el cual también presenta estructura de dihidroindeno[2,1-*a*]indeno (entradas 2 y 3). Con el ligando XPhos la conversión no es completa, dando lugar a mezclas de **17a**:**18a** (~2:1), junto con trazas de un producto sin determinar (entrada 4). Por otra parte, utilizando complejos con ligandos como JohnPhos o IPr, sí que se produjo conversión completa, obteniéndose **18a** junto con el mismo producto indeterminado anterior (entradas 5 y 6). Por último, empleando otro carbeno *N*-heterocíclico (IMes), la reacción apenas avanza en las condiciones ensayadas, conduciendo a la obtención de **17a** y **19a** (~10:1) (entrada 7).

**Tabla 1.16.** Efecto del catalizador en la cicloisomerización de **17a**<sup>[a]</sup>

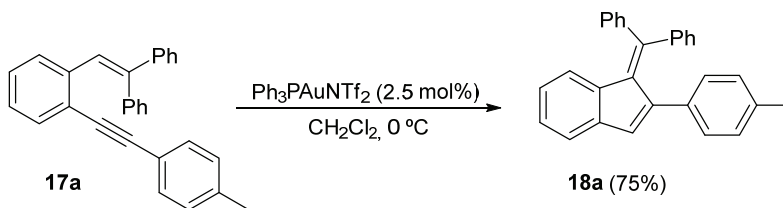


Entrada	Catalizador	Relación <b>17a</b> : <b>18a</b> : <b>19a</b> : <b>20a</b> <sup>[b]</sup>
1	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	0:3:1:0
2	$\text{Et}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$	0:10:10:1
3	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$	0:5:10:1
4	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	2:1:0:0 <sup>[c]</sup>
5	(JohnPhos)(NCMe)AuSbF <sub>6</sub>	0:1:0:0 <sup>[c]</sup>
6	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	0:1:0:0 <sup>[c]</sup>
7	IMesAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	10:0:1:0

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **17a** (0.1 mmol), catalizador (2.5 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL), t.a., 5 h.

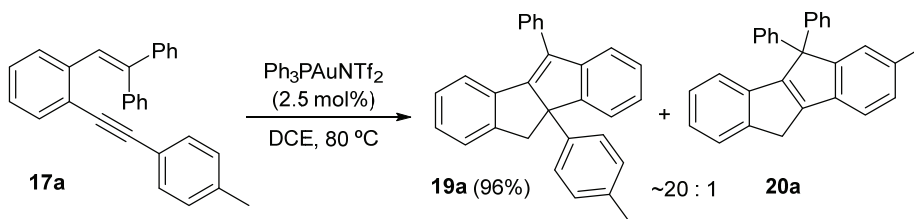
<sup>[b]</sup>Relación de productos determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Se observaron también en el crudo de reacción cantidades apreciables de un producto sin determinar. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',5'-triisopropilbifenilo. JohnPhos=2-(Di-*t*-butilfosfino)bifenilo. IPr=1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. IMes=1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub>= Bis(trifluorometanosulfonil)imida.

En este punto pensamos en variar la temperatura de reacción para comprobar si se podría favorecer la formación de uno de los productos. Así, cuando se trató al *o*-(alquinil)estireno **17a** con  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C se obtuvo selectivamente el benzofulveno **18a**, el cual pudo ser aislado con un 75% de rendimiento (Esquema 1.29). Este resultado, además, parece indicar que el compuesto **18a** podría ser un intermedio en la formación de **19a**.



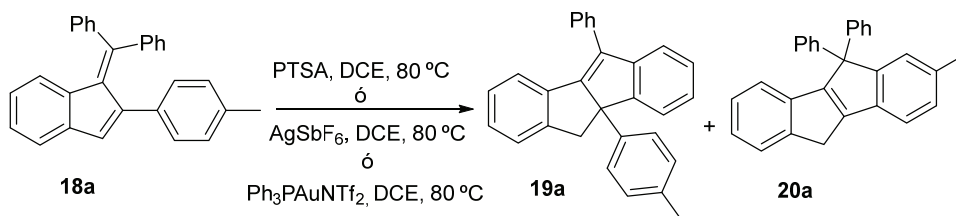
Esquema 1.29

Tras esta prueba estudiamos la evolución del sustrato **17a** al llevarse a cabo la reacción a temperaturas más altas. Así, se trató el *o*-(alquín)estireno **17a** con  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  en DCE a  $80\text{ }^\circ\text{C}$  obteniéndose, en este caso, una mezcla **19a:20a** (~20:1), determinada por  $^1\text{H-RMN}$  en el crudo de creación. El producto **19a** pudo ser aislado por cromatografía de columna con un 96% de rendimiento (Esquema 1.30).



Esquema 1.30

Tras el análisis de estos resultados pensamos que **18a** podría evolucionar hasta **19a** cuando el proceso se llevase a cabo a alta temperatura. Para confirmar nuestra suposición de que **18a** es un intermedio en la formación de **19a**, el benzofulveno aislado **18a** fue tratado con  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  en DCE a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , obteniéndose **19a** y **20a** en una relación ~20:1. Resulta interesante que esta transformación también tuvo lugar con PTSA o  $\text{AgSbF}_6$  en las mismas condiciones, conduciendo en ambos casos a una mezcla de **19a:20a** (~10:1) en el crudo de reacción y cuyos rendimientos globales fueron mayores del 90% (Esquema 1.31).

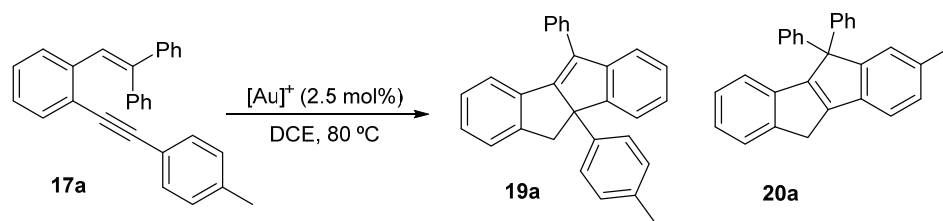


Esquema 1.31

Debido a que a 80 °C se generó una pequeña cantidad de **20a**, isómero de **19a**, se volvió a realizar un estudio del efecto del catalizador sobre la cicloisomerización del sustrato **17a** a esta temperatura (Tabla 1.17).

Tanto con la utilización del complejo  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , como con la mezcla de  $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$ , se obtuvo la misma mezcla **19a:20a** en proporción ~20:1, pudiéndose aislar **19a** con rendimientos elevados (entradas 1 y 2). Por lo tanto, parece que la presencia de plata en el medio de reacción no afecta al resultado de la misma. Se obtuvieron resultados similares con mezclas de  $\text{AgSbF}_6$  y complejos de oro que presentan como ligandos tanto fosfinas alquílicas como fosfitos (entradas 3 y 4), aunque en ambos casos el rendimiento aislado de **19a** fue menor. Por otra parte, con un complejo que presenta un ligando carbeno *N*-heterocíclico, se formó **18a** junto con trazas de un producto no determinado (entrada 5). Por último, utilizando  $\text{AgSbF}_6$  no se observó reacción alguna (entrada 6). Aunque con ninguno de los catalizadores empleados se obtuvo exclusivamente **19a**, decidimos seleccionar el complejo  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  ya que proporcionó la selectividad más alta.

**Tabla 1.17.** Efecto del disolvente sobre la cicloisomerización de **17a**<sup>[a]</sup>



Entrada	Catalizador	Relación <b>19a:20a</b> <sup>[b]</sup>
1	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	20:1(96)
2	$\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$	18:1(90)
3	$\text{Et}_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$	14:1(74)
4	$(\text{PhO})_3\text{PAuCl/AgSbF}_6$	18:1(70)
5	$\text{IPrAuCl/AgSbF}_6$	— <sup>[c]</sup>
6	$\text{AgSbF}_6$	— <sup>[d]</sup>

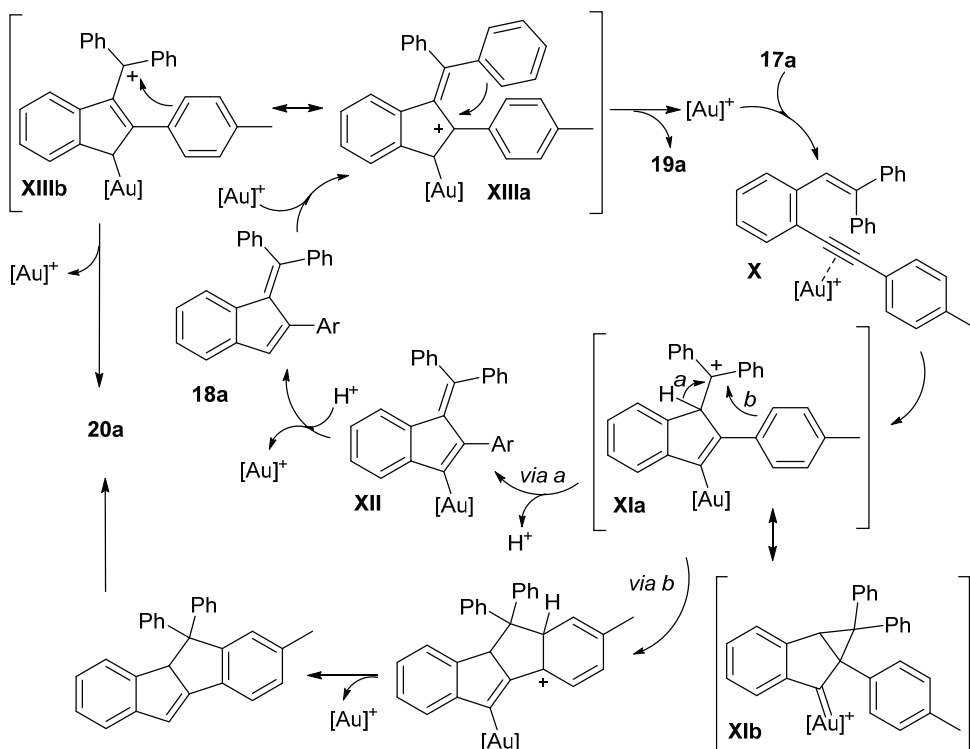
<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **17a** (0.1 mmol), catalizador (5 mol%), DCE (0.4 mL), 80° C, 2-4 h.

<sup>[b]</sup>Relación de productos determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. Entre paréntesis rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Se obtuvo **18a** y otro producto sin determinar. <sup>[d]</sup>No hubo reacción. IPr=1,3-Bis(2,6-disopropilfenil)imidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub>= Bis(trifluorometanosulfonil)imida.

Tras estos intentos de optimizar el proceso hacia la formación selectiva de los productos **18a** y **19a**, a continuación se muestra el mecanismo de reacción que



podría explicar la formación de los compuestos **18a**, **19a** y **20a** (Esquema 1.32). La coordinación del complejo de oro al triple enlace del sustrato de partida **17a** generaría el intermedio **X**, el cual sufre un ataque intramolecular del alqueno dando lugar al intermedio **XI** que vendría representado por las formas resonantes carbocatiónica **XIa** y ciclopropilcarbeno **XIb**. Considerando la *via a*, el carbocatión **XIa** podría evolucionar por eliminación de un protón formando el compuesto **XII** que, tras protodesmetalación, conduciría al benzofulveno **18a**. Dependiendo de las condiciones de reacción, el dieno podría ser activado por el catalizador de oro presente en el medio dando lugar al intermedio **XIII**, representado por las formas resonantes **XIIIa** y **XIIIb**. El intermedio **XIIIa** podría ser capturado por el anillo aromático de uno de los sustituyentes de la olefina mediante un ataque Friedel–Crafts generándose, así, el compuesto **19a**.

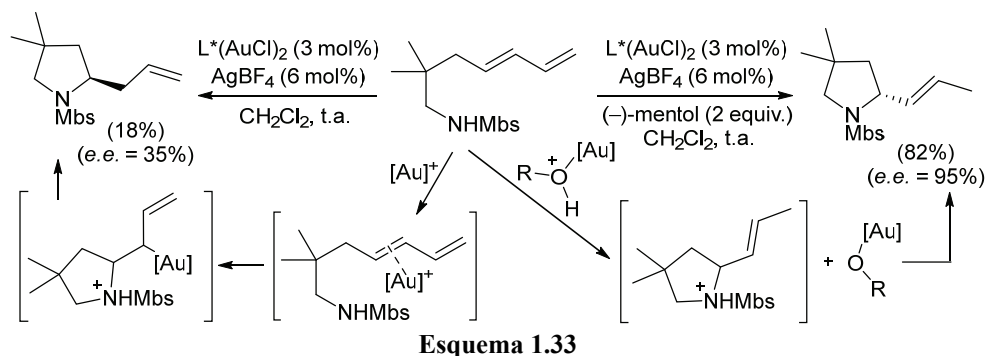


Esquema 1.32

Por último, la formación de **20a** podría ser explicada desde el intermedio **XI** a través de la *via b*, como un ataque Friedel–Crafts del anillo aromático, sustituyente del triple enlace en el sustrato de partida, protodesmetalación, y una posterior

isomerización del doble enlace. Alternativamente, la formación de **20a** también se podría explicar desde el intermedio **XIIIb**, generado tras la activación del dieno, por ataque nucleofílico del *p*-tolilo. Además, considerando los resultados preliminares anteriores, parece que la formación de los productos **19a** y **20a** a través de la *vía a* también puede ser catalizada por un ácido de Brønsted, al menos a partir de **18a**.

La activación de dienos conjugados por complejos de Au(I) ha sido descrita previamente. Así, Toste y col. han puesto a punto la síntesis de pirrolidinas empleando complejos de Au(I)/mentol (Esquema 1.33).<sup>121</sup> Se proponen dos mecanimos en la formación de los productos de reacción dependiendo de la presencia de mentol. En ausencia del alcohol, la coordinación del catalizador de oro al dieno permite la adición intramolecular y posterior protodesmetalación. Sin embargo, la adición de mentol, que podría actuar como ácido de Brønsted una vez coordinado al complejo de Au, hace que se controle tanto la regio- como la enantioselectividad del proceso.



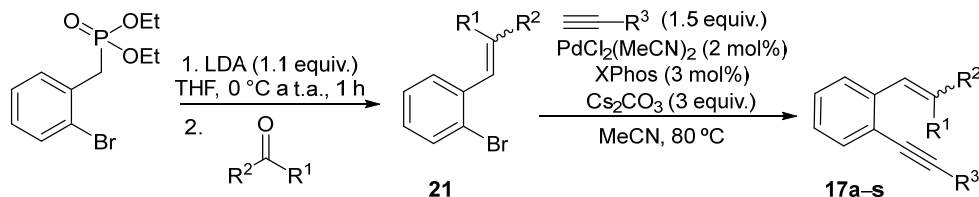
### 1.3.3. PREPARACIÓN DE SUSTRATOS DE PARTIDA

Con el objetivo de comprobar el alcance de esta nueva síntesis de fulvenos y dihidroindenoindenos, se sintetizaron una serie de *o*-(alquínil)estirenos **17** a partir del 2-bromobencilfosfonato de dietilo y la correspondiente cetona, dando lugar a distintos bromoestirenos **21**, para los cuales sólo se comprobó su formación por <sup>1</sup>H-RMN, siendo utilizados en el siguiente paso sin posterior purificación. Las reacciones de alquínilación de **21** bajo las condiciones de Buchwald descritas anteriormente, permitió acceder a los sustratos **17** (Tabla 1.18). En cuanto a la

<sup>121</sup> O. Kanno, W. Kuriyama, Z. J. Wang, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9919–9922.

sustitución de la posición terminal de la olefina se refiere, se han sintetizado sustratos que presentan tanto sustituyentes fenilo (entradas 1–9) y grupos aromáticos sustituidos (entradas 10–17) como heteroaromáticos (entrada 18), sustituyentes cicloalquilo (entrada 19) o un resto CF<sub>3</sub> (entrada 20).

**Tabla 1.18.** Síntesis de los *o*-(alquínil)estirenos **17a–s**



Ent.	<b>17</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rto. (%) <sup>[a]</sup>	Relación isómeros <i>E/Z</i> <sup>[b]</sup>
1	<b>17a</b>	Ph	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	41	–
2	<b>17b</b>	Ph	Ph	Ph	52	–
3	<b>17c</b>	Ph	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	–
4	<b>17d</b>	Ph	Ph	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	–
5	<b>17e</b>	Ph	Ph	3-Th	90	–
6	<b>17f</b>	Ph	Ph	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	40	–
7	<b>17g</b>	Ph	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	42	–
8	<b>17h</b>	Ph	Ph	<i>n</i> -Bu	41	–
9	<b>17i</b>	Ph	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	51	–
10	<b>17j</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	49	–
11	<b>17k</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	51	–
12	<b>17l</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	15	–
13	<b>17m</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	17	–
14	<b>17n</b>	Ph	2,3,4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	47	1.5:1
15	<b>17ñ</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	35	1:1
16	<b>17o</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	54	1:1
17	<b>17p</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<i>n</i> -Bu	45	1:1
18	<b>17q</b>	2-Th	Ph	<i>n</i> -Bu	48	2:1
19	<b>17r</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Ph	<i>n</i> -Bu	46	1:0
20	<b>17s</b>	CF <sub>3</sub>	Ph	<i>n</i> -Bu	37	1:0

<sup>[a]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna referido al 2-bromofenilfosfonato de partida. <sup>[b]</sup>Relación de isómeros geométricos *E/Z* determinada por <sup>1</sup>H-RMN. 3-Th = 3-Tienilo, 2-Th = 2-Tienilo, *c*-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub> = Ciclohexen-1-ilo, *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> = Ciclopropilo.

Considerando el triple enlace, se han sintetizado sustratos con sustituyentes aromáticos (entradas 1–4 y 10), heteroaromáticos (entrada 5), sustituyentes

cicloalquenilo (entrada 6) y (ciclo)alquilo (entradas 7, 8, 11–20), además de cadenas funcionalizadas (entrada 9).

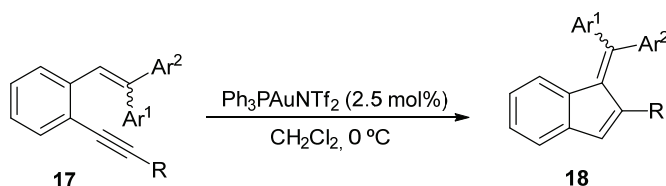
### 1.3.4. CICLOISOMERIZACIÓN DE LOS *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS

#### 17. SÍNTESIS DE LOS BENZOFULVENOS 18

Tras la realización de las pruebas preliminares de cicloisomerización de **17a** a 0 °C, que conducían a la formación del benzofulveno **18a**, se estudió el alcance de esta reacción para el resto de los *o*-(alquinil)estirenos preparados (Tabla 1.19).

El tratamiento de los *o*-(alquinil)estirenos **17** con cantidades catalíticas del complejo catiónico de oro Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C, dio lugar a los benzofulvenos **18** con buenos rendimientos.

**Tabla 1.19.** Síntesis de los benzofulvenos **18** a partir de los *o*-(alquinil)estirenos **17**<sup>[a]</sup>



Entrada	<b>17</b>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	<b>18</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>17a</b>	Ph	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18a</b>	79
2	<b>17b</b>	Ph	Ph	Ph	<b>18b</b>	91
3	<b>17c</b>	Ph	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18c</b>	76
4	<b>17d</b>	Ph	Ph	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18d</b>	95
5	<b>17e</b>	Ph	Ph	3-Th	<b>18e</b>	61
6	<b>17g</b>	Ph	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<b>18f</b>	82
7	<b>17j</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18j</b>	91
8	<b>17k</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	<b>18k</b>	76
9	<b>17o</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	<b>18o</b>	91 <sup>[c]</sup>
10 <sup>[d]</sup>	<b>17p</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>18p</b>	80 <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **17** (0.2 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (2.5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL), 0 °C, 3–4 h.

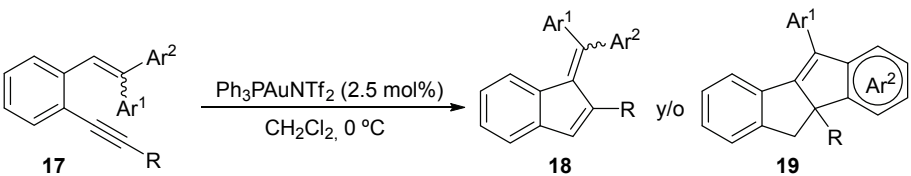
<sup>[b]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>**18** se obtuvo como mezcla (1:1) de isómeros geométricos determinada por <sup>1</sup>H-RMN. <sup>[d]</sup>Llevada a cabo a t.a. 3-Th = 3-Tienilo. *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> = Ciclopropilo.

Respecto al sustituyente del triple enlace en el sustrato de partida, se pueden emplear *o*-(alquinil)estirenos que poseen grupos aromáticos o heteroaromáticos (entradas 1–5 y 7). Es reseñable que la reacción también es compatible con la

presencia de sustituyentes alquílicos, tanto cíclicos (entrada 6), como lineales (entradas 8–10). Teniendo en cuenta la sustitución de la olefina, ésta puede poseer restos fenilo (entradas 1–6) y grupos aromáticos funcionalizados (entradas 7–10), generándose los benzofulvenos **83** como mezclas de isómeros geométricos *E/Z* (1:1) cuando los dos sustituyentes del alqueno son distintos (entradas 9 y 10).

En cambio, para algunos de los sustratos ensayados la reacción no dio lugar a los benzofulvenos esperados **18** tal como se muestra en la Tabla 1.20.

**Tabla 1.20.** Sustratos **17** que no dieron lugar selectivamente a los benzofulvenos **18**<sup>[a]</sup>



Ent.	<b>17</b>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	Producto	Rto. (%)
1	<b>17f</b>	Ph	Ph	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	–	– <sup>[b]</sup>
2	<b>17h</b>	Ph	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>18h</b>	53 <sup>[c]</sup>
3	<b>17n</b>	Ph	2,3,4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	<b>19n</b>	75
4	<b>17ñ</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	<b>19ñ</b>	63 <sup>[d]</sup>
5	<b>17q</b>	2-Th	Ph	<i>n</i> -Bu	–	– <sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **17** (0.2 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (2.5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL), 0 °C, 3-4 h.

<sup>[b]</sup>Descomposición. <sup>[c]</sup>Se obtuvo **18h** junto con otros productos no identificados. <sup>[d]</sup>Se aisló **19ñ** junto con un isómero en proporción ~10:1. 2-Th = 2-Tienilo, *c*-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub> = Ciclohexen-1-ilo.

Tanto para **17f**, que posee un resto cicloalquénilo sobre el triple enlace, como para **17q** que presenta un grupo heteroaromático como sustituyente de la olefina, se obtuvieron únicamente productos de descomposición (entradas 1 y 5). Cuando se empleó el sustrato **17h**, se generó el benzofulveno **18h** junto con otros productos sin determinar no permitiendo su aislamiento en forma pura (entrada 2). Por el contrario, los *o*-(alquínil)estirenos **17n** y **17ñ** que poseen dos sustituyentes aromáticos distintos como sustituyentes del alqueno, siendo uno de ellos electrónicamente rico, dieron lugar a los correspondientes tetracyclicos **19** en lugar de a los benzofulvenos **18** (entradas 3 y 4). Estos resultados parecen indicar que la presencia de grupos dadores en el anillo aromático de uno de los sustituyentes del doble enlace provoca que la reacción evolucione hasta la formación de los compuestos **19** incluso a 0 °C, debido probablemente a la mayor nucleofilia y

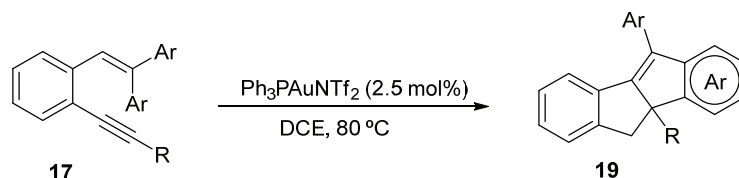
reactividad de estos sustratos para el posterior ataque Friedel–Crafts que da lugar a los dihidroindeno[2,1-*a*]indenos.

### 1.3.5. CICLOISOMERIZACIÓN DE LOS *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS 17. SÍNTESIS DE LOS DIHIDROINDENO[2,1-*a*]INDENOS 19

A continuación se estudió el alcance de la síntesis de los dihidroindeno[2,1-*a*]indenos 19. Para ello, se emplearon los *o*-(alquinil)estirenos 17a–k, que presentan dos sustituyentes aromáticos iguales sobre la posición terminal de la olefina, los cuales se hicieron reaccionar en presencia del complejo catiónico de oro Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>, en DCE a 80 °C (Tabla 1.21).

La reacción resultó general para los *o*-(alquinil)estirenos que se muestran en la tabla, dando lugar a los correspondientes dihidroindeno[2,1-*a*]indenos 19 con buenos rendimientos.

**Tabla 1.21.** Síntesis de los dihidroindenos 19 a partir de los *o*-(alquinil)estirenos 17<sup>[a]</sup>



Entrada	17	Ar	R	19	Rendimiento. (%) <sup>[b]</sup>
1	17a	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19a	96
2	17b	Ph	Ph	19b	66
3	17c	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19c	73
4	17d	Ph	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19d	77
5	17e	Ph	3-Th	19e	71
6 <sup>[c]</sup>	17g	Ph	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	19g	84
7	17h	Ph	<i>n</i> -Bu	19h	75
8	17i	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	19i	76 <sup>[d]</sup>
9	17j	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	19j	86
10	17k	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	19k	81

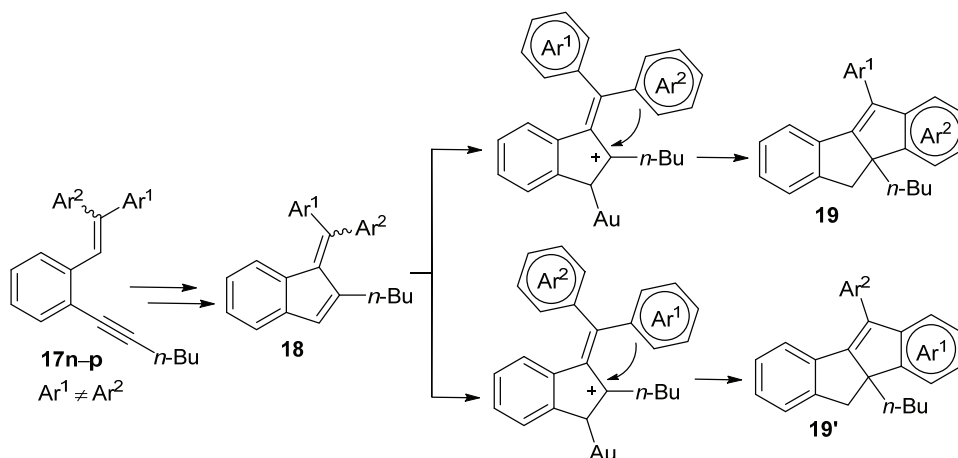
<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: 17 (0.2 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (2.5 mol%), DCE (0.8 mL), 80 °C, 2-3 h.

<sup>[b]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Tiempo de reacción: 15 h.

<sup>[d]</sup>Llevada a cabo también con DNBSA (10 mol%) junto con el catalizador. 3-Th = 3-Tienilo, *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> = Ciclopropilo.

Teniendo en cuenta los sustituyentes del triple enlace del sustrato de partida, se han podido utilizar restos aromáticos (entradas 1–4 y 9) y heteroaromáticos (entrada 5). La reacción también tuvo lugar para sustituyentes (ciclo)alquílicos (entradas 6, 7 y 10). Sin embargo, cuando se ensayó la cicloisomerización del *o*-(alquínil)estireno **17i**, que presenta una cadena funcionalizada como sustituyente del triple enlace, se formó exclusivamente el benzofulveno **18i**. Este resultado podría indicar que, tras la formación de **18i**, el complejo de oro presente en el medio podría interactuar con el grupo CN, impidiendo la posterior evolución de la reacción hasta **19i**. Para intentar solucionar este problema el proceso se llevó a cabo con una mezcla de  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , el cual catalizaría la reacción hasta la formación del benzofulveno **18i**, y de un ácido de Brønsted, tal como el ácido 2,4-dinitrobenzenosulfónico ya que en los resultados preliminares se había comprobado que este ácido también generaba los compuestos **19** a partir de los benzofulvenos **18**. Empleando estas condiciones se pudo obtener **19i** con un rendimiento del 76% (entrada 8). Por lo tanto, cabe destacar que este resultado corrobora que el primer paso de reacción para la formación del benzofulveno **18i** está catalizado por oro(I), mientras que el segundo paso de reacción, correspondiente al ataque Friedel–Crafts, para la formación de **19i** puede ser catalizado tanto por el complejo de oro(I) como por un ácido de Brønsted.

Por último, se decidió ensayar la cicloisomerización de los *o*-(alquínil)estirenos **17n–p** que presentan dos sustituyentes distintos ( $\text{Ar}^1 \neq \text{Ar}^2$ ) sobre la posición terminal de la olefina. (Esquema 1.34).

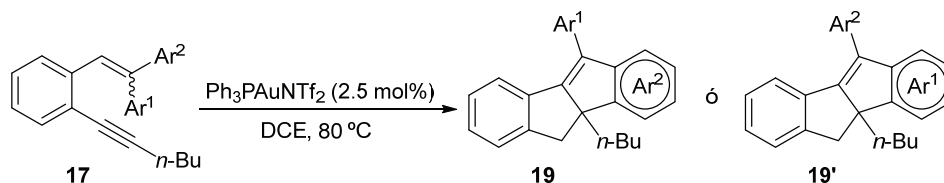


Esquema 1.34

En estos casos los dos grupos aromáticos podrían competir en el ataque tipo Friedel–Crafts sobre el carbocatión intermedio generado para dar lugar, *a priori*, a dos dihidroindeno[2,1-*a*]indenos diferentes **19** y **19'** dependiendo de qué grupo aromático actúe como nucleófilo.

Los *o*-(alquínil)estirenos **17n–p** se hicieron reaccionar en presencia de cantidades catalíticas de Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> en DCE a 80 °C (Tabla 1.22).

**Tabla 1.22.** Síntesis de los dihidroindeno[2,1-*a*]indenos **19n–p** a partir de los *o*-(alquínil)estirenos **17n–p**<sup>[a]</sup>



Entrada	<b>17</b>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Producto	Relación <b>19:19'</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>17n</b>	Ph	2,3,4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19n</b>	1:0	82
2	<b>17ñ</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19ñ+19ñ'</b>	10:1	69
3	<b>17o</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19o+19o'</b>	12:1	86
4	<b>17p</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>19p+19p'</b>	10:1	69

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **17** (0.2 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (2.5 mol%), DCE (0.8 mL), 80 °C, 2-3 h.

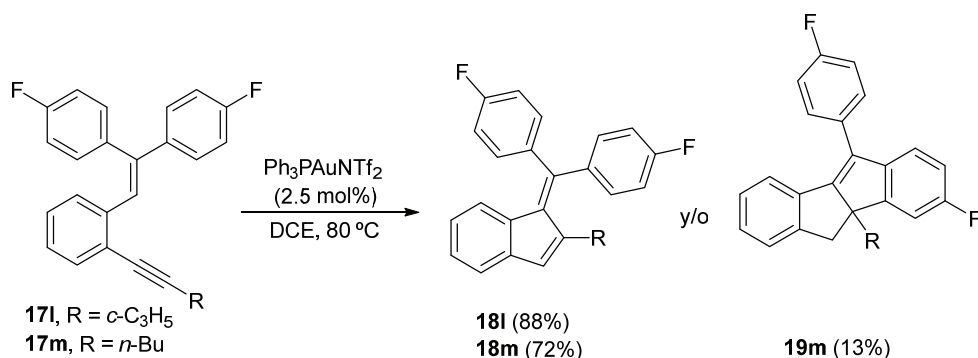
<sup>[b]</sup>Rendimiento de la mezcla **19+19'** aislada tras cromatografía de columna.

Empleando los sustratos **17n–p**, los cuales presentan dos sustituyentes aromáticos con diferente riqueza electrónica, encontramos que en todos los casos tuvo lugar la formación mayoritaria de uno de los dihidroindeno[2,1-*a*]indenos **19** de los dos posibles (**19** y **19'**). Así, con el sustrato **17n** que presenta un sustituyente muy rico debido a la presencia de los tres grupos metoxi en el anillo aromático, se observó una selectividad completa formándose exclusivamente **19n** y aislándose con un 82% de rendimiento (entrada 1). En cambio, para el resto de sustratos ensayados (entradas 2–4) donde la diferencia de riqueza electrónica de los sustituyentes aromáticos de la olefina no es tan grande, la selectividad no es completa aislándose mezclas de **19** y **19'** en proporciones ~10:1. Teniendo en cuenta estos resultados se puede concluir que, de acuerdo con el ataque Friedel–Crafts propuesto en el Esquema 1.32 para la formación de los compuestos **19**, cuanto mayor sea la diferencia electrónica entre los dos sustituyentes de la olefina, mayor es la selectividad de la reacción.



Sin embargo, varios de los *o*-(alquínil)estirenos evaluados no condujeron eficientemente a la formación del correspondiente producto **19**. Cuando se utilizaron los sustratos **17f**, que presenta como sustituyente del triple enlace un ciclohexenilo, y **17q** que posee un grupo 2-tienilo como sustituyente de la olefina, al igual que ocurría en las reacciones a 0 °C (Tabla 1.20), se produjeron procesos de descomposición.

Por otro lado, al utilizar el *o*-(alquínil)estireno **17l**, que presenta dos restos aromáticos con un átomo de flúor como sustituyentes del alqueno, se generó selectivamente el benzofulveno **18l**. Por su parte, el sustrato análogo **17m** condujo a la formación de una mezcla de los productos **18m** y **19m** (~6:1) que pudieron ser aislados con un 72% y 13% de rendimiento respectivamente (Esquema 1.35)



Esquema 1.35

Por lo tanto, los sustratos que poseen dos sustituyentes electrónicamente pobres dan lugar mayoritariamente a los benzofulvenos **18**, quedando prácticamente inhibida la subsiguiente reacción Friedel–Crafts.

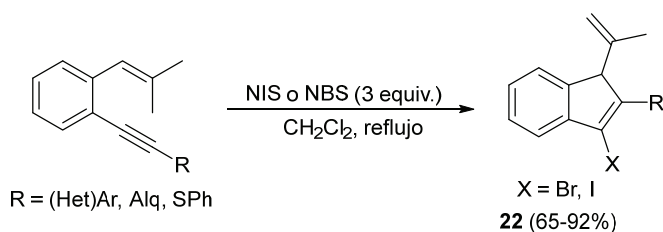
En este punto quisimos comprobar si era necesaria la presencia de dos grupos aromáticos en la posición terminal de la olefina para que la reacción tuviera lugar. Para ello se ensayaron *o*-(alquínil)estirenos en los que uno de los sustituyentes era aromático y el otro no. Empleando el sustrato **17r** que posee un grupo ciclopropilo y uno fenilo como sustituyentes de la olefina, se produjeron procesos de descomposición. Con **17s**, que presenta un resto CF<sub>3</sub> en la posición β del alqueno, no hubo reacción recuperándose el sustrato de partida. Estos resultados muestran que la existencia de dos restos aromáticos como sustituyentes de la posición

terminal de la olefina parece determinante para que tenga lugar la reacción de cicloisomerización.

### 1.3.6. HALOCICLACIÓN DE LOS *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS 17. SÍNTESIS DE LOS YODOBENZOFULVENOS 23

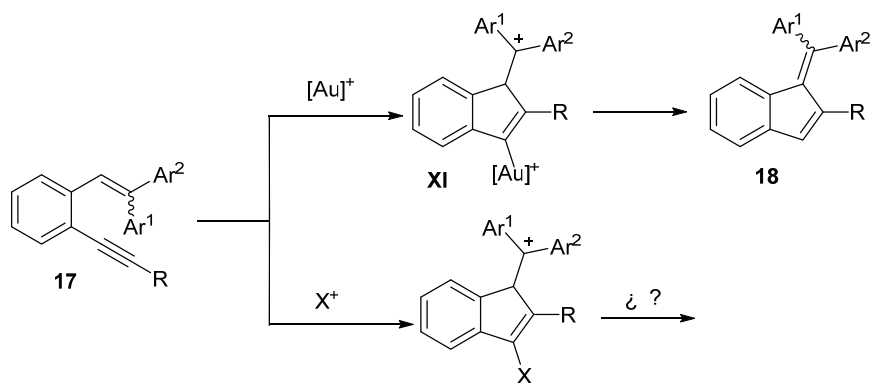
#### A. Objetivo

Las reacciones de halociclación de *o*-(alquínil)estirenos  $\beta,\beta$ -dimetilsustituídos habían sido estudiadas por nuestro grupo de investigación.<sup>122</sup> Empleando como reactivos electrofílicos NIS o NBS se pudo acceder a una gran variedad de haloindenos **22** con buenos rendimientos (Esquema 1.36).



Esquema 1.36

Teniendo en cuenta estos antecedentes, y considerando que en el mecanismo propuesto anteriormente para la reacción de cicloisomerización de los *o*-(alquínil)estirenos **17** (Esquema 1.32) se plantea la formación de un intermedio vinil-oro **XI**, se decidió estudiar el comportamiento de estos sustratos en presencia de fuentes electrofílicas de halógenos (Esquema 1.37).

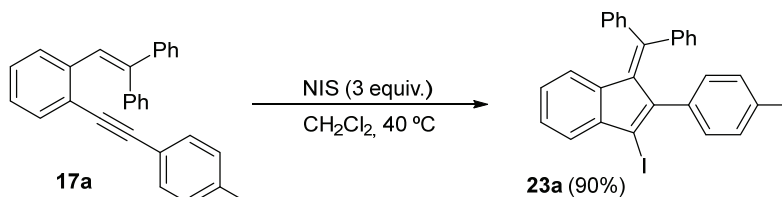


Esquema 1.37

<sup>122</sup> A. Martínez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, M. A. Rashid, F. Rodríguez, R. Sanz, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7427–7429.

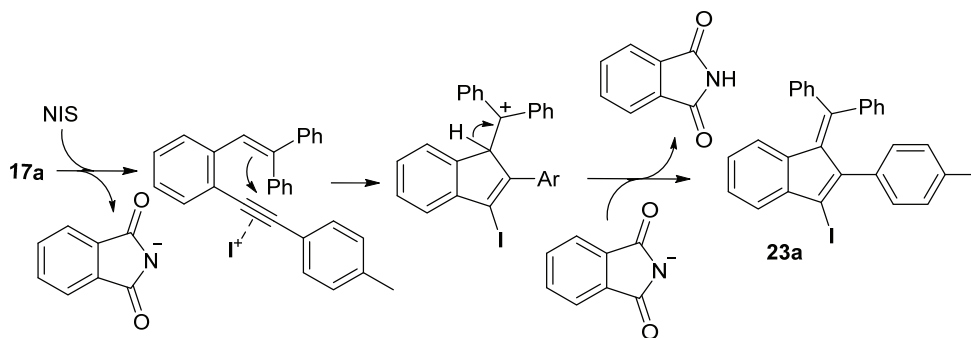
## B. Resultados preliminares

Para abordar este estudio se escogió el *o*-(alquini)estireno **17a** como sustrato modelo. De acuerdo a los resultados previos del grupo en las halociclaciones de *o*-(alquini)estirenos  $\beta,\beta$ -dimetil sustituidos, se escogió la NIS como agente halogenante ya que proporcionaba muy buenos resultados. La reacción de **17a** en presencia de 3 equivalentes de NIS, en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y a  $40^\circ\text{C}$ , dio lugar a la formación del yodobenzofulveno **23a**, el cual pudo ser aislado con un rendimiento del 90% (Esquema 1.38).



Esquema 1.38

El mecanismo propuesto para esta yodociclación consistiría en la activación del triple enlace por parte del catión yodonio, seguido de un ataque nucleofílico por parte de la olefina. La pérdida de un protón, que sería atrapado por el contranión de la NIS empleada como fuente de halógeno, daría lugar a la formación del bezofulveno **23a**, generándose también succinimida (NHS) como subproducto (Esquema 1.39).

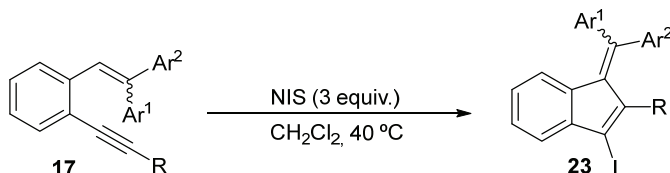


Esquema 1.39

### C. Yodociclación de los *o*-(alquinil)estirenos **17**. Síntesis de los yodobenzofulvenos **23**

Considerando el interés que presentan los yodobenzofulvenos resultantes de esta halociclación, se decidió extender el estudio para el resto de *o*-(alquinil)estirenos **17** (Tabla 1.23).

**Tabla 1.23.** Halociclación de los *o*-(alquinil)estirenos **17**. Síntesis de los yodobenzofulvenos **23**<sup>[a]</sup>



Ent.	<b>17</b>	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	R	<b>23</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>17a</b>	Ph	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23a</b>	90
2	<b>17b</b>	Ph	Ph	Ph	<b>23b</b>	89
3	<b>17c</b>	Ph	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23c</b>	91
4	<b>17d</b>	Ph	Ph	3-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23d</b>	92
5	<b>17e</b>	Ph	Ph	3-Th	<b>23e</b>	84
6	<b>17f</b>	Ph	Ph	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>23f</b>	69
7	<b>17h</b>	Ph	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>23h</b>	59
8	<b>17j</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>23j</b>	90
9	<b>17k</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	<b>23k</b>	70
10	<b>17n</b>	Ph	2,3,4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	<b>23n</b>	54 <sup>[c]</sup>
11	<b>17ñ</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	<b>23ñ</b>	75 <sup>[c]</sup>
12	<b>17o</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu	<b>23o</b>	72 <sup>[c]</sup>
13	<b>17p</b>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>23p</b>	44 <sup>[c]</sup>
14	<b>17q</b>	2-Th	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>23q</b>	59 <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **17** (0.2 mmol), NIS (3 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL), 40 °C, 3-4 h.

<sup>[b]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Relación de isómeros geométricos *E/Z* (1:1) determinados por <sup>1</sup>H-RMN. 3-Th = 3-Tienilo, *c*-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub> = Ciclohexen-1-ilo, *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> = Ciclopropilo, 2-Th = 2-Tienilo.

Los sustratos empleados presentan diferentes sustituyentes en su estructura, dando lugar a la formación de los yodobenzofulvenos **23** con buenos rendimientos. La posición terminal del triple enlace puede estar sustituida por grupos aromáticos (entradas 1–4 y 8) o heteroaromáticos (entrada 5). Cabe destacar que la reacción del sustrato **17f**, con un grupo ciclohexenilo en el triple enlace, condujo a **23f** con

buen rendimiento mientras que, como se ha descrito anteriormente, en presencia de  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  se producían procesos de descomposición (entrada 6). La transformación también tolera como sustituyentes del triple enlace cadenas alquílicas lineales (entradas 9–14). En lo que a la posición terminal de la olefina se refiere pueden estar presentes tanto dos sustituyentes aromáticos iguales (entradas 1–9), como diferentes (entradas 10–14). En estos últimos casos los correspondientes yodobenzofulvenos **23** se obtuvieron como mezclas de isómeros geométricos *E/Z* (~1:1). También es reseñable la formación del yodobenzofulveno **23q** a partir del sustrato **17q**, ya que su reacción catalizada por  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  daba lugar su descomposición.

En cambio, con otros *o*-(alquínil)estirenos **17** la yodociclación no tuvo lugar eficientemente. La reacción dio lugar a una mezcla de productos no identificados para el sustrato **17i**, que presenta una cadena alquílica funcionalizada con un grupo CN como sustituyente del triple enlace. Lo mismo ocurrió para el sustrato **17r** que posee un grupo ciclopropilo y otro fenilo en la posición terminal de la olefina. Para el *o*-(alquínil)estireno **17s**, el cual tiene un resto  $\text{CF}_3$  en el alqueno, se recuperó el sustrato de partida. En estos últimos dos casos, el resultado fue el mismo que cuando los correspondientes *o*-(alquínil)estirenos se hacían reaccionar con  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ .

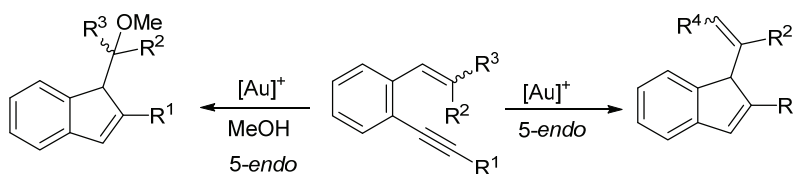
### **1.3.7. CONCLUSIONES**

Para finalizar este apartado, podemos concluir que se ha desarrollado un nuevo proceso catalizado por complejos de oro(I) para la síntesis de benzofulvenos y dihidroindeno[2,1-*a*]indenos con buenos rendimientos a partir de los correspondientes *o*-(alquínil)estirenos  $\beta,\beta$ -diaril sustituidos. Aunque con ciertas limitaciones, la reacción es compatible con numerosos grupos funcionales. Es interesante que cuando el sustrato de partida tiene dos sustituyentes aromáticos con distinta riqueza electrónica en la posición terminal de la olefina, se obtiene mayoritariamente un único dihidroindeno[2,1-*a*]indeno de los dos posibles, derivado del ataque del sustituyente aromático de la olefina electrónicamente más rico. Paralelamente también se ha desarrollado la yodociclación dando lugar a yodobenzofulvenos con rendimientos generalmente elevados.

## 1.4. METOXICICLACIÓN DE *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS $\alpha$ -METIL- $\beta$ -ARIL-SUSTITUIDOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

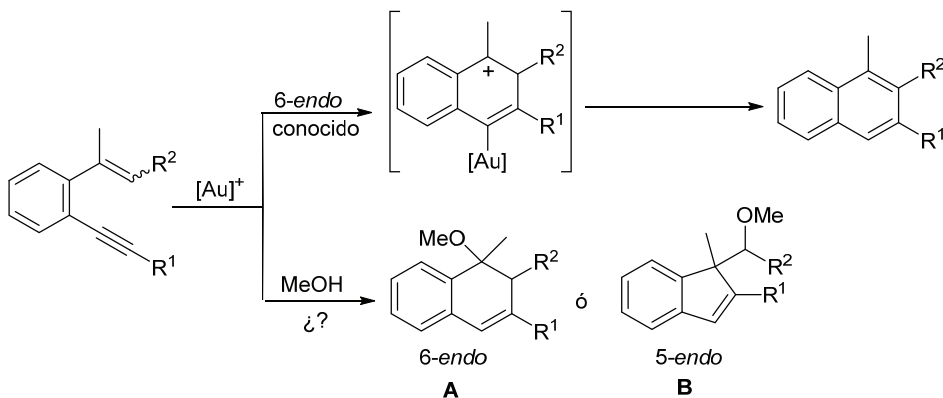
### 1.4.1. OBJETIVO

Como se ha comentado en el apartado 1.1, hemos descrito la síntesis de derivados de indenos, tanto en ausencia como en presencia de metanol, cuando se emplean como sustratos de partida *o*-(alquínil)estirenos  $\beta,\beta$ -disustituídos (Esquema 1.40).



Esquema 1.40

Sin embargo, cuando los *o*-(alquínil)estirenos presentan un sustituyente en la posición interna del doble enlace, sus reacciones en presencia de distintos metales daban lugar a la formación de derivados de naftaleno a través de una ciclación 6-*endo*.<sup>123</sup> En este punto, planteamos el estudio del comportamiento de estos *o*-(alquínil)estirenos- $\alpha$ -sustituídos, en presencia de un nucleófilo externo tal como metanol (Esquema 1.41).



Esquema 1.41

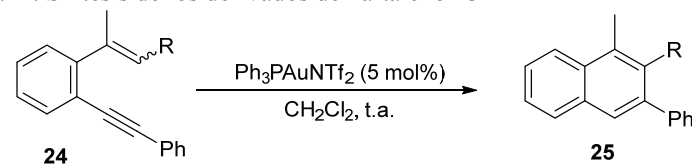
<sup>123</sup> Ver referencias 46, 48, 49, 51, 53, 54.

*A priori* se podrían obtener productos oxígeno-funcionalizados (**A**) procedentes de una ciclación formal 6-*endo* o, alternativamente, se podrían formar derivados de indenos (**B**) si tiene lugar una ciclación 5-*endo*. En este sentido, la reacción que generaría los indenos podría competir con el camino 6-*endo* previamente descrito ya que el paso de aromatización que ha de producirse para la formación de naftalenos, y que podría ser la fuerza conductora de la reacción, no estaría tan favorecido al tener que implicar la eliminación de MeOH tras la recuperación de la especie catalítica.

### 1.4.2. RESULTADOS PRELIMINARES

Antes de abordar el objetivo propuesto se comprobó si los *o*-(alquínil)estirenos  $\alpha$ -metil-sustituídos daban lugar a derivados de naftaleno tal como era esperado por resultados previos en la literatura. Para ello, se trataron los sustratos **24a–c** con cantidades catalíticas de la especie de oro(I)  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Tabla 1.24).

**Tabla 1.24.** Síntesis de los derivados de naftaleno **25**<sup>[a]</sup>



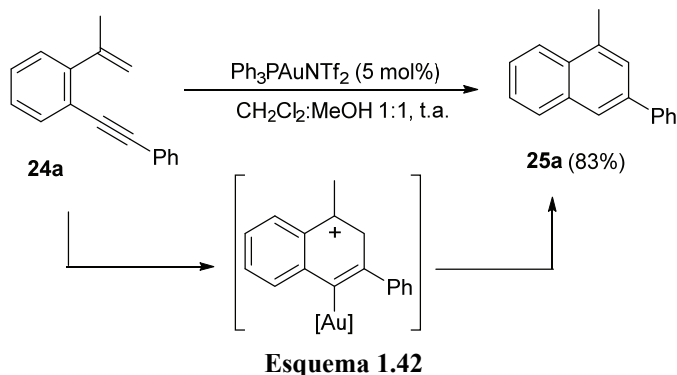
Entrada	<b>24</b>	R	<b>25</b>	Rendimiento (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>24a</b>	H	<b>25a</b>	83
2	<b>24b</b>	Me	<b>25b</b>	84
3	<b>24c</b>	Ph	<b>25c</b>	88

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **24** (0.5 mmol),  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  (5 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL), 1-2 h. <sup>[b]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna.

Como se observa en la Tabla 1.24, se formaron los naftalenos esperados **25** con muy buenos rendimientos para sustratos de partida que poseían tanto un hidrógeno, como un metilo o un fenilo como sustituyentes de la posición terminal de la olefina.

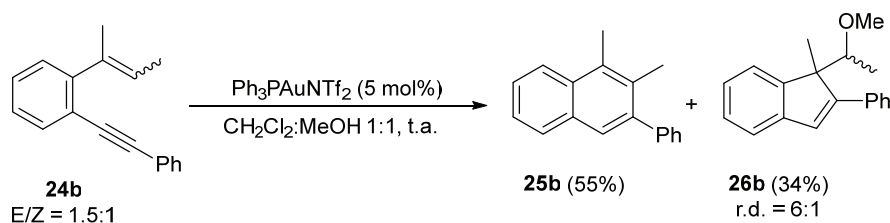
Los primeros ensayos en el estudio de la reactividad de *o*-(alquínil)estirenos  $\alpha$ -metil sustituidos en presencia de MeOH se realizaron empleando el 1-(feniletinil)-2-(prop-1-en-2-il)benceno (**24a**). Su reacción en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , en una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (1:1) como disolvente, y a

temperatura ambiente, dio como resultado el naftaleno **25a** como único producto de reacción, el cual pudo ser aislado con un rendimiento del 83% (Esquema 1.42).



La formación del compuesto **25a**, el cual se forma a través de una ciclación formal 6-*endo*, indica que el MeOH no se ha incorporado. Como se ha comentado anteriormente, este producto **25a** es el mismo que se forma en ausencia de MeOH.

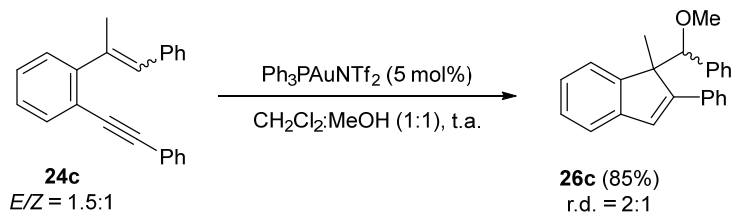
Sin embargo, cuando se llevó a cabo el mismo proceso con una mezcla de isómeros geométricos *E/Z* (~1.5:1) del sustrato **24b**, el cual presenta un metilo en el carbono terminal de la olefina además del ya existente en el carbono interno, se formó una mezcla de los productos **25b:26b** en una proporción ~1.3:1, determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. Tras purificación por cromatografía de columna se pudo obtener el naftaleno **25b** con un 55% de rendimiento y una mezcla de diastereoisómeros (6:1) del derivado indénico **26b** con un 34% de rendimiento (Esquema 1.43).



Finalmente, se consiguió la formación totalmente selectiva de los indenos oxígeno funcionalizados **26** con la utilización del sustrato **24c**, que presenta un sustituyente fenilo en la posición terminal del alqueno, el cual condujo a la formación exclusiva del compuesto **26c**, que posee un centro cuaternario en C-1.



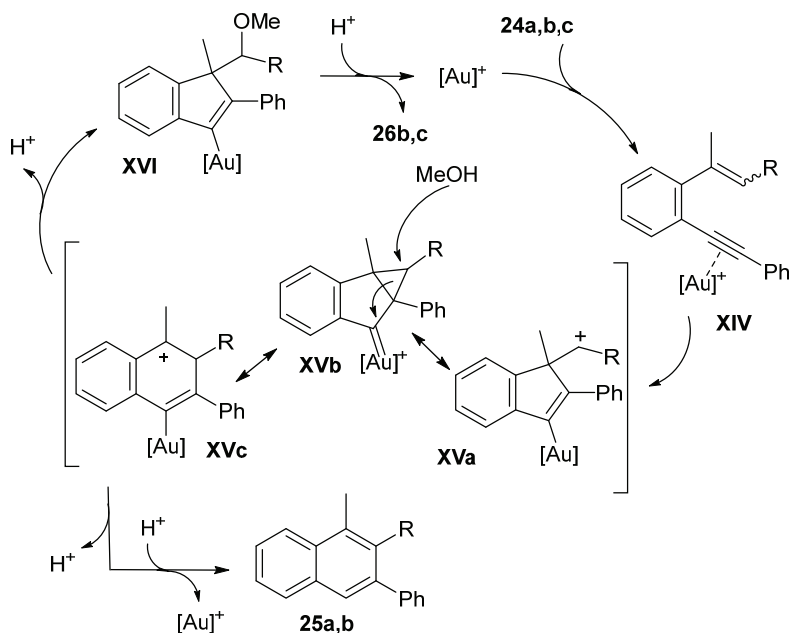
Este producto pudo ser aislado como una mezcla de diastereoisómeros (2:1) con un rendimiento del 85% (Esquema 1.44).



Esquema 1.44

Este resultado indica que la sustitución en el carbono  $\beta$  del *o*-(alquínil)estireno con un grupo aromático favorece el camino de reacción que da lugar a derivados de indeno **26**, en presencia de MeOH, y suprime la formación de los naftalenos **25** observados hasta el momento.

El mecanismo propuesto para la formación de los naftalenos **25a,b** y de los indenos **26b,c**, a partir de los *o*-(alquínil)estirenos **24a–c**, se muestra en el Esquema 1.45.



Esquema 1.45

La reacción se iniciaría con la coordinación del complejo de oro al triple enlace del *o*-(alquínil)estireno de partida **24a–c** dando lugar al intermedio **XIV**, el cual sufre un ataque nucleofílico intramolecular del alqueno para formar el intermedio catiónico **XV**. Este intermedio podría representarse como contribución de varias formas resonantes (**XVa**, **XVb**, **XVc**), deslocalizando la carga positiva a lo largo de distintas posiciones de la molécula. En principio, la forma resonante **XVa** tendría una baja contribución con respecto al resto de intermedios (**XVb** y **XVc**), por tratarse de un carbocatión secundario. En presencia de un nucleófilo externo, tal como metanol, el ataque nucleofílico con apertura del anillo en **XVb**, conduciría al intermedio vinil-oro **XVI**. La posterior protodesmetalación generaría el correspondiente producto **26** recuperándose la especie catalíticamente activa. Por otra parte, la formación de **25a,b** se podría explicar a partir del intermedio **XVc** por simple eliminación de un protón y posterior protodesmetalación. Cabe destacar que, al contrario de lo que ocurría para los *o*-(alquínil)estirenos **24** que daban lugar a derivados de naftaleno en ausencia de nucleófilos a través de una cicloisomerización *6-endo*, la adición de metanol cambia completamente la naturaleza de dicha ciclación favoreciendo el cierre *5-endo* y, por tanto, la formación de los productos **26b,c**. Además, teniendo en cuenta estos resultados se puede decir que la existencia de un sustituyente en el carbono  $\beta$  del *o*-(alquínil)estireno de partida **24** que establezca un carbocatión en la posición adyacente, es determinante para la formación selectiva de los productos **26**, ya que cuando el sustituyente es un metilo (**24b**) se obtienen mezclas de **25b** y **26b**, mientras que por el contrario, cuando se trata de un fenilo (**24c**), se forma selectivamente **26c**.

### 1.4.3. PREPARACIÓN DE SUSTRATOS DE PARTIDA

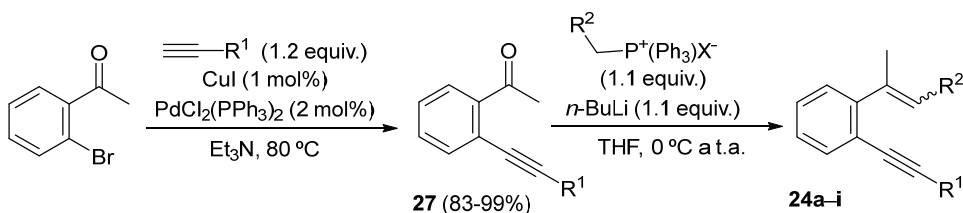
Con el objetivo de comprobar la generalidad de esta nueva transformación, se sintetizaron una serie de *o*-(alquínil)estirenos **24**. La preparación de las 2-(alquínil)acetofenonas **27** se llevó a cabo mediante una reacción de Sonogashira, empleando el alquino terminal correspondiente y una cantidad catalítica del complejo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{CuI}$  y exceso de  $\text{Et}_3\text{N}$ .<sup>124</sup> A continuación, una reacción de Wittig empleando diferentes iluros de fósforo, preparados por tratamiento de las

---

<sup>124</sup> M. D. Acqua, G. Abbiati, A. Arcadi, E. Rossi, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7836–7838.

correspondientes sales de fosfonio con *n*-BuLi en THF a 0 °C, dio lugar a los diferentes *o*-(alquínil)estirenos  $\alpha$ -metil- $\beta$ -sustituídos **24** que se muestran en la Tabla 1.25.

**Tabla 1.25.** Síntesis de los *o*-(alquínil)estirenos **24a-i**



Entrada	Sustrato	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimiento(%) <sup>[a]</sup>
1 <sup>[b]</sup>	<b>24a</b>	Ph	H	50
2	<b>24b</b>	Ph	Me	66
3	<b>24c</b>	Ph	Ph	40
4	<b>24d</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81
5	<b>24e</b>	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50
6	<b>24f</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	39
7	<b>24g</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	58
8	<b>24h</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	45
9	<b>24i</b>	<i>n</i> -Bu	Ph	61

<sup>[a]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna correspondiente al último paso de reacción. Los sustratos de partida **24** se aislaron como mezclas de isómeros *E/Z* en proporción ~1.5:1. <sup>[b]</sup>Utilización de NaH como base en lugar de *n*-BuLi en la reacción de Wittig.

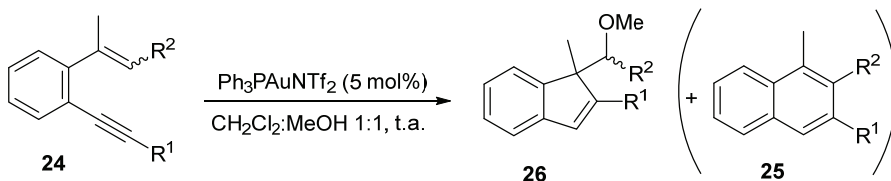
En cuanto a la posición del triple enlace se refiere (R<sup>1</sup>), se sintetizaron productos que presentan sustituyentes fenilo (entradas 1–6), grupos aromáticos sustituidos (entradas 7 y 8), y grupos alifáticos (entrada 9). Considerando el sustituyente terminal de la olefina, ésta puede presentar un resto metilo (entrada 2), sustituyentes fenilo (entradas 3, 7–9) y sustituyentes aromáticos funcionalizados (entradas 4–6).

#### 1.4.4. REACCIÓN DE METOXICICLACIÓN DE LOS *o*-(ALQUINIL)ESTIRENOS **24**. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DE INDENO **26**

Considerando la importancia de acceder a carbociclos que posean un centro cuaternario en su estructura, se estudió el alcance de la metoxiciclación de los  $\alpha$ -

metil *o*-(alquínil)estirenos **24** con el objetivo de acceder a los indenos oxígeno-funcionalizados **26** con un centro cuaternario en C-1 (Tabla 1.26).

**Tabla 1.26.** Síntesis de los 1*H*-indenos **26** con un centro cuaternario en C-1<sup>[a]</sup>



Ent.	<b>24</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Producto	Rto. <b>26</b> (%) <sup>[b]</sup>	Rto. <b>25</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>24a</b>	Ph	H	<b>25a</b>	–	83
2	<b>24b</b>	Ph	Me	<b>25b+26b</b>	34	55
3	<b>24c</b>	Ph	Ph	<b>26c</b>	85	–
4	<b>24d</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>26d</b>	83	–
5	<b>24e</b>	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>26e</b>	81	–
6	<b>24f</b>	Ph	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>26f</b>	74	<10
7	<b>24g</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>26g</b>	75	<10
8	<b>24h</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>26h</b>	75	<10
9	<b>24i</b>	<i>n</i> -Bu	Ph	<b>26i</b>	70	<10

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **24** (0.2 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), MeOH (0.8 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL), 1-2 h. <sup>[b]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna. Sustratos **24** utilizados como mezclas de isómeros geométricos *E/Z* ~1.5:1. Los productos **26** se aislaron como mezclas de diastereoisómeros 2–1.5:1.

Como ya se ha comentado, la ausencia de un sustituyente en la posición externa de la olefina en el sustrato de partida hace que se forme exclusivamente **25a** (entrada 1). Empleando el sustrato de partida **24b**, el cual presenta un grupo metilo en R<sup>2</sup>, se generó una mezcla de productos **25b** y **26b**, procedentes del cierre formal 6-*endo* y 5-*endo*, respectivamente (entrada 2). En cambio, el resto de *o*-(alquínil)estirenos **24c–i**, los cuales presentan grupos aromáticos unidos al carbono terminal de la olefina (entradas 3–9), favorecen la ciclación 5-*endo* y, por lo tanto, dan lugar a indenos **26** con buenos rendimientos y relaciones diastereoméricas en el rango de 2–1.5:1.

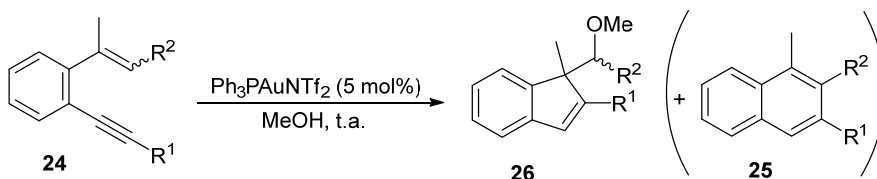
Los *o*-(alquínil)estirenos de partida **24b–i** fueron utilizados en todos los casos como mezclas de isómeros geométricos *E/Z* en proporciones ~1.5:1. Como se ha comentado en los resultados preliminares, la presencia de MeOH hace posible la formación de los indenos **26**, los cuales poseen un centro cuaternario en C-1, en

lugar de generar los correspondientes derivados de naftaleno **25**. Considerando el sustituyente del triple enlace, la reacción tolera tanto grupos aromáticos (entradas 3–8) como alifáticos (entrada 9). Comparando el sustituyente aromático del carbono terminal de la olefina, se puede observar que cuando posee grupos más electrón-dadores y, que por tanto estabilizan mejor el intermedio **XV** (ver Esquema 1.45), se generan selectivamente los indenos **26** (entradas 3–5). Por contra, con un sustituyente tal como *p*-clorofenilo (entrada 6) aparecen pequeñas cantidades del correspondiente naftaleno **25f**, aunque se obtiene mayoritariamente **26f**. Teniendo en cuenta estos resultados se puede concluir que la naturaleza del grupo unido al carbono  $\beta$  de la olefina influye decisivamente en el resultado de la reacción. La formación de **26** tiene lugar con mayor selectividad cuanto mejor se establezca la carga en el intermedio **XVa** (ver Esquema 1.45).

Para los sustratos **24b** y **24c** también se ensayó la utilización de H<sub>2</sub>O como nucleófilo en la reacción, en lugar de MeOH. Utilizando mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O ~1:1 se obtuvieron selectivamente los naftalenos **25b** y **25c** con un 79 y un 81% de rendimiento respectivamente, y no se generaron en ningún caso los indenos **26**.

Para los *o*-(alquínil)estirenos **24a,b,g,h**, con los que se obtenían cantidades variables de los correspondientes naftalenos **25** al emplear una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH como disolvente, la reacción también fue llevada a cabo en MeOH, con el fin de mejorar aún más la selectividad y los rendimientos para los indenos **26** (Tabla 1.27).

**Tabla 1.27.** Metoxiciclación de los *o*-(alquínil)estirenos **24**.<sup>[a]</sup>



Ent.	<b>24</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rto. <b>26</b> (%) <sup>[b]</sup>	Rto. <b>25</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>24a</b>	Ph	H	-	83
2	<b>24b</b>	Ph	Me	55	35
3	<b>24g</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	68	<10
4	<b>24h</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	63	<10

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **24** (0.2 mmol), Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), MeOH (0.8 mL), 1-2 h. Sustratos **24** utilizados como mezclas de isómeros *E/Z* ~1.5:1. <sup>[b]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna.

Como se observa en la Tabla, no fue posible obtener los indenos **26** de manera exclusiva con ninguno de los sustratos empleados. Más aún, los rendimientos obtenidos fueron, incluso, ligeramente menores que en el caso de utilizar una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH como disolvente.

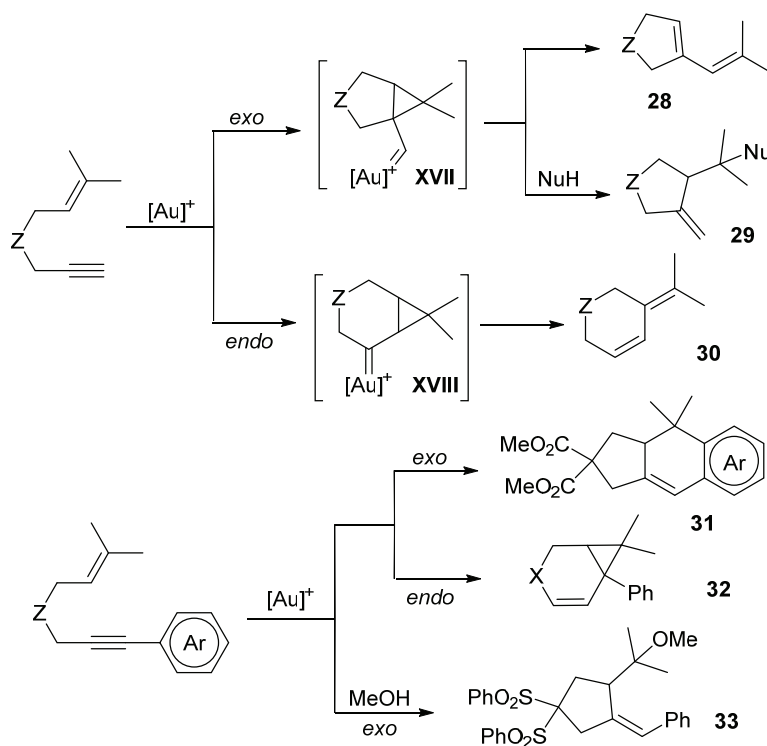
#### ***1.4.5. CONCLUSIONES***

Para terminar este apartado se puede concluir que la cicloisomerización de *o*-(alquil)estirenos  $\alpha$ -metil- $\beta$ -sustituidos en ausencia de nucleófilos da lugar a derivados de naftaleno a través de una ciclación formal *6-endo*. Sin embargo, la adición de metanol en el medio de reacción conduce a la formación de derivados indénicos, procedentes de una ciclación *5-endo*, cuando el sustituyente en la posición  $\beta$  es un anillo aromático. Con estas observaciones es destacable cómo la presencia de metanol en el medio tiene un efecto crucial sobre el transcurso de la reacción, ya que provoca un cambio drástico en la selectividad de las ciclaciones pasando de formarse ciclos de 6 miembros a ciclos de 5.

## 1.5. REACCIONES DE HIDROXI- Y METOXICICLACIÓN DE *o*-(ALQUINIL)ALILBENCENOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

### 1.5.1. BREVES ANTECEDENTES

Los 1,6-eninos han sido sustratos ampliamente estudiados principalmente por Echavarren y col. Muchos de los posibles caminos de reacción ya han sido comentados el apartado de reacciones enantioselectivas de los Antecedentes Bibliográficos (II.1.3). En el Esquema 1.46 se muestra un resumen de los distintos tipos de ciclaciones y estructuras a las que se puede acceder por cicloisomerización de 1,6-eninos.



Esquema 1.46

Los eninos que poseen un alquino terminal participan habitualmente en procesos de ciclación *exo-dig*, dando lugar a los intermedios metal-carbeno **XVII**. En ausencia de un nucleófilo externo su reagrupamiento conduce generalmente a

los productos **28**.<sup>125</sup> Sin embargo, las reacciones de **XVII** con alcoholes, agua o anillos aromáticos ricos generan los correspondientes productos de ciclación **29** con incorporación del nucleófilo.<sup>126,127</sup> También fue observada en casos particulares la ciclación menos común, 6-*endo*, en el proceso de formación de los intermedios metal-carbeno **XVIII**, que dan lugar a derivados de metilenciclohexenos **30**.<sup>128</sup>

Por otro lado, los 1,6-eninos que presentan un sustituyente aromático en el triple enlace sufren una cicloadición intramolecular formal [4+2] a través de una ciclación 5-*exo* seguida de una reacción Friedel–Crafts, conduciendo así a ciclopenta[*b*]naftalenos **31** o, alternativamente, un cierre 6-*endo* para dar lugar a biciclo[4.1.0]hept-4-enos como **32**.<sup>129</sup> En el caso que esté presente MeOH en el medio de reacción, se produce una metoxiciclación que genera el compuesto **33**, el cual recuerda al comportamiento de los eninos terminales.<sup>130</sup>

A continuación se comentarán en mayor detalle algunos ejemplos de cicloisomerizaciones catalizadas por complejos de oro empleando como sustratos de partida *o*-(alquínil)alilbencenos, por ser el tipo de sustratos empleados en el trabajo recogido en el presente apartado.

Partiendo de *o*-(alquínil)alilbencenos que poseen un grupo metoxilo en la posición adyacente a la olefina, fue posible sintetizar derivados de indeniléteres

---

<sup>125</sup> C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, E. Buñuel, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402–2406.

<sup>126</sup> a) Ver referencias 29 y 30; b) C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677–1693;

<sup>127</sup> El empleo de aldehídos como nucleófilos da lugar a procesos en cascada conducentes a la formación de heterociclos oxigenados: a) E. Jimenez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452–5455; b) A. Escribano-Cuesta, V. López-Carrillo, D. Janssen, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5646–5650; c) M. Schelwies, A. L. Dempwoff, F. Rominger, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5598–5601. También es posible atrapar el carbeno mediante ciclopropanación de una olefina presente en el sustrato, generando compuestos policíclicos: a) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, E. Jimenez-Núñez, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694–1702; b) E. Jimenez-Núñez, M. Raducan, T. Lauterbach, K. Molawi, C. R. Solorio, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6152–6155.

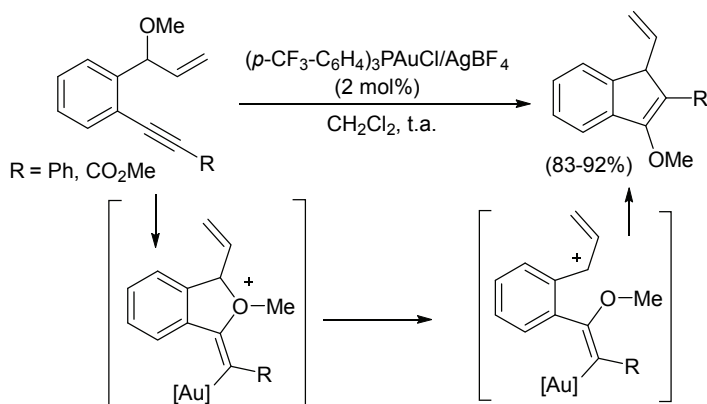
<sup>128</sup> Ver referencia 125.

<sup>129</sup> a) C. Nieto-Oberhuber, S. López, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178–6179; b) C. Nieto-Oberhuber, P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodríguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269–279; c) Ver referencia 34.

<sup>130</sup> C. H. M. Amijs, V. López-Carrillo, M. Raducan, P. Pérez-Galán, F. Ferrer, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721–7730.

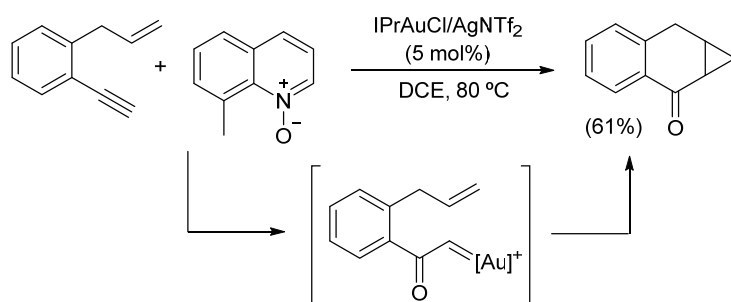


con buenos rendimientos. En este caso la reacción comienza con el ataque nucleofílico del éter al triple enlace activado, seguido de una ionización que conduce a un carbocatión bencílico. Este intermedio sufre una adición intramolecular del vinil-oro al carbocatión generando el producto final (Esquema 1.47)<sup>131</sup>



Esquema 1.47

Al igual que en la reacción de *o*-(alquini)estirenos en presencia de un *N*-óxido, descrita en los Antecedentes Bibliográficos, se formaban indanonas fusionadas con un anillo ciclopropilo, Liu describió la síntesis de compuestos tricíclicos a partir de 1-alil-2-etinilbencenos. (Esquema 1.48).<sup>132</sup>



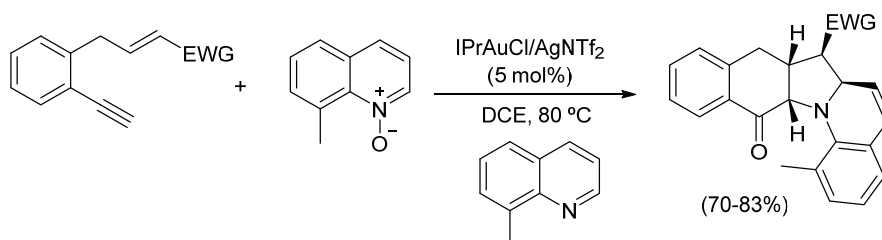
Esquema 1.48

El mecanismo transcurre a través de un intermedio que se forma por la adición oxidante de un *N*-óxido en presencia de cantidades catalíticas de oro(I) y que, seguidamente, sufre un proceso de ciclopropanación dando lugar a cetonas cíclicas.

<sup>131</sup> P. Dubé, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12062–12063.

<sup>132</sup> Ver referencia 60.

La reacción del mismo tipo de 1,6-eninos, pero que poseen un grupo atractor de carga en la posición terminal de la olefina junto, con un *N*-óxido, una quinolina y el sistema catalítico IPrAuCl/AgNTf<sub>2</sub>, conduce a la formación de especies pentacíclicas con buenos rendimientos. De manera análoga al caso de los *o*-(alquini)estirenos, se produce un ataque nucleofílico de la 8-metilquinolina al intermedio oxo-carbeno de oro que se genera inicialmente (Esquema 1.49).<sup>133</sup>



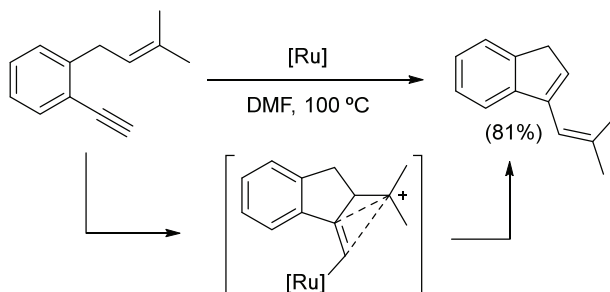
Esquema 1.49

Cabe destacar que los ejemplos comentados hasta el momento de reacciones de *o*-(alquini)alilbencenos no se inician por ataque nucleofílico de la olefina y son, por tanto, mecanísticamente diferentes de las cicloisomerizaciones de 1,6-eninos sencillos comentadas previamente. Sin embargo, sí que se inician por ataque nucleofílico de la olefina los únicos ejemplos de reacciones catalizadas por un complejo metálico que emplean como sustratos de partida *o*-(alquini)alilbencenos disustituidos en la olefina, tal como los utilizados en el trabajo recogido en el presente apartado.

Considerando sustratos que poseen un alquino terminal y dos grupos metilo en la posición terminal de la olefina, Liu y col. han descrito su comportamiento con catalizadores de rutenio, dando lugar a dienos mediante reacciones de metátesis a través de un intermedio formado por ciclación 5-*exo* del sustrato de partida (Esquema 1.50).<sup>134</sup>

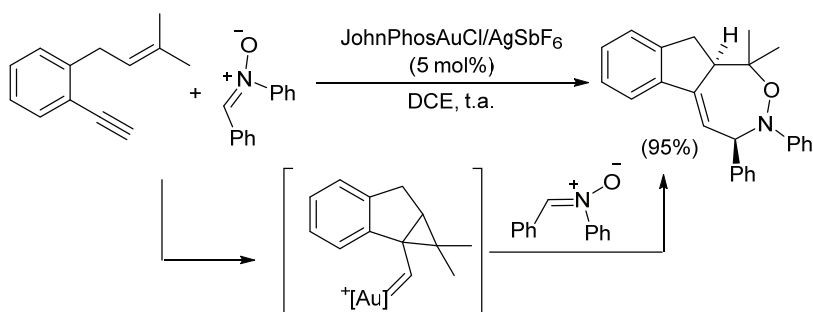
<sup>133</sup> Ver referencia 62.

<sup>134</sup> Ver referencia 47.



Esquema 1.50

Por último, para acabar esta revisión bibliográfica, es reseñable que los mismos autores describieron también la cicloadición [2+2+3], catalizada por un complejo de oro, de estos eninos en presencia de nitronas, formándose derivados de 1,2-oxacepanos. El mecanismo implica un proceso en cascada a través de la captura del intermedio ciclopropilcarbeno generado por la ciclación 5-*exo* del sustrato de partida con la nitrona (Esquema 1.51).<sup>135</sup>

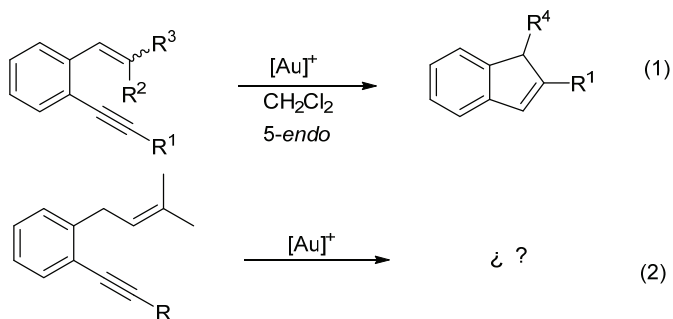


Esquema 1.51

### 1.5.2. OBJETIVO

Teniendo en cuenta que a partir de *o*-(alquínil)estirenos β,β-disustituidos se obtienen derivados de indenos a través de una ciclación formal 5-*endo* (Esquema 1.52, Ec. 1), en este punto nos planteamos el estudio del comportamiento de sustratos relacionados tales como los *o*-(alquínil)alilbencenos disustituidos en el carbono terminal de la olefina. En estos compuestos existe un carbono más entre el anillo aromático y el doble enlace, constituyendo ésta la principal diferencia estructural con respecto a los *o*-(alquínil)estirenos (Esquema 1.52, Ec. 2).

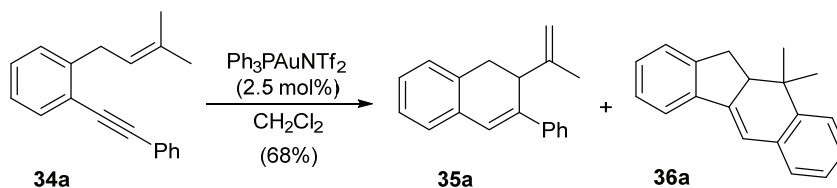
<sup>135</sup> S. A. Gawade, S. Bhunia, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7835–7838.



Esquema 1.52

### 1.5.3. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN

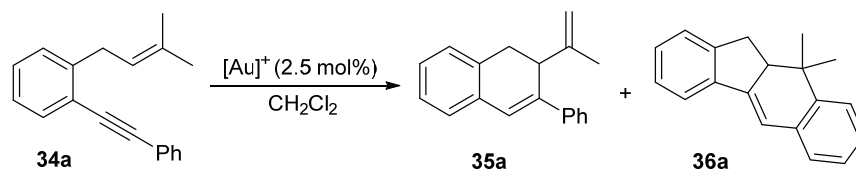
Para abordar el objetivo propuesto se eligió el 1-(3-metilbut-2-en-1-il)-2-(2-feniletinil)benceno (**34a**) como sustrato modelo. Su reacción en presencia de cantidades catalíticas del complejo catiónico de Au(I),  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y a temperatura ambiente, dio como resultado una mezcla del dihidronaftaleno **35a**, procedente de una ciclación 6-*endo*, y del tetraciclo **36a**, resultante de un cierre 5-*exo*, seguido de una reacción Friedel–Crafts y que es análogo al descrito por Echavarren y col. (Esquema 1.46, producto **31**), en una proporción ~3:1, además de otros productos minoritarios sin identificar (Esquema 1.53). Los dos productos mayoritarios de esta mezcla resultaron inseparables por cromatografía de columna, aislándose ambos con un rendimiento global del 68%.



Esquema 1.53

Teniendo en cuenta que en bibliografía ha sido descrita la reactividad que da lugar a productos análogos a **36a** mediante una cicloadición formal [4+2],<sup>136</sup> el siguiente paso fue tratar de establecer las condiciones óptimas con las que conseguir un control en la selectividad de la reacción hacia el nuevo producto **35a**, procedente de un cierre 6-*endo*. Para ello se estudió el efecto de diferentes catalizadores catiónicos de oro(I) sobre la evolución del sustrato **34a** (Tabla 1.28).

<sup>136</sup> Ver referencia 129.

**Tabla 1.28.** Efecto del catalizador en la cicloisomerización de **34a**<sup>[a]</sup>

Entrada	Catalizador	Relación productos <sup>[b]</sup> <b>35a:36a</b>
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	3:1
2	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	2:1
3	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	2:1
4	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	1:6
5	IMeAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	1:1
6	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	1:1
7	(JohnPhos)(NCMe)AuSbF <sub>6</sub>	— <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **34a** (0.1 mmol), catalizador (2.5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL), 3 h.

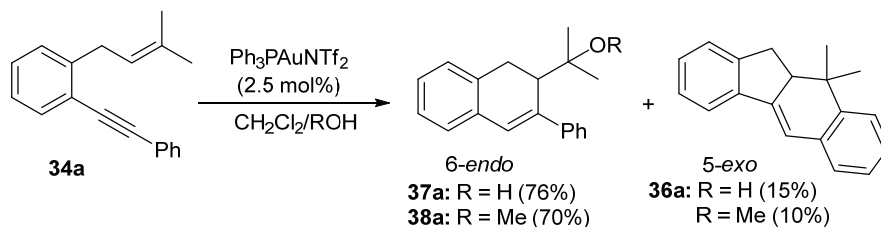
<sup>[b]</sup>Relación determinada en el crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN. <sup>[c]</sup>No hay reacción. XPhos = 2-Diciclohexilfosfina-2',4',5'-triiisopropilbifenilo. JohnPhos=2-(Di-*t*-butilfosfina)bifenilo. IPr=1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. IMe=1,3-Dimetilimidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub>= Bis(trifluorometanosulfonil)imida.

Empleando complejos de oro que poseen fosfinas aromáticas o alquílicas (entradas 1 y 2) se obtienen mezclas de los productos **35a** y **36a**, siendo mayoritario el primero de ellos. Por otra parte, la utilización de una mezcla de AgSbF<sub>6</sub> y de un complejo de oro que presenta un fosfito como ligando (entrada 3), también genera una mezcla de **35a** y **36a**. Cabe destacar que cuando se emplea un ligando IPr (entrada 4), se produce una inversión en la selectividad, siendo el tetraciclo **36a** el producto mayoritario. Sin embargo, el empleo de otro carbeno *N*-heterocíclico como ligando (entrada 5) generó una mezcla prácticamente equimolecular de los productos **35a** y **36a**. De nuevo, en el caso de utilizar una fosfina biarílica como ligando del complejo de oro, tal como XPhos, se generó una mezcla de los productos **35a:36a** en proporción ~1:1. Finalmente, con el complejo (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub> (entrada 7), desarrollado por Echavarren y col.,<sup>137</sup> no hubo evolución del producto de partida.

Teniendo en cuenta estos resultados en los que no se consigue una alta selectividad en la formación del dihidronaftaleno deseado **35a**, nos planteamos si la

<sup>137</sup> C. Nieto-Oberhuber, S. López, E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916–5923.

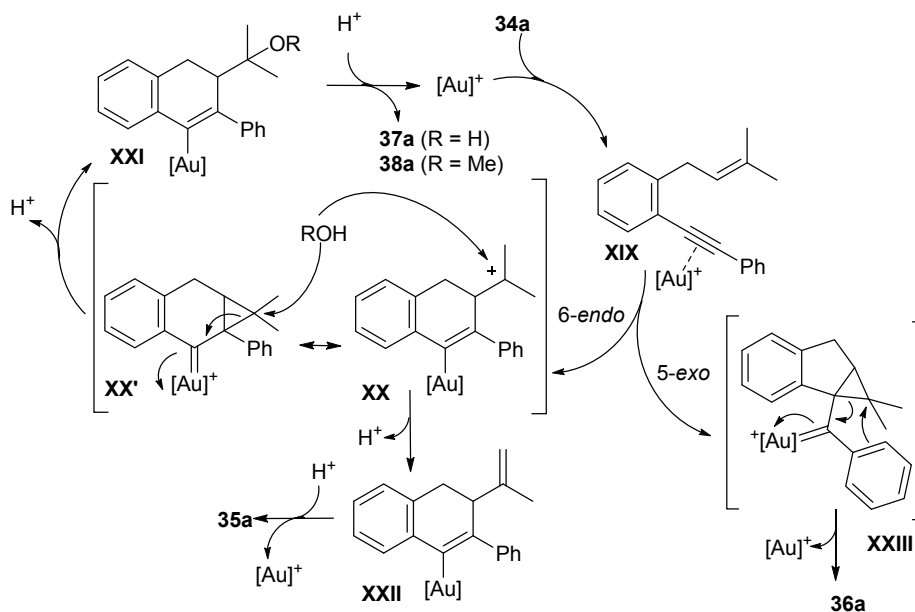
adición de un nucleófilo externo, como agua o metanol, podría tener influencia sobre el transcurso de la reacción. Para comprobarlo, en primer lugar se trató el sustrato **34a** con el complejo de oro  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  seleccionado como el que mejor selectividad proporcionaba para el cierre *6-endo*, en una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$  (10:1). Como resultado se obtuvo una mezcla 5:1 del producto **37a**, con esqueleto de dihidronaftaleno, y del mismo producto **36a** descrito anteriormente, siendo posible aislarlos con un 76% y un 15% de rendimiento, respectivamente. Por otra parte, si el sustrato de partida se hace reaccionar en una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (30:1), se formó el producto alcoxilado **38a** y el tetraciclo **36a**, en proporción 6:1 en el crudo de reacción. También fue posible aislar los dos productos de la mezcla consiguiéndose un rendimiento del 70% del producto oxígeno-funcionalizado **38a** (Esquema 1.54).



Esquema 1.54

Estos experimentos demuestran que la adición de un nucleófilo externo aumenta la selectividad de la ciclación *6-endo* vs. *5-exo*, obteniéndose mayoritariamente los productos **37a** o **38a** frente al tetraciclo **36a**.

Para explicar la formación de los productos **35a–38a** comentados en los Esquemas anteriores se propone el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 1.55. La reacción comenzaría con la coordinación del complejo catiónico de oro al triple enlace del enino **34a** de partida para dar lugar al intermedio **XIX**. Un ataque nucleofílico de la olefina al triple enlace activado podría conducir al intermedio **XX** procedente del cierre *6-endo*. Este intermedio estaría representado como contribución de las formas resonantes **XX** y **XX'**.



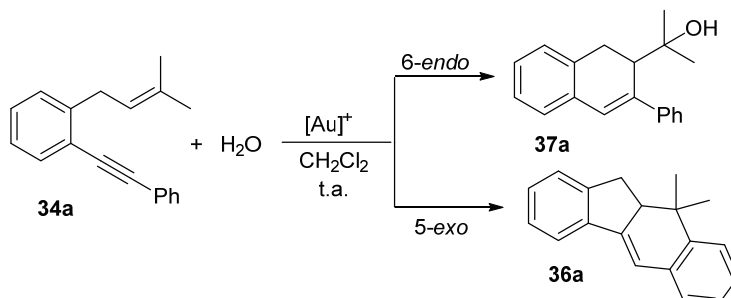
Esquema 1.55

En presencia de un nucleófilo externo, tal como metanol o agua, la captura del carbocatión **XX**, o el ataque nucleofílico con apertura del anillo en **XX'**, conduciría al intermedio vinil-oro **XXI**. La posterior protodesmetalación daría lugar a la formación de los productos **37a** o **38a**, dependiendo del nucleófilo que se haya adicionado, y a la recuperación de la especie catalítica activa. Por otro lado, la formación del derivado de dihidronaftaleno **35a**, en ausencia del nucleófilo, es también el resultado de una ciclación **6-endo** y posterior evolución del intermedio **XX** por eliminación de protón, generando el compuesto **XXII**. En cambio, la formación del producto tetracíclico **36a** se explicaría a partir del intermedio **XIX** que, alternativamente, evolucionaría mediante un cierre **5-exo** para dar lugar al intermedio **XXIII**, seguido de una reacción de Friedel-Crafts intramolecular de forma análoga a lo descrito en el Esquema 1.46.

Considerando los resultados obtenidos en presencia de un nucleófilo externo, en los cuales se forma una mezcla de productos **36a** y **37a/38a** procedentes de las ciclaciones **5-exo** y **6-endo** respectivamente, pero siendo mayoritarios los derivados de dihidronaftaleno oxígeno-funcionalizados, se decidió llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción. En primer lugar se pasó a valorar el

efecto del catalizador cuando se emplea H<sub>2</sub>O como nucleófilo y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (Tabla 1.29).

**Tabla 1.29.** Efecto del catalizador en la hidrox ciclación de **34a** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>[a]</sup>



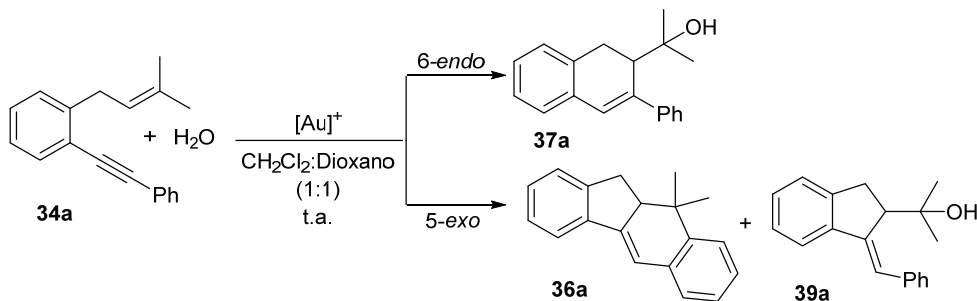
Entrada	Catalizador	Relación <b>37a/36a</b> <sup>[b]</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	5:1 (76)
2	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	3:1
3	(JohnPhos)(NCMe)AuSbF <sub>6</sub>	6:1(77)
4	IMeAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	4:1
5	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	4:1

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **34a** (0.1 mmol), catalizador (2.5 mol%), H<sub>2</sub>O (2.2 mmol, 0.04 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL), 3 h. <sup>[b]</sup>Relación determinada en el crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN. Entre paréntesis rendimiento aislado de **37a** tras cromatografía de columna. JohnPhos = 2-(Di-*t*-butilfosfino)bifenilo. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',5'-trisiopropilbifenilo. IMe = 1,3-Dimetilimidazol-2-ilideno. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub> = Bis(trifluorometanosulfonil)imida.

Como se ha comentado en los resultados preliminares, el empleo de una fosfina aromática como ligando dio lugar a una mezcla 5:1 de los productos **37a** y **36a** (entrada 1). Utilizando otros ligandos, como fosfinas biarílicas (entradas 2 y 3) y carbenos *N*-heterocíclicos (entradas 4 y 5), se volvieron a generar mezclas del derivado dihidronaftaleno **37a** y el compuesto tetracíclico **36a** en distintas proporciones. Fue con el catalizador (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub>, con el que se consiguió la mejor selectividad para la formación del dihidronaftaleno **37a**, el cual pudo ser aislado con un rendimiento del 77% tras purificación por cromatografía de columna.

En este punto, se decidió cambiar el disolvente de la reacción de una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:H<sub>2</sub>O a una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:dioxano:H<sub>2</sub>O con la idea de que al incluir un disolvente más polar como dioxano, el medio de reacción podría ser más homogéneo favoreciendo la formación de **37a** frente a **36a** (Tabla 1.30).



**Tabla 1.30.** Efecto del catalizador en la hidroxiciclación de **34a** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:dioxano<sup>[a]</sup>

Entrada	Catalizador	Relación 6-endo:5-exo <sup>[b]</sup>
1	(JohnPhos)(NCMe)AuSbF <sub>6</sub>	7:1 (77)
2	JohnPhosAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	7:1
3	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	3:1
4	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	3:1
5	IMeAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	5:1
6	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	5:1 (75)
7	Cy <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	_[c]
8	Et <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	_[c]
9	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	_[c]

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **34a** (0.1 mmol), catalizador (2.5 mol%), H<sub>2</sub>O (2.2 mmol, 0.04 mL), disolvente (0.4 mL), 3 h. <sup>[b]</sup>Relación determinada en el crudo de reacción por <sup>1</sup>H-RMN. Entre paréntesis rendimiento aislado de **37a** tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>20% conversión. JohnPhos = 2-(Di-*t*-butilfosfino)bifenilo. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',5'-trisisopropilbifenilo. IMe = 1,3-Dimetilimidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub> = Bis(trifluorometanosulfonil)imida.

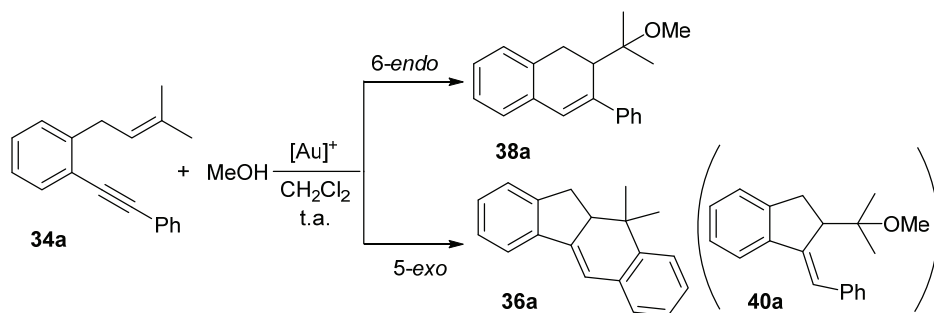
Al emplearse esta mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:dioxano como disolvente, se produjo la aparición de trazas de un nuevo producto hidroxilado, **39a**, procedente de la hidroxiciclación 5-*exo*. La formación de este producto podría ser debida a la presencia de una mezcla de reacción más homogénea que hace que el agua sea más miscible en el medio de reacción, y por tanto, se produzca un mayor contacto con el sustrato. Al emplear el catalizador (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub>, se formó una mezcla en proporción ~7:1 de los productos 6-*endo*:5-*exo* (entrada 1). Al adicionar una sal de plata al complejo de oro, para comprobar el efecto que esta podría tener en el transcurso de la reacción,<sup>138</sup> se obtuvo el mismo resultado por lo que parece que la presencia de plata en el medio no ejerce un papel significativo (entrada 2). En cambio, cuando se utiliza la especie de oro con el mismo ligando, pero que posee como contranión NTf<sub>2</sub> en lugar de SbF<sub>6</sub>, se observa una menor selectividad

<sup>138</sup> Ver referencia 116.

para la ciclación 6-*endo*, obteniéndose una relación ~3:1 de **37a** vs. **36a+39a** (entrada 3). Este resultado indica que existe una influencia del contranión del sistema catalítico. También se obtiene una proporción ~3:1 de los compuestos 6-*endo*:5-*exo* cuando se emplea un catalizador que posee el ligando XPhos (entrada 4) y una mezcla ~5:1 con el ligando *N*-heterocíclico IMe (entrada 5). Por último, se evaluó la utilización de fosfinas y fosfitos como ligandos (entradas 6–9). Cabe destacar que sólo se produjo conversión completa, también con buena selectividad 6-*endo* vs. 5-*exo*, cuando se utilizó una fosfina aromática en ausencia de plata (entrada 6).

Por lo tanto, podemos concluir que el empleo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente en la hidrox ciclación de **34a** da lugar a mezclas de **37a** y **36a**. Sin embargo, la utilización de una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:dioxano provoca, junto con la formación del dihidronaftaleno **37a** y el tetraciclo **36a**, la aparición de **39a**, procedente de la hidrox ciclación 5-*exo*, como consecuencia probablemente de la existencia de un medio de reacción más homogéneo. Por todo ello, finalmente, se decidió utilizar sólo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente para la reacción, ya que la purificación de los productos **37a** y **36a** es más sencilla que la correspondiente separación de **37a** frente a **36a+39a**. Además, en cuanto a la selectividad, los resultados son muy similares en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:dioxano. En cuanto al catalizador se refiere, se seleccionó (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub> como el más idóneo, ya que se obtienen los mejores resultados respecto a selectividad para la hidrox ciclación 6-*endo* de **34a**.

Por último, se procedió a optimizar el sistema catalítico de oro(I) cuando se emplea metanol como nucleófilo y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (Tabla 1.31). Con fosfinas tanto aromáticas como alifáticas, como ligandos del complejo de oro(I) se obtuvieron mezclas en proporción ~6:1 del producto **38a** y el tetraciclo **36a** derivado del cierre 5-*exo* (entradas 1 y 2). La selectividad de la ciclación disminuyó cuando se empleó un fosfito como ligando, que posee una capacidad  $\pi$ -aceptora mayor (entrada 3). Por su parte, la utilización tanto de carbenos *N*-heterocíclicos como de la fosfina biarílica XPhos, también condujo a una menor selectividad en la formación de **38a** (entradas 4–6). Sin embargo, al utilizar el complejo (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub> (entrada 7) que posee otra fosfina biarílica como ligando, se obtuvo una proporción ~10:1 de **38a** y de su isómero procedente del cierre 5-*exo*, **40a**, pudiéndose aislar **38a** con un 75% de rendimiento.

**Tabla 1.31.** Efecto del catalizador en la metoxiciclación del sustrato **34a**<sup>[a]</sup>

Ent.	Catalizador	Relación productos <b>38a:36a</b> <sup>[b]</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	6:1(70)
2	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	6:1
3	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	4:1(50)
4	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	3:1
5	IMeAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	3.5:1
6	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	3:1
7	(JohnPhos)(NCMe)AuSbF <sub>6</sub>	10:1 <sup>[c]</sup> (75)

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **34a** (0.1 mmol), MeOH (0.3 mmol, 0.014 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 mL), 3 h.

<sup>[b]</sup>Relación determinada por <sup>1</sup>H-RMN en crudo de reacción. Entre paréntesis rendimiento aislado de **38a** tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>En lugar de **36a** se obtiene **40a**. JohnPhos = 2-(Di-*tert*-butilfosfino)bifenilo. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',5'-trisisopropilbifenilo. IMe = 1,3-Dimetilimidazol-2-ilideno. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub> = Bis(trifluorometanosulfonil)imida.

A la luz de estos resultados, determinamos el catalizador (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub> como el óptimo para esta transformación.

#### 1.5.4. PREPARACIÓN DE SUSTRATOS DE PARTIDA

Con el objetivo de comprobar la generalidad de esta nueva transformación, se sintetizaron una serie de *o*-(alquínil)alilbencenos **34a–n**.

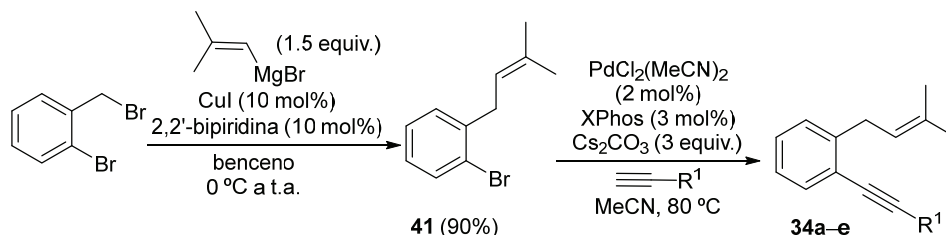
##### A. Preparación de los 1,6-eninos **34a–e**

La preparación de estos compuestos se llevó a cabo por tratamiento del bromuro de 2-bromobencilo con bromuro de 2-metilprop-1-enil magnesio, una cantidad catalítica de CuI y bipyridina dando lugar al producto **41** con un rendimiento del 90%.<sup>139</sup> La reacción de Sonogashira de **41** con diferentes alquinos

<sup>139</sup> A. N. Kasatkin, G. Checksfield, R. J. Whitby, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3236–3238.

terminales, bajo las condiciones descritas por Buchwald, permitió obtener con rendimientos de moderados a buenos los *o*-(alquínil)alilbencenos **34a–e** (Tabla 1.32).

**Tabla 1.32.** Preparación de los 1,6-eninos **34a–e**



Entrada	Sustrato	R <sup>1</sup>	Rendimiento (%) <sup>[a]</sup>
1	<b>34a</b>	Ph	71
2	<b>34b</b>	3-Th	55
3	<b>34c</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	51
4	<b>34d</b>	2,4-(F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	63
5	<b>34e</b>	2,4,5-(Me) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	41

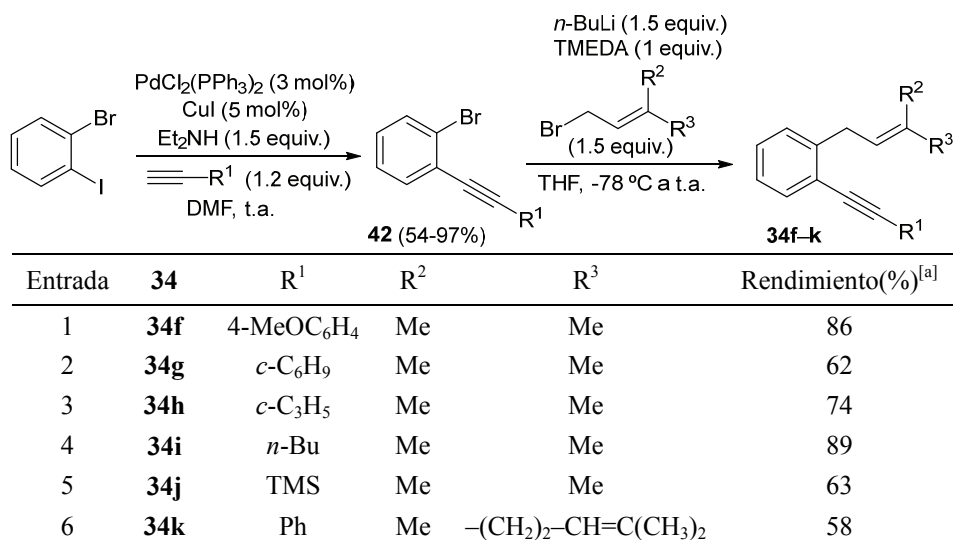
<sup>[a]</sup>Rendimiento del producto aislado tras cromatografía de columna del último paso de reacción.

### B. Preparación de los 1,6-eninos **34f–k**

Los 2-bromoalquínilbencenos **42** se prepararon a partir del 1-bromo-2-yodobenceno mediante una reacción de Sonogashira bajo condiciones estándar. En segundo lugar, un intercambio Br–Li en los bromoalquinos **42**, y posterior reacción con el correspondiente bromuro alílico en presencia de TMEDA, dio lugar a los *o*-(alquínil)alilbencenos **34f–k** con buenos rendimientos (Tabla 1.33).<sup>140</sup>

Considerando el sustituyente del triple enlace, se prepararon sustratos con grupos aromáticos (entradas 1 y 6), cicloalquénilo (entrada 2), y (ciclo)alquilos (entradas 3 y 4). Además, también se sintetizó el enino **34j** con un grupo trimetilsililo. Considerando los sustituyentes de la olefina, se utilizaron el bromuro de prenilo (entradas 1–5) y el bromuro de geranilo (entrada 6).

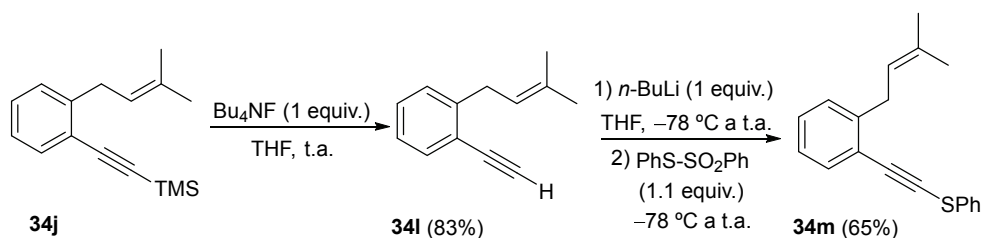
<sup>140</sup> Ver referencia 135.

**Tabla 1.33.** Preparación de los 1,6-eninos **34f–k**<sup>[a]</sup>

<sup>[a]</sup>Rendimiento del producto aislado **34** correspondiente al último paso de reacción.

### C. Preparación de los 1,6-eninos **34l** y **34m**

A partir del enino **34j** se obtuvo el enino **34l**, que posee un alquino terminal en su estructura, por reacción con Bu<sub>4</sub>NF. Su tratamiento con *n*-BuLi y S-fenil bencenotiosulfonato como electrófilo dió lugar a **34m**, el cual presenta un sustituyente feniltio en el triple enlace (Esquema 1.56).<sup>141</sup>

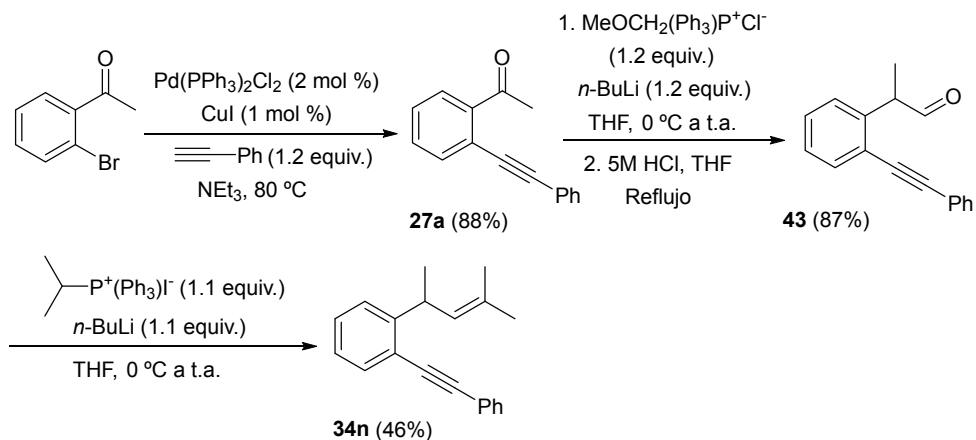
**Esquema 1.56**

### D. Preparación del 1,6-enino **34n**

Su preparación se llevó a cabo a partir de la 2-bromoacetofenona, cuya reacción de Sonogashira con fenilacetileno permitió obtener la 2-alquínilacetofenona **27a**. A continuación, la reacción de Wittig empleando el cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio, y una posterior hidrólisis ácida del enoléter

<sup>141</sup> C.-Y. Chen, M. Isobe, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9957–9965.

resultante condujo al aldehído **43** con muy buen rendimiento.<sup>142</sup> Por último, una segunda reacción de Wittig con el iluro derivado del yoduro de isopropiltrifenilfosfonio, permitió la obtención del enino **34n** (Esquema 1.57).

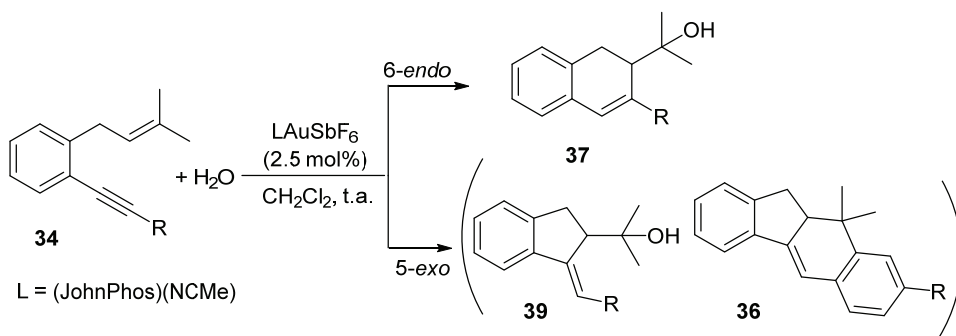


### 1.5.5. HIDROXI- Y METOXICICLACIÓN DE LOS *o*-(ALQUINIL)ALILBENCENOS 34. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DE DIHIDRONAFTALENO 37 Y 38

Una vez establecidas las condiciones óptimas para la hidrox ciclación del sustrato modelo **34a**, se estudió el comportamiento del resto de los *o*-(alquinil)alilbencenos preparados en presencia de cantidades catalíticas del complejo (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub>, lo que permitió obtener los derivados de dihidronaftaleno **37** correspondientes (Tabla 1.34).

En primer lugar, cuando se emplearon sustratos que presentan un resto fenilo o distintos grupos aromáticos funcionalizados como sustituyentes del triple enlace (entradas 1, 3–6) se obtuvieron los correspondientes dihidronaftalenos **37** con buenos rendimientos.

<sup>142</sup> R. Besande, M. Jaimes, J. A. May, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1666–1669.

**Tabla 1.34.** Hidroxiciclación de los 1,6-eninos **34a–j,l,m**. Síntesis de los derivados de dihidronaftaleno **37**<sup>[a]</sup>

Entrada	<b>34</b>	R	Producto	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>34a</b>	Ph	<b>37a</b>	77 <sup>[c]</sup>
2	<b>34b</b>	3-Th	<b>37b</b>	82
3	<b>34c</b>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>37c</b>	63 <sup>[d]</sup>
4	<b>34d</b>	2,4-(F) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>37d</b>	75 <sup>[e]</sup>
5	<b>34e</b>	2,4,5-(Me) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>37e</b>	71
6	<b>34f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>37f</b>	80
7	<b>34g</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>37g</b>	79
8 <sup>[f]</sup>	<b>34h</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<b>37h</b>	77
9	<b>34i</b>	<i>n</i> -Bu	<b>37i</b>	82
10	<b>34j</b>	TMS	–	– <sup>[g]</sup>
11	<b>34l</b>	H	<b>39l</b>	55
12 <sup>[h]</sup>	<b>34m</b>	SPh	<b>37m</b>	60

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **34** (0.3 mmol), H<sub>2</sub>O (6.6 mmol, 0.12 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL), 15 h.

<sup>[b]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>También se aisló un 12% de **36a** impuro. <sup>[d]</sup>También se aisló 22% de **36c** como mezcla de regioisómeros con respecto a la posición del átomo de Cl. <sup>[e]</sup>**37d** aislado junto con ~10% de **39d**. Se aisló un ~10% de **35d** impuro. <sup>[f]</sup>Llevado a cabo con Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub>. <sup>[g]</sup>No hay reacción. <sup>[h]</sup>Tiempo de reacción: 48 h.

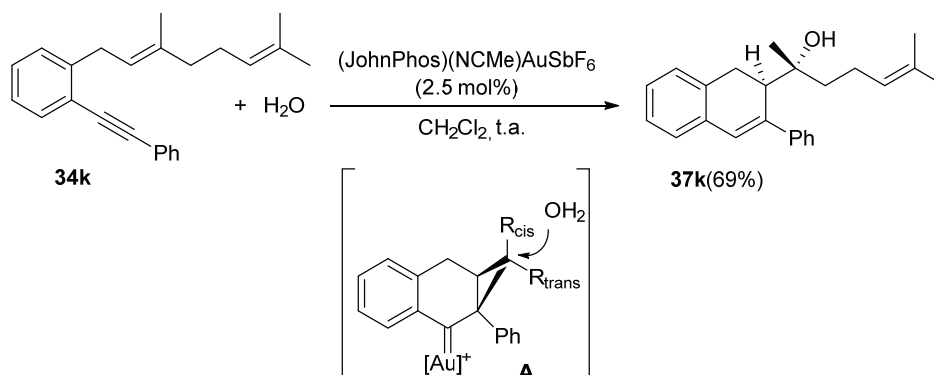
Cuando el anillo aromático del triple enlace presenta un átomo de Cl (entrada 3), además del producto **37c**, también se formó el tetraciclo **36c** como mezcla de regioisómeros con respecto a la posición del átomo de Cl. Así mismo, cuando se utilizó el sustrato de partida con dos átomos de F (entrada 4), el producto **37d** se aisló junto con un 10% de **39d**, y en el crudo también se observó la formación de **35d**. En cambio, cuando se emplearon sustratos que presentan grupos dadores de carga sobre el anillo aromático (entradas 5 y 6), no se observó competencia de la ciclación 5-*exo*, obteniéndose selectivamente los dihidronaftalenos **37**.

En segundo lugar, los sustratos de partida que presentan sustituyentes no aromáticos sobre el triple enlace, entre los que se incluyen cicloalqueno (entrada 7) y grupos (ciclo)alquilo (entradas 8 y 9), los cuales no pueden sufrir una posterior reacción Friedel–Crafts y, por tanto no pueden evolucionar hacia la formación de los compuestos **36**, dieron lugar exclusivamente a los productos **37** con buenos rendimientos sin observarse los correspondientes compuestos **39**. Para el enino **34h**, que presenta un grupo ciclopropilo en el triple enlace, y **34i**, que posee un sustituyente butilo, se ensayaron también sus reacciones en mezclas CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:dioxano (1:1). En estos casos, también se formaron los correspondientes productos **39**, procedentes de la hidrox ciclación 5-*exo*, obteniéndose así mezclas de **37** y **39** en proporción ~3:1, para **34h**, y ~1.7:1, para **34i**. Los metilindenos **39** pudieron ser aislados con rendimientos del 21%, en el caso de **39h**, y 30% para **39i**. Por otro lado, cuando el triple enlace posee un grupo trimetilsililo (entrada 10) no se produjo la reacción, recuperándose el sustrato de partida. Al utilizar el enino **34i** (entrada 11), la reacción transcurre exclusivamente a través de una ciclación 5-*exo*, debido probablemente a que se trata de un alquino terminal en el que se desfavorece la ciclación 6-*endo*, dando como resultado la formación del correspondiente alcohol **39i** con rendimiento moderado. Por último, aunque el proceso transcurrió de forma más lenta, también fue compatible con un grupo feniltio permitiendo la obtención del dihidronaftaleno funcionalizado **37m** (entrada 12). Por lo tanto, podemos concluir que se produce la formación exclusiva del dihidronaftaleno **37** para sustratos que poseen grupos aromáticos con sustituyentes dadores de carga o grupos no aromáticos como sustituyentes del triple enlace (entradas 1, 2, 5–9 y 12). Sin embargo, cuando hay sustituyentes aromáticos más pobres unidos al triple enlace (entradas 3 y 4), la ciclación 5-*exo* compite con el cierre 6-*endo* dando lugar a la formación de los productos **36** y **39** junto con los dihidronaftalenos **37**.

Por otro lado, cuando se empleó el isómero *E* del sustrato **34k**, que posee dos sustituyentes diferentes en el doble enlace, se generó el dihidronaftaleno **37k** que pudo ser aislado con un 69% de rendimiento y el tetraciclo **36k** impuro con un rendimiento del 10%. Al presentar dos sustituyentes distintos en el alqueno se podría formar el dihidronaftaleno **37k** como mezcla de diastereoisómeros. Sin embargo, se obtuvo como un único isómero, cuya configuración relativa fue

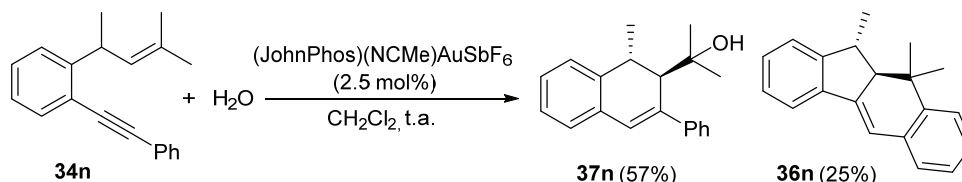


asignada por analogía con los resultados previos descritos por Gagosz<sup>143</sup> (Esquema 1.58). Para explicar la estereoselectividad de esta reacción se propuso la formación de un intermedio ciclopropilcarbeno de oro estabilizado **A**, el cual sufre el ataque nucleofílico del agua provocando la apertura del anillo de ciclopropano.



Esquema 1.58

Por último, la reacción del sustrato **34n**, el cual presenta un grupo metilo sobre el carbono adyacente a la olefina, condujo mayoritariamente a la formación de una mezcla ~2.5:1 de los compuestos **37n** y **36n**. Tras purificación por cromatografía de columna, se pudo aislar **37n** con un rendimiento del 57% y **36n** con un 25% de rendimiento (Esquema 1.59).



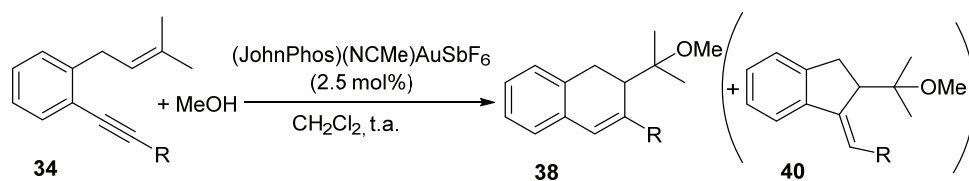
Esquema 1.59

La presencia de un grupo metilo adicional en el sustrato **34n** podría dar lugar a una mezcla de diastereoisómeros de **37n**. Sin embargo, se observó la formación exclusiva de uno de ellos, cuya configuración relativa fue determinada mediante experimentos NOESY. Además, la mayor competencia de la ciclación 5-*exo* seguida de la reacción Friedel–Crafts que origina **36n** en este caso, podría ser debido al efecto Thorpe-Ingold producido por el grupo metilo en la posición alílica.

<sup>143</sup> Ver referencia 17.

Una vez finalizado el estudio de la hidrox ciclación de los *o*-(alquínil)alilbencenos **34**, se decidió comprobar el alcance de la metoxiciclación de una selección de estos sustratos. Para ello, se empleó como catalizador catiónico de oro, (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub>, establecido como idóneo, MeOH en lugar de H<sub>2</sub>O como nucleófilo y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente. Bajo estas condiciones se formaron los derivados de dihidronaftaleno **38** que se muestran en la Tabla 1.35.

**Tabla 1.35.** Metoxiciclación de los 1,6-eninos **34a,f-h**. Síntesis de los derivados de dihidronaftaleno **38**<sup>[a]</sup>



Entrada	<b>34</b>	R	Producto	Rto. <b>5</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>34a</b>	Ph	<b>38a</b>	75 <sup>[c]</sup>
2	<b>34f</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>38f</b>	73
3	<b>34g</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>38g</b>	70
4	<b>34h</b>	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<b>38h</b>	80 <sup>[d]</sup>

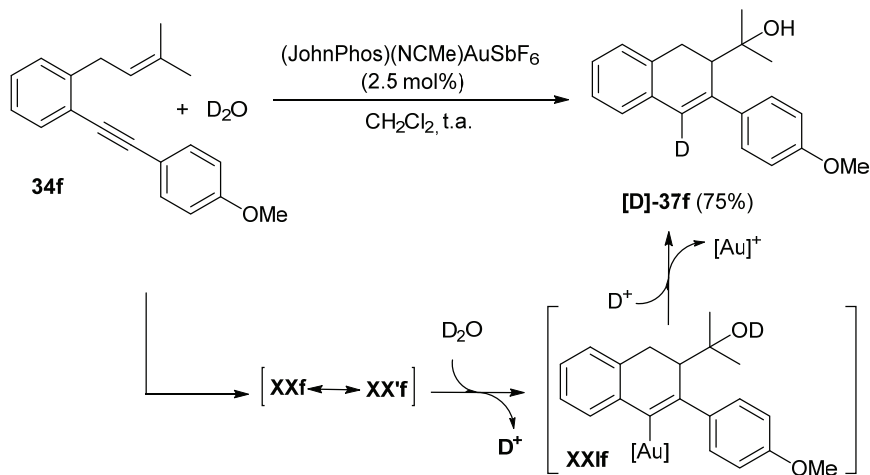
<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **34** (0.3 mmol), MeOH (0.9 mmol, 0.042 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL), 15 h.

<sup>[b]</sup>Rendimiento de producto **38** aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Se formaron también trazas de **40a**. <sup>[d]</sup>Se formó una mezcla inseparable **38h:40h** (4:1) que se aisló con un 80% de rendimiento global.

Se emplearon sustratos que poseen grupos aromáticos como sustituyentes del triple enlace (entradas 1 y 2), formándose los productos **38** con buenos rendimientos. El proceso de metoxiciclación también resultó compatible con un grupo ciclohexenilo como sustituyente (entrada 3). En cambio, cuando el sustrato presenta un grupo ciclopropilo como sustituyente del triple enlace, se formó una mezcla del derivado de dihidronaftaleno **38h** y de su isómero procedente de la ciclación 5-*exo*, **40h**, en una proporción ~4:1, que no pudieron aislarse por separado tras cromatografía de columna.

Finalmente, con objeto de apoyar el mecanismo propuesto en el Esquema 1.55, se trató el enino **34f** con D<sub>2</sub>O, en lugar de H<sub>2</sub>O, bajo las mismas condiciones catalíticas descritas, (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Como resultado se generó el compuesto deuterado [**D**]-**37f** con un 75% de rendimiento y una deuteración mayor del 90% en el C-4. Su formación podría ser explicada por

deuterodesmetalación de la especie vinil-oro **XXIf**, generada tras el ataque del D<sub>2</sub>O sobre los intermedios **XXf** o **XX'f** (Esquema 1.60).



Esquema 1.60

### 1.5.6. CONCLUSIONES

Para finalizar este apartado, podemos concluir que se ha desarrollado un nuevo proceso catalizado por complejos de oro(I) para la síntesis de derivados oxígeno-funcionalizados de dihidronaftaleno a través de una hidroxio- o metoxiciclación 6-*endo* a partir de *o*-(alquínil)alilbencenos. Esta ciclación es compatible con numerosos grupos funcionales comprobándose que también es un proceso diastereoselectivo. Además, este tipo de ciclación no había sido observada previamente para 1,6-eninos con olefinas trisustituidas y representa un nuevo modelo de ciclación en las reacciones de estos sustratos.

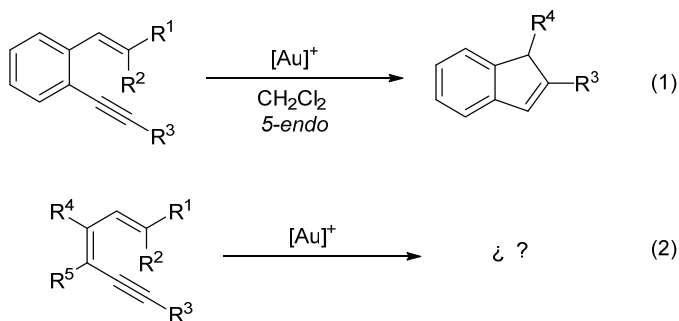


## 2. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN Y ALCOXICICLACIÓN DE 1,3-DIEN-5-INOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

### 2.1. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN DE 1,3-DIEN-5- INOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

#### 2.1.1. OBJETIVO

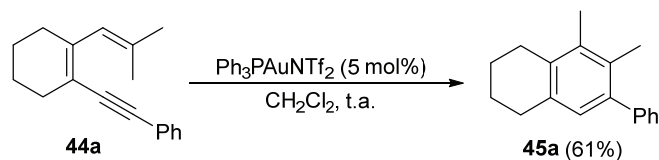
Teniendo en cuenta el apartado anterior, en el que se describe cómo a partir de *o*-(alquil)estirenos se obtienen derivados de indenos a través de una ciclación 5-*endo* (Esquema 2.1, Ec. 1), en esta segunda parte se plantea el estudio del comportamiento de sustratos relacionados tales como los 1,3-dien-5-inos. En estos compuestos el doble enlace central no está formando parte de un anillo aromático, constituyendo ésta la principal diferencia estructural con respecto a los *o*-(alquil)estirenos (Esquema 2.1, Ec. 2).



Esquema 2.1

#### 2.1.2. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN

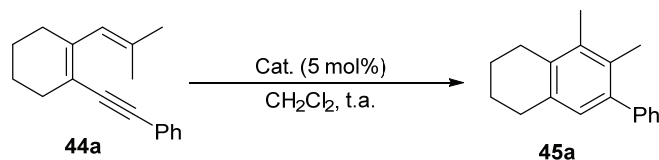
Para abordar el objetivo propuesto se eligió el 1-(2-metilprop-1-enil)-2-(2-feniletinil)ciclohexeno (**44a**) como sustrato modelo. Su reacción en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y a temperatura ambiente, dio como resultado, en menos de 15 minutos, el tetrahidronaftaleno **45a** como único producto de reacción, el cual pudo ser aislado con un rendimiento del 61% (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

Debido al interés y novedad de esta transformación en la que se obtienen derivados de naftaleno, a diferencia de los *o*-alquiniestirenos con los que se obtenían compuestos indénicos, se decidió llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción. En primer lugar, se estudió el efecto de diferentes catalizadores sobre el sustrato **44a** (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Efecto del catalizador sobre la cicloisomerización de **44a**<sup>[a]</sup>



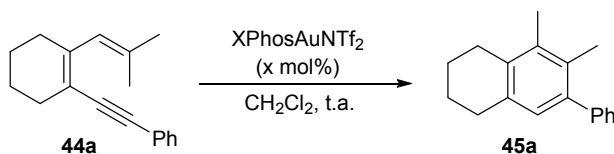
Entrada	Catalizador	Rendimiento tot. <b>44a</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	67 (61)
2	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	82
3	XphosAuNTf <sub>2</sub>	97 (87)
4	IMeAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	94
5	IPrAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	84
6	Et <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	80
7	Cy <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	74
8	( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	81
9	Ph <sub>3</sub> AsAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	73
10	( <i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	59
11	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	54
12	[(2,4-( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> O)] <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	67
13	AgSbF <sub>6</sub>	— <sup>[c]</sup>
14	PtCl <sub>2</sub>	— <sup>[c]</sup>

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44a** (0.05 mmol), catalizador (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mL). <sup>[b]</sup>Rendimiento determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción con 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. En paréntesis rendimiento producto aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Se observó descomposición del producto de partida. JohnPhos = 2-(*Di-terc*butilfosfino)bifenilo. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',5'-trisisopropilbifenil. IMe = 1,3-Dimetilimidazol-2-ilideno. IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno. NTf<sub>2</sub> = Bis(trifluorometanosulfonil)imida.

Como se ha comentado anteriormente, cuando se utilizó  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  se obtuvo un rendimiento aislado de **45a** del 61% (entrada 1). Utilizando otros catalizadores que presentan como contranión  $\text{NTf}_2$ , con el cual no es necesaria la adición de una sal de plata para generar la especie catiónica, y que poseen fosfinas biarílicas con distintos sustituyentes en su estructura como ligandos, se obtuvieron mejores rendimientos (entradas 2 y 3). También se ensayaron catalizadores de oro que presentan otros ligandos entre los que se incluyen  $\text{IMeAuCl}$ ,  $\text{IPrAuCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{PAuCl}$ , o  $(t\text{-Bu})_3\text{PAuCl}$  (entradas 4–8), obteniéndose en todos los casos **45a** como único producto y con buenos rendimientos. Resultados similares fueron obtenidos cuando el ligando del catalizador era una arsina (entrada 9). Sin embargo, se observó un descenso del rendimiento cuando se utilizaron ligandos más  $\pi$ -aceptores y con menor capacidad  $\sigma$ -dadora tal como una fosfina que presenta un grupo fenilo con un sustituyente electrón-aceptor (entrada 10) o fosfitos (entradas 11 y 12). Ensayos realizados con catalizadores de otros metales tales como  $\text{AgSbF}_6$  y  $\text{PtCl}_2$  (entradas 13 y 14), dieron lugar a la descomposición del producto de partida. Finalmente, determinamos el catalizador  $\text{XPhosAuNTf}_2$  como el más efectivo para esta transformación ya que proporciona un rendimiento muy elevado del producto final, es comercial, y no necesita la adición de una sal de plata para la formación de la especie catalítica activa.

En segundo lugar se estudió brevemente el efecto de la carga de catalizador sobre el transcurso de la reacción (Tabla 2.2).

**Tabla 2.2.** Efecto de la carga de catalizador<sup>[a]</sup>



Entrada	x (mol%)	Rendimiento (%) <sup>[b]</sup>
1	0.2	15 <sup>[c]</sup>
2	0.5	47 <sup>[c]</sup>
3	1	84
4	5	87

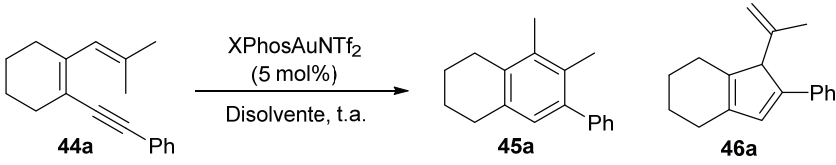
<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44a** (0.05 mmol),  $\text{XPhosAuNTf}_2$  (x mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 mL).

<sup>[b]</sup>Rendimiento determinado por  $^1\text{H}$ -RMN en el crudo de reacción con 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno. <sup>[c]</sup>% de conversión. A partir de 30 minutos la reacción se detiene.

Con cargas de catalizador menores de 1 mol% la reacción se detuvo observándose conversiones bajas (entradas 1 y 2). En cambio, a partir de 1 mol% la conversión fue completa y se obtuvieron buenos rendimientos del producto final (entradas 3 y 4). Se determinó utilizar 5 mol% como carga óptima de catalizador por haberse obtenido el mejor rendimiento del producto final **45a**.

Por último se estudió la evolución de **44a** en distintos disolventes en presencia de XPhosAuNTf<sub>2</sub> (Tabla 2.3). La cicloisomerización de **44a** dio lugar exclusivamente al producto **45a** con rendimientos elevados cuando se empleó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, como se había comentado anteriormente (entrada 1). Cuando se empleó MeCN también se obtuvo el benceno **45a**, aunque con rendimientos muy bajos (entrada 2). En cambio, en tolueno o THF se observó una mezcla, en distintas proporciones, de **45a** y de otro producto cuya estructura podría corresponder al ciclopentadieno **46a** (entradas 3 y 4). Por último, al emplear dimetoxietano como disolvente se obtuvo de forma selectiva el compuesto **46a** aunque con un rendimiento moderado.

**Tabla 2.3.** Efecto del disolvente<sup>[a]</sup>



Ent	Disolvente	Rendimiento <b>45a</b> (%) <sup>[b]</sup>	Rendimiento <b>46a</b> (%) <sup>[b]</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	97	–
2	MeCN	28	–
3	Tolueno	62	24
4	THF	33	57
5	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	–	51

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44a** (0.05 mmol), XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), disolvente (0.1 mL).

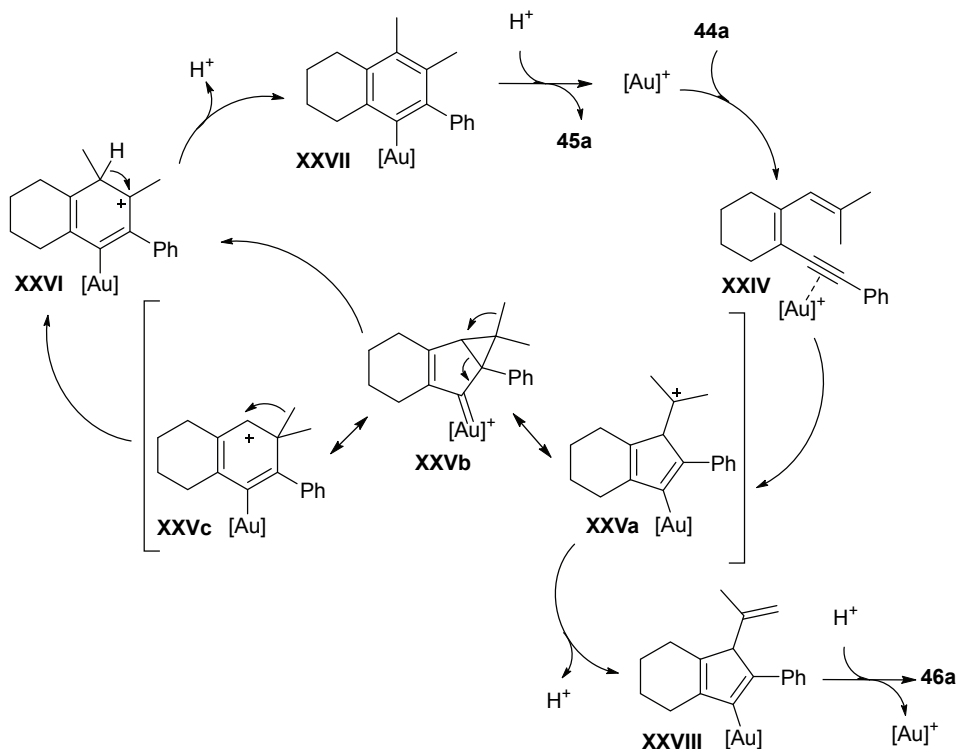
<sup>[b]</sup>Rendimiento determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción con 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno.

Estos resultados parecen indicar que la utilización de disolventes tipo éter facilitaría la formación del ciclopentadieno **46a**, el cual posee una estructura análoga a los productos obtenidos en la cicloisomerización de *o*-(alquínil)estirenos β-dialquil o β-alquil-β-aril sustituidos comentados en el apartado 1.1. del capítulo



anterior. Tras estos ensayos se determinó el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como el mejor disolvente para conseguir la formación de **45** a partir de **44a**.

La transformación que da lugar al derivado bencénico **45a**, en lugar de a ciclos de cinco eslabones tal como los obtenidos en la cicloisomerización de *o*-(alquinil)estirenos, sugiere un mecanismo de reacción diferente, el cual se muestra en el Esquema 2.3.



Esquema 2.3

La reacción comenzaría con la coordinación del complejo catiónico de oro al triple enlace del dienino de partida para generar el intermedio **XXIV**. Un ataque nucleofílico de la olefina externa al triple enlace activado conduciría al intermedio **XXV**. Este intermedio vendría representado como contribución de una serie de formas resonantes (**XXVa**, **XXVb**, **XXVc**...), deslocalizando la carga positiva a lo largo de distintas posiciones de la molécula. La migración de uno de los grupos metilo en **XXV** proporcionaría el intermedio **XXVI**. Esta migración se podría explicar desde el intermedio **XXVc** implicando la transformación de un carbocatión secundario en uno terciario más estable (reagrupamiento de Wagner-Meerwein).

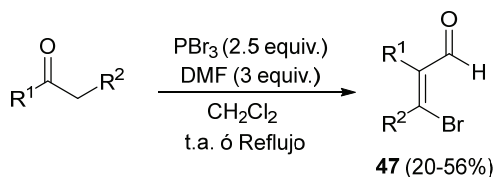
Meerwein). Alternativamente, también podría explicarse desde el intermedio **XXVb** como una migración del grupo metilo acompañada de una apertura del anillo de ciclopropano. Finalmente el intermedio **XXVI** evolucionaría por eliminación de un protón para formar el compuesto aromático **XXVII** el cual, tras protodesmetalación, permite la formación del producto final **45a** y la recuperación de la especie catalítica de oro(I). Estos caminos de reacción propuestos a través de **XXVb** y/o **XXVc** podrían estar favorecidos porque implican finalmente un proceso de aromatización, el cual podría ser la fuerza conductora de la reacción, dando lugar a un compuesto aromático muy estable. Sin embargo, si en los intermedios **XXVa** y/o **XXVb** se produce la eliminación de un protón se formaría el compuesto **XXVIII**, el cual tras protodesmetalación conduciría al ciclopentadieno **46a** de forma análoga a lo descrito en la síntesis de indenos a partir de *o*-(alquil)estirenos. Este compuesto se obtiene como subproducto en las pruebas ensayadas para la optimización del disolvente de reacción o como producto mayoritario en el caso de emplear disolventes tipo éter.

### 2.1.3. PREPARACIÓN DE SUSTRATOS DE PARTIDA

Con el objetivo de comprobar la generalidad de esta nueva transformación se sintetizaron una serie de 1,3-dien-5-inos **44**.

#### A. Preparación de los 1,3-dien-5-inos **44a-s**

A partir de cetonas comerciales y mediante una reacción de Vilsmeier-Haack se prepararon los  $\beta$ -bromoaldehídos **47** (Esquema 2.4).<sup>144</sup>



**Esquema 2.4**

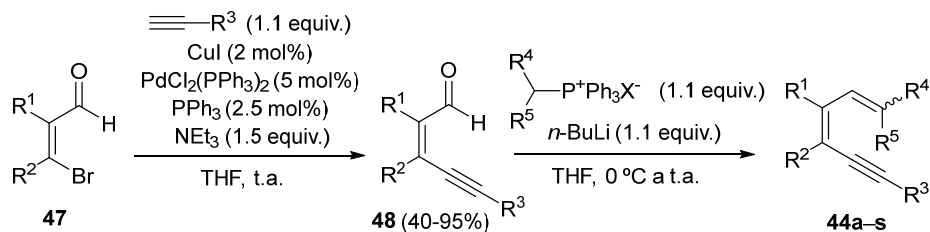
Una vez obtenidos los  $\beta$ -bromoaldehídos **47** se llevó a cabo una reacción de Sonogashira, empleando  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{CuI}$  y  $\text{NEt}_3$ , para formar las  $\beta$ -alquilacroleínas **48**.<sup>145</sup> Su reacción con iluros de fósforo, preparados a partir de

<sup>144</sup> T. Bekele, S. R. Brunette, M. A. Lipton, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8471–8479.

<sup>145</sup> Y. Zhang, J. W. Herndon, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2043–2045.

las correspondientes sales de fosonio, permitió el acceso a los dieninos **44a-s** (Tabla 2.4).

**Tabla 2.4.** Síntesis de los 1,3-dien-5-inos **44a-s**



Ent.	44	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Rto. (%) <sup>[a]</sup>
1	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Me	Me	85
2	<b>44b</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		3-Th	Me	Me	80
3	<b>44c</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	Me	Me	49
4	<b>44d</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	Me	Me	35
5	<b>44e</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	Me	Me	35
6	<b>44f</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		<i>n</i> -Bu	Me	Me	82
7	<b>44g</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		<i>t</i> -Bu	Me	Me	35
8	<b>44h</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		TMS	Me	Me	75
9	<b>44i</b>	Me	Ph	Ph	Me	Me	70
10	<b>44j</b>	Ph	Ph	Ph	Me	Me	30
11	<b>44k</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	<i>c</i> -C <sub>5</sub> H <sub>8</sub>		51
12	<b>44l</b>	–CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> –		Ph	<i>c</i> -C <sub>5</sub> H <sub>8</sub>		62
13	<b>44m</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>		90
14	<b>44n</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>		38
15	<b>44ñ</b>	–CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> –		Ph	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>		48
16	<b>44o</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Et	Me	24
17	<b>44p</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Ph	Me	71
18	<b>44q</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Ph	Et	27
19	<b>44r</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	<i>i</i> -Pr	Ph	51
20	<b>44s</b>	–CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> –		3-Th	Et	Me	64

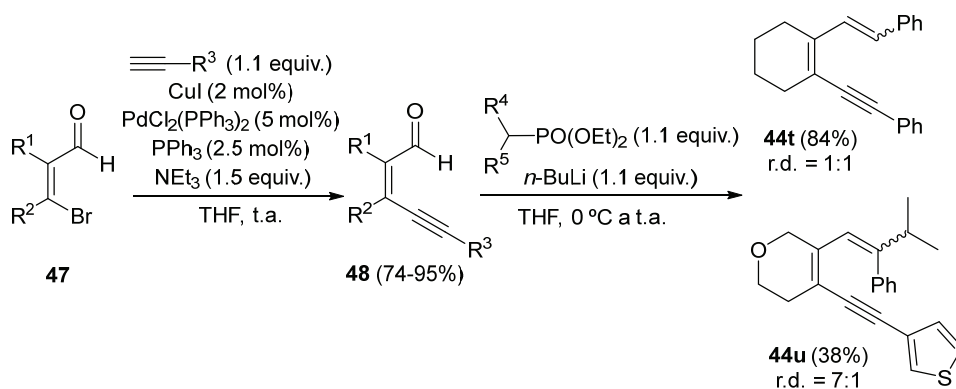
<sup>[a]</sup>Rendimiento de producto aislado tras cromatografía de columna referido al último paso de reacción. Sustratos **44o-s** obtenidos como mezclas variables de isómeros geométricos *E/Z*. 3-Th= 3-Tienilo. *c*-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>= Ciclohexen-1-ilo. *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>= Ciclopropilo.

En cuanto a la sustitución del triple enlace se refiere, se sintetizaron productos que presentan grupos aromáticos (entradas 1, 9–13 y 15–19), heteroaromáticos (entradas 2 y 20), cicloalqueno (entradas 3 y 14), (ciclo)alquilo (entradas 4–7),

así como un grupo trimetilsililo (entrada 8). Por su parte, la olefina externa puede poseer tanto grupos alquílicos (entradas 1–10, 16 y 20), como sustituyentes cicloalquílicos de cinco y seis miembros (entradas 11–15), además de grupos aromáticos (entradas 17–19). La olefina central puede presentar grupos ciclo(alquílicos) (1–9 y 11–20), y sustituyentes fenilo (entradas 9 y 10).

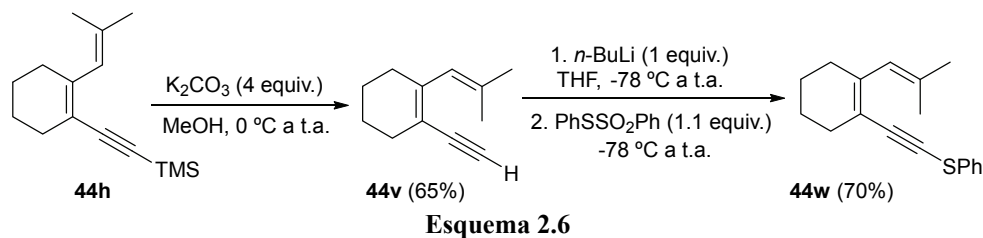
### B. Preparación de los 1,3-dien-5-inos 44t,u

Estos dieninos se prepararon con el método anterior pero utilizando los correspondientes fosfonatos, en lugar de sales de fosfonio, en el último paso (Esquema 2.5).



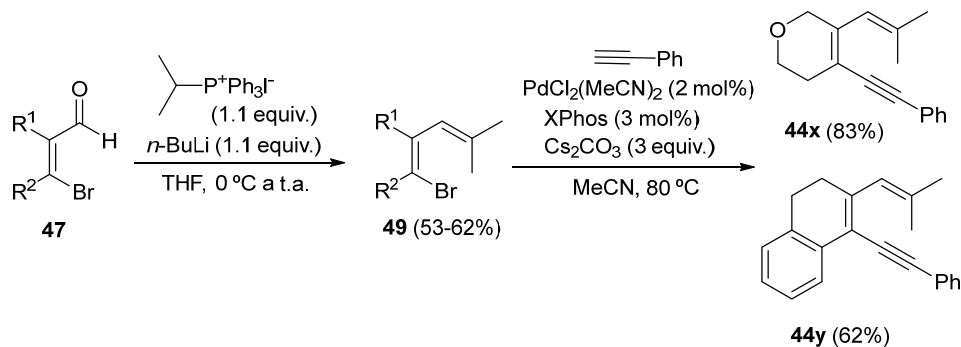
### C. Preparación de los 1,3-dien-5-inos 44v,w

Por tratamiento del dienino 44h con  $K_2CO_3$  en MeOH se pudo obtener 44v que posee un alquino terminal en su estructura. Su reacción con *n*-BuLi y S-fenil bencenotiosulfonato como electrófilo dio lugar a 44w que presenta un sustituyente feniltio en el triple enlace (Esquema 2.6).



### D. Preparación de los 1,3-dien-5-inos 44x,y

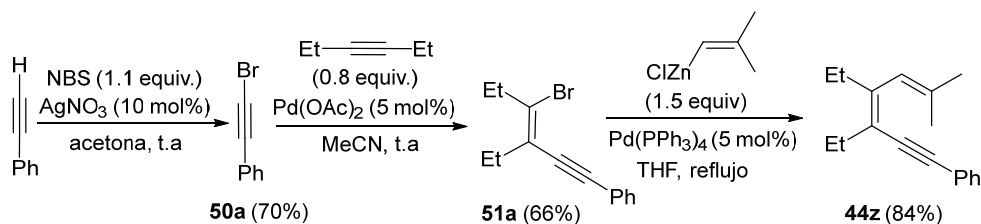
La obtención de los dieninos **44x** y **44y** también se realizó a partir de los  $\beta$ -bromoaldehídos **47**, aunque en este caso se llevó a cabo primero la introducción del alqueno mediante la reacción de Wittig dando lugar a los correspondientes bromodienos **49**. Seguidamente, se realizó la reacción de alquinilación empleando las condiciones descritas por Buchwald, consistentes en la utilización de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base y  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2/\text{XPhos}$  como catalizador (Esquema 2.7).



Esquema 2.7

### E. Preparación del 1,3-dien-5-ino 44z

Para la preparación de este dienino fueron necesarios tres pasos de reacción. El primero fue la preparación del bromoetnilbenceno **50a** por tratamiento de fenilacetileno con NBS y  $\text{AgNO}_3$ . Su reacción con 3-hexino en presencia de una cantidad catalítica de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  dio lugar al bromoenino **51a**.<sup>146</sup> Finalmente, el dienino **44z** se obtuvo con un 84% de rendimiento en el último paso, mediante una reacción de acoplamiento de Negishi, empleando el cloruro de 2-metilpropenilzinc y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador (Esquema 2.8).<sup>147</sup>



Esquema 2.8

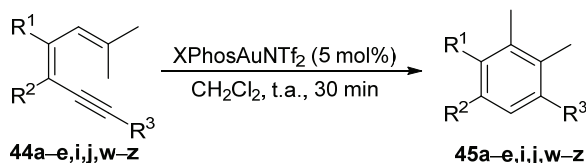
<sup>146</sup> Y. Li, X. Liu, H. Jiang, Z. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3338–3341

<sup>147</sup> G. Clososki, C. Rohbogner, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681–7684

### 2.1.4. REACCIÓN DE CICLOISOMERIZACIÓN DE LOS 1,3-DIEN-5- INOS 44. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS BENCÉNICOS 45

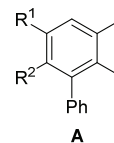
Una vez sintetizados los productos de partida **44**, y habiendo establecido las condiciones óptimas de reacción para el sustrato modelo **44a**, se estudió el comportamiento del resto de los 1,3-dien-5-inos preparados. Inicialmente se estudiaron los dieninos **44** que presentan dos sustituyentes metilo en la olefina terminal (Tabla 2.5).

**Tabla 2.5.** Síntesis de los bencenos dimetil sustituidos **45a-e,i,j,w-z**<sup>[a]</sup>



Entrada	<b>44</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Producto	Rendimiento (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>44a</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	Ph	<b>45a</b>	87
2	<b>44b</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	3-Th	<b>45b</b>	85
3	<b>44c</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	<b>45c</b>	85
4	<b>44d</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	<i>c</i> -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	<b>45d</b>	74
5	<b>44e</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	<b>45e</b>	55
6	<b>44f</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	<i>n</i> -Bu	<b>45f</b>	– <sup>[c]</sup>
7	<b>44g</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	<i>t</i> -Bu	–	– <sup>[d,e]</sup>
8	<b>44h</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	TMS	–	– <sup>[e]</sup>
9	<b>44i</b>	Me	Ph	Ph	<b>45i</b>	75 <sup>[f]</sup>
10	<b>44j</b>	Ph	Ph	Ph	<b>45j</b>	50 <sup>[g]</sup>
11	<b>44u</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	H	–	– <sup>[e]</sup>
12	<b>44w</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –	SPh	<b>45w</b>	83
13	<b>44x</b>	–	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> –	Ph	<b>45x</b>	76
14	<b>44y</b>	–	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ( <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )–	Ph	<b>45y</b>	74 <sup>[f]</sup>
15	<b>44z</b>	Et	Et	Ph	<b>45z</b>	86

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44** (0.5 mmol), XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), t.a., 30 min. Para los sustratos **44i,j** sólo reaccionan los isómeros geométricos representados en la tabla. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>**45f** se aisló junto con un isómero que podría ser el correspondiente fulveno. <sup>[d]</sup>Utilizando DCE como disolvente a reflujo se produjo descomposición. <sup>[e]</sup>Descomposición. <sup>[f]</sup>Se observó también un 10% del subproducto isómero que podría ser el representado en la Figura A. <sup>[g]</sup>Rendimiento menor debido probablemente a descomposición parcial. 3-Th = 3-tienilo. *c*-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub> = ciclohexen-1-ilo. *c*-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub> = ciclopropilo.

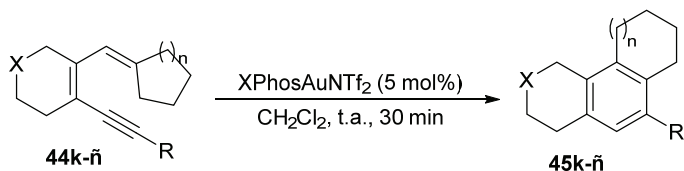


La reacción resultó general para los dieninos **44a–e,w–z** que presentan distintos sustituyentes en la posición terminal del triple enlace incluyendo grupos aromáticos, heteroaromáticos, alqueno, grupos cíclicos y alquilos funcionalizados, así como grupos heteroatómicos (entradas 1–5, 12–15). Sin embargo, con el dienino **44f** que presenta un resto alquílico primario tal como *n*-butilo (entrada 6), tuvo lugar la formación de una mezcla inseparable de **45f** y del que podría ser el derivado con estructura de fulveno. En el caso de un grupo alquílico terciario no hubo reacción, recuperándose el sustrato de partida (entrada 7). Por otro lado, las reacciones de los dieninos **44h**, que posee un grupo sililo como sustituyente, y **44u**, que posee un triple enlace terminal (entradas 8 y 11), dieron lugar a procesos de descomposición. Por lo que respecta a los sustituyentes del doble enlace central ( $R^1$  y  $R^2$ ), la reacción es compatible con grupos alifáticos tanto cíclicos (entradas 1–8 y 11–13) como lineales (entrada 15). También es posible la presencia de sustituyentes aromáticos sobre el doble enlace central (entradas 9 y 14). Sin embargo, cuando hay dos restos aromáticos el rendimiento es sensiblemente menor (entrada 10). Para los dieninos **44i** y **44y** se observó también la formación de un isómero del producto esperado que probablemente es el representado por la Figura A (entradas 9 y 14). Además, también se comprobó que para los dieninos **44i** y **44j** sólo reaccionan los isómeros geométricos que poseen la configuración de  $R^1$  y  $R^2$  que se muestran en la tabla (disposición *cis*).

A continuación se procedió a estudiar la reactividad de los dieninos **44k–ñ**, los cuales presentan un sustituyente cicloalquilo sobre las dos posiciones terminales de la olefina externa (Tabla 2.6).

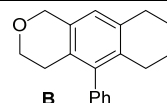
En estos casos la reacción de migración provoca una expansión del anillo para dar lugar a los compuestos tricíclicos **45k–ñ** con buenos rendimientos. Los ejemplos demuestran que puede producirse la expansión tanto de un anillo de cinco miembros a uno de seis (entradas 1 y 2), como la de uno de seis a uno de siete miembros (entradas 3–5). Además, la reacción tolera distintos sustituyentes tanto en la olefina central como en la posición terminal del triple enlace (entradas 1–5).

**Tabla 2.6.** Síntesis de los compuestos tricíclicos **45k-ñ**<sup>[a]</sup>

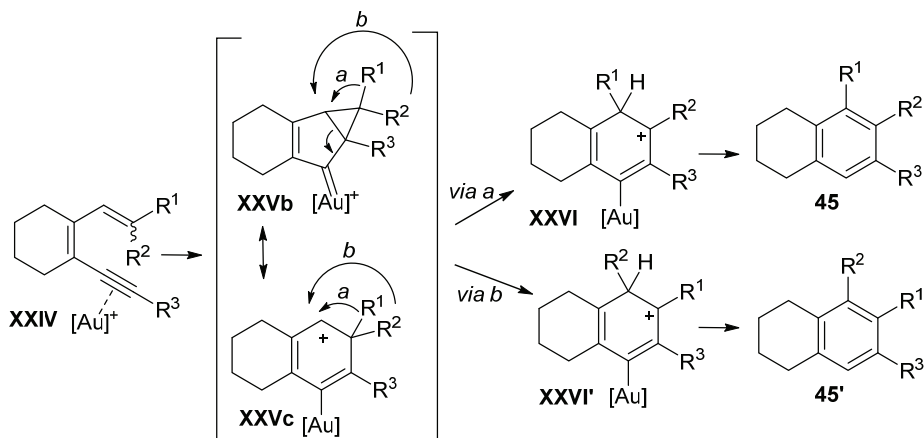


Entrada	<b>44</b>	R	X	n	Producto	Rendimiento. (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>44k</b>	Ph	CH <sub>2</sub>	1	<b>45k</b>	62
2 <sup>[c]</sup>	<b>44l</b>	Ph	O	1	<b>45l</b>	60
3 <sup>[d]</sup>	<b>44m</b>	Ph	CH <sub>2</sub>	2	<b>45m</b>	80
4 <sup>[e]</sup>	<b>44n</b>	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>2</sub>	2	<b>45n</b>	81
5 <sup>[e]</sup>	<b>44ñ</b>	Ph	O	2	<b>45ñ</b>	76

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44** (0.5 mmol), XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a t.a., 30 min. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Se observaron también trazas del subproducto isómero que podría ser el representado en la Figura **B**. <sup>[d]</sup>Llevada a cabo con Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> como catalizador. <sup>[e]</sup>Se observaron también trazas de otro subproducto sin determinar.



Por último, se ensayaron dieninos que presentan dos sustituyentes distintos ( $R^1 \neq R^2$ ) en la posición terminal de la olefina externa para comprobar si el paso de migración, que se describe en el mecanismo de reacción, es selectivo. En estos casos, los dos grupos  $R^1$  y  $R^2$  podrían competir en el proceso de migración que tiene lugar en el intermedio **XXV** para dar lugar, *a priori*, a dos bencenos diferentes **45** y **45'** dependiendo de qué grupo migre (Esquema 2.9).

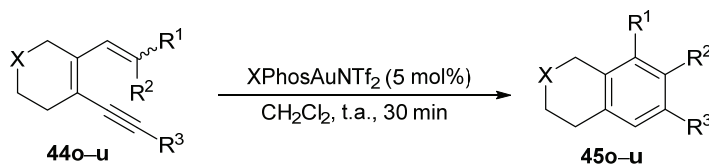


**Esquema 2.9**



Y así, los dieninos **44o-u** se evaluaron bajo las condiciones óptimas de reacción, generando selectivamente un único derivado bencénico de los dos posibles **45** y **45'** (Tabla 2.7).

**Tabla 2.7.** Síntesis de los compuestos aromáticos **45o-u**<sup>[a]</sup>



Entrada	<b>44</b> <sup>[c]</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Producto	Rendimiento (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>44o</b>	Et	Me	Ph	CH <sub>2</sub>	<b>45o</b>	75
2	<b>44p</b>	Ph	Me	Ph	CH <sub>2</sub>	<b>45p</b>	79
3	<b>44q</b>	Ph	Et	Ph	CH <sub>2</sub>	<b>45q</b>	78
4	<b>44r</b>	<i>i</i> -Pr	Ph	Ph	CH <sub>2</sub>	<b>45r</b>	72
5	<b>44s</b>	Et	Me	3-Th	O	<b>45s</b>	62
6	<b>44t</b>	H	Ph	Ph	CH <sub>2</sub>	<b>45t</b>	40 <sup>[d]</sup>
7	<b>44u</b>	<i>i</i> -Pr	Ph	3-Th	O	<b>45u</b>	64

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44** (0.5 mmol), XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), t.a., 30 min.

<sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Sustratos utilizados como mezclas variables de isómeros geométricos *Z/E*. <sup>[d]</sup>Rendimiento moderado debido probablemente a descomposición parcial.

Así, cuando los sustituyentes de la olefina son un grupo etilo y un grupo metilo, se produjo la migración selectiva del etilo (entradas 1 y 5). En el caso de sustratos con un sustituyente aromático y otro alifático, el grupo que migra es el aromático tanto frente al etilo como al metilo (entradas 2 y 3), mientras que un grupo isopropilo migra preferentemente frente a un fenilo (entradas 4 y 7). En el caso del dienino **44t**, que presenta una olefina monosustituída (R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H), se observa una migración formal de hidruro (entrada 6), aunque en este caso también se podría explicar desde el intermedio **XXVI** como una eliminación de protón (Ver Esquema 2.9). Por lo tanto, hay que destacar que ha sido posible establecer un orden de migración de los distintos sustituyentes *i*-Pr > Ph > Et > Me. Esta secuencia se asemeja al orden general de migración observado para la oxidación de Baeyer-Villiger, determinándose que el grupo que migra preferentemente es el que mejor acomoda una carga parcial positiva.

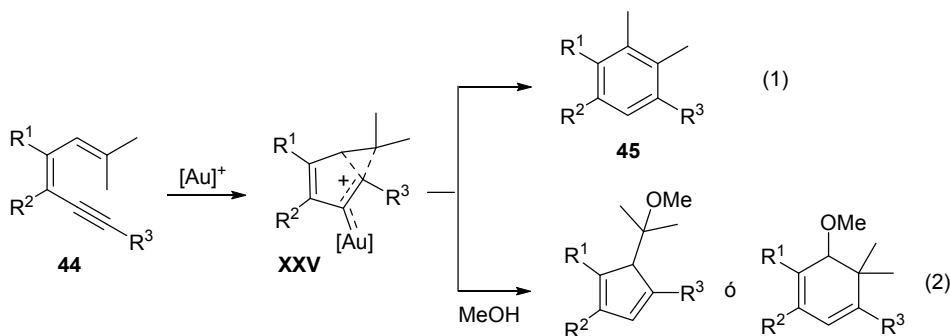
### **2.1.5. CONCLUSIONES**

Para finalizar este apartado, podemos concluir que se ha desarrollado un nuevo proceso catalizado por complejos de oro(I) para la síntesis de derivados bencénicos pentasustituídos hasta con cinco sustituyentes distintos, a partir de 1,3-dien-5-inos. Esta transformación se produce a través de un proceso *tándem* ciclación 6-*endo*-migración selectiva, en contraste con la ciclación 5-*endo* observada para los derivados de *o*-(alquínil)estirenos. Todas las reacciones se llevaron a cabo en condiciones suaves y en cortos periodos de tiempo, siendo compatibles con numerosos grupos funcionales en todas las posiciones de la molécula.

## 2.2. REACCIONES DE ALCOXICICLACIÓN DE 1,3-DIEN-5- INOS CATALIZADAS POR COMPLEJOS DE Au(I)

### 2.2.1. OBJETIVO

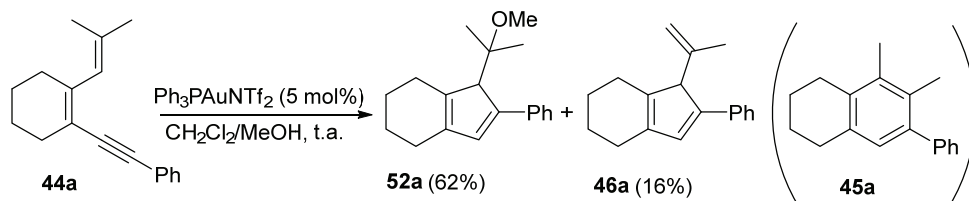
La cicloisomerización 6-*endo* de los 1,3-dien-5-inos **44** en presencia de complejos de Au(I) da lugar a bencenos altamente sustituidos mediante un proceso tándem ciclación–migración selectiva (Esquema 2.10, Ec.1). En este punto, considerando el intermedio catiónico **XXV** que se genera tras el ataque de la olefina externa al triple enlace activado, nos planteamos la posibilidad de si podría ser factible modificar la naturaleza de la ciclación, de 6-*endo* a 5-*endo*, al igual que se realizó en el apartado 1.4 con los *o*-(alquini)estirenos- $\alpha$ -metil- $\beta$ -aril sustituidos. La presencia de un nucleófilo tal como metanol en el medio de reacción podría, en principio, dar lugar a ciclopentadienos mediante una ciclación 5-*endo* o, alternativamente, a ciclohexadienos a través de un cierre 6-*endo* (Esquema 2.10, Ec. 2). Sin embargo, el paso final de aromatización, que se produce en la formación de los derivados bencénicos **45**, y que podría ser la fuerza impulsora para su formación, no podría ocurrir en el caso de la formación de ciclohexadienos.



### 2.2.2. RESULTADOS PRELIMINARES Y OPTIMIZACIÓN

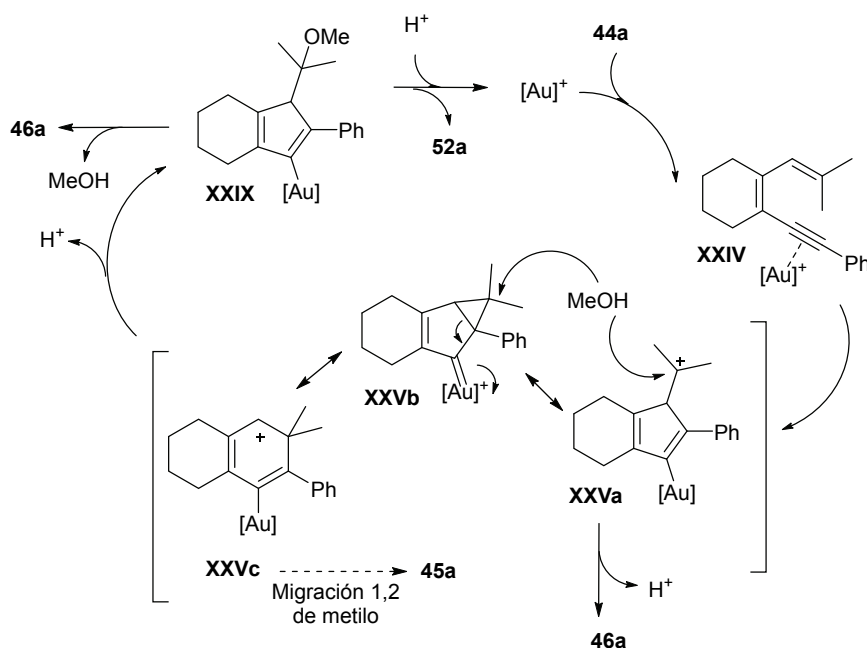
Para estudiar el comportamiento de los 1,3-dien-5-inos **44** en presencia de nucleófilos externos se utilizó como sustrato modelo el 1-(2-metilprop-1-enil)-2-(2-feniletinil)ciclohexeno (**44a**). Su reacción a temperatura ambiente, con  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  como catalizador en una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (2:1) como disolvente, dio lugar a una mezcla de los productos **46a** y **52a** en una proporción ~1:3.5 determinada por  $^1\text{H-RMN}$  en el crudo de reacción sin observarse el benceno

**45a** obtenido cuando la reacción se llevaba a cabo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La estructura de los productos obtenidos, que presentan un núcleo de ciclopentadieno, indica que en este caso la ciclación ha tenido lugar *via* un cierre 5-*endo*, demostrándose así que la presencia de un nucleófilo en el medio desfavorece el camino de reacción que daba lugar al benceno **45a** a través de una ciclación formal 6-*endo* (Esquema 2.11).



Esquema 2.11

Un posible ciclo catalítico que explicaría la formación de los ciclopentadienos **46a** y **52a** se muestra en el Esquema 2.12:



Esquema 2.12

De un modo análogo al mostrado en el Esquema 2.3, la coordinación del complejo de oro al triple enlace del dienino de partida **44a** generaría el intermedio **XXIV**, el cual sufre un ataque intramolecular del alqueno dando lugar al intermedio **XXV**. Este intermedio podría estar representado como contribución de

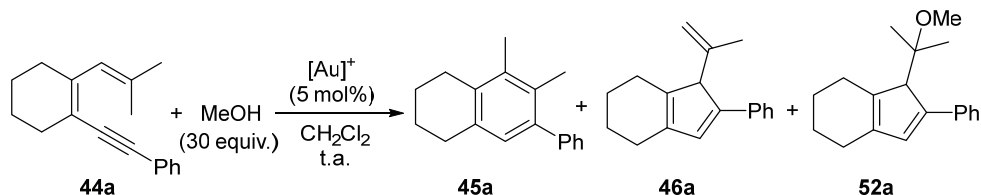
varias formas resonantes (**XXVa**, **XXVb**, **XXVc**...), deslocalizando la carga positiva a lo largo de distintas posiciones de la molécula. En presencia de un nucleófilo externo, tal como metanol, la captura del carbocatión **XXVa**, o el ataque nucleofílico y apertura de anillo en **XXVb**, conduciría al intermedio vinil-oro **XXIX**. La posterior protodesmetalación daría lugar a la formación del producto **52a** y la recuperación de la especie catalítica activa. Mientras que en ausencia de metanol se produce exclusivamente el reagrupamiento de Wagner-Meerwein en **XXV** generando el derivado bencénico **45a**, este camino parece inhibirse con la adición del metanol. Este cambio muestra nuevamente la importancia del nucleófilo para controlar la selectividad del proceso. Por otro lado, la formación del ciclopentadieno **46a** podría tener lugar a través de dos caminos de reacción. Por un lado, podría ser explicada desde los intermedios **XXVa** y/o **XXVb** por eliminación de un protón y posterior protodesmetalación. Alternativamente, la pérdida de metanol en el intermedio **XXIX** también podría generar el ciclopentadieno **46a**.

Debido al interés de esta nueva transformación que permite la preparación de ciclopentadienos funcionalizados, a continuación se procedió a optimizar las condiciones de reacción. Inicialmente se estudió el efecto del catalizador sobre el transcurso de la reacción (Tabla 2.8).

Como se ha comentado anteriormente, cuando se utilizó el catalizador  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  se obtuvo una mezcla de **46a**:**52a** en proporción ~1:3.5 (entrada 1). También se evaluaron otros catalizadores que presentan como contranión  $\text{NTf}_2$ , con el cual no es necesario la adición de una sal de plata para generar la especie catiónica activa, y que como ligandos poseen fosfinas biarílicas. Con el ligando BrettPhos, muy voluminoso debido a los sustituyentes que presenta en su estructura, se obtuvo una mezcla de los tres productos de reacción **45a**, **46a** y **52a** (entrada 2). Sin embargo, con ligandos como JackiePhos o Xphos se obtuvo selectivamente **52a**, el cual pudo ser aislado en ambos casos con buenos rendimientos. (entradas 3 y 4). Utilizando  $(\text{JohnPhos})(\text{NCMe})\text{AuSbF}_6$ , que también posee una fosfina biarílica y  $\text{SbF}_6$  como contranión, se obtuvo de nuevo una mezcla de los tres productos de reacción. En este punto se procedió a evaluar otros complejos de Au(I) generados con una sal de plata tal como  $\text{AgSbF}_6$ . En primer lugar se ensayaron catalizadores de oro que presentan carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos. Con IPr (entrada 6) se obtuvo mayoritariamente **52a**, observándose

trazas de **46a**. En cambio, con el ligando IMes (entrada 7), la proporción de la mezcla **52a:46a** que se obtiene es de 2:1. Por otro lado, empleando complejos que presentan otros ligandos como fosfinas alquílicas o fosfitos se generaron también mezclas de **46a** y **52a** en distintas proporciones (entradas 8 y 9).

**Tabla 2.8.** Estudio del efecto del catalizador en la reacción de **44a** con MeOH<sup>[a]</sup>



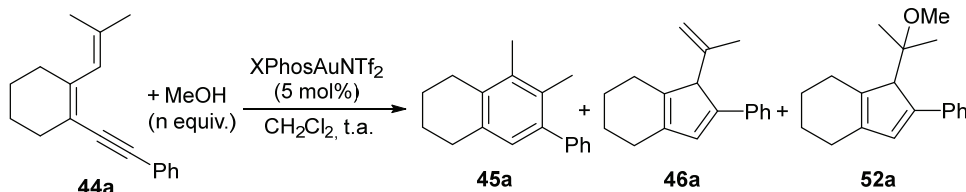
Ent.	Catalizador	<b>45a:46a:52a</b> <sup>[b]</sup>	<b>46a</b> (%) <sup>[c]</sup>	<b>52a</b> (%) <sup>[c]</sup>
1	Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub>	0:1:3.5	16	62
2	BrettPhosAuNTf <sub>2</sub>	1:1:2.5	–	–
3	(JackiePhos)AuNTf <sub>2</sub>	0:0:1	–	85
4	XPhosAuNTf <sub>2</sub>	0:0:1	<1	87
5	(JohnPhos)(NCMe)AuSbF <sub>6</sub>	3:1:9	–	–
6	IPrAuCl/ AgSbF <sub>6</sub>	0:1:12	–	–
7	IMesAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	0:1:2	21	53
8	Et <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	0:1:5	13	70
9	(PhO) <sub>3</sub> PAuCl/AgSbF <sub>6</sub>	0:1:1	–	–
10 <sup>[d]</sup>	AgSbF <sub>6</sub>	–	–	–
11 <sup>[d]</sup>	PtCl <sub>2</sub>	–	–	–

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44a** (0.05 mmol), catalizador (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mL). <sup>[b]</sup>Relación de productos determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[d]</sup>No hubo reacción. BrettPhos = 2-(Diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo. JohnPhos = 2-(Di-*t*-butilfosfino)bifenilo. JackiePhos = 2-{Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino}-3,6-dimetoxi-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo. XPhos = 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo.

Finalmente comprobamos que no había reacción en los ensayos con catalizadores de otros metales tales como AgSbF<sub>6</sub> y PtCl<sub>2</sub> (entradas 10 y 11). Teniendo en cuenta estos resultados escogimos como óptimo el catalizador XPhosAuNTf<sub>2</sub> con el que se obtiene selectivamente el ciclopentadieno **52a**, aunque (JackiePhos)AuNTf<sub>2</sub> proporciona resultados prácticamente similares.

Una vez establecido el catalizador idóneo, se procedió a optimizar la cantidad de metanol necesaria en el medio de reacción (Tabla 2.9).

**Tabla 2.9.** Efecto de la cantidad de MeOH en la reacción de **44a** en presencia de XPhosAuNTf<sub>2</sub><sup>[a]</sup>



Entrada	n equiv.	45a:46a:52a <sup>[b]</sup>	52a (%) <sup>[c]</sup>	46a (%) <sup>[c]</sup>
1	30	0:0:1	87	<1
2	5	0:1:20	78	4
3	1.5	0:1:20	75	7

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44a** (0.05 mmol), catalizador (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 mL), t.a., 15 minutos. <sup>[b]</sup>Relación de productos determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna.

Cuando se emplearon 5 equivalentes, o menos, de metanol también se forman pequeñas cantidades del producto **46a** (entradas 2 y 3). Sin embargo, si se incrementa la cantidad de alcohol hasta 30 equivalentes tiene lugar la formación selectiva del producto **52a**, y sólo se observan trazas de **46a** en el crudo de reacción (entrada 1). Por lo tanto, la presencia de mayores cantidades de metanol hace que se forme mayoritariamente el producto alcoxilado **52a**. En cambio, al existir menores cantidades de metanol en el medio, la competencia de los productos **45a** y **46a** aumenta.

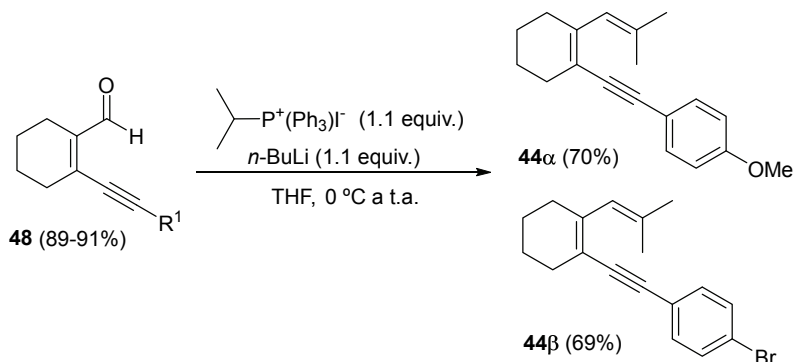
### 2.2.3. PREPARACIÓN DE SUSTRATOS DE PARTIDA

Para comprobar el alcance de esta nueva reacción se empleó una selección de los dieninos **44** preparados en el apartado 2.1.3. y, además, se sintetizaron otros nuevos.

#### A. Preparación de los 1,3-dien-5-inos **44a,β**

Como se ha explicado previamente, la preparación de estos sustratos de partida se llevó a cabo a partir de los correspondientes β-bromoaldehídos **47**, mediante una reacción de Vilsmeier-Haack. Su reacción utilizando las condiciones estándar de

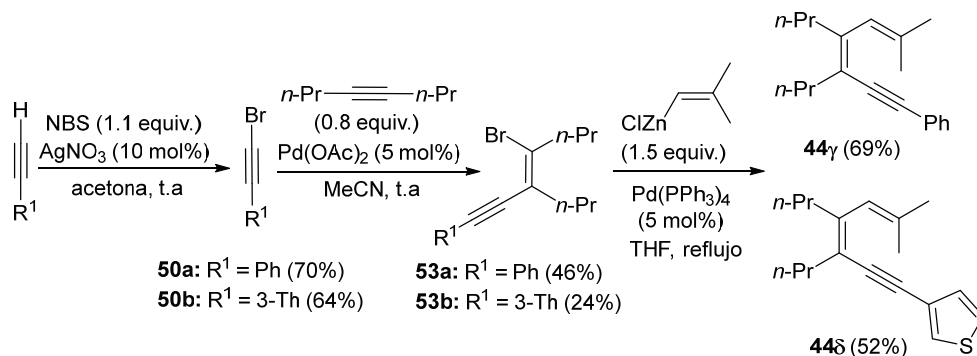
Sonogashira dio lugar a las  $\beta$ -alquinilacroleínas **48**, las cuales mediante una reacción de Wittig generaron los dieninos **44 $\alpha,\beta$**  (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

### B. Preparación de los 1,3-dien-5-inos **44 $\gamma,\delta$**

Como también se ha descrito anteriormente, en la preparación de estos dieninos fueron necesarios tres pasos de reacción. (Esquema 2.14).



Esquema 2.14

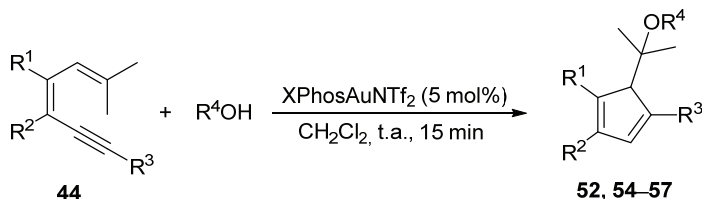
A partir del alquino correspondiente, NBS y  $\text{AgNO}_3$  se formaron los derivados de bromoetino **50a,b**. Su reacción con 4-octino en presencia de una cantidad catalítica de  $\text{Pd(OAc)}_2$  dio acceso a los bromoeninos **53a,b**. Finalmente, los dieninos **44 $\gamma,\delta$**  se obtuvieron mediante una reacción de acoplamiento de Negishi a partir de los compuestos **53**.



### 2.2.4. SÍNTESIS DE LOS CICLOPENTADIENOS 52, 54–57

Una vez preparados los productos de partida, y habiendo establecido las condiciones óptimas de reacción para el sustrato modelo **44a**, se estudió el comportamiento del resto de los distintos 1,3-dien-5-inos preparados (Tabla 2.10).

**Tabla 2.10.** Alcoxiciclación de los dieninos **44** catalizada por XPhosAuNTf<sub>2</sub>. Síntesis de los ciclopentadienos **52, 54–57**<sup>[a]</sup>



Ent.	44	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>[b,c]</sup>
1	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Me	<b>52a</b>	87
2	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Et	<b>54a</b>	81
3	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	alilo	<b>55a</b>	78
4 <sup>[d]</sup>	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	<i>i</i> -Pr	<b>56a</b>	35
5	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	– <sup>[e]</sup>	<b>57a</b>	66
6	<b>44b</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		3-Th	Me	<b>52b</b>	86
7	<b>44x</b>	–CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> –		Ph	Me	<b>52x</b>	81
8	<b>44y</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ( <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )–		Ph	Me	<b>52y</b>	67
9	<b>44α</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>52α</b>	74
10	<b>44β</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>52β</b>	66
11 <sup>[f]</sup>	<b>44γ</b>	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	Ph	Me	<b>52γ</b>	76
12 <sup>[f]</sup>	<b>44δ</b>	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	3-Th	Me	<b>52δ</b>	58

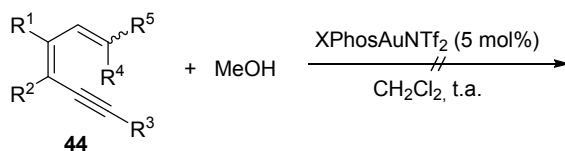
<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44** (0.5 mmol), XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), 30 equiv. del alcohol correspondiente (3 equiv. para 1,3-ciclohexanodiona), t.a., 15 min. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>También se aisló **46** con un rendimiento ~5–10% para las entradas 2, 3, 5, 6 y 10. <sup>[d]</sup>También se aisló **46a** impuro con un 40% de rendimiento. <sup>[e]</sup>3-Oxaciclohex-1-en-1-iloxi. <sup>[f]</sup>Llevada a cabo en MeOH como disolvente, también se aisla **46** impuro con un 4% de rendimiento para la entrada 11 y 27% de rendimiento para la entrada 12. 3-Th = 3-tienilo.

Por lo que respecta al nucleófilo, la transformación de **44a** a los correspondientes ciclopentadienos tuvo lugar para alcoholes primarios como metanol, etanol, o alcohol alílico (entradas 1–3) con buenos rendimientos. Sin embargo, al utilizar isopropanol se produjo la formación competitiva del producto de eliminación **46a**, aislándose un 35% del ciclopentadieno **56a** (entrada 4). Este resultado puede ser debido al mayor impedimento estérico del *i*-PrOH, que hace

que su ataque nucleofílico esté más impedido. También se observó que otros nucleófilos oxigenados, tal como la 1,3-ciclohexanodiona, reaccionan con **44a** dando lugar al ciclopentadieno **57a** (entrada 5). Además, la reacción fue compatible con distintos grupos en la olefina central, tales como alicíclicos (entradas 1–7, 9 y 10), con sustituyentes aromáticos (entrada 8), o con sustituyentes alquílicos lineales (entradas 11 y 12). En este último caso, para los dieninos **44γ** y **44δ** la reacción se llevó a cabo en metanol como disolvente, ya que en las condiciones escogidas como óptimas se obtienen mezclas de los correspondientes productos **45**, **46** y **52**. En cuanto a la sustitución del triple enlace se refiere ( $R^3$ ) se pudieron emplear sustratos con sustituyentes aromáticos (entradas 1–5 y 7–11), y con sustituyentes heteroaromáticos (entradas 6 y 12).

Por el contrario, otros dieninos no dieron lugar a los correspondientes ciclopentadienos en las condiciones de reacción ensayadas (Tabla 2.11).

**Tabla 2.11.** Alcoxiciclación de los dieninos **44** catalizada por Au(I)<sup>[a]</sup>



Ent.	<b>44</b>	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	Resultado
1	<b>44c</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub>	Me	Me	17% <b>45c</b> , 7% <b>52c</b>
2	<b>44e</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	Me	Me	– <sup>[b]</sup>
3 <sup>[c]</sup>	<b>44f</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		<i>n</i> -Bu	Me	Me	36% <b>45f</b> , 18% fulveno
4	<b>44j</b>	Ph	Ph	Ph	Me	Me	– <sup>[b]</sup>
5	<b>44ñ</b>	–CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> –		Ph	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>		– <sup>[b]</sup>
6	<b>44p</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Ph	Me	– <sup>[b]</sup>
7	<b>44t</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Ph	H	– <sup>[b]</sup>
8	<b>44w</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		SPh	Me	Me	– <sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44** (0.5 mmol), XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), 30 equiv. del alcohol correspondiente, t.a. <sup>[b]</sup>Descomposición. <sup>[c]</sup>En MeOH como disolvente se produjo descomposición.

El sustrato **44c** dio lugar a una mezcla del derivado bencénico **45c** y del producto alcoxilado **52c** (entrada 1). Para el caso del dienino **44f**, que presenta un grupo *n*-butilo en el triple enlace, se formó una mezcla de **45f** y del correspondiente derivado con estructura de fulveno (2:1) (entrada 3). Para el resto

de sustratos evaluados (entradas 2, 4–8) se produjeron procesos de descomposición.

Considerando estos resultados se puede establecer que la reacción tiene limitaciones para algunos sustratos. Por ejemplo, la reacción no tolera sustratos que poseen cicloalquénidos, cadenas alquílicas lineales o un grupo fenilitio como sustituyentes del triple enlace (entradas 1–3 y 8). Tampoco funciona la reacción cuando el sustrato de partida presenta dos sustituyentes fenilo en el doble enlace central (entrada 4). Por último, en cuanto a los sustituyentes de la olefina terminal, la reacción da lugar a descomposición si los dos restos no son metilos (entradas 5–7).

También se evaluó la reactividad del sustrato **44a** con otros nucleófilos. En el caso de emplear 2-bromoetanol, 1,3,5-trimetoxibenceno, *t*-butanol, o ácido acético se formó el derivado aromático **45a**, producto que se obtiene por la cicloisomerización de **44a** en ausencia de nucleófilo. Lo mismo ocurrió con acetilacetona, *N*-metilindol o aliltrimetilsilano. Por ello, se puede establecer que los nucleófilos carbonados no funcionan en esta transformación. Por último, utilizando agua como nucleófilo en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Me<sub>2</sub>CO:H<sub>2</sub>O (4:2:1), sólo se obtuvo un 30% del correspondiente alcohol aunque no pudo aislarse con suficiente pureza.

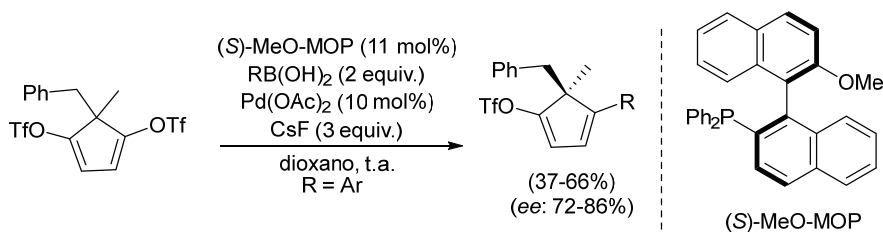
### 2.2.5. SINTESIS ENANTIOSELECTIVA DE CICLOPENTADIENOS

En bibliografía hay numerosos ejemplos de síntesis de ciclopentadienos, sin embargo, la síntesis asimétrica de estos derivados enantioméricamente enriquecidos supone un reto importante en síntesis ya que existen pocos métodos descritos. Uno de estos ejemplos consiste en un acoplamiento de Suzuki que implica una desimetrización enantioselectiva de ditriflatos proquirales en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub> y un ligando quiral, tal como (*S*)-MeO-MOP. Los ciclopentadienos así formados, presentan un centro estereogénico en C–5 y se obtuvieron con rendimientos y *e.e.* de moderados a buenos (Esquema 2.15).<sup>148,149</sup>

---

<sup>148</sup> M. C. Willis, L. H. W. Powell, C. K. Claverie, S. J. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1249–1251.

<sup>149</sup> Para otros ejemplos, ver: a) M. Beckmann, T. Meyer, F. Schulz, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2505–2509; b) S. Kuwahara, J. Ishikawa, W. S. Leal, S. Hamde, O. Komada, *Synthesis* **2000**, 1930–1935.

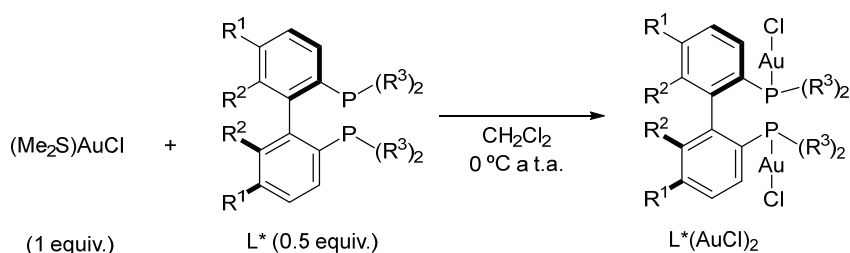


Esquema 2.15

Teniendo en cuenta que apenas existen ejemplos para la síntesis asimétrica de ciclopentadienos a partir de sustratos racémicos, nos pareció interesante estudiar la reactividad de los 1,3-dien-5-inos **44** en presencia de catalizadores de oro(I) quirales.

### A. Optimización de las condiciones de reacción para la cicloisomerización asimétrica de **44a**

Para comenzar este estudio se eligió como sustrato modelo el 1,3-dien-5-ino **44a**, el cual se hizo reaccionar con metanol en presencia de cantidades catalíticas de complejos de oro que presentan distintos ligandos quirales, obteniéndose el ciclopentadieno **52a** con excesos enantioméricos variables. En primer lugar, se precisó sintetizar varios complejos quirales de oro(I), L\*(AuCl)<sub>2</sub>, los cuales, como ya se ha comentado en el apartado 1.2.5, se prepararon por reacción entre bifosfinas quirales y el complejo de oro(I) (Me<sub>2</sub>S)AuCl, tal como se describe en bibliografía<sup>150</sup> y como se muestra en el Esquema 2.16.

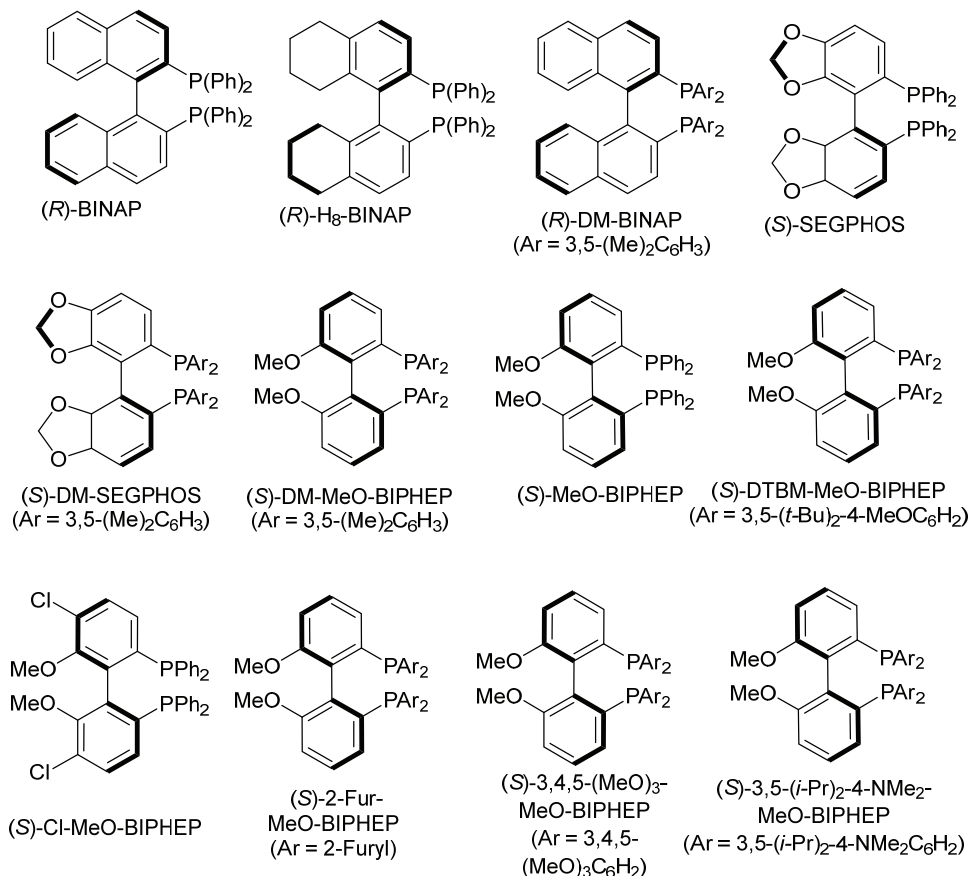


Esquema 2.16

Para estas pruebas iniciales se empleó un sistema catalítico formado por 2.5 mol% del complejo de oro(I) con ligandos quirales y un 5 mol% de AgSbF<sub>6</sub>, en

<sup>150</sup> Ver referencia 120.

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente. En el Esquema 2.17 se muestran los ligandos  $\text{L}^*$  que se emplearon para la preparación de los catalizadores de oro(I).

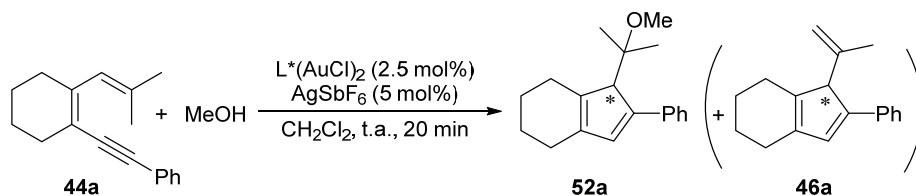


Esquema 2.17

En estas pruebas no se determinaron los rendimientos químicos de las reacciones y, únicamente, nos centramos en el cálculo del exceso enantiomérico. Estos excesos fueron determinados por análisis de HPLC empleando una columna con relleno quiral (Tabla 2.12).

Cuando se emplearon los catalizadores de oro con ligandos fosfina tipo BINAP el exceso enantiomérico fue moderado (entradas 1–3). Es reseñable que al utilizar el catalizador con el ligando (*S*)-DM-SEGPHOS, el cual presenta una fosfina que posee dos grupos metilendioxi en las posiciones 5,6 y 5',6' del esqueleto binaftilo y dos restos metilo en los grupos aromáticos unidos al fósforo, se observó un aumento significativo en el exceso enantiomérico (entrada 5).

**Tabla 2.12.** Optimización de catalizadores para la síntesis enantioselectiva de **52a**<sup>[a]</sup>

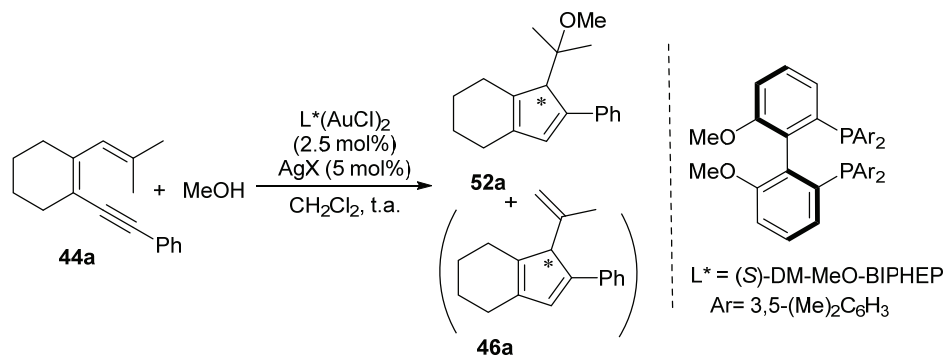


Entrada	L*(AuCl) <sub>2</sub>	e.e. [%] <sup>[b]</sup>
1	( <i>R</i> )-BINAP(AuCl) <sub>2</sub>	-26
2	( <i>R</i> )-H <sub>8</sub> -BINAP(AuCl) <sub>2</sub>	-42
3	( <i>R</i> )-DM-BINAP(AuCl) <sub>2</sub>	-41
4	( <i>S</i> )-SEGPHOS(AuCl) <sub>2</sub>	40
5	( <i>S</i> )-DM-SEGPHOS(AuCl) <sub>2</sub>	73
6	( <i>S</i> )-DM-MeO-BIPHEP(AuCl) <sub>2</sub>	73
7	( <i>S</i> )-MeO-BIPHEP(AuCl) <sub>2</sub>	52
8	( <i>S</i> )-DTBM-MeO-BIPHEP(AuCl) <sub>2</sub>	33
9	( <i>S</i> )-Cl-MeO-BIPHEP(AuCl) <sub>2</sub>	-36
10	( <i>S</i> )-2-Fur-MeO-BIPHEP(AuCl) <sub>2</sub>	32
11	( <i>S</i> )-3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> -MeO-BIPHEP(AuCl) <sub>2</sub>	35
12	( <i>S</i> )-3,5 ( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> -4-NMe <sub>2</sub> -MeO-BIPHEP(AuCl) <sub>2</sub>	-34

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44a** (0.05 mmol), L\*(AuCl)<sub>2</sub> (2.5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a t.a., 20 min. <sup>[b]</sup>e.e. determinado por análisis HPLC con columna Chiracel OD-H.

Por otra parte, también se ensayaron complejos de oro con ligandos de la familia BIPHEP, que tienen sustituyentes metoxilo en las posiciones 6 y 6' del bifenilo. Los mejores excesos enantioméricos se obtuvieron con los ligandos (*S*)-DM-MeO-BIPHEP y (*S*)-MeO-BIPHEP (entradas 6 y 7), mientras que en el resto de los casos se obtuvieron excesos enantioméricos bajos (entradas 8–12). Hay que destacar que bajo las condiciones de reacción utilizadas no se formó en ningún caso el ciclopentadieno **46a**. Por lo tanto, se determinó el (*S*)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub> como el mejor catalizador para la transformación enantioselectiva de **44a** en presencia de metanol. Además, el catalizador (*S*)-DM-SEGPHOS(AuCl)<sub>2</sub> puede ser una alternativa, ya que proporciona prácticamente el mismo exceso enantiomérico.

El siguiente paso fue optimizar la sal de plata necesaria para la generación del complejo catiónico de oro, ya que su contranión podría ejercer un efecto importante sobre la enantioselectividad de la reacción (Tabla 2.13).

**Tabla 2.13.** Efecto del contranión en la síntesis asimétrica del ciclopentadieno **52a**<sup>[a]</sup>

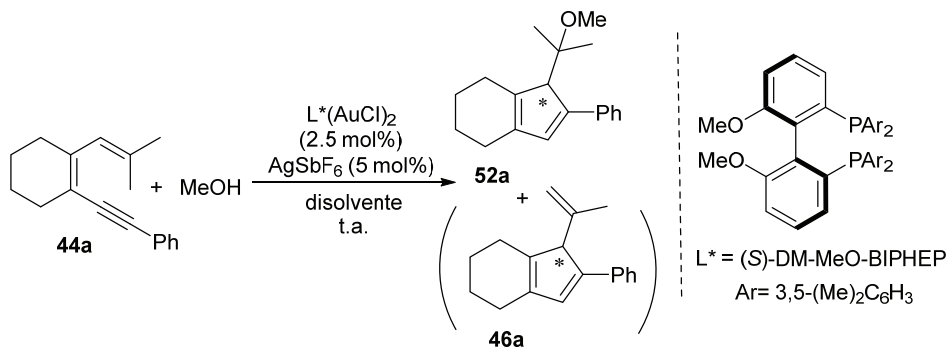
Entrada	AgX	Tiempo (h)	Relación <b>52a:46a</b> <sup>[b]</sup>	Exceso enantiomérico [%] <sup>[c]</sup>
1	AgSbF <sub>6</sub>	0.3	1:0	73
2	AgPF <sub>6</sub>	1	13:1	71
3	AgBF <sub>4</sub>	0.3	1:1 <sup>[d]</sup>	–
4	AgOTs	0.3	12:1	76
5	AgOTf	0.3	9:1	77
6	AgNTf <sub>2</sub>	0.3	10:1	75
7	AgOBz	24	– <sup>[e]</sup>	–
8	AgOPNB <sup>[f]</sup>	24	– <sup>[e]</sup>	–

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44a** (0.05 mmol),  $L^*(AuCl)_2$  (2.5 mol%),  $AgX$  (5 mol%),  $CH_2Cl_2$  (1 mL), t.a. <sup>[b]</sup>Relación determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>e.e. determinado por análisis HPLC empleando la columna Chiracel OD-H. <sup>[d]</sup>Se obtiene también el derivado bencénico **45a** como componente minoritario del crudo de reacción. <sup>[e]</sup>No hay reacción. <sup>[f]</sup>OPNB = *p*-nitrobenzoato.

En primer lugar se probaron diferentes sales de plata con contranión no coordinante tales como AgSbF<sub>6</sub>, AgPF<sub>6</sub> y AgBF<sub>4</sub> (entradas 1–3). Como ya se ha comentado anteriormente para AgSbF<sub>6</sub> se obtuvo selectivamente el ciclopentadieno **52a** con un exceso enantiomérico del 73% (entrada 1). Sin embargo, empleando AgPF<sub>6</sub> y AgBF<sub>4</sub> se formó también el subproducto **46a** en distintas proporciones y, además, usando AgBF<sub>4</sub>, **52a** se obtuvo como mezcla racémica (entradas 2 y 3). Cuando se emplearon el AgOTs, AgOTf o AgNTf<sub>2</sub>, también se obtuvo **52a** junto con pequeñas cantidades de **46a** y unos excesos enantioméricos para **52a** similares a los anteriores (entrada 4–6). Por último, con AgOBz o AgOPNB no hubo reacción (entradas 7 y 8). Tras estas pruebas se determinó que la sal de plata más adecuada era el AgSbF<sub>6</sub> ya que es la única con la que se obtiene **52a** selectivamente y, además, proporciona buenos excesos enantioméricos.

El siguiente paso fue analizar el efecto que podría tener el disolvente sobre la enantioselectividad de la reacción (Tabla 2.14), dejando fijado como sistema catalítico la combinación (*S*)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub>/AgSbF<sub>6</sub>.

**Tabla 2.14.** Efecto del disolvente en la síntesis asimétrica del ciclopentadieno **52a**.<sup>[a]</sup>



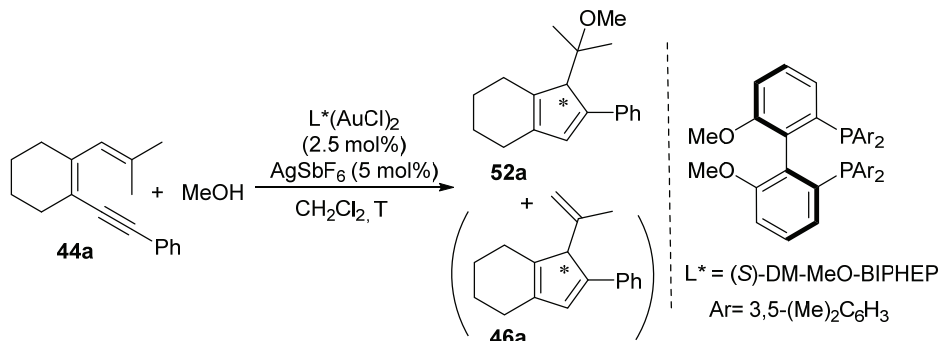
Ent.	Disolvente	Relación <b>52a:46a</b> <sup>[b]</sup>	Exceso enantiomérico [%] <sup>[c]</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1:0	73
2	DME	14:1	68
3	THF	25:1	73
4	Tolueno	25:1	65
5	Dioxano	1:0	74
6	MeNO <sub>2</sub>	2:1 <sup>[d]</sup>	–

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44a** (0.05 mmol),  $L^*(AuCl)_2$  (2.5 mol%),  $AgSbF_6$  (5 mol%), disolvente (1 mL), t.a., 2h. <sup>[b]</sup>Relación determinada por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Exceso enantiomérico determinado por análisis HPLC empleando la columna Chiracel OD-H. <sup>[d]</sup>Se obtuvo también el derivado bencénico **45a** como componente minoritario del crudo de reacción.

Con todos los disolventes utilizados, excepto CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y dioxano (entradas 1 y 5), se produjo la formación competitiva del ciclopentadieno **46a** en distintas proporciones (entradas 2–4, y 6). Los excesos enantioméricos fueron similares en todos los casos, excepto en MeNO<sub>2</sub> que el exceso obtenido fue nulo. Por lo tanto, los mejores disolventes para esta transformación resultaron ser dioxano y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ya que dan lugar a **52a** selectivamente con buen exceso enantiomérico, siendo este último el escogido para las posteriores reacciones.

Una vez elegido el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como mejor disolvente para esta transformación, se decidió estudiar el efecto de la temperatura sobre la enantioselectividad del proceso (Tabla 2.15).



**Tabla 2.15.** Efecto de la temperatura en la síntesis asimétrica del ciclopentadieno **52a**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Temperatura (°C)	tiempo	Relación <b>52a:46a</b> <sup>[b]</sup>	Exceso enantiomérico [%] <sup>[c]</sup>
1	t.a.	20 min	1:0	73
2	0	1 h	1:0	83
3	-20	2 h	1:0	89
4	-30	16 h	20:1	92
5	-40	22 h	7:1	93
6	-60	3 días	–	–
7 <sup>[d]</sup>	-30	16 h	3:1 <sup>[e]</sup>	78

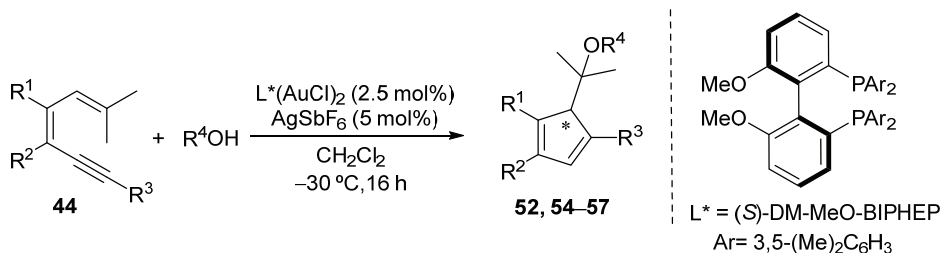
<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44a** (0.05 mmol),  $L^*(AuCl)_2$  (2.5 mol%),  $AgSbF_6$  (5 mol%),  $CH_2Cl_2$  (1 mL). <sup>[b]</sup>Relación determinada por  $^1H$ -RMN en el crudo de reacción. <sup>[c]</sup>Exceso enantiomérico determinado por análisis HPLC empleando la columna Chiracel OD-H. <sup>[d]</sup>Realizado en MeOH como disolvente. <sup>[e]</sup>Se obtuvo también el derivado bencénico **45a** (20%).

En primer lugar se disminuyó la temperatura hasta 0 °C, observándose un aumento del exceso enantiomérico hasta el 83% (entrada 2). Bajando hasta -20 °C se alcanzó un exceso enantiomérico del 89% tras 2 h de reacción (entrada 3). A valores de temperatura menores, aunque se producía un ligero incremento del exceso enantiomérico, empezaba a aparecer el ciclopentadieno **46a** (entradas 4 y 5). Finalmente, a -60 °C, la reacción no tuvo lugar (entrada 6). Por otra parte, cuando la reacción se llevó a cabo en metanol como disolvente a -30 °C, se obtuvo una mezcla de **52a:46a** en proporción 3:1, junto con cantidades apreciables de **45a**, y el exceso enantiomérico descendió al 78% (entrada 7). Por lo tanto, teniendo en cuenta estos resultados, las reacciones posteriores se llevaron a cabo en  $CH_2Cl_2$  a -30 °C ya que el *e.e.* fue prácticamente el mismo que a -40 °C, mientras que el tiempo de reacción fue menor y la selectividad para la formación de **52a** fue mayor.

### B. Síntesis enantioselectiva de los ciclopentadienos 52, 54–57

Una vez elegidas las condiciones óptimas de reacción se pasó a aplicarlas a una selección de 1,3-dien-5-inos **44**, pudiéndose acceder así a una variedad de derivados de ciclopentadieno **52, 54–57** enantioméricamente enriquecidos (Tabla 2.16).

**Tabla 2.16.** Síntesis asimétrica de los ciclopentadienos **52, 54–57**<sup>[a]</sup>



Entrada	<b>44</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>[b,c]</sup>	e.e. (%) <sup>[d]</sup>
1	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Me	<b>52a</b>	74	92
2	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Et	<b>54a</b>	68	93
3	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	alilo	<b>55a</b>	80	89
4	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	<i>i</i> -Pr	<b>56a</b>	31	84
5	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	– <sup>[c]</sup>	<b>57a</b>	48	93
6	<b>44b</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		3-Th	Me	<b>52b</b>	71	88
7 <sup>[f,g]</sup>	<b>44α</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>52α</b>	40	92
8 <sup>[f]</sup>	<b>44β</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	<b>52β</b>	45	84
9 <sup>[h]</sup>	<b>44γ</b>	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	Ph	Me	<b>52γ</b>	56	40 <sup>[i]</sup>

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44** (0.5 mmol), R<sup>4</sup>OH = 30 equiv., L\*(AuCl)<sub>2</sub> (2.5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). <sup>[b]</sup>Rto. aislado tras cromatografía de columna. <sup>[c]</sup>Fue también aislado **46** con un rendimiento <10% para las entradas 1–3 y 6, 33% para la entrada 4, y 20% para las entradas 8 y 9. <sup>[d]</sup>e.e. determinado por análisis de HPLC empleando una columna de fase estacionaria quirral. <sup>[e]</sup>3-Oxaciciclohex-1-en-iloxi. <sup>[f]</sup>Llevadas a cabo a –25 °C. <sup>[g]</sup>Se obtuvo también otro producto sin identificar junto con **52α**. <sup>[h]</sup>Llevada a cabo en MeOH a –15 °C. <sup>[i]</sup>e.e. se determinó en el aducto de Diels-Alder.

Por lo que respecta al nucleófilo, la transformación tuvo lugar con buenos excesos enantioméricos y rendimientos químicos para alcoholes primarios como metanol, etanol, o alcohol alílico (entradas 1–3), tal como ocurría en la correspondiente reacción de alcoxiciclación racémica de los mismos sustratos **44**. Además, el producto **46a** procedente de la reacción competitiva de eliminación, sólo se formó en pequeñas cantidades. Sin embargo, al utilizar un alcohol más impedido como el isopropanol se favoreció la formación de **46a** con el

consiguiente descenso del rendimiento en **56a**, el cual se obtuvo con un exceso enantiomérico del 84% (entrada 4). También se observó que la 1,3-ciclohexanodiona reacciona por el átomo de oxígeno dando lugar al ciclopentadieno **57a** con un rendimiento moderado pero elevado exceso enantiomérico (entrada 5). La reacción también es compatible con distintos grupos funcionales en el triple enlace, tales como anillos aromáticos o heteroaromáticos, manteniendo excesos enantioméricos elevados (entradas 6–8). En cambio, el *e.e.* disminuyó apreciablemente cuando hay grupos alquílicos lineales como sustituyentes de la olefina central, debido probablemente a que para que tenga lugar la reacción, ésta tiene que ser llevada a cabo a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  en MeOH (entrada 9).

### C. Conclusiones

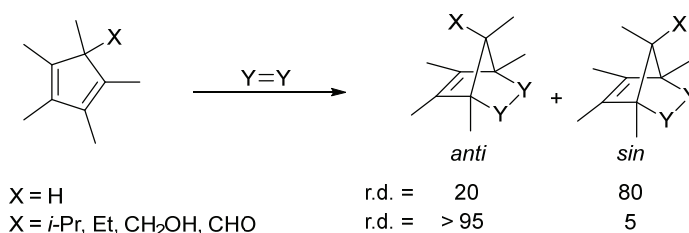
Para finalizar este apartado podemos concluir que se ha desarrollado un nuevo método para la síntesis de ciclopentadienos funcionalizados a partir de 1,3-dien-5-inos. Además, el empleo de catalizadores de oro que poseen ligandos quirales ha permitido llevar a cabo la reacción de forma asimétrica. El proceso es compatible con una gran variedad de grupos funcionales en la molécula así como con varios nucleófilos. Además, es muy destacable que se produce un cambio en la naturaleza de la ciclación para los 1,3-dien-5-inos, ya que en ausencia de nucleófilos el proceso tiene lugar a través de una cicloisomerización *6-endo*, en cambio, la adición de alcoholes permite la formación de derivados de ciclopentadienos a través de una ciclación *5-endo* poniendo de manifiesto el papel decisivo del alcohol sobre el transcurso de la ciclación.

## 2.2.6. APLICACIONES SINTÉTICAS DE LOS CICLOPENTADIENOS 52 Y 55. REACCIONES DE CICLOADICIÓN DIELS–ALDER

Las reacciones de cicloadición de Diels–Alder son una de las transformaciones más importantes en Química Orgánica ya que permiten acceder a ciclos de seis miembros creándose hasta cuatro centros estereogénicos nuevos en un único paso de reacción. Además, permite un control tanto regio- como estereoquímico de la cicloadición.

En bibliografía existen numerosos ejemplos de reacciones de cicloadición de Diels–Alder. En concreto, un estudio de la estereoselectividad de esta cicloadición

para ciclopentadienos sustituidos en C-5, fue llevado a cabo por Adam y col.<sup>151</sup> en 1995 cuando describieron la síntesis de cicloadductos con configuración *anti* a partir de ciclopentadienos pentametilsubstituidos, los cuales poseían también un sustituyente carbonado adicional en la posición 5 (Esquema 2.18).



**Esquema 2.18**

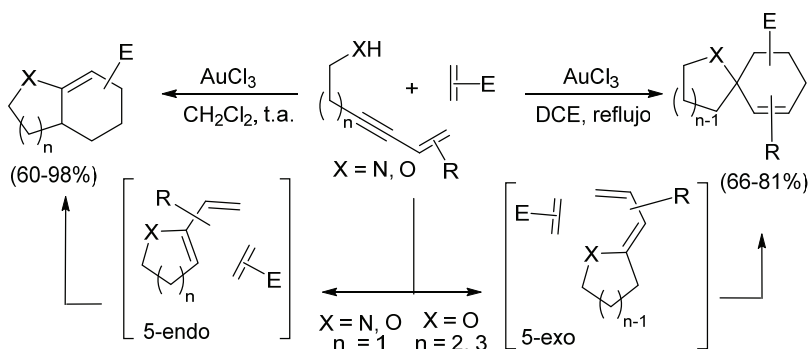
Independientemente de los dienófilos que se utilizaban, cuando se emplearon sustratos en los que X = H se formó mayoritariamente el isómero *sin*. Este resultado determina que el acercamiento del dienófilo, está más favorecido por la cara del dieno menos congestionada estéricamente. Sin embargo, se generó el isómero *anti* cuando X = *i*-Pr, Et, CH<sub>2</sub>OH o CHO, lo cual indica que, en ausencia de efectos estereoelectrónicos al no existir un heteroátomo unido directamente a C-5, los efectos estéricos producidos por los sustituyentes en la posición 5 juegan un papel determinante en el estereocontrol de la reacción.

Por otro lado, a continuación se va a exponer una breve selección de ejemplos que combinan reacciones catalizadas por complejos de oro y cicloadiciones en un mismo proceso.

En 2010 Barluenga y col. desarrollaron la síntesis de biciclos y espirociclos a través de una reacción en cascada catalizada por AuCl<sub>3</sub>. La transformación consiste en una cicloisomerización *5-endo* o *5-exo*, dependiendo de la longitud de la cadena de las eninaminas o los eninolos de partida, para dar lugar a 1,3-butadienos. Estos compuestos reaccionan en una posterior cicloadición Diels–Alder *in situ* con distintos dienófilos (Esquema 2.19).<sup>152</sup>

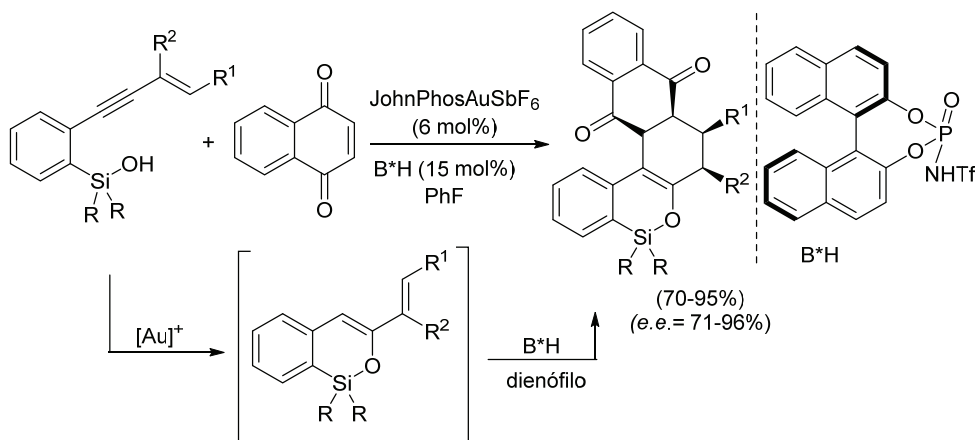
<sup>151</sup> W. Adam, U. Jacob, M. Prein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 839–840.

<sup>152</sup> J. Barluenga, J. Calleja, A. Mendoza, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7110–7112.



Esquema 2.19

Más recientemente, Gong y col. han desarrollado la síntesis enantioselectiva de compuestos policíclicos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.<sup>153</sup> El proceso se produce a través de una reacción tándem catalizada por un complejo de oro y un ácido de Brønsted quiral e iniciada por una hidrosiloxilación de un *o*-(alquínil)fenilsilanol, generando policiclos con cuatro centros estereogénicos y excelentes *e.e.* (Esquema 2.20).

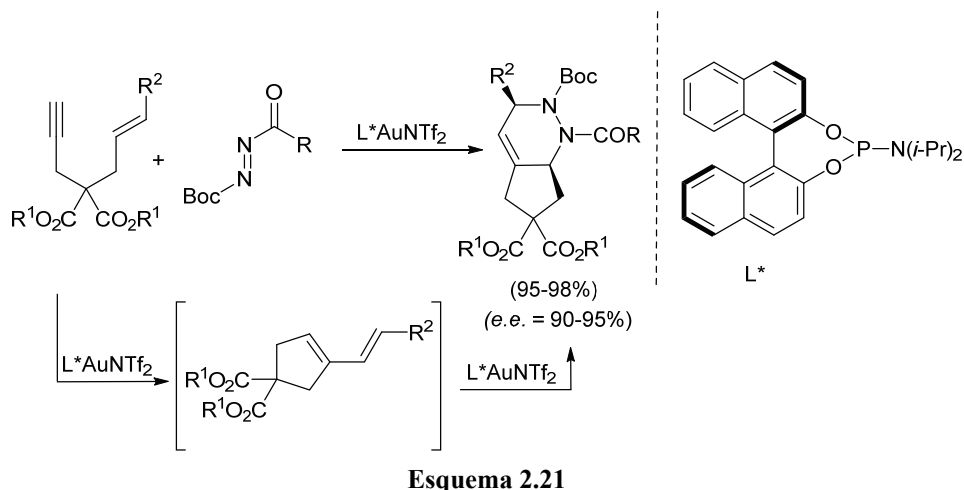


Esquema 2.20

Para finalizar esta breve revisión bibliográfica, en 2013 se describió la síntesis de derivados de piperacinas con buenos rendimientos, a través de una reacción en cascada consistente en una cicloisomerización y posterior reacción azo-hetero-

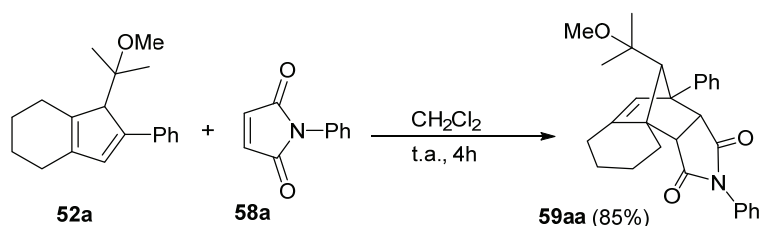
<sup>153</sup> Z.-Y. Han, D.-F. Chen, Y.-Y. Wang, R. Guo, P.-S. Wang, C. Wang, L.-Z. Gong, *J. J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6532–6535.

Diels–Alder gracias al comportamiento ácido  $\pi$  y  $\sigma$  del complejo de oro. Los productos son obtenidos con altas regio- y estereoselectividades (Esquema 2.21).<sup>154</sup>



### A. Reacciones de cicloadición Diels–Alder. Síntesis de los cicloaductos 59 y 60

Habiendo sintetizado una gran variedad de ciclopentadienos nos planteamos la posibilidad de poder enfrentarlos a dienófilos en reacciones de cicloadición Diels–Alder. Para ello, en una primera aproximación, se decidió hacer reaccionar el ciclopentadieno **52a** con *N*-fenilmaleimida (**58a**) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Esquema 2.22).

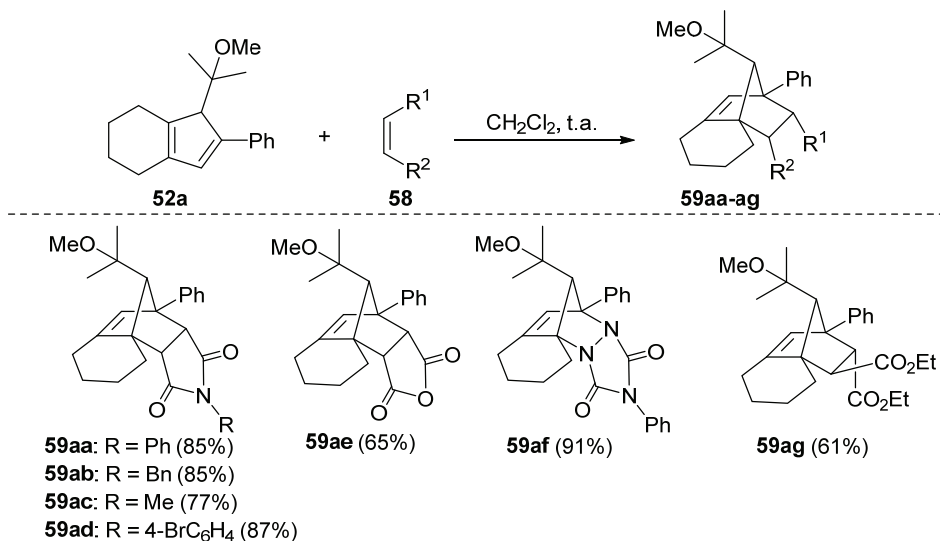


Como resultado de esta reacción podrían formarse cuatro posibles cicloaductos correspondientes al ataque *endo* o *exo* y a la aproximación *anti* o *sin*, derivados de la utilización de un ciclopentadieno sustituido en el carbono 5. Sin embargo, se formó selectivamente un único cicloaducto *anti-endo* **59aa**, el cual pudo ser aislado con un 85% de rendimiento. Para estudiar el alcance de la reacción en cuanto a los

<sup>154</sup> B. Liu, K-N. Li, S-W. Luo, J-Z. Huang, H. Pang, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3323–3326.

dienófilos se refiere, el sustrato modelo **52a** se hizo reaccionar con una variedad de dienófilos **58** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y a temperatura ambiente, lo que dio lugar a la formación de los cicloaductos **59** (Esquema 2.23).

Diferentes dienófilos **58a–g** resultaron compatibles con esta transformación. Al emplear distintas maleimidias **58a–d**, los rendimientos obtenidos fueron buenos (77-87%). Utilizando anhídrido maleico (**58e**) el rendimiento disminuyó hasta un 65%. Los mejores resultados se obtuvieron con un dienófilo más reactivo, 4-fenilurazol (**58f**), llegando hasta un 91% de rendimiento. Por último, la utilización del fumarato de dietilo (**58g**) generó exclusivamente el cicloaducto **59ag**. Debido a la stereoquímica (*E*) del dienófilo, en este último ejemplo se podrían obtener dos aductos *anti*, cada uno de ellos presentaría uno de los grupos ester, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>, en configuración *endo*. Sin embargo, se forma un único cicloaducto, siendo el sustituyente R<sup>1</sup> el que se sitúa en la posición *endo*. Cabe destacar que en todos los casos la reacción dio como resultado la formación de un único diastereoisómero correspondiente al cicloaducto *anti-endo*.



Condiciones de reacción: **52a** (0.5 mol), **58** (0.6 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). Entre paréntesis rendimiento aislado tras cromatografía de columna

Esquema 2.23

Por el contrario, cuando se emplearon otros dienófilos, tales como naftoquinona, tetracianoetileno o crotonato de etilo, no hubo reacción o se produjeron procesos de descomposición. Es reseñable que mientras con el empleo

de fumarato de dietilo, la cicloadición tuvo lugar eficientemente, cuando se utilizó el maleato de dietilo, no hubo reacción.

Considerando que la alcoxiciclación de los 1,3-dien-5-inos **44** catalizada por complejos de oro(I) da lugar a derivados de ciclopentadienos, los cuales son sustratos de partida en reacciones de cicloadición, se planteó llevar a cabo el proceso de cicloisomerización/cicloadición Diels–Alder de manera “one-pot”. Inicialmente se trataron a los dieninos **44** con cantidades catalíticas del complejo de oro(I) y el nucleófilo correspondiente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dando lugar a los ciclopentadienos **52** y **57**. Una vez comprobada la formación de estos ciclopentadienos por cromatografía en capa fina, y sin ser aislados, se adicionó el correspondiente dienófilo **58** a temperatura ambiente dejando evolucionar la mezcla hasta la formación de los cicloaductos **59** y **60** (Tabla 2.17).

**Tabla 2.17.** Síntesis de los cicloaductos **59** y **60** a partir de los dieninos **44** en una secuencia de reacción.<sup>[a]</sup>

Ent.	<b>44</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Me	Ph	<b>59aa</b>	69
2	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Me	Bn	<b>59ab</b>	71
3	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Me	Me	<b>59ac</b>	73
4	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		Ph	Alilo	Ph	<b>60aa</b>	53
5	<b>44b</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		3-Th	Me	Ph	<b>59ba</b>	60
6	<b>44y</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ( <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )–		Ph	Me	Ph	<b>59ya</b>	59
7 <sup>[c]</sup>	<b>44a</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph	<b>59aa</b>	63
8 <sup>[c]</sup>	<b>44β</b>	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> –		4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Ph	<b>59βa</b>	57
9 <sup>[c,d]</sup>	<b>44γ</b>	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	Ph	Me	Ph	<b>59γa</b>	74

<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44** (0.5 mmol), XphosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%), R<sup>4</sup>OH (15 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL), dienófilo (0.6 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado tras cromatografía de columna referido al dienino de partida **44**. <sup>[c]</sup>Se observó también la formación <10% de un subproducto procedente de la eliminación de MeOH del cicloaducto posiblemente por la presencia del complejo de oro en el medio. <sup>[d]</sup>Llevada a cabo en MeOH como disolvente.

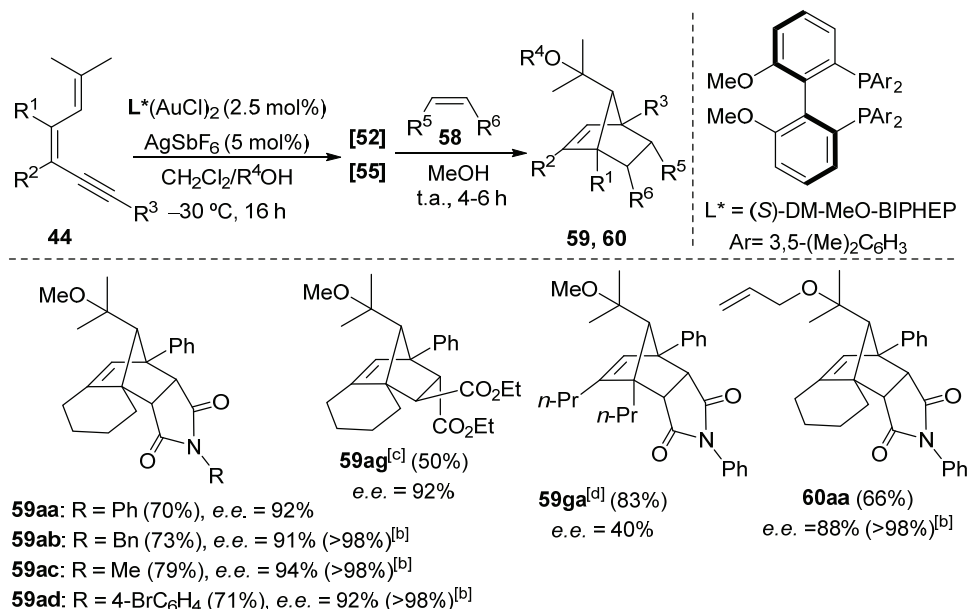
La reacción transcurrió con buenos rendimientos cuando se emplearon una gran variedad de 1,3-dien-5-inos, alcoholes y dienófilos. Hay que destacar que en



este proceso es posible crear en una sola operación, que implica una secuencia en cascada alcoxiciclación/cicloaddición Diels–Alder, tres nuevos enlaces C–C y uno C–O, además de cinco centros estereogénicos con buenos rendimientos y completa diastereoselectividad.

### B. Reacciones de cicloaddición Diels–Alder asimétricas. Síntesis enantioselectiva de los cicloaductos **59** y **60**

Un avance importante en las reacciones asimétricas de Diels–Alder es el uso de dienos quirales como elementos estereodirectores para dar lugar a cicloaductos con altos excesos diastereo- y enantioméricos. Considerando los resultados obtenidos en la síntesis de cicloaductos racémicos, se decidió realizar la versión asimétrica de esta reacción. Para ello se utilizó el sistema catalítico optimizado para la síntesis de ciclopentadienos enriquecidos enantioméricamente, consistente en la combinación del complejo de oro (*S*)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub> y la sal de plata AgSbF<sub>6</sub>. (Esquema 2.24).



<sup>[a]</sup>Condiciones de reacción: **44** (0.3 mmol), L\*(AuCl)<sub>2</sub> (2.5 mol%), AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%), R<sup>4</sup>OH (0.9 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL), **58** (0.3 mmol), MeOH (0.6 mL). <sup>[b]</sup>Exceso enantiomérico tras recristalización. <sup>[c]</sup>48 h de reacción. Llevada a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente durante todo el proceso. <sup>[d]</sup>Llevada a cabo a -15 °C en MeOH como disolvente.

Esquema 2.24

Una vez que se formaron los ciclopentadienos, se eliminó la sal de plata para evitar la eliminación competitiva de MeOH en los cicloaductos alcoxfuncionalizados, y se adicionó el correspondiente dienófilo con MeOH como disolvente, ya que se observó que el producto final precipita en este disolvente facilitando su purificación por simple filtración. Para esta cicloadición asimétrica todos los cicloaductos se obtuvieron con buenos rendimientos y altos excesos enantioméricos. En algunos casos, los excesos enantioméricos pudieron ser enriquecidos después de la recrystalización del producto, y la estructura de estos cicloaductos pudo ser confirmada mediante la realización de difracción de rayos X de los productos **59ad** y **59ag**.<sup>155</sup>

### C. Conclusiones

El empleo de ciclopentadienos como componentes de cicloadiciones Diels–Alder junto con diferentes dienófilos ha permitido la síntesis de una variedad de cicloaductos. Además, el proceso puede ser llevado a cabo en una reacción tándem de cicloisomerización y posterior reacción de cicloadición a partir de los correspondientes 1,3-dien-5-inos, sin necesidad de aislar los ciclopentadienos formados como intermedios. La versión asimétrica del proceso empleando un catalizador de oro que posee un ligando quiral ha permitido la síntesis de cicloaductos funcionalizados que poseen cinco centros estereogénicos, de una forma diastereoselectiva y con altos excesos enantioméricos.

## **2.3. CONCLUSIONES GENERALES**

Como conclusiones a este apartado podemos decir que la ciclación de 1,3-dien-5-inos catalizada por complejos de oro(I) puede tener lugar a través de una cicloisomerización 6-*endo* o 5-*endo*, dependiendo de las condiciones del medio de reacción. En ausencia de nucleófilos se produce un proceso tándem ciclación 6-*endo*–migración selectiva conduciendo a derivados bencénicos. Sin embargo, es posible capturar el intermedio catiónico (ver mecanismo, Esquema 2.3) que se genera tras el ataque de la olefina externa al triple enlace activado, mediante la presencia de un nucleófilo en el medio generando derivados de ciclopentadienos.

---

<sup>155</sup> Los parámetros estructurales de **59ad** y **59ag** han sido depositados en “The Cambridge Crystallographic Data Centre” bajo los códigos CCDC 929962 y CCDC 929963, respectivamente.

Además, este proceso puede llevarse a cabo de forma asimétrica obteniéndose ciclopentadienos enriquecidos enantioméricamente. Por último, el tratamiento de los ciclopentadienos obtenidos con distintos dienófilos permite la síntesis de aductos con cinco centros estereogénicos de una forma completamente diastereoselectiva en un proceso “one-pot”. La reacción asimétrica del proceso permite la obtención de estos cicloaductos con altos altos excesos enantioméricos.



## IV. CONCLUSIONS

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



- 
- We have shown that *o*-(alkynyl)styrenes are valuable precursors of indene derivatives by gold(I)-catalyzed formal *5-endo-dig* cycloisomerizations and alkoxycyclizations. Reactions of *o*-(alkynyl)styrenes with  $\beta,\beta$ -dialkyl or  $\beta$ -alkyl- $\beta$ -aryl substituents at the styrene moiety selectively afford *1H*-indene derivatives in high yields. Parallel reactions in the presence of oxygen-centered nucleophiles such as methanol provide the corresponding oxygen-functionalized indene derivatives. In addition, we have also accomplished the selective synthesis of polycyclic compounds by a related intramolecular gold-catalyzed alkoxycyclization of appropriate hydroxyl-substituted *o*-(alkynyl)styrenes.
  - We have efficiently developed the synthesis of dihydrobenzo[*a*]fluorenes through a formal [3+3] cycloaddition from *o*-(alkynyl)styrenes bearing a secondary alkyl group at the terminal carbon of the olefin. Reactions take place through a tandem *5-endo* cyclization / [1,2]-hydride migration / Friedel–Crafts alkylation to afford the corresponding cycloadducts in good yields. We have also tried to develop the asymmetric version of this reaction using a chiral gold complex derived from the electron-rich ligand 3,5-DM-MeO-BIPHEP. However, although the compounds could be isolated in high yields, only moderate enantiomeric excesses values were obtained.
  - We have described a new gold(I)-catalyzed *5-endo* cycloisomerization of  $\beta,\beta$ -diaryl substituted *o*-(alkynyl)styrenes to synthesize benzofulvenes or dihydroindene[2,1-*a*]indene derivatives in high yields by a simple control of the reaction temperature. The transformation is compatible with a variety of groups and represents a new formal [4+1] cycloaddition process. Interestingly, when the external carbon of the olefin bears two different aryl groups, one of the two possible isomers is mainly obtained. At the same time, we have also developed the iodocyclization of these *o*-(alkynyl)styrenes in the presence of electrophilic halogen sources such as *N*-iodosuccinimide. These reactions afford 3-iodo-benzofulvenes through a *5-endo* halocyclization with high yields.
  - The cycloisomerization of *o*-(alkynyl)- $\alpha$ -methylstyrenes in the absence of nucleophiles leads to naphthalene derivatives through a *6-endo* cyclization. However, by addition of methanol to the reaction media, indenenes bearing an all-

carbon quaternary centre at C-1 are produced as a result of a 5-*endo* methoxycyclization. It is noteworthy that the presence of methanol has a critical effect on the reaction pathway since it switches the selectivity from a 6-*endo* to a 5-*endo* cyclization.

- We have also described an efficient gold(I)-catalyzed 6-*endo* hydroxy- and methoxycyclization of *o*-(alkynyl)-3,3-dimethylallylbenzenes. This type of cyclization has not been previously observed for 1,6-enynes bearing trisubstituted olefins and represents a new addition to the observed reaction topologies in the gold-catalyzed cycloisomerization of these substrates. The reaction tolerates a wide range of functional groups and the new oxygen-functionalized dihydronaphthalene derivatives have been synthesized in high yields.

- We have discovered that 1,3-dien-5-ynes react under gold-catalysis through an unprecedented tandem cyclization / migration sequence giving rise to highly substituted benzene derivatives. Moreover, when two different groups can participate in the migration step (a Wagner-Meerwein type rearrangement) a complete selectivity was observed, which very roughly follows the order in which the groups are able to stabilize a positive charge as the general migration order in Baeyer-Villiger oxidation.

- In addition, we have developed a gold(I)-catalyzed synthesis of cyclopentadienes by alkoxy cyclization of 1,3-dien-5-ynes. These substrates, which serve as precursors of benzene derivatives in the absence of a nucleophile, are also useful starting materials for accessing cyclopentadienes. The synthesized dienes are efficient partners for Diels–Alder cycloaddition reactions with selected dienophiles allowing the synthesis of functionalized cycloadducts. It was also feasible to carry out the asymmetric version of the process using a gold complex bearing the chiral ligand 3,5-DM-MeO-BIPHEP. The enantiomerically enriched functionalized cyclopentadienes were obtained in high yields and with *e.e* values up to 92%. The corresponding Diels–Alder cycloadditions allowed the synthesis of cycloadducts with five stereogenic centers in a completely diastereo- and highly enantioselective way and, in some cases, enantiomeric excesses could be improved to >98% after a simple recrystallization.



# V. EXPERIMENTAL PART

- I. INTRODUCTION
- II. ANTECEDENTES  
BIBLIOGRÁFICOS
- III. DISCUSIÓN DE  
RESULTADOS
- IV. CONCLUSIONS
- 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.

### 1. STARTING REAGENTS

All common reagents were obtained from commercial suppliers and used without any further purification.

### 2. SOLVENTS

Solvents were obtained from commercial suppliers and dried by standard methods. Hexane and ethyl acetate were purchased as extra pure grade reagents and used as received.

### 3. CHROMATOGRAPHY

TLC was performed on aluminum-backed plates coated with silica gel 60 with F254 indicator; the chromatograms were visualized under ultraviolet light and/or by staining with a Ce/Mo reagent and subsequent heating. R<sub>f</sub> values are reported on silica gel. Flash column chromatography was carried out on silica gel 60, 230-240 mesh.

### 4. INSTRUMENTAL TECHNIQUES

**Nuclear Magnetic Resonance:** NMR spectra were measured on Varian Mercury-Plus 300 MHz and Varian Inova-400 MHz spectrometers. <sup>1</sup>H NMR: splitting pattern abbreviations are: s, singlet; bs, broad singlet; d, doublet; ad, apparent doublet; t, triplet; at, apparent triplet; q, quartet; sept, septet; dd, double doublet; ddd, double doublet of doublets; dt, doublet of triplets; td, triplet of doublets; tdd, triplet of doublet of doublets; m, multiplet; the chemical shifts are reported in ppm using residual solvent peak as reference (CDCl<sub>3</sub>: δ 7.26 ppm). <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 75.4 MHz or 100.6 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 ppm) and the multiplicities were determined by DEPT experiments.

**Mass spectrometry:** High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Micromass Autospec spectrometer using EI at 70eV. GC-MS and low resolution mass spectra (LRMS) measurements were recorded on an Agilent 6890N/5973 Network GC System, equipped with a HP-5MS column.

**HPLC:** For the determination of the enantiomeric ratio an Agilent HPLC chromatograph equipped with V-UV Diode-Array detectors was used; Chiralcel-OJ, Chiralcel-OD-H and Chiralpack-AD-H were employed as chiral columns.

**Melting points:** measured on a Gallenkamp apparatus using open capillary tubes.

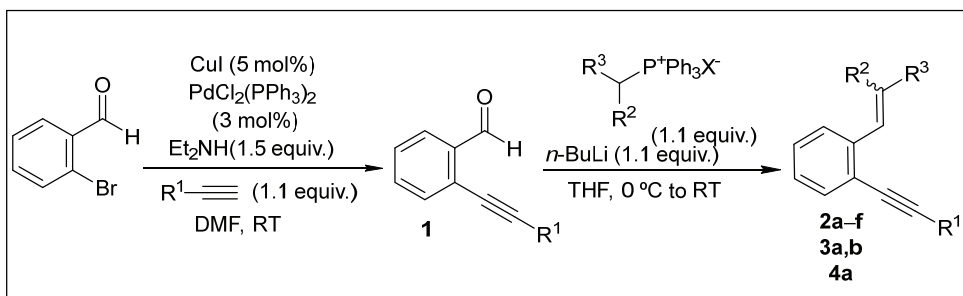


# 1. GOLD(I)-CATALYZED CYCLOISOMERIZATION AND ALKOXYCYCLIZATION REACTIONS OF *o*-(ALKYNYL)STYRENES

## 1.1. GOLD(I)-CATALYZED CYCLOISOMERIZATION AND ALKOXYCYCLIZATION REACTIONS OF $\beta$ -ALKYL, $\beta$ -ARYL, $\beta,\beta$ -DIALKYL, AND $\beta$ -ALKYL- $\beta$ -ARYL SUBSTITUTED *o*-(ALKYNYL)STYRENES

### 1.1.1. PREPARATION OF STARTING MATERIALS

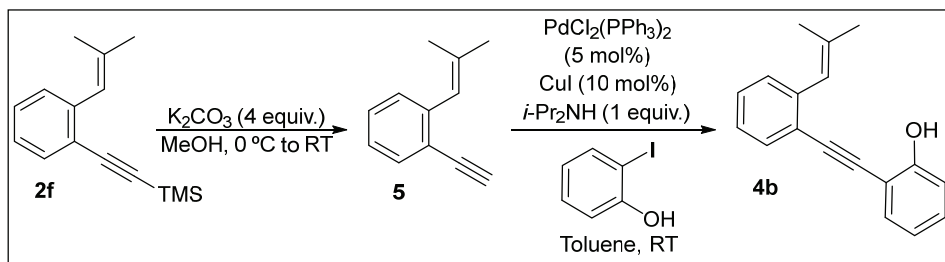
#### A. Method A



**Step 1, synthesis of ethynylbenzaldehydes 1:** The appropriate alkyne (11 mmol) was added to a solution of the corresponding *o*-bromobenzaldehyde (10 mmol),  $Et_2NH$  (1.5 equiv., 15 mmol, 1.6 mL),  $CuI$  (0.5 mmol, 96 mg) and  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0.3 mmol, 211 mg) in DMF (5 mL). The resulting mixture was stirred at RT until the carbonyl derivative was consumed as determined by TLC or GC-MS. The crude mixture was partitioned between water and  $CH_2Cl_2$ . The combined organic layers were dried over  $Na_2SO_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding 2-ethynylbenzaldehyde which were used in the next step.

**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrenes 2a–f, 3a,b, 4a:**  $n-BuLi$  (11 mmol, 6.88 mL, 1.6 M in hexanes) was added to a solution of the appropriate phosphonium halide (1.1 equiv., 11 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at RT. The mixture was cooled to 0 °C, the appropriate ethynylbenzaldehyde (10 mmol) was added and the reaction stirred at RT until the aldehyde was consumed as determined by TLC or GC-MS. The crude mixture was partitioned between water and  $CH_2Cl_2$ . The organic layer was dried over  $Na_2SO_4$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding *o*-(alkynyl)styrenes.

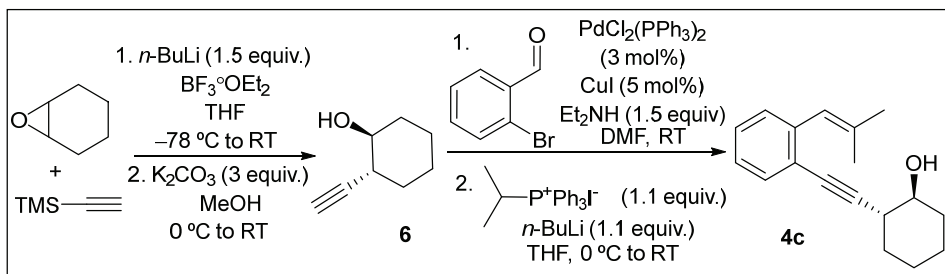
## B. Method B



**Step 1, synthesis of 1-ethynyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzene 5:** To a solution of *o*-(alkynyl)styrene **2f** (1.7 mmol, 397 mg, prepared following method A) in MeOH (2 mL) at 0 °C, was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 mmol, 967 mg). The reaction mixture was stirred for 4 h at RT, the solvent was removed and water was added. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. The remaining residue was purified by flash chromatography using hexane as eluent.

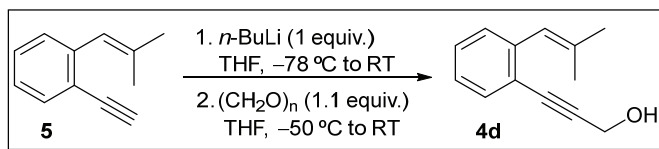
**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrene 4b:** To a solution of PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.035 mmol, 24.6 mg), and Cul (0.07 mmol, 13.3 mg) in dry toluene (4 mL) was added 2-iodophenol (0.7 mmol, 0.155 g), the terminal alkynylstyrene (1 mmol, 0.146 g) and diisopropylamine (0.7 mmol, 0.1 mL). The resulting solution was stirred at RT under nitrogen atmosphere for 2 h. The residue was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with saturated NH<sub>4</sub>Cl, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude was purified by column chromatography over silica gel using hexane and EtOAc as eluents.

## C. Method C

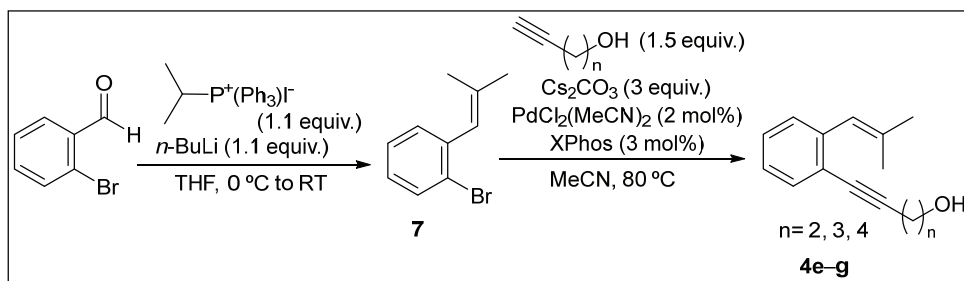


**Step 1, synthesis of trans-ethynylcyclohexanol :6** To a solution of trimethylsilylacetylene (20 mmol, 2.8 mL) in dried THF (26 mL) was added *n*-BuLi (20 mmol, 12.5 mL of a 1.6 M solution in hexanes) at -78 °C and the mixture was stirred for 10 minutes before adding BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2.6 mL). After 10 minutes 1,2-epoxycyclohexane (13.3 mmol, 1.3 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 30 min. NH<sub>4</sub>Cl aqueous solution was added to the reaction. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the organic layer dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mmol, 5.5 g) was added to a solution of the previous residue in MeOH (20 mL) at 0 °C and was stirred for 4 h at RT, the solvent was removed and the residue partitioned between water and dichloromethane.

**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrene 4c:** the same procedure as method A.

**D. Method D**

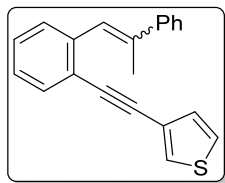
**General Procedure:** *n*-BuLi (2 mmol, 1.25 mL of a 1.6 M solution in hexanes) was added dropwise to a solution of *o*-(alkynyl)styrene **5** (2 mmol, 321 mg) in THF (5 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . The mixture was stirred for 30 min at RT and then cooled to  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . At this temperature paraformaldehyde (2.2 mmol, 551 mg) was added and the reaction mixture was stirred for 3 h at RT. The mixture was quenched with brine and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated at reduced pressure. The remaining residue was purified by flash chromatography using hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding *o*-(alkynyl)styrene **4d**.

**E. Method E**

**Step 1, synthesis of bromostyrenes 7:** *n*-BuLi (11 mmol, 6.88 mL, 1.6 M in hexanes) was added to a solution of isopropyltriphenylphosphonium iodide (1.1 equiv., 11 mmol) in THF (30 mL) at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the resulting mixture was stirred for 30 min at RT. The mixture was cooled to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2-bromobenzaldehyde (1 equiv., 10 mmol) was added and the reaction stirred at RT until the aldehyde was consumed as determined by TLC or GC-MS. The crude mixture was partitioned between water and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using hexane as eluent to obtain the corresponding *o*-bromostyrene **7**.

**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrenes 4e–g:**  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (0.1 mmol, 41 mg), XPhos (0.15 mmol, 72 mg) and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (15 mmol, 4.9 g) were added to a solution of *o*-bromostyrene **7** (5 mmol, 1.06 g) in MeCN (10 mL). After stirring for 25 min at RT, the appropriate alkyne (1.5 equiv., 7.5 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  until *o*-bromostyrene was consumed as determined by TLC or GC-MS. The crude mixture was partitioned between water and EtOAc and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding *o*-(alkynyl)styrenes.

Data of **2a**<sup>156</sup>, **3a**<sup>157</sup> and **3b**<sup>158</sup> have been previously reported. The spectroscopic and characterization data of *o*-(alkynyl)styrenes **2** and **4** are shown below; Yields corresponding to the last step reaction.



**3-((2-(2-Phenylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)thiophene (2b)**

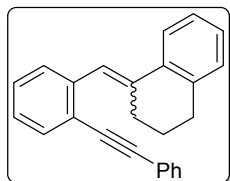
Brown solid. Yield = 99% (method A); Obtained as a ~1.7:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f = 0.45$  (hexane: EtOAc 10:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.35$  (s, 3H, min), 2.38 (s, 3H, maj), 6.77–6.89 (m, 1H, maj), 6.90–7.03 (m, 2H, maj + min), 7.10 (td,  $J = 7.5$  and 1.3 Hz, 1H, maj), 7.17–7.86 (m, 22H, maj + min) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.6$  (CH<sub>3</sub>, min), 26.8 (CH<sub>3</sub>, maj), 88.1 (C, min), 88.2 (C, maj), 89.0 (C, maj), 89.3 (C, min), 122.5 (C, min), 122.6 (C, maj), 122.7 (C, maj), 123.2 (C, min), 125.3 (CH, maj), 125.48 (CH, maj), 125.50 (CH, min), 126.1 (CH, maj), 126.4 (CH, min), 126.6 (CH, min), 127.07 (CH, maj), 127.13 (CH, min), 127.4 (CH, min), 127.6 (CH, maj), 127.9 (CH, min), 128.38 (2 × CH, maj), 128.43 (2 × CH, maj), 128.44 (2 × CH, min), 128.5 (CH, maj), 129.3 (CH, min), 129.5 (CH, maj), 129.9 (CH, min), 130.0 (CH, maj), 132.09 (CH, maj), 132.14 (CH, min), 138.3 (C, min), 138.8 (C, maj), 138.9 (C, maj), 140.3 (C, min), 141.7 (C, maj), 143.6 (C, min) ppm. The signals corresponding to two CH aromatic carbons of the minor isomer were not observed.

LRMS (EI):  $m/z$  (%) for the minor isomer: 301 (M<sup>+</sup>, 73), 285 (100), 252 (59).

LRMS (EI):  $m/z$  (%) for the major isomer: 301 (M<sup>+</sup>, 72), 285 (100), 252 (59).



**2-(2-(Phenylethynyl)benzylidene)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (2c)**

Brown solid. Yield = 78% (method A); Obtained as a ~1.7:1 mixture of diastereoisomers. M.P. = 89–91 °C.  $R_f = 0.24$  (hexane).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.93$  (dt,  $J = 12.4$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, 2H, min), 2.03–2.15 (m, 2H, maj), 2.61–2.72 (m, 2H, maj), 2.79–2.87 (m, 2H, min), 2.88–3.07 (m, 4H, maj + min), 6.76 (s, 1H, maj), 6.83–6.94 (m, 1H, maj), 7.14–7.68 (m, 25H, maj + min), 7.86–7.97 (m, 1H, min) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 23.7$  (CH<sub>2</sub>, min), 24.3 (CH<sub>2</sub>, maj), 28.3 (CH<sub>2</sub>, min), 29.7 (CH<sub>2</sub>, maj), 30.5 (CH<sub>2</sub>, min), 35.1 (CH<sub>2</sub>, maj), 88.7 (C, min), 88.8 (C, maj), 93.6 (C, maj), 94.3 (C, min), 122.1 (CH, min), 122.6 (C, maj), 123.3 (CH, maj), 123.5 (C, min), 123.5 (C, min), 123.6 (C, maj), 124.5 (CH, min), 124.7 (CH, maj), 126.3 (CH, min), 126.4 (CH, maj), 126.5 (CH, min), 127.51 (CH, min), 127.55 (CH, maj), 127.9 (CH, min), 128.0 (CH, maj), 128.2 (CH, maj), 128.3 (CH, min), 128.36 (2 × CH, maj), 128.41 (2 × CH, min), 128.9 (CH, maj), 129.1 (CH, maj), 129.3 (CH, min), 129.4 (CH, min), 129.7 (CH, maj), 131.62 (2 × CH, min), 131.65 (2 × CH, maj), 132.3 (CH, min), 132.4 (CH, maj), 135.1 (C, maj), 136.2 (C, min), 138.0 (C, min), 138.2 (C, min), 138.8 (C, maj), 139.4 (C, maj), 140.2 (C, min), 141.1 (C, maj) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%) for the minor isomer: 320 (M<sup>+</sup>, 98), 292 (57), 229 (100).

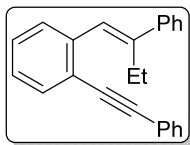
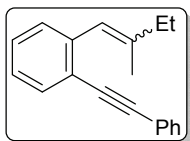
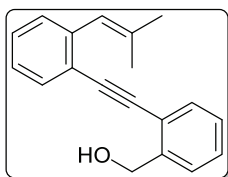
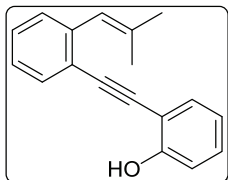
LRMS (EI):  $m/z$  (%) for the major isomer: 320 (M<sup>+</sup>, 98), 292 (61), 229 (100).

<sup>156</sup> Ver referencia 122.

<sup>157</sup> A. S. K. Hashmi, M. Bührle, R. Salathé, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2059–2064.

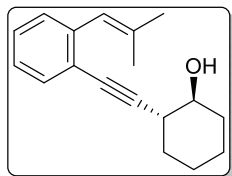
<sup>158</sup> X. Du, S. Yang, J. Yang, Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4981–4985.



**Z-1-(2-Phenylbut-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (2d)**Colorless oil. Yield = 48% (method A).  $R_f$  = 0.50 (hexane). $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.07 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 2.76 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.30–7.36 (m, 5H), 7.37–7.44 (m, 4H), 7.49–7.52 (m, 2H), 7.58–7.65 (m, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 88.6 (C), 94.1 (C), 123.2 (C), 123.5 (C), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (2  $\times$  CH), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.7 (CH), 131.6 (2  $\times$  CH), 132.2 (CH), 140.5 (C), 142.4 (C), 145.2 (C) ppm.**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 308 ( $\text{M}^+$ , 9), 280 (100), 215 (62), 91 (12).**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}$ : 308.1565; found: 308.1567.**1-(2-Methylbut-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (2e)**Colorless oil. Yield = 42% (method A); Obtained as a ~1:1.5 mixture of diastereoisomers.  $R_f$  = 0.39 (hexane). $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, maj), 1.26 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, min), 1.92 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H, min), 2.03 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H, maj), 2.21–2.39 (m, 4H, maj + min), 6.64 (bs, 1H, maj), 6.68 (bs, 1H, min), 7.14–7.47 (m, 12H, maj + min), 7.48–7.67 (m, 6H, maj + min) ppm. $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.9 ( $\text{CH}_3$ , maj + min), 18.2 ( $\text{CH}_3$ , min), 23.5 ( $\text{CH}_3$ , maj), 25.9 ( $\text{CH}_2$ , maj), 33.2 ( $\text{CH}_2$ , min), 88.85 (C), 88.88 (C), 93.58 (C), 93.59 (C), 122.4 (CH, min), 122.6 (C, maj), 122.7 (C, min), 123.7 (2  $\times$  CH, maj + min), 123.8 (CH, maj), 126.0 (CH, min), 126.1 (CH, maj), 127.9 (CH, min), 128.0 (CH, maj), 128.2 (2  $\times$  CH, min), 128.4 (2  $\times$  CH, maj), 129.2 (CH, maj), 129.3 (CH, min), 131.5 (2  $\times$  CH, min), 131.6 (2  $\times$  CH, maj), 132.12 (2  $\times$  CH, maj + min), 132.14 (2  $\times$  CH, maj + min), 140.7 (C, maj), 140.8 (C, min), 141.98 (C, maj), 142.01 (C, min) ppm.**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 246 ( $\text{M}^+$ , 4), 202 (100), 101 (11).**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : 246.1409; found: 246.1409**(2-((2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)phenyl)methanol (4a)**Yellow solid. Yield = 46% (method A).  $R_f$  = 0.24 (hexane: EtOAc 5:1). $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.83 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 1.99 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.55 (bs, 1H), 7.17–7.39 (m, 5H), 7.43–7.48 (m, 1H), 7.54 (dt,  $J$  = 2.7 and 1.0 Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 90.9 (C), 93.6 (C), 121.8 (C), 122.3 (C), 123.9 (CH), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 132.1 (CH), 132.2 (CH), 137.4 (C), 140.7 (C), 142.7 (C) ppm.**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 262 ( $\text{M}^+$ , 28), 247 (100), 229 (91).**(2-((2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)phenol) (4b)**Yellow oil. Yield = 87% (method B).  $R_f$  = 0.11 (hexane: EtOAc 70:1). $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.84 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 6.09–6.19 (m, 1H), 6.54 (bs, 1H), 6.89–7.00 (m, 1H), 7.00–7.09 (m, 1H), 7.23–7.38 (m, 4H), 7.40–7.51 (m, 1H), 7.53–7.65 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 87.3 (C), 96.3 (C), 110.0 (C), 114.7 (CH), 120.4 (CH), 122.0 (C), 123.9 (CH), 126.3 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (CH), 130.5 (CH), 131.1 (CH), 131.5 (CH), 138.3 (C), 140.7 (C), 156.9 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 248 ( $\text{M}^+$ , 27), 233 (100), 218 (53).



**(1S\*,2R\*)-2-((2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)cyclohexanol (4c)**

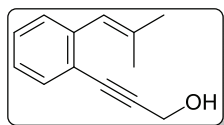
Colorless oil. Yield = 20% (method C).  $R_f$  = 0.32 (hexane:EtOAc 4:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17–1.56 (m, 4H), 1.80 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.64–1.84 (m, 2H), 1.94 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 2.00–2.13 (m, 2H), 2.48 (ddd,  $J$  = 11.4, 9.5 and 3.7 Hz, 1H), 2.55 (bs,

1H), 3.54 (td,  $J$  = 9.5 and 4.1 Hz, 1H), 6.41–6.47 (m, 1H), 7.10–7.16 (m, 1H), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.8 (CH), 73.7 (CH), 82.0 (C), 95.0 (C), 122.7 (C), 124.1 (CH), 125.9 (CH), 127.5 (CH), 129.1 (CH), 131.9 (CH), 136.6 (C), 140.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 254 ( $\text{M}^+$ , 7), 236 (64), 221 (100), 156 (98).



**3-(2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)phenyl)prop-2-yn-1-ol (4d)**

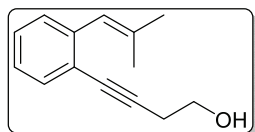
Yellow oil. Yield = 52% (method D).  $R_f$  = 0.19 (hexane:EtOAc 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.81 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 4.52 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 6.41–6.51 (m, 1H), 7.07–7.19 (m,

1H), 7.20–7.32 (m, 2H), 7.38–7.50 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 51.7 ( $\text{CH}_2$ ), 84.7 (C), 91.3 (C), 121.9 (C), 123.8 (CH), 125.9 (CH), 128.0 (CH), 129.2 (CH), 132.5 (CH), 136.9 (C), 140.5 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 186 ( $\text{M}^+$ , 23), 153 (60), 128 (100).



**4-(2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)phenyl)but-3-yn-1-ol (4e)**

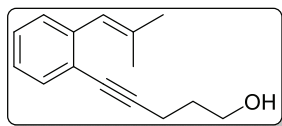
Yellow oil. Yield = 67% (method E).  $R_f$  = 0.19 (hexane:EtOAc 5:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.80 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.10 (s, 1H), 2.72 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.71–3.87 (m, 2H), 6.37–6.51

(m, 1H), 7.08–7.20 (m, 1H), 7.20–7.29 (m, 2H), 7.34–7.47 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ), 81.9 (C), 90.5 (C), 122.7 (C), 124.1 (CH), 126.0 (CH), 127.6 (CH), 129.1 (CH), 132.1 (CH), 136.7 (C), 140.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 200 ( $\text{M}^+$ , 36), 185 (86), 153 (100).



**5-(2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)phenyl)pen-4-yn-1-ol (4f)**

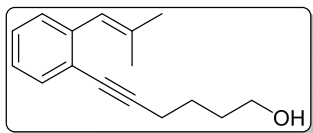
Yellow oil. Yield = 45% (method E).  $R_f$  = 0.13 (hexane:EtOAc 5:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.81 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 1.84–1.92 (m, 2H), 1.94 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 2.58 (t,  $J$  = 6.9

Hz, 2H), 3.84 (dd,  $J = 11.0$  and  $5.8$  Hz, 2H), 6.38–6.54 (m, 1H), 7.07–7.17 (m, 1H), 7.19–7.28 (m, 2H), 7.35–7.46 (m, 1H) ppm. The signal corresponding to the OH group was not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.3$  ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 80.4 (C), 93.5 (C), 123.1 (C), 124.2 (CH), 125.9 (CH), 127.3 (CH), 129.1 (CH), 132.2 (CH), 136.3 (C), 140.4 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 214 ( $\text{M}^+$ , 9), 199 (100), 155 (82).



**6-(2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)phenyl)hex-5-yn-1-ol (4g)**

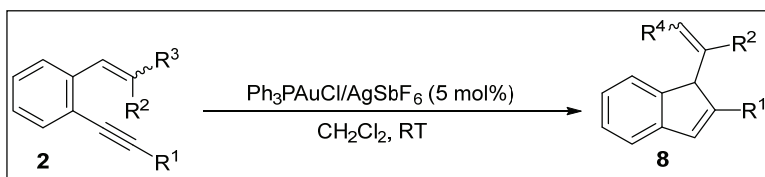
Yellow oil. Yield = 48% (method E).  $R_f = 0.16$  (hexane:EtOAc 5:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.65$ – $1.77$  (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.49 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.68 (at,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.42–6.52 (m, 1H), 7.08–7.16 (m, 1H), 7.18–7.27 (m, 2H), 7.37–7.44 (m, 1H) ppm. The signal corresponding to the OH group was not observed.

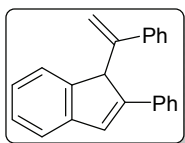
$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.4$  ( $\text{CH}_2$ ), 19.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 ( $\text{CH}_2$ ), 80.1 (C), 94.3 (C), 123.2 (C), 124.2 (CH), 125.8 (CH), 127.1 (CH), 129.0 (CH), 132.1 (CH), 136.1 (C), 140.3 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 228 ( $\text{M}^+$ , 14), 153 (100), 141 (85).

### 1.1.2. SYNTHESIS OF INDENES 8



**General Procedure:**  $\text{AgSbF}_6$  (5.0 mol%, 8.5 mg) was added to a solution of  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  (5.0 mol%, 12.3 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) and stirred 5 minutes. A solution of the corresponding *o*-(alkynyl)styrene derivative **2** (0.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) was added and the reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the styrene derivative was observed by TLC or GC-MS (10–30 min). The mixture was filtered through a short pad of silica gel using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding indenes **8**.



**2-Phenyl-1-(1-phenylvinyl)-1H-indene (8a)**

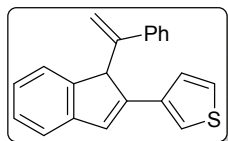
Yellow solid. Yield = 81%. M.P = 127–129 °C.  $R_f = 0.19$  (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.01$  (bs, 1H), 5.36 (bs, 1H), 5.44 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.24–7.50 (m, 13H), 7.63–7.71 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 56.5$  (CH), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ), 121.3 (CH), 123.3 (CH), 125.3 (CH), 126.6 (2 × CH), 126.7 (2 × CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.10 (2 × CH), 128.13 (CH), 128.5 (2 × CH), 135.5 (C), 140.4 (C), 143.7 (C), 147.2 (C), 147.3 (C), 149.1 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 294 ( $\text{M}^+$ , 100), 155 (100).

HRMS (EI) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}$ : 294.1409; found: 294.1412.



**2-(3-Thienyl)-1-(1-phenylvinyl)-1H-indene (8b)**

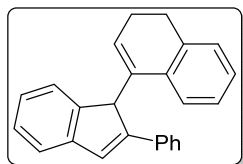
Yellow solid. Yield = 61%. M.P = 99-101 °C.  $R_f$  = 0.42 (hexane:EtOAc 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.85 (s, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.50 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.90–7.56 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 57.7 (CH), 116.9 ( $\text{CH}_2$ ), 121.2 (CH), 121.6 (CH), 123.2 (CH), 125.3 (CH), 125.5 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (2  $\times$  CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (2  $\times$  CH), 137.5 (C), 140.2 (C), 143.9 (C), 144.3 (C), 146.7 (C), 147.8 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 300 ( $\text{M}^+$ , 100), 267 (32), 223 (20).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{S}$ : 300.0979; found: 300.0973.



**1-(1,2-Dihydronaphthalen-4-yl)-2-phenyl-1H-indene (8c)**

Colourless oil. Yield = 83%. The product gives two sets of NMR signals due to the presence of rotamers.  $R_f$  = 0.25 (hexane)

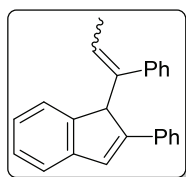
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.01–2.19 (m, 2H), 2.44–2.60 (m, 2H), 2.72 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 2.78 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.55 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 6.39 (d,  $J$  = 7.7 Hz,

1H), 6.57 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 6.77 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.02–7.80 (m, 24H), 7.91 (ad,  $J$  = 7.6 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 50.4 (CH), 58.5 (CH), 121.4 (2  $\times$  CH), 122.8 (CH), 123.0 (CH), 123.5 (CH), 125.0 (CH), 125.3 (CH), 125.5 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (4  $\times$  CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (2  $\times$  CH), 128.05 (CH), 128.10 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 131.7 (CH), 133.7 (C), 134.5 (C), 135.0 (C), 135.5 (C), 135.7 (C), 136.2 (C), 136.6 (C), 137.6 (C), 143.4 (2  $\times$  C), 147.1 (C), 149.1 (C), 149.4 (C), 150.4 (C) ppm. The corresponding signals to four CH aromatic carbons were not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 320 ( $\text{M}^+$ , 100), 191(29).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}$ : 320.1565; found: 320.1555.



**2-Phenyl-1-(1-phenylvinyl)-1H-indene (8d)**

White solid. Yield = 82%; Obtained as a ~1:1 mixture of *E*:*Z* diastereoisomers.

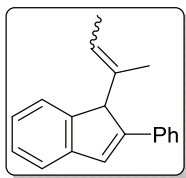
M.P. = 90-92 °C.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.57 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 2.28 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 4.77 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.01 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.07 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.47–6.57 (m, 4H), 6.86–7.10 (m, 6H), 7.13–7.52 (m, 18H), 7.59–7.67 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 15.1 ( $\text{CH}_3$ ), 51.2 (CH), 59.3 (CH), 121.0 (CH), 121.4 (CH), 123.4 (CH), 123.9 (CH), 125.1 (CH), 125.3 (CH), 126.3 (2  $\times$  CH), 126.55 (2  $\times$  CH), 126.59 (CH), 126.7 (2  $\times$  CH), 126.8 (2  $\times$  CH), 127.01 (CH), 127.15 (CH), 127.24 (CH), 127.29 (2  $\times$  CH), 127.32 (2  $\times$  CH), 127.33 (CH), 127.4 (CH), 127.96 (CH), 128.01 (CH), 128.47 (2  $\times$  CH), 128.52 (2  $\times$  CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 135.9 (C), 136.1 (C), 137.9 (C), 140.4 (C), 140.7 (C), 141.4 (C), 144.2 (C), 144.5 (C), 146.8 (C), 147.0 (C), 148.8 (C), 149.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 308 ( $\text{M}^+$ , 100), 293 (71), 215 (32), 117 (34), 115 (31).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}$ : 308.1565; found: 308.1562.

**1-(But-2-en-2-yl)-2-phenyl-1H-indene (8e)**

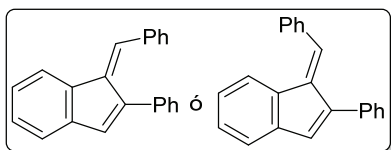
White solid. Yield = 76%; Obtained as a ~4:1 mixture of *E*:*Z* diastereoisomers. The mixture is contaminated with <10% of an isomer having a terminal alkene. M.P. = 56-58 °C.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.01 (s, 3H, maj), 1.07 (s, 3H, min), 1.70 (dd,  $J$  = 6.7 Hz,  $J$  = 0.8 Hz, 3H, maj), 2.08 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, min); 4.45 (s, 1H, maj), 4.96 (s, 1H, min), 5.54–5.62 (m, 1H, min), 5.84–5.95 (m, 1H, maj), 7.16–7.41 (m, 16H, maj + min), 7.56–7.62 (m, 2H, min), 7.62–7.70 (m, 2H, maj) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.0 ( $\text{CH}_3$ , min), 12.0 ( $\text{CH}_3$ , min), 13.9 ( $\text{CH}_3$ , maj), 14.1 ( $\text{CH}_3$ , maj), 59.2 (CH, min), 60.2 (CH, maj), 120.8 (CH, maj), 120.9 (CH, min), 122.23 (CH, min), 123.19 (CH, min), 123.4 (CH, maj), 123.9 (CH, maj), 125.18 (CH, maj), 125.22 (CH, min), 126.0 (2  $\times$  CH, min), 126.5 (2  $\times$  CH, maj), 127.1 (CH, min), 127.2 (CH, maj), 127.5 (CH, maj), 127.6 (CH, min), 127.87 (CH, maj), 127.93 (CH, min), 128.6 (2  $\times$  CH, maj), 128.7 (2  $\times$  CH, min), 135.0 (C, maj), 135.5 (C, min), 135.8 (C, min), 136.0 (C, maj), 144.3 (C, maj), 144.7 (C, min), 146.9 (C, min), 147.2 (C, maj), 149.2 (C, maj), 149.5 (C, min) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 246 ( $\text{M}^+$ , 72), 231 (100), 216 (39).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : 246.1409; found: 246.1412.

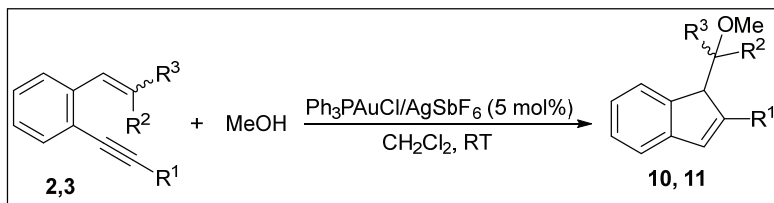
**1-Benzylidene-2-phenyl-1H-indene (9)**

Colorless oil. Yield = 52%; Obtained as a single isomer.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.90 (s, 1H), 6.98 (td,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 7.19–7.63 (m,

14H) ppm.

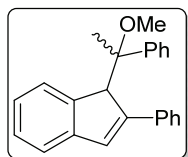
$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 120.9 (CH), 123.4 (CH), 125.0 (CH), 127.5 (CH), 128.37 (CH), 128.38 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 129.4 (2  $\times$  CH), 129.76 (2  $\times$  CH), 129.79 (CH), 134.85 (C), 134.88 (CH), 136.1 (C), 136.9 (C), 140.4 (C), 143.3 (C), 144.4 (C) ppm.

**1.1.3. SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED INDENES 10 AND 11**

**General Procedure:**  $\text{AgSbF}_6$  (5.0 mol%, 8.5 mg) was added to a solution of  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  (5.0 mol%, 12.3 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) and the reaction mixture was stirred 5 min. Methanol (2.5 mmol, 0.1 mL) and *o*-(alkynyl)styrene derivatives **2** or **3** (0.5 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) were subsequently added. The resulting mixture was stirred at RT until complete disappearance of the styrene derivative was observed by TLC or GC-MS (1-3 h). The mixture was filtered through a pad of silica gel using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash

chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding functionalized indenenes **10** and **11**.

The spectroscopic and characterization data of indenenes **10** and **11** are shown below:



**1-(1-Methoxy-1-phenylethyl)-2-phenyl-1H-indene (10a)**

White solid. Yield = 88-97%; Obtained as a ~1.7:1–3:1 mixture of diastereoisomers.

M.P. = 136-138 °C.  $R_f$  = 0.14 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.07 (s, 3H, min), 1.17 (s, 3H, maj), 2.81 (s, 3H, maj), 3.03 (s, 3H, min), 4.39 (s, 1H, min), 4.45 (s, 1H, maj), 6.11 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, maj), 6.81–7.47 (m, 26H, maj + min), 7.50–7.73 (m, 2H, maj), 7.94 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, min) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.3 ( $\text{CH}_3$ , min), 17.2 ( $\text{CH}_3$ , maj), 49.6 (CH, maj), 49.9 (CH, min), 61.1 ( $\text{CH}_3$ , maj), 61.6 ( $\text{CH}_3$ , min), 81.4 (C, maj), 81.5 (C, min), 120.5 (CH, maj), 120.6 (CH, min), 123.9 (CH, maj), 124.7 (CH, min), 125.7 (CH, min), 125.8 (CH, maj), 126.8 (CH, maj), 126.9 (CH, min), 127.0 (2  $\times$  CH, maj + min), 127.4 (CH, min), 127.50 (CH maj + 2  $\times$  CH min), 127.54 (2  $\times$  CH, min), 127.69 (2  $\times$  CH, maj), 127.70 (2  $\times$  CH, maj), 127.74 (2  $\times$  CH, maj), 128.5 (2  $\times$  CH, maj), 131.3 (CH, maj), 131.8 (CH, min), 137.6 (C, min), 138.9 (C, maj), 143.3 (C, maj), 143.5 (C, min), 143.7 (C, maj), 144.5 (C, min), 144.9 (C, maj), 146.2 (C, min), 150.0 (C, min), 151.6 (C, maj) ppm. The signals corresponding to four CH aromatic carbons of the minor isomer were not observed.

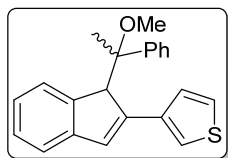
Data for the major isomer that could be separated from the mixture by precipitation in MeOH:

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.17 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 6.10 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.81–6.92 (m, 2H), 7.11–7.47 (m, 10H), 7.50–7.73 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 49.6 (CH), 61.1 ( $\text{CH}_3$ ), 81.4 (C), 120.5 (CH), 123.9 (CH), 125.8 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 127.69 (2  $\times$  CH), 127.70 (2  $\times$  CH), 127.74 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 131.3 (CH), 138.9 (C), 143.3 (C), 143.7 (C), 144.9 (C), 151.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 326 ( $\text{M}^+$ , < 1), 191 (18), 135 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}$ : 326.1671; found: 326.1670.



**3-(1-(1-Methoxy-1-phenylethyl)-1H-inden-2-yl)thiophene (10b)**

White solid. Yield = 67-75% yield; Obtained as a ~1.5:1–3:1 mixture of diastereoisomers. M.P. = 166-168 °C.  $R_f$  = 0.83 (hexane:EtOAc, 2:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.06 (s, 3H, min), 1.15 (s, 3H, maj), 2.89 (s, 3H, maj), 3.02 (s, 3H, min), 4.23 (s, 1H, min), 4.30 (s, 1H, maj), 5.80 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, maj), 6.40 (dd,  $J$  = 2.9 and 1.2 Hz, 1H, min), 6.50 (dd,  $J$  = 5.0 and 1.2 Hz, 1H, min), 6.72–6.88 (m, 2H), 6.82 (s, 1H, min), 6.93 (s, 1H, maj), 7.07–7.63 (m, 18H, maj + min), 7.93 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, min) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.2 ( $\text{CH}_3$ , min), 16.5 ( $\text{CH}_3$ , maj), 49.6 (CH, maj), 49.9 (CH, min), 62.2 ( $\text{CH}_3$ , maj), 62.5 ( $\text{CH}_3$ , min), 81.2 (C, maj), 81.6 (C, min), 120.3 (CH, min), 120.5 (CH, maj), 122.7 (CH, maj), 123.8 (CH, maj), 123.96 (CH, maj), 124.00 (CH, min), 124.6 (CH, min), 125.6 (CH, maj), 126.71 (CH, min), 126.73 (CH, min), 127.1 (2  $\times$  CH, maj + min), 127.4 (CH, min), 127.56 (2  $\times$  CH, min), 127.63 (CH, maj), 127.7 (2  $\times$  CH, min), 127.8 (2  $\times$  CH, maj), 127.9 (2  $\times$  CH, maj), 128.1 (CH, min), 128.4 (CH, maj), 130.2

(CH, maj), 131.1 (CH, min), 138.8 (C, min), 139.5 (C, maj), 143.3 (C, maj), 143.7 (C, maj), 143.9 (2 × C, min), 144.5 (C, min), 144.9 (C, maj), 146.0 (C, min), 146.2 (C, maj) ppm.

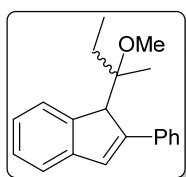
Data for the major isomer that could be separated from the mixture by precipitation in MeOH:

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.15 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 5.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72–6.88 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.07–7.63 (m, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.5 (CH<sub>3</sub>), 49.6 (CH), 62.2 (CH<sub>3</sub>), 81.2 (C), 120.3 (CH), 122.7 (CH), 123.8 (CH), 124.0 (CH), 125.6 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 128.4 (CH), 130.2 (CH), 139.5 (C), 143.3 (C), 143.7 (C), 144.9 (C), 146.2 (C) ppm.

**LRMS (EI)**: *m/z* (%): 332 (M<sup>+</sup>, < 1), 300 (18), 135 (100).

**HRMS (EI)** for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>OS: 332.1235; found: 332.1232.



### 1-(2-Methoxybutan-2-yl)-2-phenyl-1*H*-indene (10e)

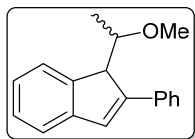
Yellow oil. Yield = 55%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of diastereoisomers. *R<sub>f</sub>* = 0.24 (hexane:EtOAc 30:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.67 (s, 3H, min), 0.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, maj), 0.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, min), 0.85 (s, 3H, maj), 1.02–1.14 (m, 1H, min), 1.20–1.35 (m, 2H, maj), 1.41–1.53 (m, 1H, min), 3.30 (s, 3H, maj), 3.37 (s, 3H, min), 4.32 (s, 1H, min), 4.38 (s, 1H, maj), 6.82 (bs, 1H, min), 6.83 (bs, 1H, maj), 7.17 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H, min), 7.18 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H, maj), 7.22–7.47 (m, 14H, maj + min), 7.54 (ad, *J* = 7.5 Hz, maj), 7.61 (ad, *J* = 7.5 Hz, min) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.5 (CH<sub>3</sub>, min), 7.7 (CH<sub>3</sub>, maj), 18.3 (CH<sub>3</sub>, min), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>, maj), 29.9 (CH<sub>2</sub>, min), 49.28 (CH, min), 49.32 (CH, maj), 55.8 (CH<sub>3</sub>, min), 56.3 (CH<sub>3</sub>, maj), 79.6 (C, maj), 79.7 (C, min), 120.7 (CH, min), 120.8 (CH, maj), 124.7 (CH, maj), 124.8 (CH, min), 125.8 (CH, maj), 126.4 (CH, min), 126.9 (CH, min), 127.0 (CH, maj), 127.02 (CH, maj), 127.2 (CH, min), 127.6 (2 × CH, min), 128.1 (4 × CH, maj), 128.3 (2 × CH, min), 131.6 (CH, maj), 132.3 (CH, min), 139.2 (C, maj), 139.3 (C, min), 144.8 (C, min), 144.96 (C, maj), 144.97 (C, maj), 150.6 (C, min), 151.3 (C, maj) ppm.

**LRMS (EI)**: *m/z* (%): 278 (M<sup>+</sup>, < 1), 191 (24), 87 (100).

**HRMS (EI)** for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O: 278.1671; found: 278.1666.



### 1-(1-Methoxyethyl)-2-phenyl-1*H*-indene (11a)

Yellow oil. Yield = 79%; Obtained as a ~1.6:1 mixture of diastereoisomers. *R<sub>f</sub>* = 0.17 (hexane:EtOAc 30:1).

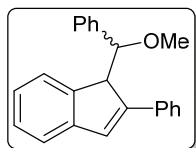
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.57 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, maj), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, min), 3.34 (s, 3H, min), 3.65 (s, 3H, maj), 3.85–3.14 (m, 2H, maj + min), 4.29 (d, *J* = 2.5 Hz, min), 4.52 (d, *J* = 3.7 Hz, maj), 7.00–7.17 (m, 2H, maj + min), 7.17–8.02 (m, 18H, maj + min) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.2 (CH<sub>3</sub>, maj), 16.4 (CH<sub>3</sub>, min), 52.2 (CH, maj), 54.0 (CH, min), 56.5 (CH<sub>3</sub>, maj), 56.9 (CH<sub>3</sub>, min), 77.8 (CH, maj), 78.9 (CH, min), 121.0 (CH), 121.2 (CH), 123.7 (CH), 124.8 (CH), 124.9 (CH), 125.6 (CH), 126.9 (2 × CH, maj), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2 × CH, maj), 129.2 (CH), 135.6 (C, maj), 136.9 (C, min), 144.5 (C, maj),

144.7 (C, min), 145.0 (2 × C, maj + min), 148.2 (C, maj), 150.2 (C, min) ppm. The signals corresponding to two CH aromatic carbons were not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 250 ( $M^+$ , 19), 219 (51), 59 (100).

**HRMS (EI)** for  $C_{18}H_{18}O$ : 250.1353; found: 250.1358.



**1-(Methoxy(phenyl)methyl)-2-phenyl-1H-indene (11b)**

Yellow oil. Yield = 88%; Obtained as a ~1.2:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f$  = 0.51 (hexane:EtOAc 30:1).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.16 (s, 3H, min), 3.47 (s, 3H, maj), 4.44 (ad,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, min), 4.71 (ad,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, maj), 4.86 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, min), 4.91 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, maj), 6.63–6.73 (m, 2H,

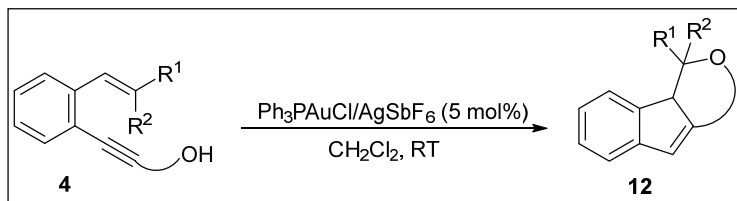
maj + min), 6.84–6.90 (m, 1H, maj), 6.96–7.74 (m, 26H, maj + min), 7.96–8.07 (m, 1H, maj) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 54.3 (CH, maj), 56.2 (CH, min), 57.2 ( $CH_3$ , maj), 57.9 ( $CH_3$ , min), 83.6 (CH, min), 84.4 (CH, maj), 120.8 (CH), 121.2 (CH), 124.4 (CH), 124.5 (CH), 124.7 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (2 × CH), 126.9 (2 × CH), 127.0 (2 × CH), 127.1 (CH), 127.2 (4 × CH), 127.28 (CH), 127.31 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 129.0 (2 × CH), 129.15 (CH), 129.18 (CH), 136.2 (C), 136.4 (C), 136.6 (C), 139.9 (C), 143.8 (C), 144.0 (C), 144.76 (C), 144.79 (C), 147.1 (C), 149.2 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 312 ( $M^+$ , 4), 191 (4), 121 (100).

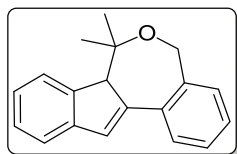
**HRMS (EI)** for  $C_{23}H_{20}O$ : 312.1521; found: 312.1514

**1.1.4. SYNTHESIS OF POLYCYCLIC INDENES 12**



**General Procedure:**  $AgSbF_6$  (5.0 mol%, 8.5 mg) was added to a solution of  $Ph_3PAuCl$  (5.0 mol%, 12.3 mg) in  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL) and the reaction mixture was stirred 5 min. The corresponding *o*-(alkynyl)styrene derivative **4** (0.5 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (1.0 mL) was added, and the resulting reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of **4** was observed by TLC or GC-MS. The mixture was filtered through a short pad of silica gel using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding polycyclic compounds **12**.

The spectroscopic and characterization data of polycyclic indenes **12** are shown below:



**7,7-Dimethyl-7,7a-dihydro-5H-benzo[*c*]indeno[2,1-*e*]oxepine (12a)**

Colorless solid. Yield = 59%. M.P. = 115–117 °C.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.68 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 4.64 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 5.16 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 7.14–

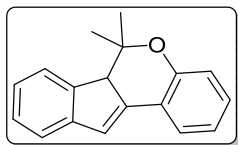


7.36 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.40–7.50 (m, 2H), 7.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 59.9 (CH), 65.9 ( $\text{CH}_2$ ), 78.4 (C), 121.5 (CH), 123.1 (CH), 124.8 (CH), 127.17 (CH), 127.20 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 134.5 (C), 139.4 (C), 144.8 (C), 145.6 (C), 147.5 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 262 ( $\text{M}^+$ , 6), 205 (14), 204 (100), 203 (62), 202 (31).

HRMS (EI) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$ : 262.1358; found: 262.1348.



**6,6-Dimethyl-66a-dihydroindeno[1,2-*c*]chromene (12b)**

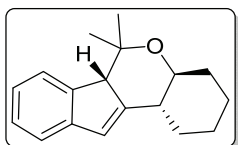
Yellow solid. Yield = 85%. M.P. = 81–83 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.84$  (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 3.74 (s, 1H), 6.87–7.08 (m, 3H), 7.15–7.28 (m, 2H), 7.34 (at,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.38–7.46 (m, 1H), 7.52 (ad,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.58–7.70 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 29.3 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 (CH), 81.8 (C), 117.6 (CH), 119.9 (C), 120.8 (CH), 121.2 (CH), 122.9 (CH), 123.9 (CH), 124.6 (CH), 124.8 (CH), 127.7 (CH), 129.7 (CH), 142.20 (C), 142.24 (C), 146.2 (C), 153.4 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 248 ( $\text{M}^+$ , 57), 231 (91), 48 (100).

HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}$ : 248.1201; found: 248.1201.



**(4a*S*\*,6a*R*\*,11b*R*\*)-6,6-Dimethyl-1,2,3,4,4a,6,6a,11b-octahydroindeno[1,2-*c*]chromene (12c maj)**

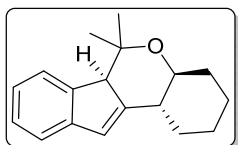
White solid. Yield = 64%; Obtained as a ~1.3:1 mixture of diastereoisomers that could be separated by column. M.P. = 56–58 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.61$  (s, 3H), 1.30–1.55 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.78–1.81 (m, 1H), 1.83–1.91 (m, 1H), 1.91–2.00 (m, 1H), 2.08–2.15 (m, 1H), 2.19–2.28 (m, 1H), 3.09 (td,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.09 (td,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.22 (tdd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.7$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 (CH), 59.8 (CH), 76.0 (CH), 78.7 (C), 120.7 (CH), 120.9 (CH), 123.6 (CH), 123.9 (CH), 126.9 (CH), 144.1 (C), 146.1 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 254 ( $\text{M}^+$ , 16), 196 (100), 128 (61).

HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$ : 254.1671; found: 254.1667.



**(4a*S*\*,6a*S*\*,11b*R*\*)-6,6-Dimethyl-1,2,3,4,4a,6,6a,11b-octahydroindeno[1,2-*c*]chromene (12c min)**

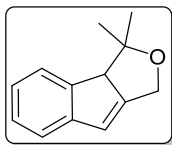
White solid. M.P. = 56–58 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.66$  (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.13–2.12 (m, 8H), 2.34–2.48 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.60–3.82 (m, 1H), 6.60 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.06–7.14 (m, 1H), 7.20–7.32 (m, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_3$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.1 (CH), 56.1 (CH), 73.9 (CH), 76.2 (C), 120.5 (CH), 123.5 (CH), 123.9 (CH), 124.8 (CH), 127.0 (CH), 143.1 (C), 143.1 (C), 146.6 (C), 152.4 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 254 ( $\text{M}^+$ , 11), 196 (100), 128 (59).

HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$ : 254.1671; found: 254.1681.



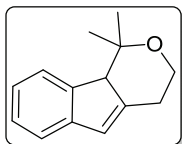
**3,3-Dimethyl-3,3a-dihydro-1H-indeno[1,2-c]furan (12d)**

Colorless oil. Yield = 64%.  $R_f$  = 0.30 (hexane:EtOAc 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.71 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 4.46 (dd,  $J$  = 13.2 and 1.1 Hz, 1H), 4.73 (dd,  $J$  = 13.2 and 0.9 Hz, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.07–7.17 (m, 1H), 7.21–7.38 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 63.6 (CH), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 80.3 (C), 121.3 (CH), 122.7 (CH), 123.2 (CH), 124.5 (CH), 127.4 (CH), 141.8 (C), 149.7 (C), 156.2 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 186 ( $\text{M}^+$ , < 1), 144 (100), 116 (31).



**1,1-Dimethyl-1,3,4,9b-tetrahydroindenol[1,2-c]pyran (12e)**

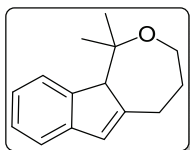
Colorless oil. Yield = 84%.  $R_f$  = 0.21 (hexane:EtOAc 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.62 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 2.57–2.78 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.58 (td,  $J$  = 11.3 and 3.9 Hz, 1H), 3.95–4.05 (m, 1H), 6.54 (bs, 1H), 7.11 (td,  $J$  = 7.4 and 1.2 Hz, 1H), 7.20–7.34 (m, 2H), 7.41 (dd,  $J$  = 7.4 and 0.5 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_3$ ), 59.2 (CH), 62.0 ( $\text{CH}_2$ ), 78.5 (C), 120.7 (CH), 123.7 (CH), 123.9 (CH), 124.2 (CH), 126.9 (CH), 143.9 (C), 145.7 (C), 146.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 200 ( $\text{M}^+$ , 14), 142 (89), 83 (86), 48 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}$ : 200.1201; found: 200.1205.



**1,1-Dimethyl-3,4,5,10b-tetrahydro-1H-indeno[1,2-c]oxepine (12f)**

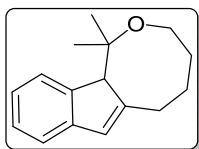
Yellow oil. Yield = 65%.  $R_f$  = 0.19 (hexane:EtOAc 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.74 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.77–1.89 (m, 1H), 1.92–2.07 (m, 1H), 2.81 (at,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.80 (ddd,  $J$  = 12.9, 7.4 and 5.1 Hz, 1H), 3.98 (ddd,  $J$  = 12.9, 6.0 and 5.5 Hz, 1H), 6.46–6.60 (m, 1H), 7.07 (ddd,  $J$  = 7.5, 5.4 and 3.3 Hz, 1H), 7.16–7.28 (m, 2H), 7.42 (ad,  $J$  = 7.5 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_3$ ), 63.2 (CH), 63.3 ( $\text{CH}_2$ ), 77.8 (C), 120.0 (CH), 123.6 (CH), 124.0 (CH), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 144.1 (C), 145.9 (C), 152.4 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 214 ( $\text{M}^+$ , 39), 83 (96), 48 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$ : 214.1358; found: 214.1365.



**1,1-Dimethyl-1,3,4,5,6,11b-hexahydroindeno[1,2-c]oxocine (12g)**

White solid. Yield = 41%. M.P. = 78–80 °C.  $R_f$  = 0.26 (hexane:EtOAc 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.67 (s, 3H), 1.38–1.52 (m, 1H), 1.56–1.64 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.72–1.88 (m, 1H), 1.98–2.12 (m, 1H), 2.71–2.96 (m, 2H), 3.88–4.06 (m, 2H), 6.44–6.57 (m, 1H), 7.02–

7.12 (m, 1H), 7.16–7.28 (m, 2H), 7.34–7.43 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 (CH), 63.4 ( $\text{CH}_2$ ), 76.8 (C), 120.1 (CH), 123.5 (CH), 123.6 (CH), 126.8 (CH), 128.1 (CH), 144.6 (C), 145.6 (C), 154.5 (C) ppm.

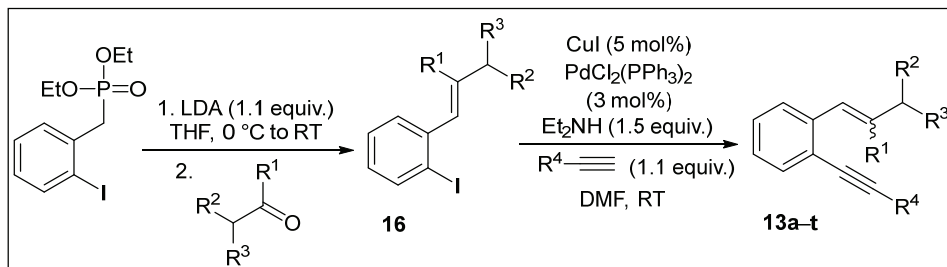
**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 228 ( $\text{M}^+$ , 19), 141 (98), 128 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}$ : 228.1513; found: 228.1514.

## 1.2. GOLD(I)-CATALYZED CYCLOISOMERIZATION REACTIONS OF $\beta$ -*sec*-ALKYL-SUBSTITUTED *o*-(ALKYNYL)STYRENES

### 1.2.1. PREPARATION OF STARTING MATERIALS

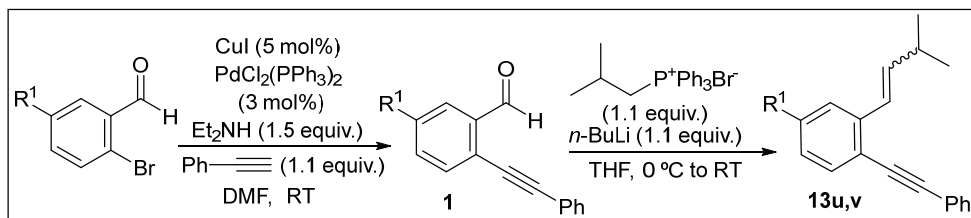
#### A. Method A



**Step 1, synthesis of iodostyrenes 16:** To a solution of diisopropylamine (24 mmol, 3.4 mL) in THF (50 mL) at 0 °C, *n*-BuLi (22 mmol, 8.8 mL of a 2.5M solution in hexanes) was added, and the mixture stirred for 30 min. To this LDA solution, a solution of diethyl (2-iodobenzyl)phosphonate (20 mmol, 7.1 g) in THF (10 mL) was added at 0 °C, and the mixture stirred at room temperature for 1 h. A solution of the corresponding ketone (24 mmol) was then added, and the mixture stirred at RT overnight. The crude mixture was partitioned between water and Et<sub>2</sub>O and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and Et<sub>2</sub>O as eluents to obtain the corresponding *o*-iodostyrenes that were employed in the next step.

**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrenes 13a-t:** To a solution of the corresponding *o*-iodostyrene (3 mmol) in DMF (1.5 mL), was added PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.09 mmol, 63 mg), CuI (0.15 mmol, 29 mg) diethylamine (4.5 mmol, 470 mL) and the appropriate terminal alkyne (3.3 mmol). The resulting mixture was stirred at RT until the *o*-iodostyrene was consumed as determined by TLC or GC-MS. The crude mixture was partitioned between water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. The remaining residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and ethyl acetate as eluents to obtain the corresponding *o*-(alkynyl)styrenes.

#### B. Method B

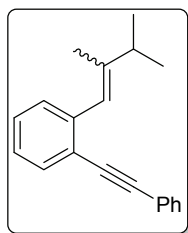


**Step 1, synthesis of ethynylbenzaldehydes 1:** Phenylacetylene (11 mmol) was added to a solution of the corresponding *o*-bromobenzaldehyde (10 mmol), Et<sub>2</sub>NH (15 mmol, 1.6 mL), CuI (0.5 mmol, 96 mg) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.3 mmol, 211 mg) in DMF (5 mL). The resulting mixture was stirred at RT until the carbonyl derivative was consumed as determined by TLC or GC-MS. The crude mixture was partitioned between water and

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding 2-ethynylbenzaldehyde which were used in the next step.

**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrenes 13u,v:** *n*-BuLi (11 mmol, 6.88 mL, 1.6 M in hexanes) was added to a solution isobutyltriphenylphosphonium bromide (11 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at RT. The mixture was cooled to 0 °C, the appropriate carbonyl derivative (10 mmol) was added and the reaction stirred at RT until the aldehyde was consumed as determined by TLC or GC-MS. The crude mixture was partitioned between water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding *o*-(alkynyl)styrenes.

Spectroscopic an characterization data of *o*-(alkynyl)styrenes **13** are shown below; The yield correspond to the last step reaction.



**1-(2,3-Dimethylbut-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (13a)**

Colorless oil. Yield = 88% (method A); Obtained as a ~4:1 mixture of *E/Z* isomers. *R<sub>f</sub>* = 0.65 (hexane).

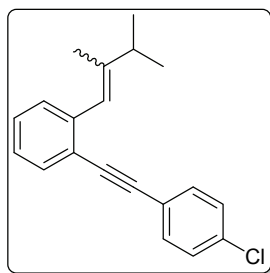
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, *Z*-isomer), 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, *E*-isomer), 1.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, *E*-isomer), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, *Z*-isomer), 2.49 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H, *E*-isomer), 2.95 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, *Z*-isomer), 6.44 (bs, 1H, *Z*-isomer), 6.61 (bs, 1H, *E*-isomer), 7.17–7.39 (m, 6H *E*-isomer + 6H *Z*-isomer),

7.51–7.56 (m, 3H *E*-isomer + 3H *Z*-isomer) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.8 (CH<sub>3</sub>, *E*-isomer), 18.2 (CH<sub>3</sub>, *Z*-isomer), 21.2 (2 × CH<sub>3</sub>, *Z*-isomer), 21.8 (2 × CH<sub>3</sub>, *E*-isomer), 29.4 (CH, *Z*-isomer), 37.5 (CH, *E*-isomer), 88.9 (C, *E*-isomer), 89.0 (C, *Z*-isomer), 93.48 (C, *Z*-isomer), 93.54 (C, *E*-isomer), 121.6 (CH, *E*-isomer), 122.8 (2 × C, both isomers), 123.2 (CH, *Z*-isomer), 123.8 (2 × C, both isomers), 126.0 (CH, *E*-isomer), 126.1 (CH, *Z*-isomer), 128.0 (CH, *Z*-isomer), 127.9 (CH, *E*-isomer), 128.2 (CH, *E*-isomer), 128.6 (CH, *Z*-isomer), 128.5 (4 × CH, both isomers), 129.0 (CH, *Z*-isomer), 129.3 (CH, *E*-isomer), 131.57 (2 × CH, *E*-isomer), 131.64 (2 × CH, *Z*-isomer), 132.13 (CH, *E*-isomer), 132.6 (CH, *Z*-isomer), 141.0 (2 × C, both isomers), 145.5 (C, *Z*-isomer), 146.0 (C, *E*-isomer) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 260 (M<sup>+</sup>, 16), 215 (100), 202 (80), 115 (14).

**HRMS (EI)** for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>: 260.1565, found: 260.1569.



**1-((4-Chlorophenyl)ethynyl)-2-(2,3-dimethylbut-1-en-1-yl)benzene (13b)**

Colorless oil. Yield = 97% (method A); Obtained as a ~3.5:1 mixture of *E/Z* isomers. *R<sub>f</sub>* = 0.65 (hexane).

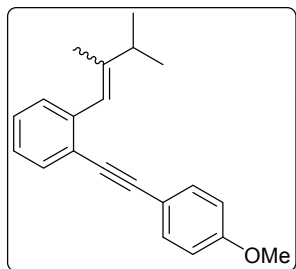
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, *Z*-isomer), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, *E*-isomer), 1.82 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, *E*-isomer), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, *Z*-isomer), 2.49 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, *E*-isomer), 2.95 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H, *Z*-isomer), 6.42 (bs, 1H, *Z*-isomer), 6.59 (bs, 1H, *E*-isomer), 7.17–7.55 (m, 8H *E*-isomer + 8H *Z*-isomer) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.6 (CH<sub>3</sub>, *E*-isomer), 18.0 (CH<sub>3</sub>, *Z*-isomer), 20.9 (2 × CH<sub>3</sub>, *Z*-isomer), 21.6 (2 × CH<sub>3</sub>, *E*-isomer), 29.2 (CH, *Z*-isomer), 37.3 (CH, *E*-isomer), 89.6

(C, *E*-isomer), 89.8 (C, *Z*-isomer), 92.08 (C, *Z*-isomer), 92.14 (C, *E*-isomer), 121.3 (CH, *E*-isomer), 122.07 (C, *E*-isomer), 122.10 (C, *Z*-isomer), 122.2 (C, *E*-isomer), 122.3 (C, *Z*-isomer), 122.9 (CH, *Z*-isomer), 125.8 (CH, *E*-isomer), 125.9 (CH, *Z*-isomer), 127.9 (CH, *E*-isomer), 128.0 (CH, *Z*-isomer), 128.57 (2 × CH, *Z*-isomer), 128.60 (2 × CH, *E*-isomer), 128.9 (CH, *Z*-isomer), 129.1 (CH, *E*-isomer), 131.9 (2 × CH, both isomers), 132.5 (2 × CH, *E*-isomer), 132.6 (2 × CH, *Z*-isomer), 134.0 (2 × C, both isomers), 140.8 (2 × C, both isomers), 145.4 (C, *Z*-isomer), 145.9 (C, *E*-isomer) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 296 ( $M^+$ ,  $^{37}\text{Cl}$ , 6), 294 ( $M^+$ ,  $^{35}\text{Cl}$ , 16), 252 (66), 215 (100), 156 (58).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}$  [ $M^+$ , Cl]: 294.1175, found: 294.1169.



**1-(2,3-Dimethylbut-1-en-1-yl)-2-((4-methoxyphenyl)ethynyl)benzene (13c)**

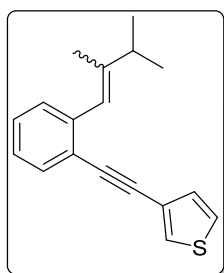
Colorless oil. Yield = 87% (method A); Obtained as a ~3.5:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.60 (hexane: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  9:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.06 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, *Z*-isomer), 1.20 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, *E*-isomer), 1.83 (s, 3H, *E*-isomer), 1.89 (s, 3H, *Z*-isomer), 2.50 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, *E*-isomer), 2.96 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, *Z*-isomer), 3.83 (bs, 3H *E*-isomer + 3H *Z*-isomer), 6.46 (s, 1H, *Z*-isomer), 6.63 (s, 1H, *E*-isomer), 6.88–6.92 (m, 2H *E*-isomer + 2H *Z*-isomer), 7.16–7.33 (m, 3H *E*-isomer + 3H *Z*-isomer), 7.46–7.49 (m, 2H *E*-isomer + 2H *Z*-isomer), 7.52–7.55 (m, 1H *E*-isomer + 1H *Z*-isomer) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.8 ( $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 18.2 ( $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 21.2 (2 ×  $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 21.8 (2 ×  $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 29.4 (CH, *Z*-isomer), 37.5 (CH, *E*-isomer), 55.4 (2 ×  $\text{CH}_3$ , both isomers), 87.5 (C, *E*-isomer), 87.7 (C, *Z*-isomer), 93.5 (C, *Z*-isomer), 93.6 (C, *E*-isomer), 114.10 (4xCH, both isomers), 115.91 (C, *E*-isomer), 115.94 (C, *Z*-isomer), 121.7 (CH, *E*-isomer), 123.1 (C, *E*-isomer), 123.2 (C, *Z*-isomer), 123.3 (CH, *Z*-isomer), 125.9 (CH, *E*-isomer), 126.1 (CH, *Z*-isomer), 127.5 (CH, *E*-isomer), 127.6 (CH, *Z*-isomer), 128.9 (CH, *Z*-isomer), 129.3 (CH, *E*-isomer), 131.9 (2 × CH, both isomers), 132.96 (2 × CH, *E*-isomer), 133.03 (2 × CH, *Z*-isomer), 140.7 (2 × C, both isomers), 145.3 (C, *Z*-isomer), 145.8 (C, *E*-isomer), 159.6 (2 × C, both isomers) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 290 ( $M^+$ , 52), 275 (100), 248 (98), 202 (94), 156 (58).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$ : 290.1671, found: 290.1671.



**1-(2,3-Dimethylbut-1-en-1-yl)-2-((3-thienyl)ethynyl)benzene (13d)**

Colorless oil. Yield = 91% (method A); Obtained as a ~3:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.70 (hexane).

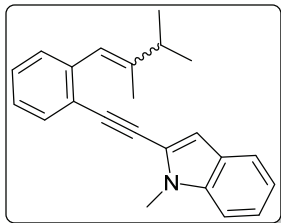
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.06 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, *Z*-isomer), 1.20 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, *E*-isomer), 1.83 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 3H, *E*-isomer), 1.88 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H, *Z*-isomer), 2.50 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, *E*-isomer), 2.97 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, *Z*-isomer), 6.44 (s, 1H, *Z*-isomer), 6.61 (s, 1H, *E*-isomer), 7.15–7.34 (m, 5H *E*-isomer + 5H *Z*-isomer), 7.47–7.61 (m, 2H *E*-isomer + 2H *Z*-isomer) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.8 ( $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 18.2 ( $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 21.2 (2 ×  $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 21.8 (2 ×  $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 29.4 (CH, *Z*-isomer), 37.5 (CH, *E*-isomer), 88.3 (C, *E*-isomer), 88.4 (C, *Z*-isomer), 88.5 (C, *Z*-isomer), 88.6 (C, *E*-isomer), 121.6 (CH, *E*-isomer), 122.76 (C, both isomers), 122.79 (C, both isomers), 123.2 (CH, *Z*-isomer), 125.39 (CH, *E*-isomer) ppm.

(CH, *Z*-isomer), 125.43 (CH, *E*-isomer), 126.0 (CH, *E*-isomer), 126.1 (CH, *Z*-isomer), 127.8 (CH, *E*-isomer), 127.9 (CH, *Z*-isomer), 128.2 (CH, *E*-isomer), 128.3 (CH, *Z*-isomer), 129.0 (CH, *Z*-isomer), 129.3 (CH, *E*-isomer), 129.9 (CH, *E*-isomer), 130.0 (CH, *Z*-isomer), 132.0 (CH, *E*-isomer), 132.1 (CH, *Z*-isomer), 140.82 (C, *Z*-isomer), 140.84 (C, *E*-isomer), 145.5 (C, *Z*-isomer), 146.0 (C, *E*-isomer) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 266 ( $M^+$ , 26), 251 (60), 221 (100), 156 (68).

**HRMS (EI)** for  $C_{21}H_{22}O$ : 290.1671, found: 290.1671.



**2-((2-(2,3-Dimethylbut-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)-1-methyl-1*H*-indole (13e)**

Colorless oil. Yield = 95% (method A); Obtained as a ~3:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f$  = 0.15 (hexane).

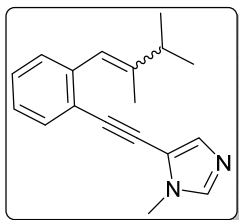
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.19 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, min), 1.33 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, maj), 1.97 (s, 3H, maj), 2.01 (s, 3H, min), 2.64 (sep,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, maj), 3.10 (sep,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, min), 3.96 (s, 3H, min), 3.97 (s, 3H, maj), 6.61 (s,

1H, min), 6.78 (s, 1H, maj), 6.99 (s, 2H, maj + min), 7.22–7.52 (m, 12H), 7.71–7.77 (m, 4H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 15.4 (CH<sub>3</sub>, maj), 18.1 (CH<sub>3</sub>, min), 21.1 (2 × CH<sub>3</sub>, min), 21.7 (2 × CH<sub>3</sub>, maj), 29.4 (CH, min), 30.5 (CH<sub>3</sub>, min), 30.7 (CH<sub>3</sub>, maj), 37.6 (CH, maj), 85.2 (C, maj), 85.3 (C, min), 94.8 (C, maj), 94.9 (C, min), 107.1 (CH, min), 107.2 (CH, maj), 109.4 (2 × CH, maj + min), 120.0 (2 × CH, maj + min), 121.0 (2 × CH, maj + min), 121.6 (2 × CH, maj + min), 122.3 (C, maj), 122.4 (C, min), 122.5 (2 × C, maj + min), 123.0 (CH, maj), 123.4 (CH, min), 126.0 (CH, maj), 126.2 (CH, min), 127.5 (2 × CH, maj + min), 128.1 (CH, maj), 128.2 (CH, min), 129.1 (CH, min), 129.4 (CH, maj), 131.7 (CH, min), 132.0 (CH, maj), 137.38 (C, maj), 137.44 (C, min), 140.6 (C, maj), 140.7 (C, min), 145.6 (C, min), 146.2 (C, maj) ppm. The signals corresponding to two quaternary carbons were not observed.

**LRMS (EI):** *m/z* (%) for the minor isomer: 313 ( $M^+$ , 83), 270 (100), 255 (81).

**LRMS (EI):** *m/z* (%) for the major isomer: 313 ( $M^+$ , 94), 270 (100), 255 (86).



**5-((2-(2,3-Dimethylbut-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)-1-methyl-1*H*-imidazole (13f)**

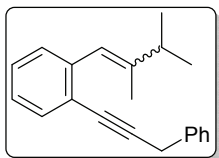
Oil. Yield = 90% (method A); Obtained as a ~3:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f$  = 0.3 (hexane:Et<sub>2</sub>O, 1:4).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.99 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H, min), 1.11 (d,  $J$  = 6.8 Hz, maj), 1.76 (s, 3H, maj), 1.79 (s, 3H, min), 2.43 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, maj), 2.85–2.92 (m, 1H, min), 3.67 (s, 3H, min), 3.69 (s, 3H, maj), 6.32 (s, 1H, min), 6.49 (s, 1H, maj),

7.09–7.33 (m, 7H, maj + min), 7.38–7.53 (m, 4H, maj + min), 7.60–7.70 (m, 1H, min) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 15.3 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (2 × CH<sub>3</sub>), 21.5 (2 × CH<sub>3</sub>), 29.3 (CH<sub>3</sub>), 30.3 (CH), 32.0 (CH), 37.5 (CH<sub>3</sub>), 80.96 (C, maj), 81.05 (C, min), 95.6 (C, maj), 95.8 (C, min), 121.3 (CH, maj), 123.1 (CH, min), 126.0 (CH, maj), 126.1 (CH, min), 128.1 (CH, maj), 128.4 (CH, min), 128.6 (CH, min), 129.0 (CH, min), 129.4 (CH, maj), 131.5 (2 × CH, min), 131.7 (CH, maj), 132.0 (C, min), 132.1 (C, min), 134.1 (CH, maj), 138.3 (CH, maj), 140.4 (C, maj), 145.6 (C, min), 146.2 (C, maj) ppm. The signals corresponding to two quaternary carbons were not observed.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 264 ( $M^+$ , 28), 249 (100), 211 (73), 153 (97).


**1-(2,3-Dimethylbut-1-en-1-yl)-2-(3-phenylprop-1-yn-1-yl)benzene (13g)**

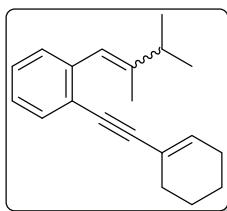
Colorless oil. Yield = 32% (method A); Obtained as a ~3:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f = 0.34$  (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.07$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, min), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, maj), 1.82 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H, maj), 1.88 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H, min), 2.49 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1H, maj), 2.97 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1H, min), 3.92 (s, 4H, maj + min), 6.45 (bs, 1H, min), 6.60 (bs, 1H, maj), 7.14–7.44 (m, 14H, maj + min), 7.44–7.55 (m, 4H, maj + min) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.5$  ( $\text{CH}_3$ , maj), 18.1 ( $\text{CH}_3$ , min), 21.2 ( $2 \times \text{CH}_3$ , min), 21.6 ( $2 \times \text{CH}_3$ , maj), 26.1 ( $\text{CH}_2$ , maj + min), 29.3 (CH, min), 37.5 (CH, maj), 82.0 (C, maj), 82.3 (C, min), 91.5 (C, min), 91.6 (C, maj), 121.9 (CH, maj), 123.28 (C, maj), 123.33 (C, min), 123.7 (CH, min), 125.9 (CH, maj), 126.0 (CH, min), 126.6 (CH, min), 126.7 (CH, maj), 127.4 (CH, maj), 127.5 (CH, min), 128.06 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.09 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 128.58 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.60 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 129.0 (CH, min), 129.2 (CH, maj), 132.1 (CH, min), 132.2 (CH, maj), 137.1 ( $2 \times \text{CH}$ , maj + min), 140.85 (C, maj), 140.92 (C, min), 145.1 (C, min), 145.6 (C, maj) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 274 ( $\text{M}^+$ , 11), 231 (98), 216 (100).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 274 ( $\text{M}^+$ , 12), 231 (96), 216 (100).

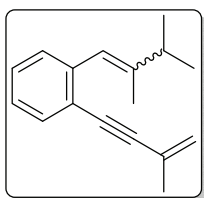

**1-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-(2,3-dimethylbut-1-en-1-yl)benzene (13h)**

Colorless oil. Yield = 72% (method A); Obtained as a ~3:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f = 0.28$  (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.03$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, min), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, maj), 1.56–1.75 (m, 8H, maj + min), 1.78 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H, maj), 1.83 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H, min), 2.08–2.31 (m, 8H, maj + min), 2.45 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1H, maj), 2.91 (sep,  $J = 6.8$  Hz, 1H, min), 6.16–6.22 (m, 2H, maj + min), 6.34 (bs, 1H, min), 6.51 (bs, 1H, maj), 7.07–7.29 (m, 6H, maj + min), 7.40–7.44 (m, 2H, maj + min) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.8$  ( $\text{CH}_3$ , maj), 18.1 ( $\text{CH}_3$ , min), 21.2 ( $2 \times \text{CH}_3$ , min), 21.7 ( $2 \times \text{CH}_3$ , maj;  $2 \times \text{CH}_2$ , maj + min), 22.6 ( $\text{CH}_2$ , maj + min), 25.9 ( $\text{CH}_2$ , maj + min), 29.3 (CH, min), 29.5 ( $\text{CH}_2$ , maj + min), 37.5 (CH, maj), 86.2 ( $2 \times \text{C}$ , maj + min), 95.1 (C, min), 95.6 (C, maj), 121.18 (C, maj), 121.22 (C, min), 121.8 (CH, maj), 123.36 ( $1 \times \text{C}$ , maj + min), 123.43 (CH, min), 125.8 (CH, maj), 126.0 (CH, min), 127.3 (CH, maj), 127.4 (CH, min), 128.8 (CH, min), 129.2 (CH, maj), 131.9 ( $2 \times \text{CH}$ , maj + min), 134.6 (CH, min), 134.7 (CH, maj), 140.61 (C, maj), 140.64 (C, min), 145.0 (C, min), 145.5 (C, maj) ppm.

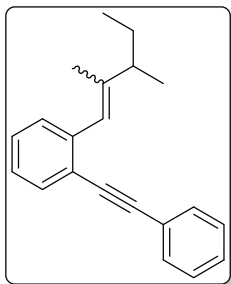
**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 264 ( $\text{M}^+$ , 23), 179 (95), 156 (100).


**1-(2,3-Dimethylbut-1-en-1-yl)-2-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)benzene (13i)**

Colorless oil. Yield = 63% (method A); Obtained as a ~3:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f = 0.46$  (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.08$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, min), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H, min), 1.84 (s, 3H, maj), 1.89 (s, 3H, min), 2.05 (s, 6H, maj + min), 2.40–2.61 (m, 1H, maj), 2.90–3.05 (m, 1H, min), 5.17–5.53 (m, 4H, maj + min), 6.41 (s, 1H, min), 6.58 (s, 1H, maj), 7.03–7.36 (m, 6H, maj + min), 7.45–7.70 (m, 2H, maj + min) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 21.7 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 23.7 ( $2 \times \text{CH}_3$ , maj + min), 29.3 ( $\text{CH}$ , min), 37.4 ( $\text{CH}$  maj), 87.9 ( $2 \times \text{C}$ , maj + min), 94.8 ( $2 \times \text{C}$ , maj + min), 121.57 ( $\text{CH}_2$ , min), 121.62 ( $\text{CH}_2$ , maj), 121.8 ( $\text{CH}$ , maj), 123.0 ( $\text{C}$ , maj), 123.4 ( $\text{CH}$ , min), 126.0 ( $\text{CH}$ , maj), 126.2 ( $\text{CH}$ , min), 127.37 ( $\text{C}$ , maj), 127.41 ( $\text{C}$ , min), 127.9 ( $\text{CH}$ , maj), 128.0 ( $\text{CH}$ , min), 129.0 ( $\text{CH}$ , min), 129.4 ( $\text{CH}$ , maj), 130.3 ( $\text{C}$ , min), 132.2 ( $\text{CH}$ , maj), 139.0 ( $\text{C}$ , min), 141.0 ( $\text{C}$ , maj), 145.3 ( $\text{C}$ , min), 145.9 ( $\text{C}$ , maj) ppm. The signal corresponding to an aromatic CH was not observed.



**1-(2,3-Dimethylpent-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (13j)**

Colorless oil. Yield = 98% (method A); Obtained as a ~3:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.45 (hexane).

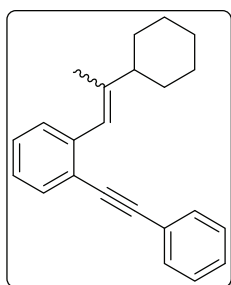
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.82 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, *Z*-isomer), 0.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, *E*-isomer), 1.09 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, *Z*-isomer), 1.19 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H, *E*-isomer), 1.31-1.68 (m, 2H *E*-isomer + 2H *Z*-isomer), 1.79 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H, *E*-isomer), 1.86 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H, *Z*-isomer), 2.29 (sext,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, *E*-isomer), 2.68 (sext,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, *Z*-isomer), 6.55 (bs, 1H, *Z*-isomer), 6.63 (bs, 1H, *E*-isomer), 7.18-7.43 (m, 6H *E*-isomer + 6H

*Z*-isomer), 7.51-7.61 (m, 3H *E*-isomer + 3H *Z*-isomer) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.3 ( $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 12.4 ( $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 14.6 ( $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 18.0 ( $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 19.4 ( $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 19.9 ( $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 27.8 ( $\text{CH}_2$ , *Z*-isomer), 28.0 ( $\text{CH}_2$ , *E*-isomer), 36.5 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 45.2 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 88.9 ( $\text{C}$ , *E*-isomer), 89.0 ( $\text{C}$ , *Z*-isomer), 93.5 ( $\text{C}$ , both isomers), 122.8 ( $\text{C}$ , *E*-isomer), 123.0 ( $\text{C}$ , *Z*-isomer), 123.5 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 123.8 ( $\text{C}$ , *E*-isomer), 123.9 ( $\text{C}$ , *Z*-isomer), 124.9 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 126.0 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 126.1 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 127.86 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 127.91 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 128.2 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ , *E*-isomer), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ , *Z*-isomer), 129.30 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 129.32 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 129.4 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 131.6 ( $2 \times \text{CH}$ , *E*-isomer), 132.0 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 132.2 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 132.6 ( $2 \times \text{CH}$ , *Z*-isomer), 140.9 ( $\text{C}$ , *E*-isomer), 141.2 ( $\text{C}$ , *Z*-isomer), 143.9 ( $\text{C}$ , *Z*-isomer), 144.1 ( $\text{C}$ , *E*-isomer) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 274 ( $\text{M}^+$ , 1), 245 (23), 218 (100), 156 (67).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}$ : 274.1722, found: 274.1720.



**1-(2-Cyclohexyl-2-methyleth-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (13k)**

Colorless oil. Yield = 94% (method A); Obtained as a ~2:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.50 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.12-1.97 (m, 10H *E*-isomer + 10H *Z*-isomer), 1.83 (s, 3H, *E*-isomer), 1.89 (s, 3H, *Z*-isomer), 2.02-2.16 (m, 1H, *E*-isomer), 2.53-2.56 (m, 1H, *Z*-isomer), 6.47 (bs, 1H, *Z*-isomer), 6.59 (bs, 1H, *E*-isomer), 7.16-7.41 (m, 6H *E*-isomer + 6H *Z*-isomer), 7.51-7.57 (m, 3H *E*-isomer + 3H *Z*-isomer) ppm.

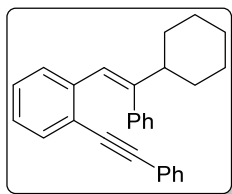
$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.7 ( $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 20.0 ( $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 26.3 ( $\text{CH}_2$ , *Z*-isomer), 26.4 ( $2 \times \text{CH}_2$ , *Z*-isomer), 26.6 ( $\text{CH}_2$ , *E*-isomer), 26.9 ( $2 \times \text{CH}_2$ , *E*-isomer), 31.4 ( $2 \times \text{CH}_2$ , *Z*-isomer), 32.3 ( $2 \times \text{CH}_2$ , *E*-isomer), 40.5 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 48.0 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 88.96 ( $\text{C}$ , *E*-isomer), 88.98 ( $\text{C}$ , *Z*-isomer), 93.5 ( $\text{C}$ , *E*-isomer), 93.6 ( $\text{C}$ , *Z*-isomer), 122.0 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 122.79 ( $\text{C}$ , *E*-isomer), 122.82 ( $\text{C}$ , *Z*-isomer), 123.5 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 123.8 ( $2 \times \text{C}$ , both isomers), 125.9 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 126.0 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 127.9 ( $\text{CH}$ , *E*-isomer), 128.0 ( $\text{CH}$ , *Z*-isomer), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.5 ( $4 \times \text{CH}$ , both isomers), 128.9



(CH, *Z*-isomer), 129.3 (CH, *E*-isomer), 131.58 (2 × CH, *E*-isomer), 131.62 (2 × CH, *Z*-isomer), 132.1 (CH, *E*-isomer), 132.2 (CH, *Z*-isomer), 140.9 (C, *Z*-isomer), 141.1 (C, *E*-isomer), 145.1 (C, *Z*-isomer), 145.5 (C, *E*-isomer) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 300 ( $M^+$ , 29), 218 (100), 202 (56).

**HRMS (EI)** for  $C_{23}H_{24}S$ : 300.1878, found: 300.1870.



**1-(2-Cyclohexyl-2-phenylvinyl)-2-(phenylethynyl)benzene (13l)**

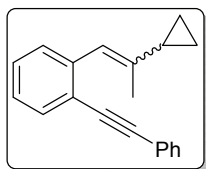
Colorless oil. Yield = 78% (method A).  $R_f$  = 0.30 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.84–0.94 (m, 1H), 1.13–1.43 (m, 4H), 1.68–1.74 (m, 1H), 1.81–1.85 (m, 2H), 1.93–1.97 (m, 2H), 2.38–2.44 (m, 4H), 6.65–6.68 (m, 1H), 6.85–6.92 (m, 2H), 6.99–7.05 (m, 1H), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.18–7.43 (m, 6H), 7.44–7.49 (m, 1H), 7.57–7.63 (m, 2H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 26.6 ( $CH_2$ ), 26.9 (2 ×  $CH_2$ ), 32.8 (2 ×  $CH_2$ ), 47.2 (CH), 88.9 (C), 94.2 (C), 122.9 (C), 123.3 (CH), 123.8 (C), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 129.2 (CH), 131.6 (2 × CH), 131.9 (CH), 140.2 (C), 141.7 (C), 150.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 362 ( $M^+$ , 37), 279 (100), 215 (33), 202 (21).

**HRMS (EI)** for  $C_{28}H_{26}$ : 362.2035, found: 362.2032.

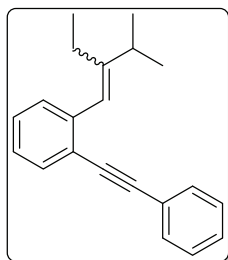


**1-(2-Cyclopropylprop-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (13m)**

Oil. Yield = 91% (method A); Obtained as a ~3:1 mixture of diastereoisomers.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.61–0.81 (m, 10H), 1.70 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.77 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 6.56–6.72 (m, 2H), 7.11–7.42 (m, 11H), 7.48–7.67 (m, 7H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 5.56 (2 ×  $CH_2$ ), 5.61 (2 ×  $CH_2$ ), 14.3 ( $CH_3$ ), 16.1 ( $CH_3$ ), 19.6 (CH), 19.9 (CH), 88.88 (C), 88.92 (C), 93.6 (C), 93.7 (C), 122.0 (CH), 122.66 (C), 122.70 (C), 123.77 (C), 123.81 (C), 124.5 (CH), 125.9 (2 × CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 131.60 (2 × CH), 131.65 (2 × CH), 132.17 (CH), 132.23 (CH), 140.0 (C), 140.5 (C), 140.6 (C), 141.1 (C) ppm.



**1-(2-Ethyl-3-methylbut-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (13n):**

Colorless oil. Yield = 95% (method A); Obtained as a ~3:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.50 (hexane).

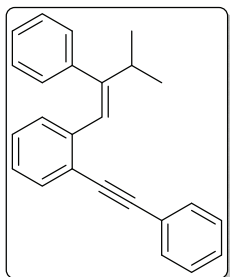
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.08 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, *E*-isomer), 1.23 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, *E*-isomer), 1.05–1.29 (m, 6H, *Z*-isomer), 2.28 (q,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, *E*-isomer), 2.19–2.33 (m, 2H, *Z*-isomer), 2.52 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, *E*-isomer), 3.02 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, *Z*-isomer), 6.48 (bs, 1H, *Z*-isomer), 6.60 (bs, 1H, *E*-isomer), 7.18–7.43 (m, 6H *E*-isomer + 6H *Z*-isomer), 7.51–7.61 (m, 3H *E*-isomer + 3H *Z*-isomer) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 13.7 ( $CH_3$ , *Z*-isomer), 13.8 ( $CH_3$ , *E*-isomer), 21.5 (2x $CH_3$ , *Z*-isomer), 22.7 ( $CH_3$ , *E*-isomer), 22.8 ( $CH_2$ , *Z*-isomer), 23.8 ( $CH_2$ , *E*-isomer), 29.7 (CH, *Z*-isomer), 33.5 (CH, *E*-isomer), 88.9 (C, *E*-isomer), 89.0 (C, *Z*-isomer), 93.5 (C, *Z*-isomer), 93.6 (C, *E*-isomer), 121.2 (CH, *E*-isomer), 121.4 (CH, *Z*-isomer), 122.8 (C, *E*-isomer), 122.9 (C, *Z*-isomer), 123.8 (2xC, both isomers), 126.0 (CH, *E*-isomer), 126.8 (CH,

Z-isomer), 128.0 (2 × CH, both isomers), 128.2 (CH, *E*-isomer), 128.3 (CH, *Z*-isomer), 128.5 (2 × CH, *E*-isomer), 128.6 (2 × CH, *Z*-isomer), 128.8 (CH, *E*-isomer), 129.1 (CH, *Z*-isomer), 131.6 (4 × CH, both isomers), 132.1 (CH, *E*-isomer), 132.6 (CH, *Z*-isomer), 141.2 (C, *E*-isomer), 141.4 (C, *Z*-isomer), 152.0 (2 × C, both isomers) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 362 ( $M^+$ , 37), 279 (100), 215 (33), 202 (21).

**HRMS (EI)** for  $C_{28}H_{26}$ : 362.2035, found: 362.2032.



**1-(3-Methyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (13n)**

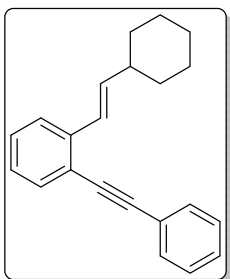
Colorless oil. Yield = 84% (method A).  $R_f$  = 0.50 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.31 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 2.92 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.12 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.22–7.26 (m, 2H), 7.29–7.51 (m, 6H), 7.58 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.67–7.72 (m, 2H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 22.2 (2 ×  $CH_3$ ), 37.0 (CH), 88.8 (C), 94.2 (C), 122.9 (CH+C), 123.7 (C), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (3 × CH), 128.5 (2 × CH), 129.1 (2 × CH), 129.2 (CH), 131.6 (2 × CH), 131.9 (CH), 140.0 (C), 141.4 (C), 150.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 274 ( $M^+$ , 1), 231 (38), 215 (100), 170 (53).

**HRMS (EI)** for  $C_{21}H_{22}$ : 274.1722, found: 274.1729.



**1-(2-Cyclohexyleth-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (13o)**

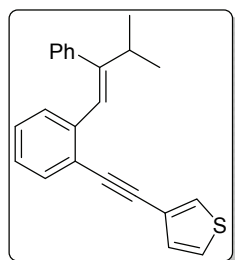
Colorless oil. Yield = 92% (method B).  $R_f$  = 0.7 (hexane/EtOAc 9;1).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.14–1.45 (m, 5H), 1.67–1.91 (m, 4H), 2.16–2.30 (m, 1H), 6.31 (dd,  $J$  = 16.0, 6.9 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 7.15–7.44 (m, 5H), 7.49–7.63 (m, 4H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 26.1 (2 ×  $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 33.0 (2 ×  $CH_2$ ), 41.5 (CH), 88.3 (C), 93.8 (C), 121.4 (C), 123.6 (C), 124.7 (CH), 125.4 (CH), 126.5 (C), 128.3 (CH), 128.5 (2 × CH), 131.6 (2 × CH), 132.6 (CH), 138.8 (CH), 139.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%) = 286 ( $M^+$ , 27), 243 (29), 204 (100).

**HRMS (EI)** for  $C_{22}H_{22}$ : 286.1722, found: 286.1720.



**3-((2-(3-Methyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)thiophene (13p)**

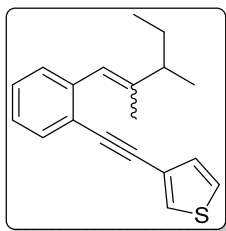
Colorless oil. Yield = 89% (method A).  $R_f$  = 0.5 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.24 (d,  $J$  = 6 Hz, 6H), 2.81–2.90 (m, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 6.91 (t,  $J$  = 7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.06 (t,  $J$  = 7.5, 1H), 7.15–7.19 (m, 2H), 7.27–7.36 (m, 4H), 7.49 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 7.57–7.59 (m, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 22.2 (2 ×  $CH_3$ ), 37.0 (CH), 88.2 (C), 89.2 (C), 122.7 (C), 122.8 (CH), 125.6 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.5 (CH), 128.30 (2 × CH), 128.33 (CH), 129.08 (2 × CH), 129.14 (CH), 129.9 (CH), 131.7 (CH), 139.9 (C), 141.3 (C), 150.6 (C) ppm. The signal corresponding to a quaternary carbon was not observed.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 328 ( $M^+$ , 6), 285 (100), 252 (48), 218 (72), 204 (51).

**HRMS (EI)** for  $C_{23}H_{20}S$ : 328.1286, found: 328.1285.



### 3-((2-(2,3-Dimethylpent-1-en-1-yl)phenyl)ethynyl)thiophene (13q)

Colorless oil. Yield = 88% (method A); Obtained as a 2.5:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f = 0.22$  (hexane).

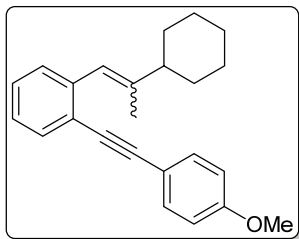
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, min), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, min), 1.11 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, min), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H, maj), 1.30–1.68 (m, 4H, maj + min), 1.79 (s, 3H, maj), 1.87 (s, 3H, min), 2.24–2.38 (m, 1H, maj), 2.63–2.75 (m,

1H, min), 6.55 (s, 1H, min), 6.63 (s, 1H, maj), 7.04–7.42 (m 10H, maj + min), 7.46–7.72 (m, 4H, maj + min) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.3$  ( $\text{CH}_3$ , min), 12.4 ( $\text{CH}_3$ , maj), 14.6 ( $\text{CH}_3$ , maj), 18.0 ( $\text{CH}_3$ , min), 19.3 ( $\text{CH}_3$ , min), 19.8 ( $\text{CH}_3$ , maj), 27.8 ( $\text{CH}_2$ , min), 28.0 ( $\text{CH}_2$ , maj), 36.4 ( $\text{CH}$ , min), 45.1 ( $\text{CH}$ , maj), 88.4 ( $2 \times \text{C}$ ), 88.5 (C), 88.6 (C), 122.76 (C), 122.81 (C), 122.9 (C), 123.5 (CH, maj), 124.8 (CH, min), 125.3 (CH, maj), 125.7 (CH, min), 125.9 (CH, maj), 126.0 (CH, min), 127.77 (CH, maj), 127.82 (CH, min), 128.2 (CH, maj), 129.3 (CH, min), 129.4 (CH, maj), 129.9 (CH, maj), 130.0 (CH, min), 130.2 (CH, min), 131.3 (C), 131.9 (CH, min), 132.1 (CH, maj), 140.8 (C, maj), 141.1 (C, min), 143.8 (C, min), 144.0 (C, maj) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 280 ( $\text{M}^+$ , 2), 224 (100), 209 (67), 156 (88).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 280 ( $\text{M}^+$ , 1), 224 (100), 209 (64), 156 (85).



### 1-(2-Cyclohexylprop-1-en-1-yl)-2-(4-methoxyphenylethynyl)benzene (13r)

Colorless oil. Yield = 67% (method A); Obtained as a 3:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f = 0.27$  (hexane:EtOAc, 20:1).

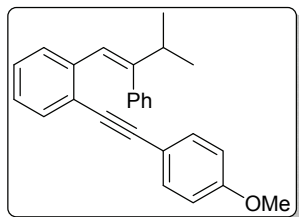
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.85$ –0.99 (m, 1H), 1.17–1.55 (m, 10H), 1.59–1.82 (m, 5H), 1.83–2.05 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.06–2.20 (m, 2H), 2.34–2.45 (m, 1H),

2.59–2.72 (m, 1H), 3.84 ( $2 \times 3\text{H}$ ), 6.52 (s, 1H, min), 6.64 (s, 1H, maj), 6.83–6.98 (m, 4H), 7.1–7.39 (m, 6H), 7.42–7.64 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.7$  ( $\text{CH}_3$ , maj), 19.9 ( $\text{CH}_3$ , min), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 40.4 (CH, min), 48.0 (CH, min), 55.3 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 87.6 ( $2 \times \text{C}$ ), 93.6 ( $2 \times \text{C}$ ), 105.6, 14.1, 115.9, 122.1, 123.1, 123.6, 125.8, 125.9, 127.5, 127.6, 128.8, 129.2, 131.87, 131.93, 132.9, 133.0, 140.6, 140.7, 144.8, 145.1, 159.6 ppm. Several signals were not observed probably due to overlapping.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 330 ( $\text{M}^+$ , 6), 248 (100), 215 (23), 202 (21).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 330 ( $\text{M}^+$ , 6), 248 (100), 215 (20), 202 (26).



### 1-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)-2-(3-methyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)benzene (13s)

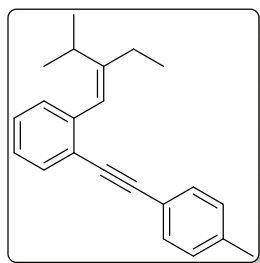
Colorless oil. Yield = 86% (method A).  $R_f = 0.22$  (hexane:EtOAc, 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.32$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 2.9 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.9 (s, 3H), 6.74–6.83 (m, 1H), 6.88–7.17 (m, 5H), 7.18–7.45 (m, 5H), 7.51–7.59 (m, 1H), 7.59–7.74 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.2$  ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 37.0 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 87.4 (C), 94.2 (C), 114.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 115.8 (C), 123.0 (CH), 123.3 (C), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.2

(CH), 128.3 (2 × CH), 129.06 (2 × CH), 129.10 (CH), 131.6 (CH), 133.0 (2 × CH), 139.7 (C), 141.4 (C), 150.4 (C), 159.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 352 ( $M^+$ , 11), 309 (79), 229 (48), 218 (100), 204 (76).

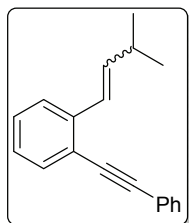


**1-(2,3-Dimethylbut-1-en-1-yl)-2-(*p*-tolylethynyl)benzene (13t)**

Colorless oil. Yield = 71% (method A); Impurified with 1,4-di-*p*-tolylbuta-1,3-diyne.  $R_f$  = 0.22 (hexane).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.99–1.15 (m, 3H), 1.24 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6H), 2.24–2.33 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.53 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.14–7.33 (m, 4H), 7.39–7.49 (m, 3H), 7.52–7.61 (m, 1H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 (2 ×  $\text{CH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 (CH), 88.2 (C), 93.8 (C), 120.8 (C), 121.3 (CH), 123.0 (C), 126.0 (CH), 127.8 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (CH), 131.4 (CH), 132.5 (CH), 139.6 (C), 141.1 (C), 151.8 (C) ppm. Some aromatic signals were overlapped.



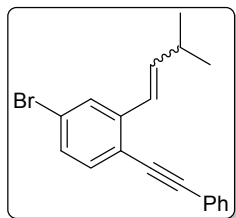
**1-(3-Methylbut-1-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (13u)**

Colorless oil. Yield = 83% (method B); Obtained as a ~1.5:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.20 (hexane).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.10 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, *Z*-isomer), 1.19 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H, *E*-isomer), 2.50–2.68 (m, 1H, *E*-isomer), 2.79–2.95 (m, 1H, *Z*-isomer), 5.65 (dd,  $J$  = 11.6, 10.4 Hz, 1H, *Z*-isomer), 6.37 (dd,  $J$  = 16.0 Hz,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, *E*-isomer), 6.69 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, *Z*-isomer), 7.01 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H, *E*-isomer) 7.18–7.65

(m, 9H *E*-isomer + 9H *Z*-isomer) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.5 (2 ×  $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 23.3 (2 ×  $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 27.5 (CH, *Z*-isomer), 31.9 (CH, *E*-isomer), 88.3 (C, *E*-isomer), 88.5 (C, *Z*-isomer), 93.8 (C, *Z*-isomer), 93.9 (C, *E*-isomer), 121.4 (C, *E*-isomer), 122.8 (C, *Z*-isomer), 123.7 (C, both isomers), 124.7 (2 × CH, both isomers), 125.1 (CH, *E*-isomer), 125.3 (CH, *Z*-isomer), 126.6 (2 × CH, both isomers), 128.0 (CH, *Z*-isomer), 128.3 (CH, *E*-isomer), 128.4 (CH, *E*-isomer), 128.50 (2xCH, *E*-isomer), 128.52 (2 × CH, *Z*-isomer), 128.8 (CH, *Z*-isomer), 131.6 (2 × CH, *E*-isomer), 131.7 (2 × CH, *Z*-isomer), 132.3 (CH, *Z*-isomer), 132.5 (CH, *E*-isomer), 139.5 (C, *E*-isomer), 139.98 (CH, *E*-isomer), 140.02 (C, *Z*-isomer), 141.2 (CH, *Z*-isomer) ppm.



**4-Bromo-2-(3-methylbut-1-en-1-yl)-1-(phenylethynyl)benzene (13v)**

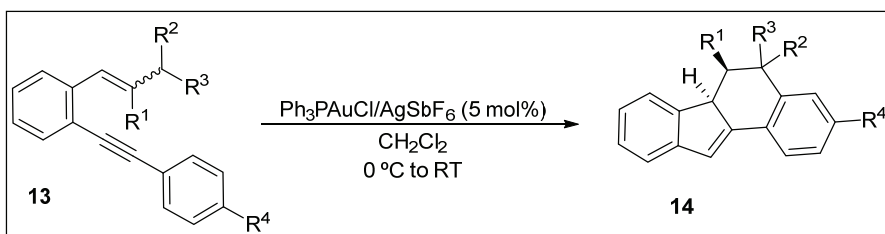
Colorless oil. Yield = 44% (method B); Obtained as a ~2:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.6 (hexane:EtOAc, 9:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.05 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, *Z*-isomer), 1.14 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H, *E*-isomer), 2.47–2.61 (m, 1H, *E*-isomer), 2.70–2.84 (m, 1H, *Z*-isomer), 5.63 (dd,  $J$  = 11.6, 10.4 Hz, 1H, *Z*-isomer), 6.32 (dd,  $J$  = 16.0, 6.7 Hz, 1H, *E*-isomer), 6.53 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, *Z*-isomer), 6.85 (dd,  $J$  = 16.0, 1.3 Hz, 1H, *E*-isomer) 7.25–7.69 (m, 8H, *E*-isomer + 8H *Z*-isomer) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.4 (2 ×  $\text{CH}_3$ , *E*-isomer), 23.2 (2 ×  $\text{CH}_3$ , *Z*-isomer), 27.5 (CH, *Z*-isomer), 31.9 (CH, *E*-isomer), 87.3 (C, *E*-isomer), 87.6 (C, *Z*-isomer), 94.8 (C, *Z*-isomer), 94.9 (C, *E*-isomer), 120.4 (C, both isomers), 121.8 (C, *Z*-isomer), 122.0 (C, *Z*-

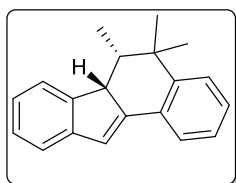
isomer), 122.8 (C, *E*-isomer), 123.3 (C, *E*-isomer), 124.06 (CH, *E*-isomer), 124.11 (CH, *Z*-isomer), 127.8 (CH, *E*-isomer), 128.5 (CH, *Z*-isomer), 128.6 (6 × CH, both isomers), 129.6 (CH, *E*-isomer), 129.7 (CH, *Z*-isomer), 131.6 (2 × CH, *E*-isomer), 131.7 (2 × CH, *Z*-isomer), 133.5 (CH, *Z*-isomer), 133.8 (CH, *E*-isomer), 141.3 (C, *E*-isomer), 141.4 (CH, *E*-isomer), 141.7 (C, *Z*-isomer), 142.3 (CH, *Z*-isomer) ppm.

### 1.2.2. SYNTHESIS OF 6,6a-DIHYDRO-5H-BENZO[*a*]FLUORENES **14**



**General procedure:** A solution of  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  (0.025 mmol, 12.3 mg) and  $\text{AgSbF}_6$  (0.025 mmol, 8.5 mg) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was stirred at room temperature for 5 min and, then cooled to 0 °C. A solution of the corresponding *o*-alkynylstyrene derivative **13** (0.5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added at 0 °C or RT and then the reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the *o*-alkynylstyrene derivative was observed by GC-MS. The mixture was filtered through a short pad of silica gel, using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc as eluent, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents.

Spectroscopic and characterization data for compounds **14** are shown below:



#### 5,5,6-Trimethyl-6,6a-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (**14a**)

Colorless oil. Yield = 75%; Obtained as a ~7:1 mixture of diastereoisomers; NMR data of the major diastereoisomer data provided.  $R_f$  = 0.50 (hexane).

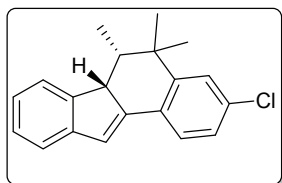
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.34 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.44 (qd,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J$  = 4.7 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H),

7.17–7.33 (m, 4H), 7.40–7.46 (m, 3H), 7.72–7.77 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 33.0 ( $\text{CH}_3$ ), 39.3 (C), 43.8 (CH), 50.0 (CH), 121.1 (CH), 122.6 (CH), 123.5 (CH), 124.4 (CH), 124.5 (CH), 126.1 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 128.4 (CH), 130.9 (C), 144.1 (C), 146.1 (C), 146.7 (C), 147.0 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 260 ( $\text{M}^+$ , 77), 245 (100), 215 (64).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}$ : 260.1565, found: 260.1571.



#### 3-Chloro-5,5,6-trimethyl-6,6a-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (**14b**)

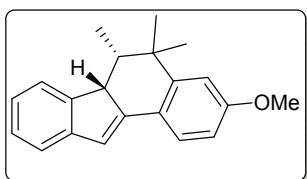
Colorless oil. Yield = 81%; Obtained as a ~5:1 mixture of diastereoisomers; NMR data of the major diastereoisomer are provided.  $R_f$  = 0.50 (hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.43 (qd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.16–7.33 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.39–7.45 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.6 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 39.6 (C), 43.6 (CH), 49.9 (CH), 121.3 (CH), 122.7 (CH), 124.1 (CH), 124.7 (CH), 125.8 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 129.5 (C), 133.7 (C), 145.4 (C), 145.8 (C), 146.0 (C), 146.8 (C) ppm.

**LRMS (EI)**: *m/z* (%): 296 (M<sup>+</sup>, <sup>37</sup>Cl, 31), 294 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 100), 244 (87), 229 (75).

**HRMS (EI)** for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl: 294.1175, found: 294.1171.



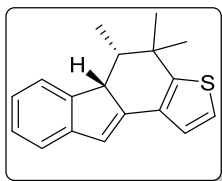
**3-Methoxy-5,5,6-trimethyl-6,6a-dihydro-5H-benzo[a]fluorene (14c)**

Colorless oil. Yield = 79%; Obtained as a ~6:1 mixture of diastereoisomers; NMR data of the major diastereoisomer are provided. *R<sub>f</sub>* = 0.27 (hexane:EtOAc, 50:1).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.32 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.36–2.44 (m, 1H), 3.85 (s, 3H),

3.99–4.02 (m, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.91–6.95 (m, 2H), 7.11–7.42 (m, 4H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.7 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH<sub>3</sub>), 39.5 (C), 43.7 (CH), 50.0 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 111.6 (CH), 112.8 (CH), 120.7 (CH), 121.5 (CH), 124.0 (CH), 124.2 (C), 125.8 (CH), 126.8 (CH), 146.0 (C), 146.4 (C), 146.5 (C), 146.6 (C), 159.8 (C) ppm.



**4,4,5-Trimethyl-5,5a-dihydro-4H-fluoreno[2,1-*b*]thiophene (14d)**

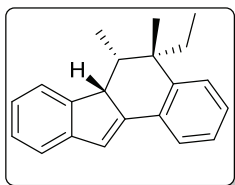
Colorless oil. Yield = 75%; Obtained as a ~7:1 mixture of diastereoisomers; NMR data of the major diastereoisomer are provided; *R<sub>f</sub>* = 0.40 (hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.49 (qd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 4.5, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.13–7.29 (m, 4H), 7.33–7.41 (m, 2H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.9 (CH<sub>3</sub>), 29.5 (CH<sub>3</sub>), 32.3 (CH<sub>3</sub>), 39.6 (C), 44.6 (CH), 50.9 (CH), 121.0 (CH), 121.1 (CH), 122.6 (CH), 123.2 (CH), 123.6 (CH), 124.4 (CH), 124.2 (CH), 126.8 (CH), 131.2 (C), 143.1 (C), 145.5 (C), 146.5 (C), 149.4 (C) ppm.

**LRMS (EI)**: *m/z* (%): 266 (M<sup>+</sup>, 60), 251 (100), 236 (67), 117 (12).

**HRMS (EI)** for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>S: 266.1129, found: 266.1125.



**5-Ethyl-5,6-dimethyl-6,6a-dihydro-5H-benzo[a]fluorene (14j)**

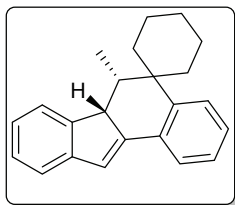
Colorless oil. Yield = 68%; Obtained as a ~6:3:2:1 mixture of diastereoisomers; NMR data of the major diastereoisomer are provided. *R<sub>f</sub>* = 0.40 (hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.68–1.81 (m, 1H), 2.07–2.18 (m, 1H), 2.55–2.65 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H),

7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.13–7.46 (m, 7H), 7.72–7.76 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.0 ( $\text{CH}_3$ ), 9.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.6 ( $\text{CH}$ ), 41.4 (C), 49.6 ( $\text{CH}$ ), 121.1 ( $\text{CH}$ ), 122.6 ( $\text{CH}$ ), 123.4 ( $\text{CH}$ ), 124.4 ( $\text{CH}$ ), 124.6 ( $\text{CH}$ ), 125.9 ( $\text{CH}$ ), 126.7 ( $\text{CH}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 131.0 (C), 144.8 (C), 146.1 (C), 146.9 (C), 147.2 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 274 ( $\text{M}^+$ , 60), 245 (100), 215 (66).



**6-Methyl-6,6a-dihydrospiro[benzo[*a*]fluorene-5,1'-cyclohexane] (14k)**

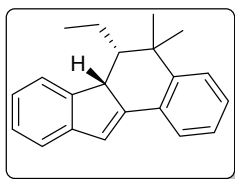
Colorless oil. Yield = 75%;  $R_f$  = 0.40 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.26 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.33–1.94 (m, 8H), 2.07 (td,  $J$  = 13.0 Hz,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 2.25 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 3.06–3.17 (m, 1H), 3.91 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.16–7.32 (m, 4H), 7.38–7.52 (m, 3H), 7.73 (dd,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 ( $\text{CH}_2$ ), 42.4 (C), 48.9 ( $\text{CH}$ ), 121.1 ( $\text{CH}$ ), 122.6 ( $\text{CH}$ ), 123.2 ( $\text{CH}$ ), 124.37 ( $\text{CH}$ ), 124.43 ( $\text{CH}$ ), 125.9 ( $\text{CH}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 128.4 ( $\text{CH}$ ), 131.5 (C), 144.6 (C), 146.2 (C), 146.9 (C), 147.2 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 300 ( $\text{M}^+$ , 100), 271 (18), 229 (86).

HRMS (EI) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}$ : 300.1878, found: 300.1881.



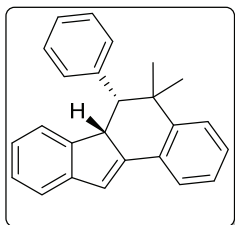
**6-Ethyl-5,5-dimethyl-6,6a-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (14n)**

Colorless oil. Yield = 71%; Obtained as a ~5:1 mixture of diastereoisomers; NMR data of the major diastereoisomer are provided.  $R_f$  = 0.40 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.23–0.32 (m, 1H), 0.65 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 0.87–0.98 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.11–2.17 (m, 1H), 4.03 (dd,  $J$  = 4.3 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.16–7.29 (m, 4H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.71–7.75 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 33.5 ( $\text{CH}_3$ ), 40.3 (C), 50.1 ( $\text{CH}$ ), 51.5 ( $\text{CH}$ ), 121.2 ( $\text{CH}$ ), 123.0 ( $\text{CH}$ ), 123.6 ( $\text{CH}$ ), 124.3 ( $\text{CH}$ ), 124.4 ( $\text{CH}$ ), 126.1 ( $\text{CH}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 126.9 ( $\text{CH}$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 131.1 (C), 144.5 (C), 146.2 (C), 147.1 (C), 147.2 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 274 ( $\text{M}^+$ , 66), 245 (100), 230 (70), 215 (77).



**5,5-Dimethyl-6-phenyl-6,6a-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (14n)**

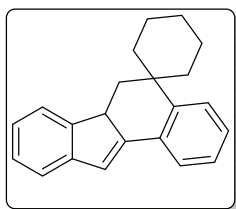
Colorless oil. Yield = 71%.  $R_f$  = 0.50 (hexane:DCM, 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.23 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 3.58 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J$  = 6.0 Hz,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (bs, 5H), 7.06 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.01–7.10 (m, 2H), 7.16–7.20 (m, 1H), 7.25–7.32 (m, 2H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.79–7.83 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.3 ( $\text{CH}_3$ ), 36.1 ( $\text{CH}_3$ ), 39.3 (C), 49.5 ( $\text{CH}$ ), 57.0 ( $\text{CH}$ ), 121.0 ( $\text{CH}$ ), 123.3 ( $\text{CH}$ ), 124.2 ( $\text{CH}$ ), 124.4 ( $\text{CH}$ ), 124.7 ( $\text{CH}$ ), 126.1 ( $\text{CH}$ ), 126.3 ( $\text{CH}$ ), 126.5 ( $\text{CH}$ ), 126.9 ( $\text{CH}$ ), 127.2 (4  $\times$  CH), 128.5 ( $\text{CH}$ ), 131.9 (C), 139.1 (C), 144.9 (C), 145.3 (C), 145.7 (C), 146.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 322 ( $M^+$ , 100), 307 (75), 202 (41), 215 (49).

**HRMS (EI)** for  $C_{25}H_{22}$ : 322.1722, found: 322.1718.



**6,6a-Dihydrospiro[benzo[a]fluorene-5,1'-cyclohexane] (14o)**

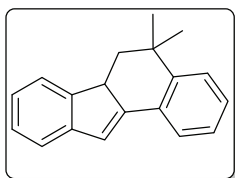
Yellow oil. Yield = 67%.  $R_f$  = 0.21 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.00–1.12 (m, 1H), 1.31–1.89 (m, 9H), 2.06–2.15 (m, 2H), 3.06 (dd,  $J$  = 13.1 Hz,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J$  = 14.2 Hz,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.15–7.33 (m, 4H), 7.37–7.54 (m, 3H), 7.65–7.70 (m, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.7 ( $CH_2$ ), 22.6 ( $CH_2$ ), 26.3 ( $CH_2$ ), 34.5 ( $CH_2$ ), 36.5 ( $CH_2$ ), 38.9 (C), 39.9 ( $CH_2$ ), 44.6 (CH), 121.2 (CH), 121.8 (CH), 122.8 (CH), 124.4 (CH), 124.8 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 131.9 (C), 145.6 (C), 146.2 (C), 147.7 (C), 149.8 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 286 ( $M^+$ , 100), 229 (64), 215 (48).

**HRMS (EI)** for  $C_{22}H_{22}$ : 286.1722, found: 286.1728.



**5,5-Dimethyl-6,6a-dihydro-5H-benzo[a]fluorene (14u)**

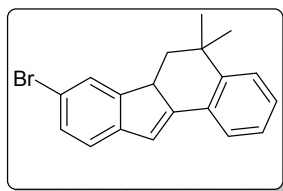
Colorless oil. Yield = 72%.  $R_f$  = 0.20 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.45 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.42–1.56 (m, 1H), 2.37 (dd,  $J$  = 12.7 Hz,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J$  = 13.5 Hz,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 7.00 (bs, 1H), 7.20–7.37 (m, 4H), 7.38–7.53 (m, 3H), 7.69–7.76 (m, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 31.2 ( $CH_3$ ), 31.8 ( $CH_3$ ), 35.7 (C), 43.1 ( $CH_2$ ), 45.4 (CH), 121.2 (CH), 122.3 (CH), 122.8 (CH), 124.5 (CH), 124.8 (CH), 126.1 (CH), 126.92 (CH), 126.97 (CH), 128.2 (CH), 131.3 (C), 145.4 (C), 145.5 (C), 147.5 (C), 149.5 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 246 ( $M^+$ , 94), 231 (100), 216 (60), 215 (66).

**HRMS (EI)** for  $C_{19}H_{18}$ : 246.1409, found: 246.1410.



**9-Bromo-5,5-dimethyl-6,6a-dihydro-5H-benzo[a]fluorene (14v)**

Colorless oil. Yield = 76%.  $R_f$  = 0.16 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.43 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.40–1.52 (m, 1H), 2.31 (dd,  $J$  = 12.7 Hz,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J$  = 14.4 Hz,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 6.90 (bs, 1H), 7.18–7.34 (m, 3H), 7.37–7.45 (m, 2H), 7.58–7.61 (m, 1H),

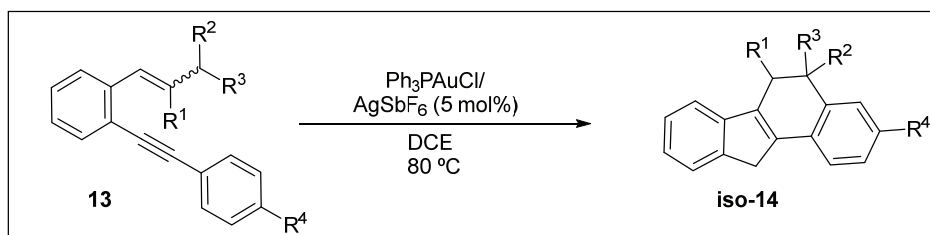
7.64–7.69 (m, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 31.1 ( $CH_3$ ), 31.8 ( $CH_3$ ), 35.7 (C), 42.8 ( $CH_2$ ), 45.5 (CH), 118.5 (C), 121.5 (CH), 122.3 (CH), 124.8 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 127.0 (CH), 128.5 (CH), 130.0 (CH), 130.8 (C), 144.4 (C), 145.4 (C), 149.5 (C), 150.0 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 326 [ $(M+2)^+$ , 81], 324 ( $M^+$ , 84), 230 (100), 215 (82).

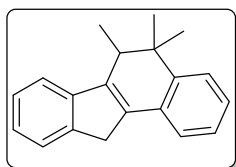
**HRMS (EI)** for  $C_{19}H_{17}Br$ : 324.0514, found: 324.0503.



1.2.3. SYNTHESIS OF 6,11-DIHYDRO-5H-BENZO[*a*]FLUORENES ISO-14

**General Procedure:** A solution of  $\text{Ph}_3\text{PAuCl}$  (0.025 mmol, 12.3 mg) and  $\text{AgSbF}_6$  (0.025 mmol, 8.5 mg) in dry DCE (1 mL) was stirred at RT for 5 min. A solution of the corresponding *o*-alkynylstyrene derivative **13** (0.5 mmol) in dry DCE (1 mL) was added and the reaction mixture heated to 80 °C and stirred at this temperature until complete disappearance of the *o*-alkynylstyrene derivative was observed by GC-MS. The mixture was cooled and filtered through a short pad of silica gel, using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc as eluent, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using hexane or mixtures of hexane and EtOAc as eluents.

Spectroscopic and characterization data of compounds **iso-14** are shown below:

**5,5,6-Trimethyl-6,11-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (iso-14a)**

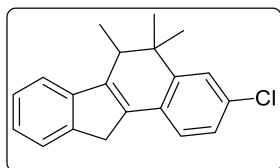
Pale yellow solid. Yield = 79%.  $R_f$  = 0.26 (hexane). M.P. = 94-96 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.07 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.78 (qd,  $J$  = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J$  = 22.0, 1.0 Hz, 1H), 3.87 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 1H), 7.25–7.48 (m, 7H), 7.57–7.61 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.2 ( $\text{CH}_3$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 (C), 39.4 (CH), 118.6 (CH), 123.3 (CH), 124.1 (CH), 124.9 (CH), 125.3 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 127.5 (CH), 131.9 (C), 136.1 (C), 143.3 (C), 143.9 (C), 144.0 (C), 145.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 260 ( $\text{M}^+$ , 100), 245 (92), 230 (51), 215 (49).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}$ : 260.1565, found: 206.1556.

**3-Chloro-5,5,6-trimethyl-6,11-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (iso-14b)**

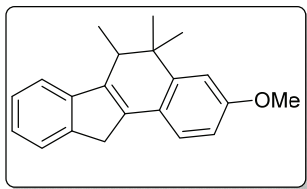
Pale yellow solid. Yield = 81%.  $R_f$  = 0.21 (hexane). M.P. = 105-107 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.02 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.75 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.61 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 1H), 3.79 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 1H), 7.22–7.31 (m, 3H), 7.35–7.44 (m, 3H), 7.56 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 30.9 ( $\text{CH}_3$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 (C), 39.3 (CH), 118.7 (CH), 124.1 (CH), 124.4 (CH), 125.2 (CH), 125.8 (CH), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 130.5 (C), 130.7 (C), 135.1 (C), 143.7 (C), 144.4 (C), 144.7 (C), 145.3 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 294 ( $\text{M}^+$ , 100), 279 (41), 244 (53), 229 (50).

**HRMS (EI)** for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>Cl: 294.1175, found: 294.1168.



**3-Methoxy-5,5,6-trimethyl-6,11-dihydro-5H-benzo[a]fluorene (iso-14c)**

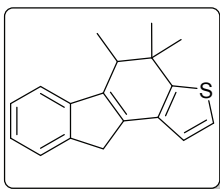
Orange solid. Yield = 86%.  $R_f$  = 0.27 (hexane:EtOAc, 50:1). M.P. = 104-106 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.03 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.73 (qd,  $J$  = 7.0,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J$  = 21.9,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 3.80 (d,  $J$  = 21.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.80 (dd,  $J$  = 8.3,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.36–7.39 (m, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.4 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>3</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (C), 39.3 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 109.9 (CH), 112.8 (CH), 118.2 (CH), 124.0 (CH), 124.3 (CH), 124.4 (CH), 125.4 (C), 126.5 (CH), 136.0 (C), 141.6 (C), 143.6 (C), 145.3 (C), 145.5 (C), 159.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 322 (M<sup>+</sup>, 100), 307 (75), 202 (41), 215 (49).

**HRMS (EI)** for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O: 290.1671, found: 290.1667.



**4,4,5-Trimethyl-5,10-dihydro-4H-fluoreno[2,1-*b*]thiophene (iso-14d)**

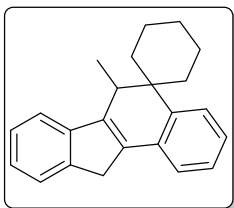
White solid. Yield = 80%.  $R_f$  = 0.42 (hexane:EtOAc, 50:1). M.P. = 94-96 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.08 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.82 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 3.61 (d,  $J$  = 22.3 Hz, 1H), 3.73 (d,  $J$  = 22.2 Hz, 1H), 7.09–7.13 (m, 1H), 7.17–7.20 (m, 1H), 7.17–7.29 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 2H), 7.52–7.57 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.9 (CH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>3</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (C), 39.8 (CH), 118.3 (CH), 122.5 (CH), 123.7 (CH), 124.1 (CH), 124.2 (CH), 126.6 (CH), 132.5 (C), 133.4 (C), 140.9 (C), 143.4 (C), 145.0 (C), 146.6 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 266 (M<sup>+</sup>, 69), 251 (100), 236 (53), 221 (29).

**HRMS (EI)** for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>S: 266.1129, found: 266.1128.



**6-Methyl-6,11-dihydrospiro[benzo[a]fluorene-5,1'-cyclohexane] (iso-14k)**

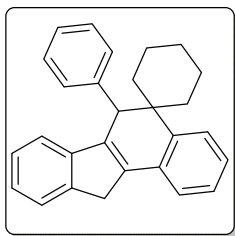
White solid. Yield = 84%.  $R_f$  = 0.20 (hexane). M.P. = 127-129 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.96 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.08–1.31 (m, 1H), 1.33–1.42 (m, 2H), 1.54–1.92 (m, 4H), 1.97–2.14 (m, 3H), 3.43 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.61 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 1H), 3.82 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 1H), 7.19–7.41 (m, 5H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.7 (CH<sub>3</sub>), 21.89 (CH<sub>2</sub>), 21.94 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (C), 118.4 (CH), 123.4 (CH), 124.1 (CH), 124.8 (CH), 125.0 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 132.4 (C), 136.6 (C), 143.5 (C), 143.96 (C), 143.98 (C), 145.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 300 (M<sup>+</sup>, 100), 243 (32), 229 (63).

**HRMS (EI)** for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>: 300.1878, found: 300.1869.



**6-Phenyl-6,11-dihydrospiro[benzo[*a*]fluorene-5,1'-cyclohexane] (iso-14l)**

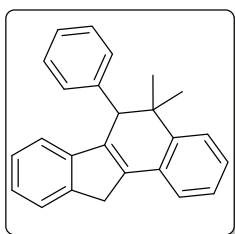
Colorless oil. Yield = 80%.  $R_f$  = 0.29 (hexane:EtOAc, 50:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.75–2.22 (m, 10H), 3.67 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 1H), 3.86 (d,  $J$  = 22.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 6.95–7.56 (m, 13H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 42.6 (C), 43.6 (CH), 119.1 (CH), 123.8 (CH), 124.1 (CH), 124.9 (CH), 125.0 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 133.1 (C), 137.2 (C), 140.3 (C), 142.0 (C), 143.8 (C), 144.7 (C), 145.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 362 ( $\text{M}^+$ , 100), 202 (46).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}$ : 362.2035, found: 362.2037.



**5,5-Dimethyl-6-phenyl-6,11-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (iso-14n)**

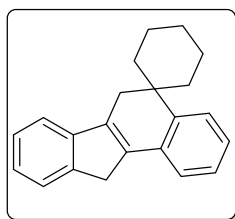
Yellow solid. Yield = 71%.  $R_f$  = 0.48 (hexane:DCM, 9:1). M.P. = 70–72 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.28 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.74 (d,  $J$  = 21.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.95 (d,  $J$  = 21.5 Hz, 1H), 7.09–7.34 (m, 11H), 7.46–7.53 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_3$ ), 36.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 (C), 52.2 (CH), 119.2 (CH), 123.6 (CH), 123.9 (CH), 125.0 (CH), 125.2 (CH), 126.6 (2 $\times$ CH), 126.8 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 132.4 (C), 137.3 (C), 140.4 (C), 141.7 (C), 143.56 (C), 143.64 (C), 145.1 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 322 ( $\text{M}^+$ , 100), 307 (57), 215 (41).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}$ : 322.1722, found: 322.1717.



**6,11-Dihydrospiro[benzo[*a*]fluorene-5,1'-cyclohexane] (iso-14o)**

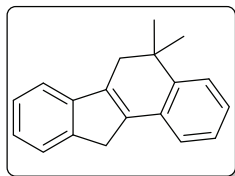
White solid. Yield = 78%.  $R_f$  = 0.35 (hexane:EtOAc, 50:1). M.P. = 165–167 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.27–1.48 (m, 1H), 1.61–1.98 (m, 9H), 2.92 (bs, 2H), 3.75 (bs, 2H), 7.21–7.63 (m, 8H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.9 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.7 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 36.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.1 (C), 118.7 (CH), 123.6 (CH), 123.99 (CH), 124.04 (CH), 124.9 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 132.7 (C), 137.4 (C), 138.3 (C), 143.7 (C), 145.1 (C), 145.8 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 286 ( $\text{M}^+$ , 100), 229 (53), 215 (44).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}$ : 286.1722, found: 286.1723.



**5,5-Dimethyl-6,11-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (iso-14u)**

White solid. Yield = 72%.  $R_f$  = 0.20 (hexane). M.P. = 85–87 °C.

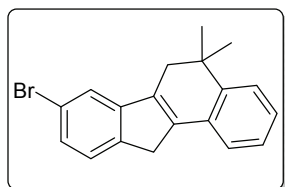
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.43 (s, 6H), 2.71–2.74 (m, 2H), 3.73–3.77 (m, 2H), 7.24–7.32 (m, 3H), 7.33–7.48 (m, 4H), 7.53–7.59 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 29.4 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 35.1 (C), 36.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 118.8 (CH), 123.5 (CH), 124.0 (CH), 124.4 (CH), 125.0 (CH), 126.5

(CH), 126.6 (CH), 127.4 (CH), 132.3 (C), 137.9 (C), 138.1 (C), 143.6 (C), 144.4 (C), 145.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 246 ( $M^+$ , 81), 231 (100), 216 (49), 215 (61).

**HRMS (EI)** for  $C_{19}H_{18}$ : 246.1409, found: 246.1404.



**8-Bromo-5,5-dimethyl-6,11-dihydro-5H-benzo[a]fluorene (iso-14v)**

White solid. Yield = 83%.  $R_f$  = 0.30 (hexane:EtOAc, 50:1).

M.P. = 88-90 °C.

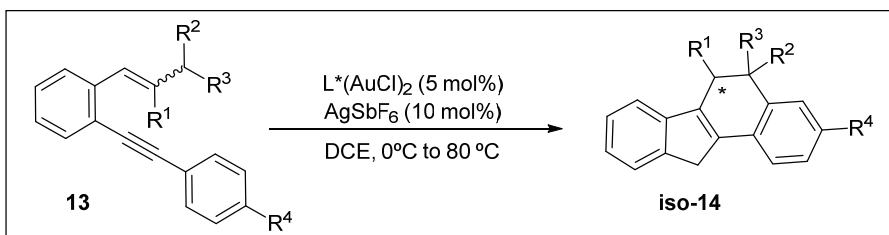
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.36 (s, 6H), 2.61–2.64 (m, 2H), 3.63–3.67 (m, 2H), 7.21–7.38 (m, 4H), 7.39–7.45 (m, 1H), 7.46–7.50 (m, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 29.4 ( $2 \times CH_3$ ), 35.1 (C), 35.8 ( $CH_2$ ), 36.1 ( $CH_2$ ), 120.7 (C), 122.0 (CH), 123.7 (CH), 124.5 (CH), 125.2 (CH), 126.5 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 131.7 (C), 136.9 (C), 139.8 (C), 142.2 (C), 144.5 (C), 147.8 (C) ppm.

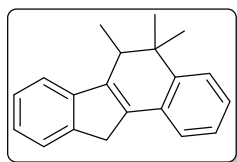
**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 326 [ $(M+2)^+$ , 82], 324 ( $M^+$ , 83), 230 (100), 215 (81).

**HRMS (EI)** for  $C_{19}H_{17}Br$ : 324.0514, found: 324.0512.

**1.2.4. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF BENZO[a]FLUORENES ISO-14**



**General procedure:** A solution of (*S*)-DM-MeO-BIPHEP( $AuCl$ )<sub>2</sub> (0.0125 mmol, 14.5 mg) and  $AgSbF_6$  (0.025 mmol, 8.5 mg) in dry DCE (0.25 mL) was stirred for 5 min. A solution of the corresponding *o*-alkynylstyrene derivative **13** (0.25 mmol) in dry DCE at 0° C (0.25 mL) was added dropwise, the resulting reaction mixture was stirred overnight allowing it to reach RT and then was heated at 80 °C. The resulting mixture was filtered through a short pad of silica gel, using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc as eluent, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using hexane or mixtures of hexane and EtOAc as eluents. The corresponding benzo[a]fluorenes derivatives **iso-14** were isolated in the enantioselectivities shown below:



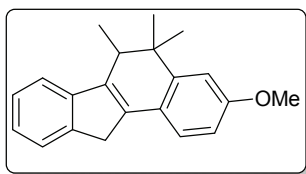
**5,5,6-Trimethyl-6,11-dihydro-5H-benzo[a]fluorene (iso-14a)**

Column: Chiralcel-OJ.

Eluent: Hexane:*i*-PrOH, 99.2:0.8.

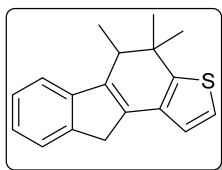
Flow: 0.5 mL/min.

42% *e.e.*



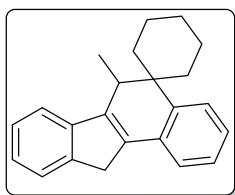
**3-Methoxy-5,5,6-trimethyl-6,11-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (iso-14c)**

Column: Chiralcel-AD-H.  
Eluent: Hexane:*i*-PrOH, 99.5:0.5.  
Flow: 0.5 mL/min.  
32% *e.e.*



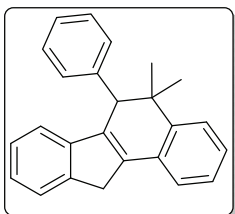
**4,4,5-Trimethyl-5,10-dihydro-4H-fluoreno[2,1-*b*]thiophene (iso-14d)**

Column: Chiralcel-OJ.  
Eluent: Hexane:*i*-PrOH, 99.2:0.8.  
Flow: 0.5 mL/min.  
34% *e.e.*



**6-Methyl-6,11-dihydrospiro[benzo[*a*]fluorene-5,1'-cyclohexane] (iso-14k)**

Column: Chiralcel-OD-H.  
Eluent: Hexane:*i*-PrOH, 99.7:0.3.  
Flow: 0.5 mL/min.  
42% *e.e.*

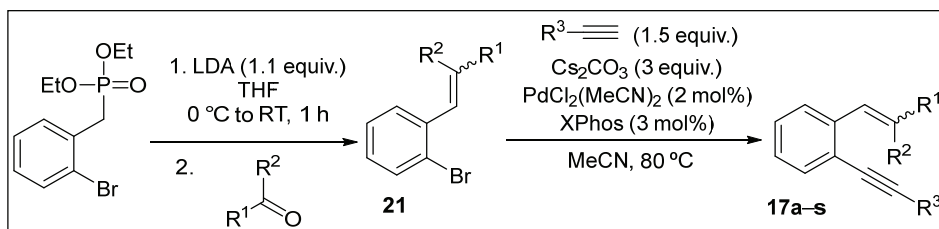


**5,5-Dimethyl-6-phenyl-6,11-dihydro-5H-benzo[*a*]fluorene (iso-14n)**

Column: Chiralcel-OD-H.  
Eluent: Hexane:*i*-PrOH, 99.2:0.8.  
Flow: 0.5 mL/min.  
36% *e.e.*

### 1.3. GOLD(I)-CATALYZED CYCLOISOMERIZATION REACTIONS OF $\beta,\beta$ -DIARYL SUBSTITUTED *o*-(ALKYNYL)STYRENES

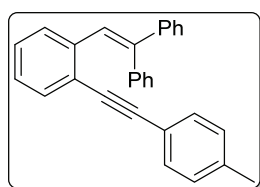
#### 1.3.1. PREPARATION OF STARTING MATERIALS



**Step 1, synthesis of *o*-bromostyrenes 21:** To a solution of diisopropylamine (24 mmol, 3.4 mL) in THF (50 mL) at 0 °C, *n*-BuLi (22 mmol, 8.8 mL of a 2.5M solution in hexanes) was added, and the mixture stirred for 30 min. To this LDA solution, a solution of diethyl (2-bromophenyl)phosphonate (20 mmol, 7.1 g) in THF (10 mL) was added at 0 °C, and the mixture stirred at room temperature for 1 h. A solution of the corresponding ketone (24 mmol) in THF (5 mL) was then added, and the mixture stirred at RT overnight. Water was

added and the separated aqueous phase was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure.

**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrenes 17a–s:** A mixture of the corresponding bromostyrene **21** (3 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (0.06 mmol, 42 mg), XPhos (0.09 mmol, 43 mg), and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3 equiv., 2.91 g) in anhydrous MeCN was stirred under  $\text{N}_2$  at RT for 25 min. Then the corresponding acetylene (1.5 equiv., 4.5 mmol) was added, and the reaction was stirred at 80 °C for 3h (the complete consumption of starting material was monitored by GC-MS). After cooling the reaction mixture, EtOAc and water were added. The separated aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The remaining residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane and EtOAc as eluents to afford *o*-(alkynyl)styrenes **17a–s**.

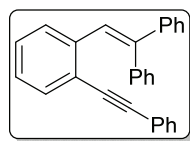


**(2-(2-(*p*-Tolylethynyl)phenyl)ethene-1,1-diyl)dibenzene (17a)**

Yellow solid. Yield = 41%.  $R_f = 0.25$  (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.47$  (s, 3H), 6.71–7.13 (m, 3H), 7.13–7.30 (m, 4H), 7.32–7.91 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 103.8 (C), 122.6 (CH), 123.2 (CH), 126.1 (CH), 127.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 127.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.1 (CH), 130.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 134.8 (C), 135.9 (C), 137.0 (C), 137.8 (C), 141.2 (C), 143.0 (C), 143.4 (C), 146.7 (C), 149.3 (C) ppm.



**(2-(2-(Phenylethynyl)phenyl)ethene-1,1-diyl)benzene (17b)**

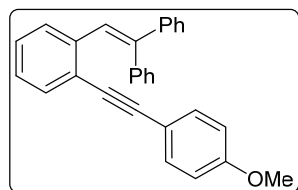
White solid. Yield = 52%.  $R_f = 0.30$  (hexane). M.P. = 73–75 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.91$ –7.00 (m, 1H), 7.00–7.09 (m, 1H), 7.09–7.89 (m, 18H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 88.5$  (C), 94.5 (C), 123.4 (C), 123.7 (C), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.3 (CH), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.3 (CH), 130.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.3 (CH), 139.5 (C), 140.2 (C), 143.3 (C), 143.9 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 356 ( $\text{M}^+$ , 100), 279 (70), 178 (25), 138 (8).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}$ : 356.1565, found: 356.1559.



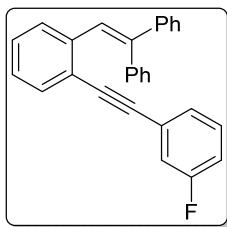
**2-(2-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)ethene-1,1-diyl)dibenzene (17c)**

Orange solid. Yield = 30%.  $R_f = 0.46$  (hexane:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.83$  (s, 3H), 6.85–6.94 (m, 2H), 6.94–7.02 (m, 1H), 7.09–7.19 (m, 1H), 7.25–7.60 (m, 14H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 55.3$  ( $\text{CH}_3$ ), 87.4 (C), 94.8 (C), 114.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 115.6 (C), 124.2 (C), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.3 (CH), 130.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.2 (CH), 133.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 139.4 (C), 140.4 (C), 143.5 (C), 143.8 (C), 159.8 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 386 ( $\text{M}^+$ , 100), 278 (57), 178 (45).

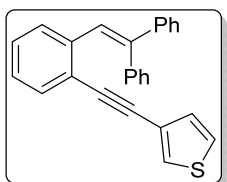


**(2-(2-((3-Fluorophenyl)ethynyl)phenyl)ethene-1,1-diyl)dibenzene (17d)**

Colourless oil. Yield = 30%.  $R_f$  = 0.62 (hexane: EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.91–7.00 (m, 1H), 7.00–7.13 (m, 2H), 7.14–7.22 (m, 1H), 7.23–7.57 (m, 14H), 7.57–7.66 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 89.5 (C), 93.2 (C), 115.6 (d,  $J$  = 21.1 Hz, CH), 118.4 (d,  $J$  = 22.7 Hz, CH), 123.3 (C), 125.3 (d,  $J$  = 9.5 Hz, C), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 127.5 (d,  $J$  = 2.8 Hz, CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (4  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 129.4 (CH), 130.0 (d,  $J$  = 8.7 Hz, CH), 130.7 (2  $\times$  CH), 139.7 (C), 140.2 (C), 143.3 (C), 144.2 (C), 162.4 (d,  $J$  = 246.3 Hz, C) ppm.  
**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 374 ( $\text{M}^+$ , 100), 296 (48), 279 (42), 178 (35).



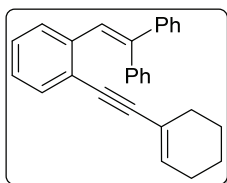
**3-((2-(2,2-Diphenylvinyl)phenyl)ethynyl)thiophene (17e)**

Brown solid. Yield = 90%.  $R_f$  = 0.17 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.86–6.94 (m, 1H), 6.95–7.04 (m, 1H), 7.08–7.23 (m, 2H), 7.24–7.72 (m, 14H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 88.1 (C), 89.6 (C), 122.5 (C), 123.7 (C), 125.4 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 127.5 (2  $\times$  CH), 127.8 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 128.56 (2  $\times$  CH), 128.64 (CH), 129.3 (CH), 130.0 (CH), 130.7 (2  $\times$  CH), 132.2 (CH), 139.5 (C), 140.3 (C), 143.4 (C), 144.0 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 362 ( $\text{M}^+$ , 100), 329 (35), 285 (62).



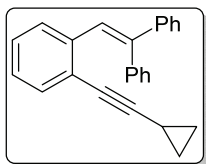
**(2-(2-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)phenyl)ethene-1,1-diyl)dibenzene (17f)**

Colourless oil. Yield = 40%.  $R_f$  = 0.22 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.60–1.79 (m, 4H), 2.11–2.34 (m, 4H), 6.19–6.32 (m, 1H), 6.80–7.00 (m, 2H), 7.10 (at,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.21–7.67 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 86.0 (C), 96.6 (C), 120.9 (C), 124.4 (C), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 129.0 (CH), 130.6 (2  $\times$  CH), 132.0 (CH), 135.0 (CH), 139.1 (C), 140.3 (C), 143.3 (C), 143.4 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 360 ( $\text{M}^+$ , 73), 317 (51), 291 (100), 269 (56), 253 (55), 239 (51).



**(2-(2-(Cyclopropylethynyl)phenyl)ethene-1,1-diyl)dibenzene (17g)**

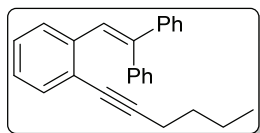
Yellow oil. Yield = 42%.  $R_f$  = 0.15 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.78–1.15 (m, 4H), 1.48–1.70 (m, 1H), 6.81–7.04 (m, 2H), 7.03–7.22 (m, 1H), 7.21–7.88 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.6 (CH), 9.1 ( $\text{CH}_2$ ), 74.8 (C), 98.9 (C), 124.6 (C), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 129.1 (CH), 130.7 (2  $\times$  CH), 132.3 (CH), 139.4 (C), 140.4 (C), 143.4 (C), 143.5 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 321 ( $\text{M}^+$ , 100), 291 (92), 229 (65), 215 (61).

**HRMS (EI)** for  $C_{25}H_{20}$ : 321.1565; found: 321.1562.



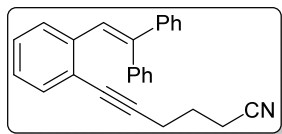
**(2-(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)ethene-1,1-diyl)dibenzene (17h)**

Colourless oil. Yield = 41%.  $R_f$  = 0.22 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.86–1.07 (m, 3H), 1.45–1.76 (m, 4H), 2.45–2.63 (m, 2H), 6.84–7.01 (m, 2H), 7.05–7.20 (m, 2H), 7.23–7.67 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 79.8 (C), 95.8 (C), 124.8 (C), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 129.1 (CH), 130.7 (2  $\times$  CH), 132.1 (CH), 139.4 (C), 140.4 (C), 143.4 (C), 143.5 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 336 ( $\text{M}^+$ , 55), 279 (45), 215 (100).



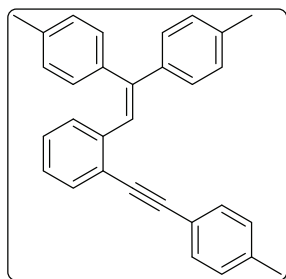
**6-(2-(2,2-Diphenylvinyl)phenyl)hex-5-ynenitrile (17i)**

Yellow oil. Yield = 51%.  $R_f$  = 0.22 (hexane: EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.84–2.00 (m, 2H), 2.45 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.64 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 6.76–6.89 (m, 1H), 6.95 (at,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (at,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.15–7.62

(m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.9 ( $\text{CH}_2$ ), 18.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 81.4 (C), 92.2 (C), 119.0 (C), 123.6 (C), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 129.0 (CH), 130.5 (2  $\times$  CH), 132.0 (CH), 139.4 (C), 139.9 (C), 143.2 (C), 143.7 (C) ppm.



**4,4'-(2-(2-(*p*-Tolylethynyl)phenyl)ethene-1,1-diyl)-bis(methylbenzene) (17j)**

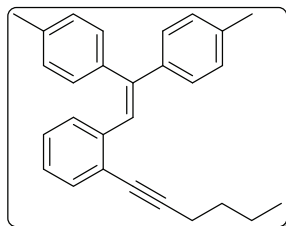
Orange solid. Yield = 49%.  $R_f$  = 0.13 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.45 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.98–7.08 (m, 2H), 7.13–7.31 (m, 9H), 7.38–7.48 (m, 2H), 7.48–7.55 (m, 2H), 7.55–7.69 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 88.1 (C), 94.7 (C), 120.5 (C), 123.9 (C), 125.5 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 129.3 (2  $\times$  CH), 130.6 (2  $\times$  CH), 131.6

(2  $\times$  CH), 132.2 (CH), 137.1 (C), 137.4 (C), 137.5 (C), 138.4 (C), 139.8 (C), 140.9 (C), 143.7 (C) ppm. The signal corresponding to a CH aromatic carbon was not observed.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 398 ( $\text{M}^+$ , 100), 383 (41), 306 (55), 192 (37).



**4,4'-(2-(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)ethene-1,1-diyl)-bis(methylbenzene) (17k)**

Yellow oil. Yield = 51%.  $R_f$  = 0.14 (hexane).

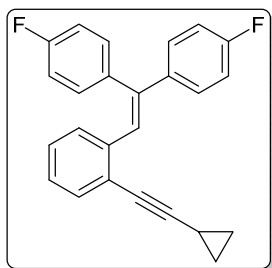
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.92–1.03 (m, 3H), 1.49–1.73 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.49–2.59 (m, 2H), 6.86–7.02 (m, 2H), 7.06–7.14 (m, 1H), 7.14–7.30 (m, 6H), 7.33–7.53 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 79.9 (C), 95.6 (C), 124.7 (C), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 126.8 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 129.1 (CH), 129.2 (2  $\times$  CH),



130.6 (2 × CH), 132.1 (CH), 137.0 (C), 137.3 (C), 137.5 (C), 139.7 (C), 141.0 (C), 143.2 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 364 ( $M^+$ , 100), 307 (53), 229 (73).



**4,4'-(2-(2-(Cyclopropylethynyl)phenyl)ethene-1,1-diyl)bis(fluorobenzene) (17l)**

Yellow oil. Yield = 15%.  $R_f$  = 0.37 (hexane).

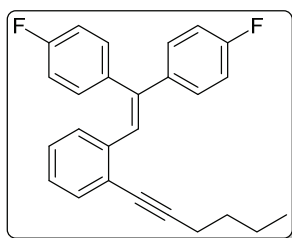
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.70–0.80 (m, 2H), 0.83–0.93 (m, 2H), 1.41–1.53 (m, 1H), 6.71–6.80 (m, 1H), 6.87–7.39 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.6 (CH), 9.1 ( $\text{CH}_2$ ), 74.6 (C), 99.0 (C), 115.2 (d,  $J$  = 21.4 Hz, 2 × CH), 115.6 (d,  $J$  = 21.6 Hz, 2 × CH), 124.6 (C), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.2

(CH), 129.0 (CH), 129.6 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 × CH), 132.39 (CH), 132.39 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 × CH), 136.1 (d,  $J$  = 3.3 Hz, C), 139.2 (C), 139.5 (d,  $J$  = 3.0 Hz, C), 141.4 (C), 162.3 (d,  $J$  = 247.0 Hz, C), 162.6 (d,  $J$  = 247.3 Hz, C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 356 ( $M^+$ , 100), 328 (96), 247 (55), 233 (54).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_2$ : 236.1377; found: 363.1385.



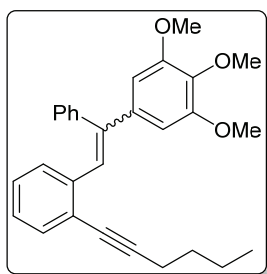
**4,4'-(2-(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)ethene-1,1-diyl)bis(fluorobenzene) (17m)**

White solid. Yield = 17%.  $R_f$  = 0.27 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.84 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.31–1.65 (m, 4H), 2.44 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 6.76 (ad,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.83–7.20 (m, 8H), 7.20–7.56 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 79.6 (C), 96.0 (C), 115.2 (d,  $J$  = 21.4

Hz, 2 × CH); 115.6 (d,  $J$  = 21.3 Hz, 2 × CH), 124.8 (C), 126.7 (CH); 126.9 (CH), 127.5 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 × CH), 132.3 (CH), 132.4 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2 × CH), 136.1 (d,  $J$  = 3.4 Hz, C), 139.2 (C), 139.6 (d,  $J$  = 3.4 Hz, C), 141.3 (C), 162.3 (d,  $J$  = 246.9 Hz, C), 162.6 (d,  $J$  = 247.2 Hz, C) ppm.



**5-(2-(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)-1-phenylvinyl)-1,2,3-trimethoxybenzene (17n)**

Brown oil. Yield = 47%; Obtained as a mixture of *E/Z* isomers ~1:1.  $R_f$  = 0.43 (hexane:EtOAc, 5:1).

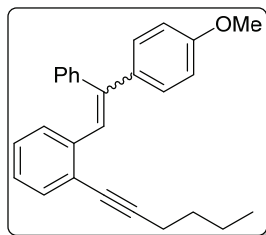
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 0.79–0.90 (m, 6H), 1.38–1.63 (m, 8H), 2.38–2.53 (m, 4H), 3.61–3.94 (m, 18H), 6.37–6.42 (m, 2H), 6.57–6.60 (m, 2H), 6.73–7.07 (m, 6H), 7.16–7.49 (m, 14H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 13.6 (2 ×  $\text{CH}_3$ ), 19.43 ( $\text{CH}_2$ ), 19.46 ( $\text{CH}_2$ ), 22.00 ( $\text{CH}_2$ ), 22.02 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9

( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 (4 ×  $\text{CH}_3$ ), 61.0 ( $\text{CH}_3$ ), 61.1 ( $\text{CH}_3$ ), 79.7 (2 × C), 95.7 (C), 95.8 (C), 105.8 (2 × CH), 107.8 (2 × CH), 124.5 (C), 124.6 (C), 126.48 (CH), 126.53 (CH), 126.8 (2 × CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 130.7 (2 × CH), 132.06 (CH), 132.13 (CH), 135.6 (C), 139.31 (C), 139.34 (C), 139.4 (C), 140.1 (C), 143.1 (C), 143.2 (C), 143.3 (C), 152.9 (2 × C), 153.27 (C), 153.33 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 426 ( $M^+$ , 100), 395 (85), 215 (86).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 426 ( $M^+$ , 100), 395 (87), 215 (83).



**1-(Hex-1-yn-1-yl)-2-(2-(4-methoxyphenyl)-2-phenylvinyl)benzene (17n)**

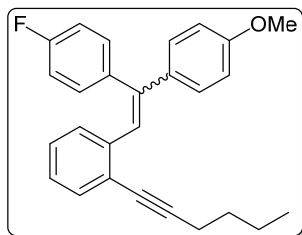
Brown oil. Yield = 35%; Obtained as a mixture of *E/Z* isomers ~1:1.  $R_f$  = 0.15 (hexane).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 1.34–1.70 (m, 8H), 2.36–2.60 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.73–7.55 (m, 28H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.66 ( $\text{CH}_3$ ), 13.71 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.01 ( $\text{CH}_2$ ), 22.05 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 79.78 (C), 79.81 (C), 95.66 (C), 95.68 (C), 113.6 (2  $\times$  CH), 113.9 (2  $\times$  CH), 125.5 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 126.68 (CH), 126.75 (CH), 126.8 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 128.1 (2  $\times$  CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 130.7 (2  $\times$  CH), 131.9 (2  $\times$  CH), 132.1 (2  $\times$  CH), 132.6 (C), 136.2 (C), 139.6 (C), 139.7 (C), 140.6 (C), 142.9 (C), 143.0 (C), 143.9 (C), 159.0 (C), 159.3 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 366 ( $M^+$ , 100), 309 (56), 215 (97).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 366 ( $M^+$ , 100), 309 (58), 215 (93).



**1-(2-(4-Fluorophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-2-(hex-1-yn-1-yl)benzene (17o)**

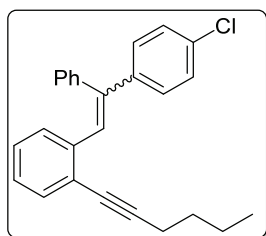
Brown oil. Yield = 54%; Obtained as a mixture of *E/Z* isomers 1:1.  $R_f$  = 0.32 (hexane:EtOAc, 20:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.80–0.95 (m, 6H), 1.34–1.65 (m, 8H), 2.34–2.58 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.60–7.60 (m, 26H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.66 ( $\text{CH}_3$ ), 13.71 ( $\text{CH}_3$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2$ ), 19.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.01 ( $\text{CH}_2$ ), 22.05 ( $\text{CH}_2$ ), 30.92 ( $\text{CH}_2$ ), 30.95 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 79.7 (C), 95.7 (C), 113.7 (2  $\times$  CH), 114.0 (2  $\times$  CH), 115.0 (d,  $J$  = 21.3 Hz, 2  $\times$  CH), 115.5 (d,  $J$  = 21.2 Hz, 2  $\times$  CH), 124.7 (CH), 125.9 (CH), 126.38 (CH), 126.43 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 129.7 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2  $\times$  CH), 129.8 (CH), 131.9 (CH), 132.16 (CH), 132.23 (CH), 132.4 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2  $\times$  CH), 136.0 (C), 136.5 (d,  $J$  = 3.4 Hz, C), 139.5 (C), 139.6 (C), 140.1 (d,  $J$  = 3.2 Hz, C), 141.9 (C), 142.0 (C), 159.1 (C), 159.5 (C), 162.2 (d,  $J$  = 246.5 Hz, C), 162.5 (d,  $J$  = 246.8 Hz, C) ppm. The signals corresponding to three quaternary carbons were not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 384 ( $M^+$ , 100), 327 (50), 233 (59).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 384 ( $M^+$ , 100), 327 (40), 215 (63).



**1-(2-(4-Chlorophenyl)-2-phenylvinyl)-2-(hex-1-yn-1-yl)benzene (17p)**

Brown oil. Yield = 45%; Obtained as a mixture of isomers *E/Z* 1:1.  $R_f$  = 0.28 (hexane).

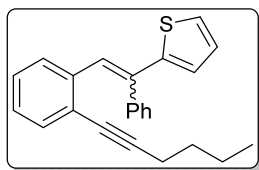
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.87 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.40–1.66 (m, 8H), 2.46 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.49 ( $J$  = 6.7 Hz, 2H), 6.77–7.00 (m, 4H), 7.02–7.56 (m, 24H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.66 ( $\text{CH}_3$ ), 13.69 ( $\text{CH}_3$ ),

19.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 22.0 (2 × CH<sub>2</sub>), 30.89 (CH<sub>2</sub>), 30.92 (CH<sub>2</sub>), 79.6 (2 × C), 95.96 (C), 95.99 (C), 124.8 (C), 126.7 (CH), 126.76 (CH), 126.83 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 127.81 (CH), 127.84 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 129.0 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (2 × CH), 130.6 (2 × CH), 132.2 (3 × CH), 132.3 (CH), 133.3 (C), 133.5 (C), 138.9 (C), 139.1 (C), 139.2 (C), 139.9 (C), 142.09 (C), 142.14 (C), 142.2 (C), 143.1 (C) ppm. The signal corresponding to a quaternary carbon was not observed.

**LRMS (EI):** *m/z* (%) for the minor isomer: 370 (M<sup>+</sup>, 89), 292 (50), 215 (100).

**LRMS (EI):** *m/z* (%) for the major isomer: 370 (M<sup>+</sup>, 92), 292 (40), 215 (100).



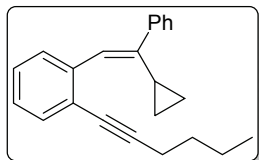
**2-(2-(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)-1-phenylvinyl)thiophene (17q)**

Orange oil. Yield = 48%; Obtained as a mixture of *E/Z* isomers 4:1; Data for the major isomer are provided. *R<sub>f</sub>* = 0.25 (hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88–1.08 (m, 3H), 1.50–1.80 (m, 4H), 2.49–2.72 (m, 3H), 6.63–6.76 (m, 1H), 6.76–6.91 (m, 2H), 6.95–7.17 (m, 3H), 7.21–7.61 (m, 7H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.8 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 79.5 (C), 96.3 (C), 125.0 (CH), 125.3 (CH), 126.4 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.8 (CH), 130.2 (2 × CH), 132.2 (CH), 136.9 (C), 138.5 (C), 139.4 (C), 148.2 (C) ppm. The signal corresponding to a quaternary carbon was not observed.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 342 (M<sup>+</sup>, 100), 285 (76), 266 (82), 215 (87).



**1-(2-Cyclopropyl-2-phenylvinyl)-2-(hex-1-yn-1-yl)benzene (17r)**

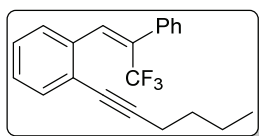
Yellow oil. Yield = 46%. *R<sub>f</sub>* = 0.36 (hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.60–0.74 (m, 2H), 0.73–0.92 (m, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.53–1.81 (m, 4H), 2.45–2.65 (m, 2H), 6.57–6.71 (m, 1H), 6.74–6.93 (m, 2H), 6.97 (td, *J* = 7.5

Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.14–7.52 (m, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.5 (2 × CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 79.8 (C), 95.2 (C), 123.2 (CH), 123.7 (C), 125.8 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (2 × CH), 129.0 (CH), 129.1 (2 × CH), 132.0 (CH), 139.3 (C), 140.7 (C), 144.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 300 (M<sup>+</sup>, 52), 243 (100), 228 (98), 215 (96), 165 (69).



**1-(Hex-1-yn-1-yl)-2-(3,3,3-trifluoro-2-phenylprop-1-en-1-yl)benzene (17s)**

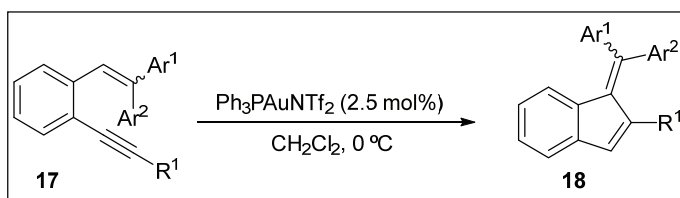
Yellow oil. Yield = 37%. *R<sub>f</sub>* = 0.32 (hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.47–1.75 (m, 4H), 2.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.73 (ad, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (td, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.22–7.56 (m, 6H), 7.65–7.83 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.7 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 78.6 (C), 97.2 (C), 124.0 (d, *J* = 273.6 Hz, C), 125.5 (C), 127.0 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2 × CH), 129.1 (CH), 130.0 (2 × CH), 132.2 (CH), 132.4 (CH), 132.4 (C), 132.7 (C), 135.5 (C) ppm.

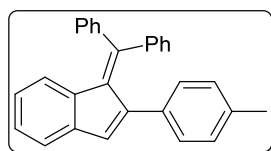
**LRMS (EI):** *m/z* (%): 328 (M<sup>+</sup>, 39), 259 (43), 215 (100), 202 (34).

## 1.3.2. SYNTHESIS OF BENZOFULVENES 18



**General procedure:**  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  (0.005 mmol, 8.3 mg) was added to a solution of the corresponding *o*-(alkynyl)styrene **17** (0.2 mmol) in DCE (0.8 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred until the consumption of the starting material was monitored by GC-MS. The mixture was filtered through a short pad of silica gel, using a 9:1 mixture of hexane/EtOAc as eluent, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using hexane and EtOAc as eluent to afford compounds **18**.

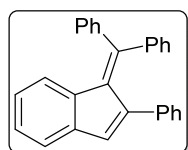
Spectroscopic and characterization data of benzofulvenes **18** are shown below:

**1-(Diphenylmethylene)-2-(*p*-tolyl)-1*H*-indene (18a)**

Orange solid. Yield = 79%.  $R_f$  = 0.24 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.19 (s, 3H), 6.38 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.61–7.01 (m, 11H), 7.10–7.21 (m, 1H), 7.23–7.35 (m, 1H), 7.37–7.62 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 120.6 (CH), 123.6 (CH), 124.8 (CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.9 (CH), 131.0 (2  $\times$  CH), 132.6 (2  $\times$  CH), 133.7 (CH), 135.1 (C), 135.2 (C), 137.5 (C), 138.4 (C), 141.5 (C), 142.4 (C), 143.2 (C), 144.1 (C), 149.5 (C) ppm.

**1-(Diphenylmethylene)-2-phenyl-1*H*-indene (18b)**

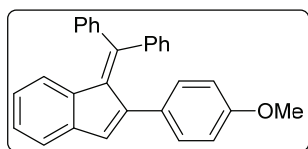
Solid. Yield = 91%.  $R_f$  = 0.4 (hexane: DCM, 9:1). M.P. = 122–124 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.39 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 6.84–6.94 (m, 10H), 7.04–7.07 (m, 2H), 7.15 (dt,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 3 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 7.41–7.50 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 120.7 (CH), 123.6 (CH), 125.0 (CH), 125.6 (CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 127.2 (CH), 127.4 (2  $\times$  CH), 128.0 (CH), 128.7 (4  $\times$  CH), 128.9 (CH), 131.0 (2  $\times$  CH), 132.6 (2  $\times$  CH), 134.2 (CH), 137.4 (C), 138.2 (C), 138.4 (C), 141.4 (C), 142.3 (C), 143.1 (C), 144.0 (C), 149.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 356 ( $\text{M}^+$ , 100), 279 (49), 178 (12).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}$ : 356.1565, found: 356.1563.

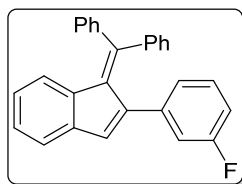
**1-(Diphenylmethylene)-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-indene (18c)**

Orange solid. Yield = 76%.  $R_f$  = 0.21 (hexane:EtOAc, 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.70 (s, 3H), 6.36 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.45–6.54 (m, 2H), 6.78–7.01 (m, 9H), 7.13 (td,  $J$  = 7.4 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.39–7.54 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 113.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 120.5 (CH), 123.6 (CH), 124.8 (CH), 127.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.2 (CH), 128.0 (CH), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.9 (CH), 129.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.8 (C), 131.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 133.4 (CH), 137.5 (C), 138.3 (C), 141.4 (C), 142.4 (C), 143.2 (C), 143.6 (C), 149.4 (C), 157.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 386 ( $\text{M}^+$ , 100), 278 (64), 207 (48).



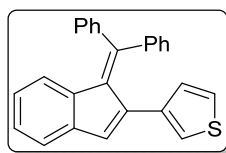
**1-(Diphenylmethylene)-2-(3-fluorophenyl)-1H-indene (18d)**

Orange solid. Yield = 95%.  $R_f$  = 0.16 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.45–6.52 (m, 1H), 6.62–6.70 (m, 1H), 6.76 (ddd,  $J$  = 10.1 Hz,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 6.81–7.12 (m, 9H), 7.20 (td,  $J$  = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.31–7.37 (m, 1H), 7.41–7.70 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 112.4 (d,  $J$  = 21.2 Hz, CH), 115.1 (d,  $J$  = 21.8 Hz, CH), 120.9 (CH), 123.6 (CH), 124.4 (d,  $J$  = 2.6 Hz, CH), 125.3 (CH), 127.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.3 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (d,  $J$  = 8.4 Hz, CH), 128.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.1 (CH), 131.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 134.7 (CH), 137.1 (C), 138.3 (C), 140.6 (d,  $J$  = 8.2 Hz, C), 141.5 (C), 141.9 (C), 142.7 (d,  $J$  = 2.2 Hz, C), 142.8 (C), 149.8 (C), 162.0 (d,  $J$  = 244.3 Hz, C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 374 ( $\text{M}^+$ , 100), 297 (27), 276 (20), 178 (11).



**3-(1-(Diphenylmethylene)-1H-inden-2-yl)thiophene (18e)**

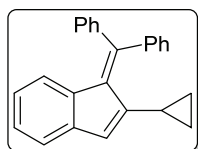
Red solid. Yield = 61%.  $R_f$  = 0.35 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.33–6.42 (m, 1H), 6.54–6.62 (m, 1H), 6.79–6.88 (m, 3H), 6.90–7.22 (m, 7H), 7.26–7.5 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 120.6 (CH), 121.4 (CH), 123.5 (CH), 123.7 (CH), 125.0 (CH), 127.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (CH), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.9 (CH), 131.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 133.8 (CH), 137.6 (C), 138.2 (C), 138.5 (C), 138.9 (C), 141.3 (C), 142.2 (C), 143.1 (C), 149.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 236 ( $\text{M}^+$ , 60), 179 (100).

**HRMS (EI):** calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}$ : 236.1565; found: 363.1975. Alb1163



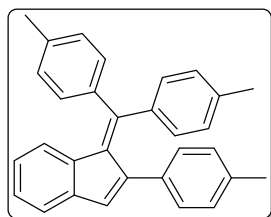
**2-Cyclopropyl-1-(diphenylmethylene)-1H-indene (18f)**

Yellow solid. Yield = 82%.  $R_f$  = 0.18 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.32–0.48 (m, 2H), 0.48–0.67 (m, 2H), 0.86–1.05 (m, 1H), 6.38 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.71–6.86 (m, 1H), 7.02–7.20 (m, 2H), 7.26–7.72 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.8 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 12.3 (CH), 119.7 (CH), 123.6 (CH), 124.0 (CH), 127.1 (CH), 127.78 (CH), 127.83 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 137.7 (C), 139.1 (C), 142.8 (C), 143.0 (C), 143.3 (C), 146.2 (C), 147.8 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 320 ( $\text{M}^+$ , 64), 292 (100), 243 (45), 215 (41).



**1-(Di-*p*-tolylmethylene)-2-(*p*-tolyl)-1H-indene (18j)**

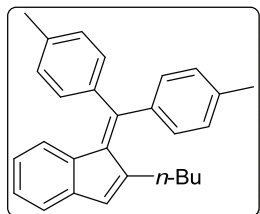
Orange solid. Yield = 91%.  $R_f$  = 0.12 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.76 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.99–1.18 (m, 2H), 1.26–1.45 (m, 2H), 1.90–2.07 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.47 (ad,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (s,

1H), 6.78 (td,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.99–7.46 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 119.5 (CH), 123.5 (CH), 123.8 (CH), 126.7 (CH), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.4 (CH), 130.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 138.1 (C), 138.2 (C), 138.46 (C), 138.49 (C), 140.2 (C), 140.6 (C), 143.0 (C), 144.5 (C), 148.1 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 398 ( $\text{M}^+$ , 100), 383 (38), 306 (59), 192 (39).



**2-Butyl-1-(di-*p*-tolylmethylene)-1*H*-indene (18k)**

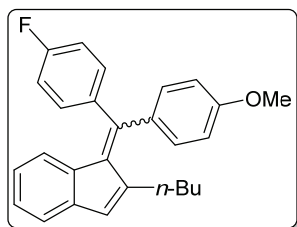
Orange oil. Yield = 76%.  $R_f = 0.20$  (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.21$  (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.57 (ad,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.69–7.05 (m, 10H), 7.14–7.22 (m, 1H), 7.25–7.48 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 120.4 (CH), 123.4 (CH), 124.6 (CH), 126.9 (CH), 127.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.3 ( $2 \times \text{CH}$ ),

131.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.9 (CH), 134.8 (C), 135.5 (C), 136.8 (C), 138.0 (C), 138.5 (C), 138.88 (C), 138.89 (C), 140.2 (C), 142.3 (C), 144.2 (C), 149.9 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 364 ( $\text{M}^+$ , 100), 322 (49), 307 (61), 229 (70).



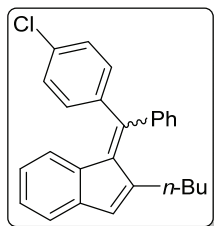
**2-Butyl-1-((4-fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methylene)-1*H*-indene (18o)**

Red oil. Yield = 91%; Isolated as a 1:1 *E/Z* isomers.  $R_f = 0.13$  (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.64$ –0.85 (m, 6H), 1.02–1.19 (m, 4H), 1.24–1.47 (m, 4H), 1.86–2.10 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.33–6.47 (m, 1H), 6.49–6.63 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.75–6.85 (m, 3H), 6.86–7.01 (m, 5H), 7.01–

747 (m, 15H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0$  ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 22.7 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.18 ( $\text{CH}_2$ ), 32.24 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.42 ( $\text{CH}_3$ ), 55.45 ( $\text{CH}_3$ ), 113.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 114.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 115.0 (d,  $J = 21.6$  Hz,  $2 \times \text{CH}$ ), 115.7 (d,  $J = 21.4$  Hz,  $2 \times \text{CH}$ ), 119.6 (CH), 119.7 (CH), 123.2 (CH), 123.4 (CH), 123.86 (CH), 123.85 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (CH), 132.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.77 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.78 (d,  $J = 8.0$  Hz,  $2 \times \text{CH}$ ), 133.0 (d,  $J = 8.2$  Hz,  $2 \times \text{CH}$ ), 135.1 (C), 135.4 (C), 137.97 (C), 138.04 (C), 138.8 (C), 139.8 (C), 139.1 (d,  $J = 3.3$  Hz, C), 139.5 (d,  $J = 3.3$  Hz, C), 142.9 (C), 143.0 (C), 144.1 (C), 144.4 (C), 146.16 (C), 146.25 (C), 160.1 (C), 160.3 (C), 163.0 (d,  $J = 248.7$  Hz, C), 163.1 (d,  $J = 248.7$  Hz, C) ppm.



**2-Butyl-1-((4-chlorophenyl)(phenyl)methylene)-1*H*-indene (18p)**

Red oil. Yield = 80%; Isolated as a 1:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f = 0.26$  (hexane).

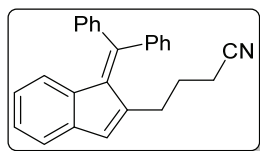
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.65$ –0.83 (m, 6H), 0.97–1.16 (m, 4H), 1.27–1.45 (m, 4H), 1.82–2.05 (m, 4H), 6.29–6.38 (m, 1H), 6.44–6.52 (m, 1H), 6.69–6.85 (m, 4H), 7.08–7.59 (m, 22H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 119.7 (CH), 119.8 (CH), 123.5

(CH), 123.6 (CH), 124.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 128.9 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.8 ( $2 \times$

CH), 131.2 (CH), 131.5 (CH), 131.9 (2 × CH), 132.2 (2 × CH), 134.4 (C), 134.6 (C), 137.6 (C), 137.8 (C), 139.4 (C), 139.5 (C), 141.3 (C), 141.7 (C), 142.5 (C), 142.9 (C), 143.0 (C), 143.2 (C), 143.9 (C), 144.3 (C), 145.79 (C), 145.85 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 370 ( $M^+$ , 88), 328 (48), 292 (100), 215 (97).



**4-(1-(Diphenylmethylene)-1*H*-inden-2-yl)butanenitrile (18i)**

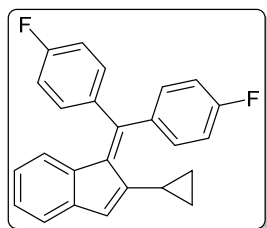
Orange oil. Yield = 75%.  $R_f$  = 0.48 (hexane:EtOAc, 10:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.56–1.79 (m, 2H), 2.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 6.38 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.75–6.88 (m, 1H), 6.98–7.85 (m, 12H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 119.6 (C), 120.0 (CH), 123.7 (CH), 124.5 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (2 × CH), 128.66 (CH), 128.74 (3 × CH), 130.3 (2 × CH), 130.7 (2 × CH), 132.2 (CH), 137.7 (C), 138.2 (C), 141.0 (C), 142.3 (C), 142.4 (C), 142.8 (C), 148.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 347 ( $M^+$ , 46), 183 (41), 129 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}$ : 347.1674; found: 347.1669.



**1-(Bis(4-fluorophenyl)methylene)-2-cyclopropyl-1*H*-indene (18l)**

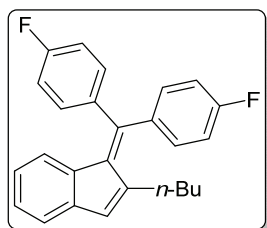
Orange solid. Yield = 88%.  $R_f$  = 0.20 (hexane).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.30–0.68 (m, 4H), 0.84–1.06 (m, 1H), 6.39 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.70–6.85 (m, 1H), 6.91–7.71 (m, 10H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.8 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 12.4 (CH), 115.0 (d,  $J$  = 21.5 Hz, 2 × CH), 115.9 (d,  $J$  = 21.5 Hz, 2 × CH), 119.9 (CH), 123.5 (CH), 124.2 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (CH), 132.5 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 × CH), 133.0 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 × CH), 137.5 (C), 138.9 (d,  $J$  = 3.4 Hz, C), 139.0 (d,  $J$  = 3.3 Hz, C), 139.8 (C), 142.9 (C), 145.1 (C), 145.9 (C), 163.04 (d,  $J$  = 231.5 Hz, C), 163.04 (d,  $J$  = 266.1 Hz, C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 356 ( $M^+$ , 100), 328 (40), 261 (39).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_2$ : 356.1377; found: 356.1375.

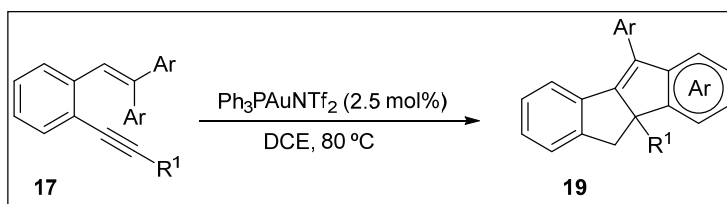


**1-(Bis(4-fluorophenyl)methylene)-2-butyl-1*H*-indene (18m)**

Orange solid. Yield = 72%.  $R_f$  = 0.23 (hexane).

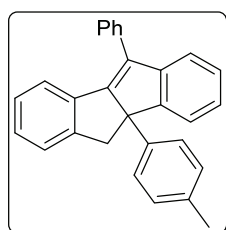
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.75 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (td,  $J$  = 14.3 Hz,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.28–1.40 (m, 2H), 1.80–2.02 (m, 2H), 6.37 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.77 (td,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.91–7.46 (m, 10H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 115.2 (d,  $J$  = 21.5 Hz, 2 × CH), 115.8 (d,  $J$  = 21.5 Hz, 2 × CH), 119.8 (CH), 123.4 (CH), 124.1 (CH), 127.3 (CH), 131.5 (CH), 132.5 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 × CH), 132.8 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 × CH), 137.7 (C), 138.7 (d,  $J$  = 3.6 Hz, C), 139.1 (d,  $J$  = 3.3 Hz, C), 139.7 (C), 143.1 (C), 144.0 (C), 144.8 (C), 163.1 (d,  $J$  = 248.8 Hz, C), 163.2 (d,  $J$  = 249.1 Hz, C) ppm.

1.3.3. SYNTHESIS OF DIHYDROINDENO[2,1-*a*]INDENES 19

**General procedure:**  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  (0.005mmol, 8.3 mg) was added to a solution of the corresponding *o*-(alkynyl)styrene **17** (0.2 mmol) in DCE (0.8 mL). The reaction mixture was stirred at 80 °C until the consumption of the starting material monitored by GC-MS. The mixture was cooled and filtered through a short pad of silica gel, using a 9:1 mixture of hexane/EtOAc as eluent, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using hexane and EtOAc as eluent to afford **19**.

Spectroscopic and characterization data are shown below:

**10-Phenyl-4b-(*p*-tolyl)-4b,5-dihydroindeno[2,1-*a*]indene (19a)**

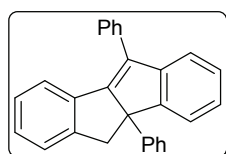
Yellow solid. Yield = 96%.  $R_f = 0.45$  (hexane:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.22$  (s, 3H), 3.12 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 6.93–7.60 (m, 15H), 7.63–7.76 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 69.3 (C), 121.4 (CH), 122.6 (CH), 124.2 (CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 126.1 (2  $\times$  CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 134.7 (C), 135.6 (C), 136.2 (C), 136.4 (C), 141.3 (C), 147.1 (C), 151.1 (C), 151.3 (C), 157.0 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 370 ( $\text{M}^+$ , 100), 278 (16), 191(15).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}$ : 370.1722; found: 370.1719.

**4b-10-Diphenyl-4b,5-dihydroindeno[2,1-*a*]indene (19b)**

Orange solid. Yield = 66%.  $R_f = 0.15$  (hexane).

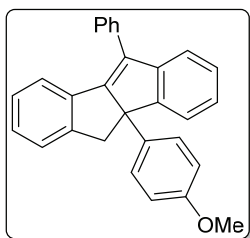
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.18$  (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 6.97–7.36 (m, 8H), 7.36–7.69 (m, 8H), 7.70–7.94 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.4$  ( $\text{CH}_2$ ), 69.6 (C), 121.4 (CH), 122.6 (CH), 124.2 (CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 126.3 (2  $\times$  CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.48 (2  $\times$  CH), 128.54 (2  $\times$  CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 134.7 (C), 135.8 (C), 136.4 (C), 144.3 (C), 147.2 (C), 151.0 (C), 151.2 (C), 156.9 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 356 ( $\text{M}^+$ , 100), 279 (36).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}$ : 356.1565; found: 356.1570.




**4b-(4-Methoxyphenyl)-10-phenyl-4b,5-dihydroindeno[2,1-*a*]indene (19c)**

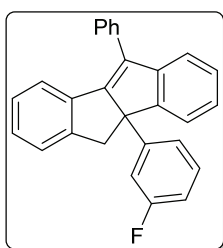
Yellow solid. Yield = 73%.  $R_f$  = 0.48 (hexane:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.14 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 6.69–6.80 (m, 2H), 7.05–7.34 (m, 5H), 7.33–7.61 (m, 8H), 7.69–7.78 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 69.0 (C), 113.9 (2  $\times$  CH), 121.4 (CH), 122.7 (CH), 124.1 (CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 134.7 (C), 135.5 (C), 136.1 (C), 136.3 (C), 147.0 (C), 151.1 (C), 151.5 (C), 157.1 (C), 158.3 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 386 ( $\text{M}^+$ , 100), 266 (16).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{O}$ : 386.1671; found: 386.1665.


**4b-(4-Fluorophenyl)-10-phenyl-4b,5-dihydroindeno[2,1-*a*]indene (19d)**

White solid. Yield = 77%.  $R_f$  = 0.62 (hexane:EtOAc, 9:1).

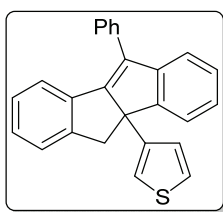
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.16 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.79 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 6.75–6.95 (m, 1H), 6.97–7.66 (m, 14H), 7.72 (ad,  $J$  = 7.3 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 69.3 (C), 113.4 (d,  $J$  = 22.3 Hz, CH), 113.6 (d,  $J$  = 21.1 Hz, CH), 121.6 (CH), 122.0 (d,  $J$  = 2.7 Hz, CH), 122.7 (CH), 124.2 (CH), 125.5 (CH), 125.8

(CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 129.8 (d,  $J$  = 8.4 Hz, CH), 134.4 (C), 136.1 (C), 147.0 (d,  $J$  = 6.8 Hz, C), 147.1 (C), 150.5 (C), 150.7 (2  $\times$  C), 156.3 (C), 162.9 (d,  $J$  = 245.0 Hz, C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 236 ( $\text{M}^+$ , 60), 179 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{F}$ : 374.1471; found: 374.1474.

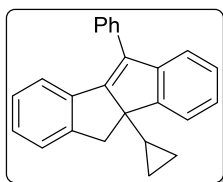

**3-(10-Phenylindeno[2,1-*a*]inden-4b(5H)-yl)thiophene (19e)**

Brown oil. Yield = 71%.  $R_f$  = 0.31 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.15 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.69 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.92–7.85 (m, 15H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 40.5 ( $\text{CH}_2$ ), 67.2 (C), 119.9 (CH), 121.6 (CH), 122.8 (CH), 124.3 (CH), 125.2 (CH), 125.57

(CH), 125.61 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 134.6 (C), 134.9 (C), 136.1 (C), 144.7 (C), 147.3 (C), 150.3 (C), 151.3 (C), 156.7 (C) ppm.


**4b-Cyclopropyl-10-phenyl-4b,5-dihydroindeno[2,1-*a*]indene (19g)**

Orange solid. Yield = 84%.  $R_f$  = 0.19 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0.05–0.13 (m, 1H), 0.17–0.43 (m, 3H); 1.21–1.40 (m, 1H), 2.96 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.17 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 6.99–8.01 (m, 13H) ppm.

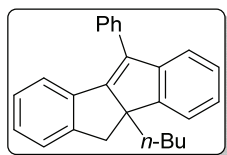
$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.2 ( $\text{CH}_2$ ), 2.1 ( $\text{CH}_2$ ), 20.8

(CH), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 64.4 (C), 121.2 (CH), 122.1 (CH), 123.2 (CH), 124.8 (CH), 125.7 (CH),

126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 134.6 (C), 135.0 (C), 136.7 (C), 142.7 (C), 147.6 (C), 150.2 (C), 151.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 320 ( $M^+$ , 100), 292 (80), 229 (38).

**HRMS (EI)** for  $C_{25}H_{20}$ : 320.1565; found: 320.1562.



**4b-Butyl-10-phenyl-4b,5-dihydroindeno[2,1-a]indene (19h)**

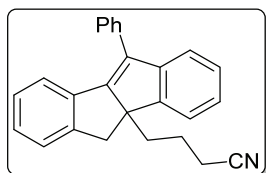
Colorless oil. Yield = 75%.  $R_f$  = 0.25 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.63–0.97 (m, 4H), 1.01–1.28 (m, 3H), 1.67–1.89 (m, 1H), 1.97–2.18 (m, 1H), 2.89 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 3.13 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 6.92–8.06 (m, 13H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $CH_3$ ), 23.2 ( $CH_2$ ), 26.6 ( $CH_2$ ), 40.0 ( $CH_2$ ), 40.2 ( $CH_2$ ), 65.5 (C), 121.1 (CH), 122.6 (CH), 123.1 (CH), 124.9 (CH), 126.1 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 134.4 (C), 135.1 (C), 136.2 (C), 148.0 (C), 150.2 (C), 151.8 (C), 157.3 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 336 ( $M^+$ , 88), 279 (100).

**HRMS (EI)** for  $C_{26}H_{24}$ : 236.1878; found: 363.1883.



**4-(10-Phenyl-4b,5-dihydroindeno[2,1-a]inden-4b-yl)butanenitrile (19i)**

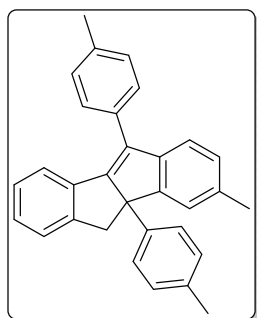
Yellow solid. Yield = 76%.  $R_f$  = 0.1 (hexane:EtOAc, 9:1).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.05–1.21 (m, 1H), 1.36–1.55 (m, 1H), 1.87–2.00 (m, 1H), 2.00–2.12 (m, 2H), 2.12–2.30 (m, 1H), 2.90 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 3.10 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 7.02–7.70 (m, 13H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 17.4 ( $CH_2$ ), 20.5 ( $CH_2$ ), 39.0 ( $CH_2$ ), 40.2 ( $CH_2$ ), 64.9 (C), 119.6 (C), 121.4 (CH), 122.7 (CH), 123.0 (CH), 125.4 (CH), 126.2 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (2 × CH), 129.3 (2 × CH), 134.5 (C), 135.2 (C), 135.6 (C), 147.7 (C), 148.9 (C), 151.2 (C), 155.8 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 347 ( $M^+$ , 60), 279 (88).

**HRMS (EI)** for  $C_{26}H_{21}N$ : 347.1674; found: 347.1679.



**3-Methyl-4b,10-di-p-tolyl-4b,5-dihydroindeno[2,1-a]indene (19j)**

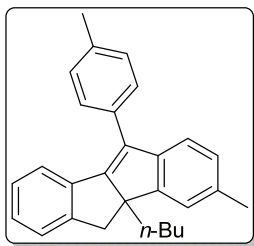
Yellow oil. Yield = 86%.  $R_f$  = 0.24 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.31 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.18 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 3.85 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 6.97–7.24 (m, 5H), 7.25–7.55 (m, 7H), 7.56–7.83 (m, 3H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.0 ( $CH_3$ ), 21.5 ( $CH_3$ ), 21.7 ( $CH_3$ ), 40.3 ( $CH_2$ ), 69.0 (C), 121.1 (CH), 122.5 (CH), 125.2 (CH), 125.4 (CH), 126.2 (2 × CH), 126.9 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 129.2 (4 × CH), 129.4 (2 × CH), 131.9 (C), 135.4 (C), 135.7 (C), 136.1 (C), 136.6 (C), 137.7 (C), 141.5 (C), 144.6 (C), 150.8 (C), 151.6 (C), 155.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 398 ( $M^+$ , 100), 383 (18).

**HRMS (EI)** for  $C_{31}H_{26}$ : 398.2035; found: 398.2034.



**4b-Butyl-3-methyl-10-(*p*-tolyl)-4b,5-dihydroindeno[2,1-*a*]indene (19k)**

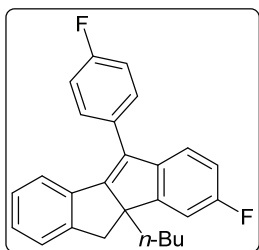
Yellow oil. Yield = 81%.  $R_f$  = 0.20 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.77 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.07–1.21 (m, 3H), 1.69–1.84 (m, 1H), 1.94–2.11 (m, 1H), 2.34–2.44 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.87 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 3.09 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 7.07–7.21 (m, 3H), 7.24–7.41 (m, 5H), 7.50–7.66 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.2 ( $\text{CH}_2$ ), 65.2 (C), 120.8 (CH), 122.4 (CH), 124.1 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 129.3 (2  $\times$  CH), 132.2 (C), 134.4 (C), 134.5 (C), 136.5 (C), 137.4 (C), 145.5 (C), 150.5 (C), 151.5 (C), 155.9 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 364 ( $\text{M}^+$ , 100), 307 (47), 292 (16).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}$ : 364.2191; found: 364.2189.



**4b-Butyl-3-fluoro-10-(4-fluorophenyl)-4b,5-dihydroindeno[2,1-*a*]indene (19m)**

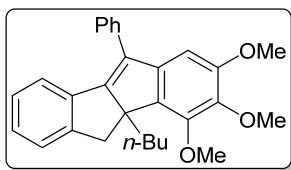
Orange oil. Yield = 13%.  $R_f$  = 0.28 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.54–0.82 (m, 4H), 0.98–1.17 (m, 3H), 1.64–1.78 (m, 1H), 1.86–2.06 (m, 1H), 2.82 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 3.05 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.05–7.37 (m, 7H), 7.39–7.49 (m, 1H), 7.50–7.67 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 65.4 (C), 11.1 (d,  $J$  = 22.9 Hz, CH), 113.6 (d,  $J$  = 22.7 Hz, CH), 115.6 (d,  $J$  = 21.4 Hz, 2  $\times$  CH), 121.3 (d,  $J$  = 8.6 Hz, CH), 122.3 (CH), 126.2 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 130.8 (d,  $J$  = 3.3 Hz, C), 131.0 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2  $\times$  CH), 132.6 (C), 135.9 (C), 143.6 (d,  $J$  = 2.2 Hz, C), 151.3 (C), 152.2 (d,  $J$  = 7.7 Hz, C), 157.0 (d,  $J$  = 3.8 Hz, C), 161.6 (d,  $J$  = 244.5 Hz, C), 162.5 (d,  $J$  = 246.9 Hz, C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 372 ( $\text{M}^+$ , 100), 330 (55), 233 (77).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_2$ : 372.1690; found: 372.1687.



**4b-Butyl-2,3,4-trimethoxy-10-phenyl-4b,5-dihydroindeno[2,1-*a*]indene (19n)**

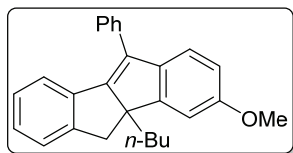
Yellow solid. Yield = 82%.  $R_f$  = 0.32 (hexane:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.73 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.87–1.18 (m, 4H), 1.70–1.85 (m, 1H), 2.27–2.42 (m, 1H), 2.95 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 3.16 (d,  $J$  = 14.5 Hz, 1H), 3.86 (s,

3H), 3.95 (s, 3H), 4.025 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.07–7.21 (m, 2H), 7.27–7.57 (m, 5H), 7.59–7.70 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.2 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ), 61.2 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 65.3 (C), 100.8 (CH), 122.3 (CH), 126.0 (CH), 126.7 (CH), 127.4 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 129.4 (2  $\times$  CH), 133.8 (C), 134.0 (C), 135.0 (C), 135.8 (C), 140.2 (C), 143.6 (C), 150.1 (C), 151.8 (C), 153.6 (C), 157.5 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 426 ( $\text{M}^+$ , 100), 369 (50), 338 (67), 239 (37).



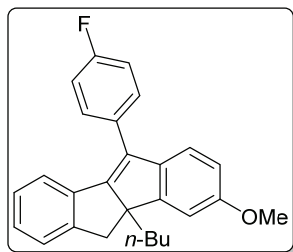
**4b-Butyl-3-methoxy-10-phenyl-4b,5-dihydroindeno[2,1-a]indene (19ñ)**

Yellow oil. Yield = 69%; Isolated as a 10:1 mixture of isomers; Data for the major isomer are provided.  $R_f = 0.33$  (hexane:EtOAc, 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.67\text{--}0.79$  (m, 3H), 0.80–0.91 (m, 1H), 1.02–1.22 (m, 3H), 1.68–1.84 (m, 1H), 1.91–2.07 (m, 1H), 2.88 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.85 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.03–7.75 (m, 11H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 65.3 (C), 110.4 (CH), 111.5 (CH), 121.4 (CH), 122.2 (CH), 126.0 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 129.4 (2  $\times$  CH), 134.3 (C), 135.2 (C), 136.4 (C), 140.9 (C), 151.2 (C), 152.1 (C), 155.2 (C), 158.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 366 ( $\text{M}^+$ , 97), 309 (100), 265 (47).



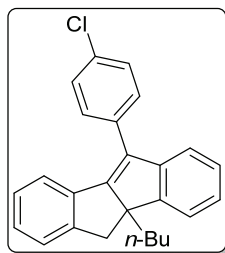
**4b-Butyl-10-(4-fluorophenyl)-3-methoxy-4b,5-dihydroindeno[2,1-a]indene (19o)**

Yellow foam. Yield = 86%; Isolated as a 12:1 mixture of isomers; Data for the mayor isomer are provided.  $R_f = 0.18$  (hexane:EtOAc, 50:1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.65\text{--}0.82$  (m, 3H), 1.01–1.22 (m, 4H), 1.68–1.82 (m, 1H), 1.91–2.04 (m, 1H), 2.86 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 6.79–6.90 (m, 1H), 6.99–7.07 (m, 1H), 7.09–7.27 (m, 5H), 7.31 (ad,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.48 (ad,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.56–7.66 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 65.3 (C), 110.5 (CH), 111.6 (CH), 115.4 (d,  $J = 21.3$  Hz, 2  $\times$  CH), 121.2 (CH), 122.0 (CH), 126.1 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 131.0 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2  $\times$  CH), 131.2 (d,  $J = 3.3$  Hz, C), 133.2 (C), 136.3 (C), 140.8 (C), 151.2 (C), 152.0 (C), 155.3 (C), 158.2 (C), 162.4 (d,  $J = 246.6$  Hz, C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 384 ( $\text{M}^+$ , 100), 327 (96), 283 (44).

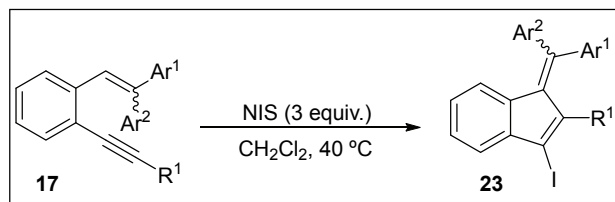


**4b-Butyl-10-(4-chlorophenyl)-4b,5-dihydroindeno[2,1-a]indene (19p)**

Yellow foam. Yield = 69%; Isolated as a 10:1 mixture of isomers; Data for the major isomer are provided.  $R_f = 0.44$  (hexane:EtOAc, 50:1).

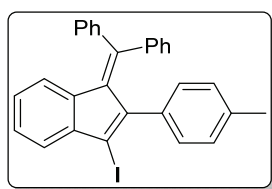
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.66\text{--}0.78$  (m, 3H), 1.01–1.21 (m, 4H), 1.67–1.79 (m, 1H), 1.93–2.08 (m, 1H), 2.84 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.10 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.10–7.35 (m, 6H), 7.38–7.64 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 40.2 ( $\text{CH}_2$ ), 65.7 (C), 120.8 (CH), 122.5 (CH), 123.2 (CH), 125.0 (CH), 126.2 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 130.7 (2  $\times$  CH), 133.0 (C), 133.5 (C), 133.6 (C), 135.9 (C), 147.6 (C), 150.1 (C), 151.8 (C), 157.9 (C) ppm.

1.3.4. SYNTHESIS OF IODO-FUNCTIONALIZED BENZOFULVENES **23**

**General procedure:** NIS (0.6 mmol, 134.4 mg) was added to a solution of the corresponding *o*-(alkynyl)styrene **17** (0.2 mmol) in DCM (0.8 mL). The reaction mixture was stirred at 40 °C until the consumption of the starting material monitored by GC-MS. The mixture was filtered through a short pad of silica gel, using a 9:1 mixture of hexane/EtOAc as eluent, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using hexane and EtOAc as eluent to afford **23**.

Spectroscopic and characterization data of compounds **23** are shown below:

**1-(Diphenylmethylene)-3-iodo-2-(*p*-tolyl)-1*H*-indene (23a)**

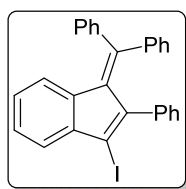
Orange solid. Yield = 90%.  $R_f$  = 0.23 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.21 (s, 3H), 6.33 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.70–7.04 (m, 10H), 7.23–7.31 (m, 1H), 7.33–7.57 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.1 (CH<sub>3</sub>), 103.8 (C), 122.6 (CH), 123.2 (CH), 126.1 (CH), 127.1 (2 × CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 129.1 (CH), 130.5 (2 × CH), 130.9 (2 × CH), 132.1 (2 × CH), 134.8 (C), 135.9 (C), 137.0 (C), 137.8 (C), 141.2 (C), 143.0 (C), 143.4 (C), 146.7 (C), 149.3 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 496 ( $\text{M}^+$ , 100), 369 (36), 354 (23).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{I}$ : 496.0688; found: 496.0669.

**1-(Diphenylmethylene)-3-iodo-2-phenyl-1*H*-indene (23b)**

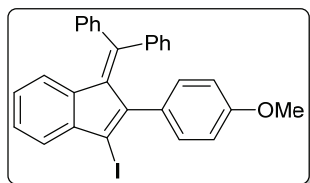
Orange Solid. Yield = 89%.  $R_f$  = 0.55 (hexane). M.P. = 170–171 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.35 (d,  $J$  = 9 Hz, 1H), 6.88–7.01 (m, 8H), 7.09–7.12 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.39–7.67 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 104.3 (C), 122.7 (CH), 123.2 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 127.1 (2 × CH), 127.2 (2 × CH), 127.4 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (2 × CH), 129.1 (CH), 130.6 (2 × CH), 130.9 (2 × CH), 132.1 (2 × CH), 136.9 (C), 137.6 (C), 137.9 (C), 141.1 (C), 142.8 (C), 143.3 (C), 146.5 (C), 149.4 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 482 ( $\text{M}^+$ , 100), 355 (38), 276 (45).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{I}$ : 482.0531; found: 482.0537.



**1-(Diphenylmethylene)-3-iodo-2-(4-methoxyphenyl)-1H-indene (23c)**

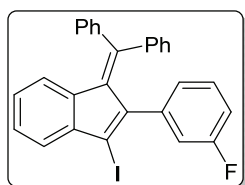
Orange solid. Yield = 91%.  $R_f$  = 0.37 (hexane:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.71 (s, 3H), 6.29 (ad,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.48–6.58 (m, 2H), 6.80–7.06 (m, 8H), 7.22–7.52 (m, 7H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 103.9 (C), 112.9 (2  $\times$  CH), 122.6 (CH), 123.1 (CH), 126.1 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 129.1 (CH), 130.9 (2  $\times$  CH), 131.8 (2  $\times$  CH), 132.1 (2  $\times$  CH), 132.5 (C), 137.0 (C), 137.8 (C), 141.2 (C), 143.0 (C), 143.3 (C), 146.3 (C), 149.3 (C), 158.0 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 512 ( $\text{M}^+$ , 13), 167 (100), 105 (49).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{OI}$ : 512.0637; found: 512.0637.



**1-(Diphenylmethylene)-2-(3-fluorophenyl)-3-iodo-1H-indene (23d)**

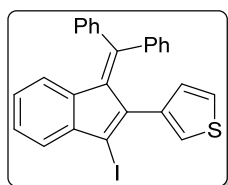
Orange solid. Yield = 92%.  $R_f$  = 0.25 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.32–6.41 (m, 1H), 6.61–6.71 (m, 1H), 6.71–6.81 (m, 1H), 6.84–7.05 (m, 8H), 7.28 (td,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 0.5 Hz, 1H), 7.35–7.59 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 104.5 (C), 113.3 (d,  $J$  = 21.0 Hz, CH), 117.6 (d,  $J$  = 22.0 Hz, CH), 122.9 (CH), 123.2 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (d,  $J$  = 2.8 Hz, CH), 127.3 (2  $\times$  CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (3  $\times$  CH), 129.3 (CH), 130.9 (CH), 132.0 (CH), 136.9 (C), 137.6 (C), 140.2 (d,  $J$  = 8.2 Hz, C), 141.2 (C), 142.6 (C), 143.1 (C), 145.2 (d,  $J$  = 2.4 Hz, C), 149.6 (C), 161.8 (d,  $J$  = 244.8 Hz, C) ppm. The signal corresponding to a CH aromatic carbon was not observed.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 500 ( $\text{M}^+$ , 100), 373 (28), 86 (31).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{IF}$ : 500.0437; found: 500.0427.



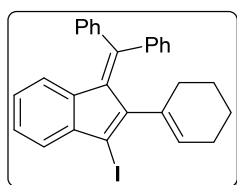
**3-(1-(Diphenylmethylene)-3-iodo-1H-inden-2-yl)thiophene (23e)**

Orange solid. Yield = 84%.  $R_f$  = 0.24 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.32 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 6.83–7.14 (m, 8H), 7.24–7.56 (m, 7H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 104.2 (C), 122.8 (CH), 123.0 (CH), 123.7 (CH), 124.8 (CH), 126.2 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 130.9 (2  $\times$  CH), 131.9 (2  $\times$  CH), 136.9 (C), 137.78 (C), 137.82 (C), 141.1 (C), 141.8 (C), 142.8 (C), 143.2 (C), 149.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 488 ( $\text{M}^+$ , 100), 361 (27), 284 (34).



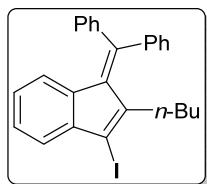
**2-(Cyclohex-1-en-1-yl)-1-(diphenylmethylene)-3-iodo-1H-indene (23f)**

Orange solid. Yield = 69%.  $R_f$  = 0.19 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.63–0.84 (m, 1H), 1.08–1.43 (m, 3H), 1.60–2.12 (m, 4H), 5.46–5.61 (m, 1H), 6.19–6.35 (m, 1H), 6.85 (ddd,  $J$  = 7.8 Hz,  $J$  = 7.2 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.01–7.64 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 102.1 (C), 122.4 (2  $\times$  CH), 123.1 (2  $\times$  CH), 125.7 (2  $\times$  CH), 127.4 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 131.6 (2  $\times$  CH), 135.2 (C), 136.8 (C), 137.2 (C), 141.7 (C), 142.9 (C), 143.4 (C), 148.5 (C), 149.3 (C) ppm. The signal corresponding to a  $\text{sp}^2$  carbon was not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 486 ( $\text{M}^+$ , 60), 359 (77), 281 (57), 252 (48).



**2-Butyl-1-(diphenylmethylene)-3-iodo-1*H*-indene (23h)**

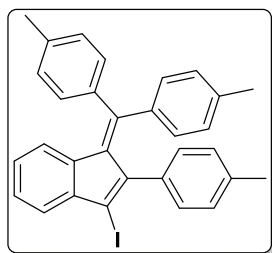
Orange oil. Yield = 59%.  $R_f$  = 0.31 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.59–0.80 (m, 3H), 0.85–1.00 (m, 2H), 1.16–1.34 (m, 2H), 2.03–2.23 (m, 2H), 6.21–6.35 (m, 1H), 6.82 (ddd,  $J$  = 7.9 Hz,  $J$  = 6.5 Hz,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.05–7.71 (m, 12H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 103.1 (C), 121.6 (CH), 123.1 (CH), 125.4 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.9 (CH), 130.5 (2  $\times$  CH), 130.9 (2  $\times$  CH), 137.07 (C), 137.09 (C), 142.6 (C), 143.0 (C), 143.5 (C), 146.7 (C), 147.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 462 ( $\text{M}^+$ , 100), 292 (95), 215 (50).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{I}$ : 462.0845; found: 462.0846.



**1-(Di-*p*-tolylmethylene)-3-iodo-2-(*p*-tolyl)-1*H*-indene (23j)**

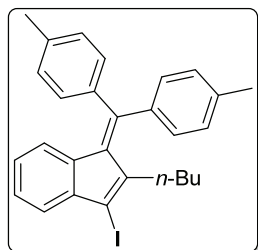
Orange solid. Yield = 90%.  $R_f$  = 0.13 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.20 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 6.48 (ad,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.6–7.10 (m, 9H), 7.19–7.49 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.2 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 102.7 (C), 122.5 (CH), 123.1 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (2  $\times$  CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 129.4 (2  $\times$  CH), 130.6 (2  $\times$  CH), 131.1 (2  $\times$  CH), 132.2 (2  $\times$  CH), 135.0 (C), 135.7 (C), 137.1 (C), 137.2 (C), 138.1 (C), 138.6 (C), 139.2 (C), 140.0 (C), 143.2 (C), 146.7 (C), 149.9 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 524 ( $\text{M}^+$ , 100), 382 (24), 211 (33).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{I}$ : 524.1001; found: 524.1011.



**2-Butyl-1-(di-*p*-tolylmethylene)-3-iodo-1*H*-indene (23k)**

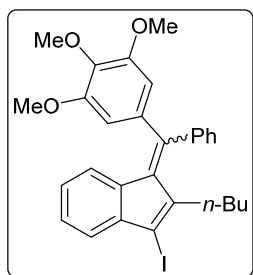
Orange oil. Yield = 70%.  $R_f$  = 0.29 (hexane).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.72 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.90–1.02 (m, 2H), 1.18–1.30 (m, 2H), 2.13–2.23 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.34–6.43 (m, 1H), 6.85 (ddd,  $J$  = 7.8 Hz,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.13–7.32 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 102.2 (C), 121.5 (CH), 123.0 (CH), 125.2 (CH), 127.0 (CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 129.4 (2  $\times$  CH), 130.8 (2  $\times$  CH), 131.2 (2  $\times$  CH), 136.6 (C), 137.4 (C), 138.7 (C), 139.0 (C), 140.0 (C), 140.2 (C), 143.3 (C), 146.8 (C), 148.4 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 490 ( $\text{M}^+$ , 100), 320 (76), 305 (47).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{I}$ : 490.1158; found: 490.1154.



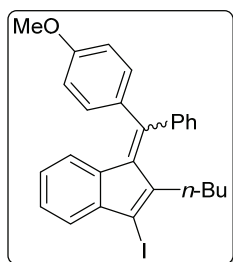
**2-Butyl-3-iodo-1-(phenyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)-1H-indene (23n)**

Orange oil. Yield = 54%; Isolated as a mixture of *E/Z* isomers 1:1.  $R_f = 0.37$  (hexane:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.70$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.75 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.84–1.08 (m, 6H), 1.17–1.34 (m, 4H), 2.05–2.21 (m, 3H), 3.75 (2  $\times$  3H), 3.81 (2  $\times$  3H), 3.91 (3H), 3.95 (3H), 6.48 (s, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.76–6.93 (m, 2H), 7.10–7.54 (m, 15H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.8$  ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 56.4 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 61.1 ( $\text{CH}_3$ ), 61.2 ( $\text{CH}_3$ ), 102.9 (C), 103.0 (C), 107.8 (2  $\times$  CH), 108.2 (2  $\times$  CH), 121.6 (2  $\times$  CH), 123.1 (CH), 123.2 (CH), 125.4 (CH), 125.5 (CH), 127.28 (CH), 127.31 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.7 (3  $\times$  CH), 129.0 (CH), 130.5 (2  $\times$  CH), 130.8 (2  $\times$  CH), 136.9 (C), 137.0 (C), 137.1 (C), 138.0 (C), 138.1 (C), 142.3 (C), 142.4 (C), 143.3 (C), 143.4 (C), 146.6 (C), 146.7 (C), 147.5 (C), 147.6 (C), 152.9 (2  $\times$  C), 153.4 (2  $\times$  C) ppm. The signals corresponding to three quaternary carbons were not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 506 ( $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}]$ , 38), 351 (37), 207 (61), 28 (100).



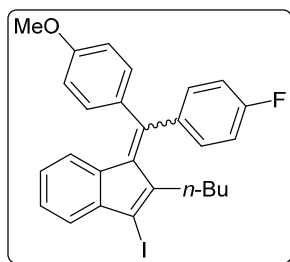
**2-Butyl-3-iodo-1-((4-methoxyphenyl)(phenyl)methylene)-1H-indene (23n)**

Red oil. Yield = 75%; Isolated as a mixture of *E/Z* isomers 1:1.  $R_f = 0.29$  (hexane:EtOAc, 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.64$ –0.79 (m, 6H), 0.87–1.04 (m, 4H), 1.17–1.32 (m, 4H), 2.07–2.17 (m, 2H), 2.21–2.30 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.79–6.96 (m, 6H), 7.14–7.51 (m, 14H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.88$  ( $\text{CH}_3$ ), 13.94 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.46 ( $\text{CH}_3$ ), 55.50 ( $\text{CH}_3$ ), 102.3 (C), 102.4 (C), 113.5 (2  $\times$  CH), 114.0 (2  $\times$  CH), 121.52 (CH), 121.54 (CH), 122.9 (2  $\times$  CH), 125.2 (CH), 125.3 (CH), 126.96 (CH), 127.01 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 131.0 (2  $\times$  CH), 131.3 (2  $\times$  CH), 132.6 (2  $\times$  CH), 132.9 (2  $\times$  CH), 135.0 (C), 135.3 (C), 136.6 (C), 136.7 (C), 137.3 (C), 142.9 (C), 143.2 (C), 143.3 (C), 146.7 (C), 146.8 (C), 147.84 (C), 147.85 (C), 160.3 (C), 160.5 (C) ppm. The signals corresponding to two quaternary aromatic carbons were not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 492 ( $\text{M}^+$ , 100), 322 (80), 291 (34), 276 (32).



**2-Butyl-1-((4-fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)methylene)-3-iodo-1H-indene (23o)**

Red oil. Yield = 72%; Isolated as a mixture of *E/Z* isomers 1:1.  $R_f = 0.23$  (hexane:EtOAc, 20:1).

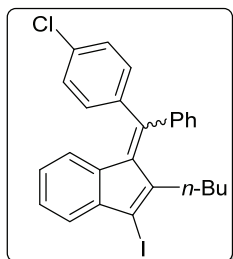
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.56$ –0.82 (m, 6H), 0.90–1.07 (m, 4H), 1.14–1.32 (m, 4H), 2.03–2.32 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.26–6.38 (m, 1H), 6.40–6.54 (m, 1H), 6.73–7.46 (m, 22H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.9$  (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 22.7 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 31.5 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 32.3 (2  $\times$   $\text{CH}_2$ ), 55.48 ( $\text{CH}_3$ ), 55.52 ( $\text{CH}_3$ ), 102.5 (C), 102.7 (C), 113.6 (2  $\times$  CH), 114.1 (2  $\times$  CH), 115.1 (d,  $J = 21.6$  Hz, 2  $\times$  CH), 115.8 (d,  $J = 21.5$  Hz, 2  $\times$



CH), 121.6 (CH), 121.7 (CH), 122.7 (CH), 122.8 (CH), 125.3 (CH), 125.4 (CH), 127.1 (2 × CH), 132.7 (2 × CH), 133.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2 × CH), 133.03 (2 × CH), 133.3 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 × CH), 134.8 (C), 135.1 (C), 136.9 (C), 137.2 (C), 137.3 (C), 138.1 (d,  $J = 3.5$  Hz, C), 138.9 (d,  $J = 3.2$  Hz, C), 143.3 (C), 143.4 (C), 146.38 (C), 146.39 (C), 146.7 (C), 160.5 (C), 160.7 (C), 161.6 (C), 163.2 (d,  $J = 249.6$  Hz, C), 163.4 (d,  $J = 249.89$  Hz, C) ppm. The signal corresponding to a quaternary was not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 510 ( $M^+$ , 100), 340 (88), 309 (40).



**2-Butyl-1-((4-chlorophenyl)(phenyl)methylene)-3-iodo-1H-indene (23p)**

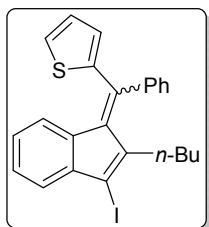
Red oil. Yield = 44%; Isolated as a mixture of *E/Z* isomers 1:1.  $R_f = 0.4$  (hexane).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.52\text{--}0.81$  (m, 6H), 0.81–1.09 (m, 5H), 1.11–1.38 (m, 4H), 2.00–2.25 (m, 3H), 6.16–6.46 (m, 2H), 6.70–7.00 (m, 3H), 7.08–7.64 (m, 21H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.9$  (2 ×  $\text{CH}_3$ ), 22.75 ( $\text{CH}_2$ ), 22.78 ( $\text{CH}_2$ ), 31.46 ( $\text{CH}_2$ ), 31.53 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 103.6 (C),

103.9 (C), 121.7 (CH), 121.8 (CH), 123.0 (CH), 123.1 (CH), 125.6 (2 × CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 128.9 (3 × CH), 129.06 (2 × CH), 129.14 (CH), 130.6 (2 × CH), 130.9 (2 × CH), 132.1 (2 × CH), 132.3 (2 × CH), 134.9 (C), 135.1 (C), 136.8 (C), 137.0 (C), 137.5 (C), 137.6 (C), 141.0 (C), 141.4 (C), 142.3 (C), 142.6 (C), 143.5 (C), 143.6 (C), 145.9 (C), 146.0 (C), 146.2 (C), 146.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 496 ( $M^+$ , 35), 326 (35), 291 (77), 28 (100).



**2-((2-Butyl-3-iodo-1H-inden-1-ylidene)(phenyl)methyl)thiophene (23q)**

Red oil. Yield = 59%; Isolated as a mixture of *E/Z* isomers 1:1.  $R_f = 0.6$  (hexane).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.69$  (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.77 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.94–1.24 (m, 6H), 1.31–1.39 (m, 2H), 1.96–2.12 (m, 2H), 2.28–2.46 (m, 2H), 6.20 (ad,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.72 (ad,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.76–6.98 (m, 3H), 7.04–7.61 (m, 9H) ppm.

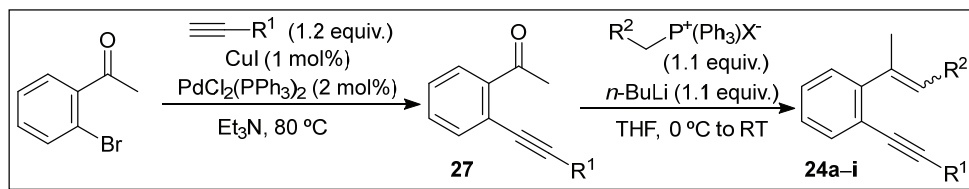
**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.9$  ( $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 103.6 (2 × C), 121.6 (CH), 121.7 (CH), 122.8 (CH), 123.0 (CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (2 × CH), 128.7 (2 × CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 130.7 (CH), 130.8 (2 × CH), 131.1 (2 × CH), 131.7 (CH), 137.0 (C), 137.1 (C), 138.3 (C), 138.5 (C), 139.4 (C), 139.6 (C), 142.5 (C), 142.6 (C), 143.3 (C), 143.4 (C), 144.7 (C), 145.0 (C), 146.5 (C), 146.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 468 ( $M^+$ , 60), 299 (50), 262 (41).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{SI}$ : 468.0409; found: 468.0395.

## 1.4. GOLD(I)-CATALYZED METHOXYCYCLIZATION REACTIONS OF $\alpha$ -METHYL- $\beta$ -ARYL SUBSTITUTED *o*-(ALKYNYL)STYRENES

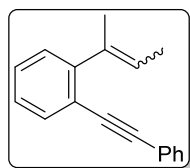
### 1.4.1. PREPARATION OF STARTING MATERIALS



**Step 1, synthesis of ethynylacetophenones 27:** PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.2 mmol, 141 mg) and the corresponding alkyne (1.2 equiv., 12 mmol) were added to a solution of 2'-bromoacetophenone (1 equiv., 10 mmol) in triethylamine (30 mL). After stirring for 15 min at RT, CuI (0.1 mmol, 20 mg) was added and the resulting mixture was stirred at 80 °C until the carbonyl derivative was consumed as determined by TLC or GC-MS. The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding 2-ethynylacetophenone which were used in the next step.

**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrenes 24a-i:** *n*-BuLi (1.1 equiv., 11 mmol, 6.88 mL, 1.6 M in hexanes) was added to a solution of the appropriate phosphonium halide (1.1 equiv., 11 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C and the resulting mixture was stirred for 30 min at RT. The mixture was cooled to 0 °C, the appropriate carbonyl derivative (1 equiv., 10 mmol) was added and the reaction stirred at reflux until the ketone was consumed as determined by TLC or GC-MS (overnight). The crude mixture was partitioned between water and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding *o*-(alkynyl)styrenes.

Characterization data of **24a** has been previously reported;<sup>159</sup> The spectroscopic and characterization data of *o*-(alkynyl)styrenes **24** are shown below. The yields correspond to the last step reaction.



#### 1-(But-2-en-2-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (**24b**)

Colorless oil. Yield = 66%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of *E/Z* isomers. *R<sub>f</sub>* = 0.23 (hexane).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.44–1.55 (m, 3H, min), 1.78–1.92 (m, 3H, maj), 2.05–2.16 (m, 3H, min), 2.10–2.22 (m, 3H, maj), 5.58–5.74 (m, 1H, min), 5.67–5.79 (m, 1H, maj), 7.12–7.18 (m, 1H, min), 7.19–7.42 (m, 6H, maj), 7.20–7.39 (m, 5H, min), 7.45–7.53 (m, 2H, min), 7.47–7.62 (m, 3H, maj), 7.54–7.62 (m, 1H, min) ppm.

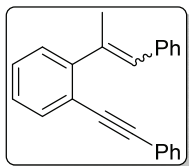
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.3 (CH<sub>3</sub>, maj), 15.0 (CH<sub>3</sub>, min), 17.3 (CH<sub>3</sub>, maj), 25.0 (CH<sub>3</sub>, min), 89.0 (C, min), 89.6 (C, maj), 91.6 (C, min), 92.5 (C, maj), 121.0 (C, maj), 121.9 (C, min), 122.8 (CH, min), 123.86 (C, min), 123.87 (C, maj), 125.3 (CH, maj), 126.3 (CH, maj), 126.5 (CH, min), 128.17 (CH, min), 128.18 (CH, maj), 128.35 (CH, maj), 128.35 (CH, min), 128.37 (CH, maj), 128.43 (2 × CH, min), 128.5 (2 × CH, maj), 128.7 (CH, min),

<sup>159</sup> M. C. Sajimon, F. D. Lewis, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 629–636.

131.5 (2 × CH, maj), 131.6 (2 × CH, min), 132.3 (CH, min), 132.7 (CH, maj), 136.3 (C, maj), 136.5 (C, min), 145.2 (C, min), 148.4 (C, maj) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 232 ( $M^+$ , 58), 217 (100), 202 (90).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 232 ( $M^+$ , 58), 217 (100), 202 (90).



**1-(Phenylethynyl)-2-(phenylprop-1-en-2-yl)benzene (24c)**

Yellow oil. Yield = 40%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.5 (hexane:EtOAc, 9:1).

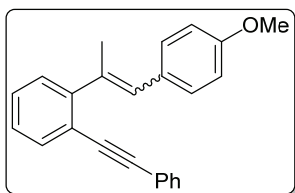
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.35 (bs, 3H, min), 2.43 (bs, 3H, maj), 6.63 (s, 1H, min), 6.74 (s, 1H, maj), 6.94–7.04 (m, 2H, maj + min), 7.07–7.20 (m, 3H, maj + min), 7.25–7.57 (m, 21H, maj + min),

7.59–7.71 (m, 2H, min) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.5 ( $\text{CH}_3$ , maj), 23.7 ( $\text{CH}_3$ , min), 88.6 (C, min), 89.2 (C, maj), 92.3 (C, min), 92.9 (C, maj), 121.2 (C, maj), 122.0 (C, min), 123.6 (C), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.23 (CH), 128.25 (2 × CH), 128.3 (2 × CH), 128.4 (CH), 128.5 (2 × CH + CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.2 (2 × CH), 130.5 (CH), 131.56 (2 × CH), 131.63 (CH), 132.6 (CH), 132.9 (CH), 137.6 (C, min), 138.18 (C, maj), 138.19 (C, maj), 138.4 (C, maj), 145.49 (C, min), 145.51 (C, min), 148.3 (C, maj) ppm. Two aromatic CH carbon signals and a quaternary carbon were not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 294 ( $M^+$ , 80), 279 (100), 215 (51)

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 294 ( $M^+$ , 74), 279 (100), 215 (56).



**1-(1-(4-Methoxyphenyl)prop-1-en-2-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (24d)**

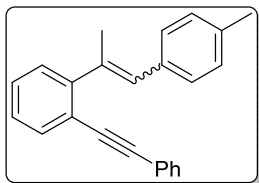
Orange oil. Yield = 81%; Obtained as a ~1.3:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.43 (hexane:EtOAc, 9:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.32 (s, 3H, min), 2.43 (s, 3H, maj), 3.73 (s, 3H, min), 3.87 (s, 3H, maj), 6.56 (s, 1H, min), 6.62–6.74 (m, 2H, maj + min), 6.86–6.94 (m, 2H, min), 6.94–7.03 (m, 2H, maj), 7.12–7.22 (m, 1H, maj), 7.26–7.55 (m, 18H, maj + min), 7.59–7.70 (m, 1H, maj) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.5 ( $\text{CH}_3$ , maj), 26.6 ( $\text{CH}_3$ , min), 55.2 ( $\text{CH}_3$ , min), 55.4 ( $\text{CH}_3$ , maj), 88.7 (C, min), 89.4 (C, maj), 92.4 (C, min), 92.9 (C, maj), 113.4 (2 × CH, min), 113.7 (2 × CH, maj), 121.2 (C, maj), 122.1 (C, min), 123.65 (C, maj), 123.67 (C, min), 126.7 (CH, maj), 126.9 (CH, min), 127.1 (CH, min), 128.20 (CH, maj), 128.21 (CH, maj), 128.3 (CH, maj), 128.35 (2 × CH, min), 128.43 (2 × CH maj + CH min), 128.7 (CH, min), 128.9 (CH, min), 129.8 (2 × CH, min), 130.0 (CH, maj), 130.3 (C, min), 130.4 (2 × CH, maj), 130.8 (C, maj), 131.5 (2 × CH, maj), 131.6 (2 × CH, min), 132.6 (CH, min), 132.9 (CH, maj), 136.4 (C, min), 136.5 (C, maj), 145.8 (C, min), 148.6 (C, maj), 158.0 (C, min), 158.3 (C, maj) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 324 ( $M^+$ , 100), 309 (63), 265 (35).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 324 ( $M^+$ , 100), 309 (63), 265 (34).



**1-(Phenylethynyl)-2-(1-(*p*-tolyl)prop-1-en-2-yl)benzene (24e)**

Yellow oil. Yield = 50%; Obtained as a ~1.3:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.59 (hexane:EtOAc, 9:1).

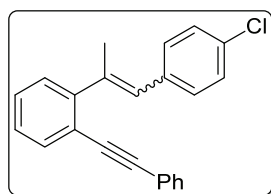
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.28 (s, 3H, min), 2.36 (s, 3H, maj), 2.44 (s, 3H, maj), 2.45 (s, 3H, min), 6.61 (s, 1H, min),

6.73 (s, 1H, maj), 6.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.23–7.44 (m, 16H, maj + min), 7.45–7.57 (m, 4H, maj + min), 7.62–7.68 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.5$  ( $\text{CH}_3$ , maj), 21.2 ( $\text{CH}_3$ , min), 21.4 ( $\text{CH}_3$ , maj), 26.6 ( $\text{CH}_3$ , min), 88.6 (C, min), 89.3 (C, maj), 92.3 (C, min), 92.9 (C, maj), 121.2 (C, maj), 122.0 (C, min), 123.7 (C, maj), 126.7 (CH, maj), 126.9 (CH, min), 127.6 (CH, min), 128.20 (CH, maj), 128.22 (CH, maj), 128.3 (CH, maj), 128.35 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.43 ( $2 \times \text{CH}$  maj, + CH min), 128.5 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 129.0 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 129.1 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 130.4 (CH, maj), 131.56 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 131.64 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 132.6 (CH, min), 132.9 (CH, maj), 133.7 (CH, min), 134.0 (CH, min), 134.7 (C, min), 135.3 (C, maj), 135.9 (C, min), 136.3 (C, maj), 137.4 (C, maj), 137.5 (C, min), 145.7 (C, min), 148.5 (8C, maj) ppm. The signal corresponding to a quaternary carbon of the minor isomer was not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 308 ( $\text{M}^+$ , 100), 293 (98), 278 (60).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 308 ( $\text{M}^+$ , 98), 293 (100), 278 (64).



**1-(1-(4-Chlorophenyl)prop-1-en-2-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (24f)**

Yellow oil. Yield = 39%; Obtained as a ~1.1:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f = 0.48$  (hexane:EtOAc, 9:1).

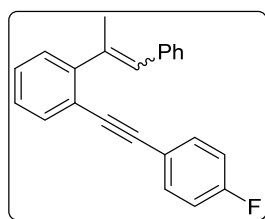
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.34$  (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.88 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.12–7.18 (m, 1H), 7.28–7.44 (m, 16H), 7.45–

7.53 (m, 3H), 7.60–7.70 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.5$  ( $\text{CH}_3$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 88.4 (C), 89.1 (C), 92.5 (C), 93.0 (C), 121.2 (C), 121.9 (C), 123.49 (C), 123.53 (C), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.32 (CH), 128.33 (CH), 128.40 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.41 (CH), 128.5 ( $4 \times \text{CH}$ ), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.6 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.7 (CH), 132.9 (CH), 133.7 (CH), 134.0 (CH), 133.7 (C), 134.0 (C), 136.1 (C), 136.6 (C), 138.9 (C), 139.2 (C), 145.0 (C), 147.9 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 328 ( $\text{M}^+$ , 57), 278 (100), 215 (68).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 328 ( $\text{M}^+$ , 56), 278 (100), 215 (68).



**1-((4-Fluorophenyl)ethynyl)-2-(1-phenylprop-1-en-2-yl)benzene (24g)**

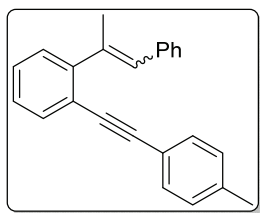
Yellow oil. Yield = 58%; Obtained as a ~1.4:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f = 0.45$  (hexane:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.32$  (bs, 3H, min), 2.40 (bs, 3H, maj), 6.60 (s, 1H, min), 6.71 (s, 1H, maj), 6.92–6.20 (m, 9H, maj + min), 7.24–7.56 (m, 15H, maj + min), 7.56–7.69 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.5$  ( $\text{CH}_3$ , maj), 26.7 ( $\text{CH}_3$ , min), 88.2 (C, min), 88.9 (C, maj), 91.2 (C, min), 91.8 (C, maj), 115.7 (d,  $J = 22.1$  Hz,  $2 \times \text{CH}$ , min), 115.8 (d,  $J = 22.1$  Hz,  $2 \times \text{CH}$ , maj), 119.7 (d,  $J = 3.2$  Hz, C, maj), 121.1 (C), 121.8 (C), 126.3 (CH, min), 126.7 (CH, maj), 126.9 (CH, maj), 127.0 (CH, min), 127.8 (CH, min), 128.0 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.3 (CH, maj), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$  maj + CH min), 128.5 (CH, maj), 128.6 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 129.0 (CH, min), 129.2 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 130.5 (CH, maj), 132.6 (CH, min), 132.8 (CH, maj), 133.4 (d,  $J = 8.3$  Hz,  $2 \times \text{CH}$ , maj), 133.5 (d,  $J = 8.2$  Hz,  $2 \times \text{CH}$ , min), 137.6 (C), 138.07 (C), 138.13 (C), 138.3 (C), 145.4 (C), 148.3 (C), 162.5 (d,  $J = 249.3$  Hz, C, maj) ppm. The signals corresponding to two quaternary carbons were not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 312 ( $M^+$ , 77), 297 (100), 215 (33).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 312 ( $M^+$ , 87), 297 (100), 215 (33).



**1-(1-Phenylprop-1-en-2-yl)-2-(*p*-tolylethynyl)benzene (24h)**

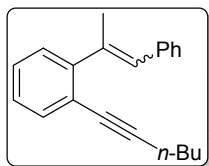
Yellow oil. Yield = 45%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.59 (hexane:EtOAc, 10:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 2.36 (bs, 3H, min), 2.40 (s, 6H, maj + min), 2.44 (bs, 3H, maj), 6.63 (s, 1H, min), 6.75 (s, 1H, maj), 6.96 (m, 1H), 7.07–7.24 (m, 7H, maj + min), 7.25–7.54 (m, 16H, maj + min), 7.59–7.69 (m, 2H, min) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C):  $\delta$  = 19.5 ( $\text{CH}_3$ , maj), 21.6 ( $2 \times \text{CH}_3$ , maj + min), 26.6 ( $\text{CH}_3$ , min), 87.9 (C, min), 88.6 (C, maj), 92.6 (C, min), 93.1 (C, maj), 120.6 (C, maj), 121.4 (C, maj), 122.2 (C, min), 126.2 (CH, min), 126.6 (CH, maj), 126.8 (CH, maj), 127.0 (CH, min), 127.7 (CH, min), 127.9 (CH, maj), 128.2 (CH, maj), 128.27 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.30 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 128.6 (CH, min), 128.66 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.71 (CH, min), 129.1 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 129.2 ( $4 \times \text{CH}$ , maj), 130.4 (CH, maj), 131.45 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 131.52 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 132.6 (CH, min), 133.8 (CH, maj), 137.6 (C, min), 138.2 (C, maj), 138.27 (C, maj), 138.34 (C, min), 138.4 (C, maj), 138.5 (C, min), 145.4 (C, min), 148.2 (C, maj) ppm. The signal corresponding to a quaternary carbon of the minor isomer was not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 308( $M^+$ , 91), 293 (100), 215 (70).

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 308( $M^+$ , 93), 293 (100), 215 (79).



**1-(Hex-1-yn-1-yl)-2-(1-phenylprop-1-en-2-yl)benzene (24i)**

Yellow oil. Yield = 61%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of *E/Z* isomers.  $R_f$  = 0.24 (hexane).

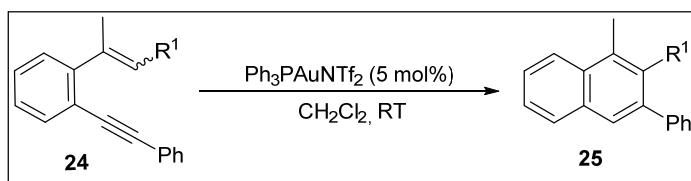
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.86–1.09 (m, 6H, maj + min), 1.42–1.71 (m, 8H, maj + min), 2.33 (s, 3H, min), 2.41 (s, 3H, maj), 2.44–2.58 (m, 4H, maj + min), 6.59 (s, 1H, min), 6.69 (s, 1H, maj), 6.94–7.06 (m, 1H, maj), 7.06–7.22 (m, 3H, maj + min), 7.24–7.40 (m, 7H, maj + min), 7.42–7.68 (m, 7H, maj + min) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.7 ( $2 \times \text{CH}_3$ , maj + min), 19.3 ( $\text{CH}_2$ , min), 19.41 ( $\text{CH}_3$ , maj), 19.43 ( $\text{CH}_2$ , maj), 22.0 ( $\text{CH}_2$ , min), 22.1 ( $\text{CH}_2$ , maj), 26.6 ( $\text{CH}_3$ , min), 30.85 ( $\text{CH}_2$ , min), 30.90 ( $\text{CH}_2$ , maj), 79.5 (C, min), 80.1 (C, maj), 93.5 (C, min), 94.0 (C, maj), 122.1 (C, maj), 122.9 (C, min), 126.1 (CH, min), 126.5 (CH, maj), 126.7 (CH, maj), 126.8 (CH, min), 127.4 (CH, min), 127.6 (CH, maj), 127.9 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 128.3 (CH, min), 128.6 (CH, maj), 128.8 (CH, min), 129.1 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 129.9 (CH, maj), 132.6 (CH, min), 132.9 (CH, maj) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the minor isomer: 274 ( $M^+$ , 17), 231 (42), 215 (100).

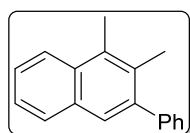
**LRMS (EI):**  $m/z$  (%) for the major isomer: 274 ( $M^+$ , 15), 231 (41), 215 (100).

### 1.4.2. SYNTHESIS OF NAPHTHALENE DERIVATIVES 25



**General Procedure:**  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  (0.013 mmol, 21 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL) was stirred for 5-10 min at RT and then, a solution of the corresponding *o*-(alkynyl)styrene derivative **24** (0.25 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL) was added. The reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the styrene derivative was observed by TLC or GC-MS (10-30 min). The mixture was filtered through a pad of silica gel using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc, the solvent was removed under reduced pressure, and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents.

The characterization data of **25a** has been previously reported;<sup>160</sup> Spectroscopic and characterization data of naphthalene derivatives **25b,c** are shown below:



#### 1,2-Dimethyl-3-phenylnaphthalene (**25b**)

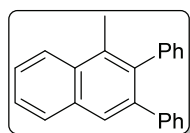
Yellow solid. Yield = 84%.  $R_f$  = 0.46 (hexane). M.P. = 69-71 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.40 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 7.34–7.60 (m, 7H), 7.65 (s, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), 123.9 (CH), 125.1 (CH), 125.9 (CH), 126.9 (CH), 128.1 (2 × CH), 128.6 (CH), 129.6 (2 × CH), 131.8 (CH), 132.12 (C), 132.15 (C), 141.4 (C), 143.0 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 232 ( $\text{M}^+$ , 100), 217 (36).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}$ : 232.1252; found: 232.1248.



#### 1-Methyl-2,3-diphenylnaphthalene (**25c**)

Yellow solid. Yield = 88%.  $R_f$  = 0.18 (hexane). M.P. = 74-76 °C.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.59 (s, 3H), 7.02–7.36 (m, 10H), 7.53–7.71 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.80–8.02 (m, 1H), 8.09–8.29 (m, 1H) ppm.

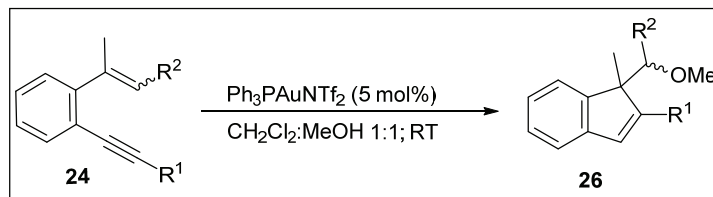
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 124.7 (CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (2 × CH), 127.7 (2 × CH), 128.7 (CH), 130.0 (2 × CH), 130.02 (C), 131.0 (2 × CH), 132.2 (C), 132.7 (C), 138.7 (C), 140.2 (C), 141.0 (C), 142.4 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 294 ( $\text{M}^+$ , 100), 279 (18), 215 (20).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}$ : 294.1408; found: 294.1409

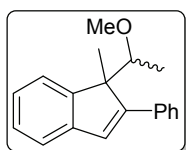
<sup>160</sup> S. Mondal, B. Gold, R. K. Mohamed, H. Phan, I. V. Alabugin, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7491–7501

### 1.4.3. SYNTHESIS OF OXYGEN-FUNCTIONALIZED 1H-INDENES **26** BEARING AN ALL-CARBON QUATERNARY CENTER AT C-1



**General Procedure:** MeOH (0.8 mL) was added to a solution of  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  (0.01 mmol, 16.6 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) and the reaction mixture was stirred 5-10 minutes. A solution of the corresponding *o*-(alkynyl)styrene **24** (0.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 mL) was added subsequently. The resulting reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the styrene derivative was observed by TLC or GC-MS (~1h). The mixture was filtered through a short pad of silica gel using a mixture 5:1 of hexane/EtOAc, the solvent was removed under reduced pressure, and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding functionalized indenenes **26**.

Spectroscopic and characterization data of compounds **26** are shown below:



#### 1-(1-Methoxyethyl)-1-methyl-2-phenyl-1H-indene (**26b**)

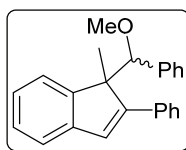
Yellow oil. Yield = 34%; Obtained as a ~6:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f = 0.16$  (hexane). Data for the major isomer are provided.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.89$  (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.69 (q,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.17–7.42 (m, 7H), 7.78 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 57.7 ( $\text{CH}_3$ ), 60.0 (C), 82.2 (CH), 121.2 (CH), 122.3 (CH), 125.1 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.1 (CH), 137.2 (C), 142.9 (C), 151.7 (C), 154.5 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 264 ( $\text{M}^+$ , 18), 149 (29), 59 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$ : 264.1514; found: 264.1513.



#### 1-(Methoxy(phenyl)methyl)-1-methyl-2-phenyl-1H-indene (**26c**)

Yellow solid. Yield = 85%; Obtained as a ~2:1 mixture of diastereoisomers.

$R_f = 0.23$  (hexane:EtOAc, 30:1).

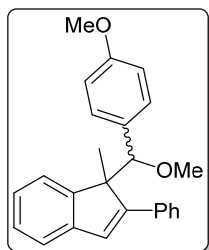
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.60$  (s, 3H, maj), 1.94 (s, 3H, min), 3.09 (s, 3H, maj), 3.26 (s, 3H, min), 4.51 (s, 1H, maj), 4.66 (s, 1H, min), 6.42–6.51 (m, 1H, maj), 6.72 (s, 1H, min), 6.81–7.06 (m, 8H, maj + min), 7.08–7.29 (m, 10H, maj + min), 7.31–7.52 (m, 6H, maj + min), 7.59–7.66 (m, 1H, maj), 7.71–7.78 (m, 2H, maj), 7.81–7.87 (m, 1H, min) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.7$  ( $\text{CH}_3$ , maj), 22.4 ( $\text{CH}_3$ , min), 57.4 ( $\text{CH}_3$ , maj), 57.7 ( $\text{CH}_3$ , min), 59.6 (C, min), 59.7 (C, maj), 88.2 (CH, maj), 88.7 (CH, min), 120.7 (CH, min), 121.1 (CH, maj), 123.8 (CH, maj), 124.5 (CH, maj), 124.9 (CH, min), 125.5 (CH, min), 126.58 (CH, maj), 126.62 (CH, min), 127.0 (CH, min), 127.1 (CH, maj), 127.2 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 127.26 ( $2 \times \text{CH}$ , min), 127.33 ( $2 \times \text{CH}$ , maj), 127.5 (CH, maj), 127.6 ( $2 \times \text{CH}$ , min),

128.26 (2 × CH, min), 128.30 (2 × CH, maj), 128.58 (2 × CH, min), 128.59 (2 × CH, maj), 129.1 (CH, maj), 129.3 (CH, min), 136.8 (C, min), 137.4 (C, maj), 137.6 (C, min), 137.7 (C, maj), 142.9 (C, min), 143.3 (C, maj), 149.4 (C, maj), 150.2 (C, min), 150.7 (C, min), 154.3 (C, maj) ppm. The signal corresponding to a CH aromatic carbon of the minor isomer was not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 326 ( $M^+$ , < 1), 121 (100), 77 (14).

**HRMS (EI)** for  $C_{24}H_{22}O$ : 326.1671; found: 326.1669.



**1-(Methoxy(4-methoxyphenyl)methyl)-1-methyl-2-phenyl-1H-indene (26d)**

Yellow oil. Yield = 83%; Obtained as a ~2:1 mixture of diastereoisomers.

$R_f$  = 0.23 (hexane:EtOAc, 9:1).

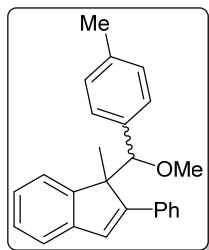
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.61 (s, 3H, min), 1.95 (s, 3H, maj), 3.10 (s, 3H, min), 3.25 (s, 3H, maj), 3.67 (s, 3H, maj), 3.79 (s, 3H, min), 4.49 (s, 1H, min), 4.63 (s, 1H, maj), 6.35–6.49 (m, 4H, maj + min), 6.74 (s, 1H, maj), 6.87 (s, 1H, min), 6.91–7.02 (m, 3H,

maj + min), 7.09–7.52 (m, 13H, maj + min), 7.60–7.73 (m, 2H, maj), 7.73–7.82 (m, 2H, min), 7.82–7.92, (m, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.7 (CH<sub>3</sub>, min), 22.5 (CH<sub>3</sub>, maj), 55.0 (CH<sub>3</sub>, maj), 55.2 (CH<sub>3</sub>, min), 57.2 (CH<sub>3</sub>, min), 57.5 (CH<sub>3</sub>, maj), 59.7 (C, maj), 59.9 (C, min), 87.8 (CH, min), 88.3 (CH, maj), 112.0 (2 × CH, maj), 112.6 (CH), 120.8 (CH), 121.1 (CH), 123.8 (CH), 124.4 (CH), 124.8 (CH), 125.5 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (2 × CH maj + CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (2 × CH, maj), 128.7 (2 × CH, maj), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 129.7 (CH), 129.7 (C, min), 129.8 (C, maj), 136.9 (C, maj), 137.4 (C, min), 143.0 (C, maj), 143.3 (C, min), 149.5 (C, min), 150.3 (C, maj), 151.9 (C, maj), 154.4 (C, min), 158.7 (C, maj), 158.9 (C, min) ppm. The signals corresponding to three CH aromatic carbons were not observed.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 356 ( $M^+$ , < 1), 152 (14), 151 (100).

**HRMS (EI)** for  $C_{25}H_{24}O_2$ : 356.1776; found: 356.1769.



**1-(Methoxy(*p*-tolylmethyl)-1-methyl-2-phenyl-1H-indene (26e)**

Yellow oil. Yield = 81%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of diastereoisomers.

$R_f$  = 0.50 (hexane:EtOAc, 9:1).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.61 (s, 3H, maj), 1.96 (s, 3H, min), 2.19 (s, 3H, min), 2.34 (s, 3H, maj), 3.10 (s, 3H, maj), 3.26 (s, 3H, min), 4.50 (s, 1H, maj), 4.65 (s, 1H, min), 6.38 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, maj), 6.71 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, maj), 6.75 (s, 1H, min), 6.87 (s, 1H, maj), 6.90–6.98 (m, 4H, maj + min), 7.02 (d,  $J$  = 8.1 Hz, maj),

7.08–7.32 (m, 7H, maj + min), 7.33–7.52 (m, 6H, maj + min), 7.59–7.69 (m, 2H, min), 7.72–7.80 (m, 2H, maj), 7.83–7.92 (m, 1H, min) ppm.

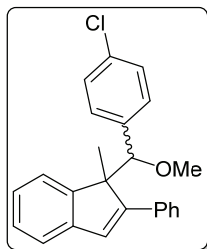
**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.2 (CH<sub>3</sub>, min), 21.3 (CH<sub>3</sub>, maj), 21.8 (CH<sub>3</sub>, maj), 22.5 (CH<sub>3</sub>, min), 57.3 (CH<sub>3</sub>, maj), 57.6 (CH<sub>3</sub>, min), 59.7 (C, min), 59.8 (C, maj), 87.9 (CH, maj), 88.6 (CH, min), 120.7 (CH, min), 121.1 (CH, maj), 123.9 (CH, maj), 124.4 (CH, maj), 124.8 (CH, min), 125.5 (CH, min), 126.95 (CH, min), 127.03 (CH, maj), 127.28 (2 × CH, min), 127.3 (2 × CH, maj), 127.4 (2 × CH, min), 127.5 (CH, maj), 127.9 (2 × CH, maj), 128.2 (2 × CH, min), 128.3 (2 × CH, maj), 128.5 (2 × CH, min), 128.6 (2 × CH maj + CH min), 129.1 (CH, maj), 129.3 (CH, min), 134.60 (C, min), 134.63 (C, maj), 136.8 (C, min),



136.9 (C, min), 137.0 (C, maj), 137.4 (C, maj), 143.0 (C, min), 143.4 (C, maj), 149.4 (C, maj), 150.3 (C, min), 151.9 (C, min), 154.5 (C, maj) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 340 ( $M^+$ , < 1), 135 (100), 91 (18).

**HRMS (EI)** for  $C_{25}H_{24}O$ : 340.1827; found: 340.1832



**1-((4-Chlorophenyl)(methoxymethyl)-1-methyl-2-phenyl-1H-indene (26f)**

Yellow oil. Yield = 74%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of diastereoisomers.

$R_f$  = 0.47 (hexane:EtOAc, 9:1).

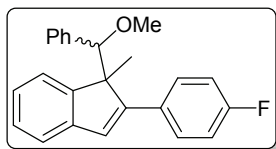
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.66 (s, 3H, maj), 1.95 (s, 3H, min), 3.13 (s, 3H, maj), 3.26 (s, 3H, min), 4.51 (s, 1H, maj), 4.66 (s, 1H, min), 6.31–6.49 (m, 2H, maj), 6.76 (s, 1H, maj), 6.83–6.95 (m, 5H, maj + min), 7.01–7.52 (m, 15H, maj + min), 7.60–7.68 (m, 2H,

min), 7.72–7.81 (m, 2H, maj), 7.83–7.91 (m, 1H, min) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.5 ( $CH_3$ , maj), 22.4 ( $CH_3$ , min), 57.5 ( $CH_3$ , maj), 57.7 ( $CH_3$ , min), 59.5 (C, min), 59.6 (C, maj), 87.97 (CH, min), 88.02 (CH, maj), 120.9 (CH, min), 121.3 (CH, maj), 123.4 (CH, maj), 124.7 (CH, maj), 125.0 (CH, min), 125.5 (CH, min), 126.8 (2  $\times$  CH, min), 127.15 (2  $\times$  CH, min), 127.19 (CH, min), 127.29 (CH, maj), 127.30 (2  $\times$  CH, maj), 127.4 (CH, maj), 127.5 (CH, min), 128.2 (2  $\times$  CH, maj), 128.3 (2  $\times$  CH, maj), 128.7 (2  $\times$  CH, min), 128.9 (2  $\times$  CH, min), 129.4 (CH, maj), 129.5 (CH, min), 129.7 (2  $\times$  CH, maj), 133.0 (C, min), 133.1 (C, maj), 136.2 (C, min), 136.3 (C, maj), 136.6 (C, min), 137.2 (C, maj), 142.9 (C, min), 143.2 (C, maj), 149.5 (C, maj), 149.8 (C, min), 151.2 (C, min), 153.7 (C, maj) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 360 ( $M^+$ , < 1), 155 (100), 91 (14).

**HRMS (EI)** for  $C_{24}H_{21}ClO$ : 360.1281; found: 360.1286



**2-(4-Fluorophenyl)-1-(methoxy(phenyl)methyl)-1-methyl-1H-indene (26g)**

White solid. Yield = 75%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f$  = 0.42 (hexane:EtOAc, 9:1).

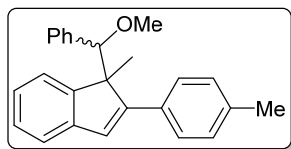
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.63 (s, 3H, maj), 1.93 (s, 3H, min), 3.14 (s, 3H, maj), 3.25 (s, 3H, min), 4.51 (s, 1H,

maj), 4.58 (s, 1H, min), 6.41–6.53 (m, 2H, maj + min), 6.65 (s, 1H, min), 6.79 (s, 1H, maj), 6.87–6.98 (m, 4H, maj + min), 7.01–7.32 (m, 15H, maj + min), 7.51–7.62 (m, 2H, min), 7.69–7.87 (m, 3H, maj + min) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.5 ( $CH_3$ , maj), 22.4 ( $CH_3$ , min), 57.5 ( $CH_3$ , maj), 57.7 ( $CH_3$ , min), 59.6 (C, min), 59.7 (C, maj), 88.6 (CH, maj), 88.8 (CH, min), 115.1 (d,  $J$  = 21.1 Hz, 2  $\times$  CH, maj), 115.5 (d,  $J$  = 21.2 Hz, 2  $\times$  CH, min), 120.8 (CH, min), 121.1 (CH, maj), 123.6 (CH, maj), 124.6 (CH, maj), 125.0 (CH, min), 125.5 (CH, min), 126.7 (2  $\times$  CH, min), 127.10 (CH, min), 127.14 (2  $\times$  CH, maj), 127.2 (CH, maj), 127.48 (CH, min), 127.50 (CH, maj), 127.6 (2  $\times$  CH, min), 128.4 (2  $\times$  CH, maj), 128.9 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2  $\times$  CH, min), 129.2 (d,  $J$  = 1.2 Hz, CH, maj), 129.3 (CH,  $J$  = 1.4 Hz, CH, min), 129.9 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2  $\times$  CH, maj), 133.2 (d,  $J$  = 3.6 Hz, C, min), 133.4 (d,  $J$  = 3.4 Hz, C, maj), 137.5 (C, maj), 137.6 (C, min), 142.8 (C, min), 143.1 (C, maj), 149.6 (C, maj), 150.0 (C, min), 150.8 (C, min), 153.1 (C, maj), 162.2 (d,  $J$  = 247.3 Hz, C, min), 162.3 (d,  $J$  = 246.5 Hz, C, maj) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 344 ( $M^+$ , < 1), 121 (100), 77 (11).

**HRMS (EI)** for  $C_{24}H_{21}FO$ : 344.1576; found: 344.1570.



**1-(Methoxy(phenyl)methyl)-1-methyl-2-(*p*-tolyl)-1*H*-indene (26h)**

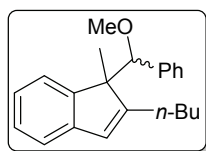
Yellow solid. Yield = 75%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f = 0.44$  (hexane:EtOAc, 9:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.62$  (s, 3H, maj), 1.96 (s, 3H, min), 2.46 (s, 6H, maj + min), 3.13 (s, 3H, maj), 3.29 (s, 3H, min), 4.56 (s, 1H, maj), 4.71 (s, 1H, min), 6.48 (m, 1H, maj), 6.71 (s, 1H, min), 6.85 (s, 1H, maj), 6.86–6.98 (m, 4H, maj + min), 6.99–7.35 (m, 16H, maj + min), 7.52–7.62 (m, 2H, min), 7.65–7.76 (m, 2H, maj), 7.84–7.94 (m, 1H, min) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.35$  ( $\text{CH}_3$ , min), 21.38 ( $\text{CH}_3$ , maj), 21.8 ( $\text{CH}_3$ , maj), 22.4 ( $\text{CH}_3$ , min), 57.4 ( $\text{CH}_3$ , maj), 57.7 ( $\text{CH}_3$ , min), 59.6 (C, min), 59.7 (C, maj), 88.3 (CH, maj), 88.7 (CH, min), 120.5 (CH, min), 121.0 (CH, maj), 123.7 (CH, maj), 124.3 (CH, maj), 124.7 (CH, min), 125.5 (CH, min), 126.3 (2  $\times$  CH, min), 126.97 (CH, min), 127.06 (CH, min), 127.1 (3  $\times$  CH, maj), 127.3 (CH, min), 127.5 (CH, maj), 127.6 (2  $\times$  CH, min), 128.2 (2  $\times$  CH, maj), 128.51 (2  $\times$  CH, min), 128.53 (CH, maj), 128.6 (2  $\times$  CH, maj), 129.0 (2  $\times$  CH, maj), 129.3 (2  $\times$  CH, min), 133.9 (C, min), 134.4 (C, maj), 137.0 (C, maj), 137.1 (C, min), 137.7 (C, min), 137.8 (C, maj), 143.1 (C, min), 143.4 (C, maj), 149.4 (C, maj), 150.1 (C, min), 151.6 (C, min), 154.3 (C, maj) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 340 ( $\text{M}^+$ , < 1), 121 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}$ : 340.1827; found: 340.1826.



**2-Butyl-1-(methoxy(phenyl)methyl)-1-methyl-1*H*-indene (26i)**

Colourless oil. Yield = 70%; Obtained as a ~1.5:1 mixture of diastereoisomers.  $R_f = 0.36$  (hexane:EtOAc, 20:1).

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.98$ –1.09 (m, 6H, maj + min), 1.42 (s, 3H, maj), 1.46–1.52 (m, 3H, maj + min), 1.53 (s, 3H, min), 1.60–1.76 (m, 4H, maj + min), 2.29–2.45 (m, 3H, maj + min), 2.45–2.60 (m, 2H, maj + min), 3.23 (s, 3H, maj), 3.26 (s, 3H, min), 4.29 (s, 1H, min), 4.45 (s, 1H, maj), 6.13 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H, min), 6.30 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H, maj), 6.65–6.83 (m, 2H), 6.94–7.24 (m, 15H, maj + min), 7.53–7.69 (m, 1H, min) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.3$  ( $\text{CH}_3$ , min), 14.4 ( $\text{CH}_3$ , maj), 20.48 ( $\text{CH}_3$ , min), 20.54 ( $\text{CH}_3$ , maj), 23.01 ( $\text{CH}_2$ , min), 23.03 ( $\text{CH}_2$ , maj), 27.6 ( $\text{CH}_2$ , min), 27.2 ( $\text{CH}_2$ , maj), 30.1 ( $\text{CH}_2$ , min), 30.2 ( $\text{CH}_2$ , maj), 57.6 ( $\text{CH}_3$ , min), 57.8 ( $\text{CH}_3$ , maj), 58.9 (C, maj), 59.0 (C, min), 88.9 (CH, min), 89.2 (CH, maj), 119.6 (CH, min), 120.0 (CH, maj), 123.0 (CH, maj), 123.3 (CH, maj), 123.5 (CH, min), 124.8 (CH, min), 125.0 (CH, min), 125.1 (CH, min), 126.75 (CH, maj), 126.77 (CH, maj), 126.9 (2  $\times$  CH, min), 127.0 (2  $\times$  CH, maj), 127.3 (CH, maj), 127.45 (CH, min), 127.51 (2  $\times$  CH, min), 128.1 (2  $\times$  CH, maj), 138.0 (C, maj), 138.2 (C, min), 144.1 (C, maj), 144.2 (C, min), 148.7 (C, min), 149.1 (C, min), 155.8 (C, maj), 156.9 (C, maj) ppm.

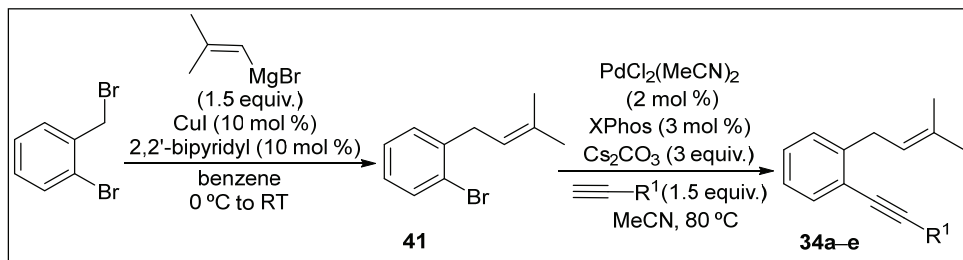
**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 306 ( $\text{M}^+$ , < 1), 121 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}$ : 306.1984; found: 306.1988.

## 1.5. GOLD(I)-CATALYZED HYDROXY- AND METHOXYCYCLIZATION REACTIONS OF *o*-(ALKYNYL)ALLYLBENZENES

### 1.5.1. PREPARATION OF STARTING MATERIALS

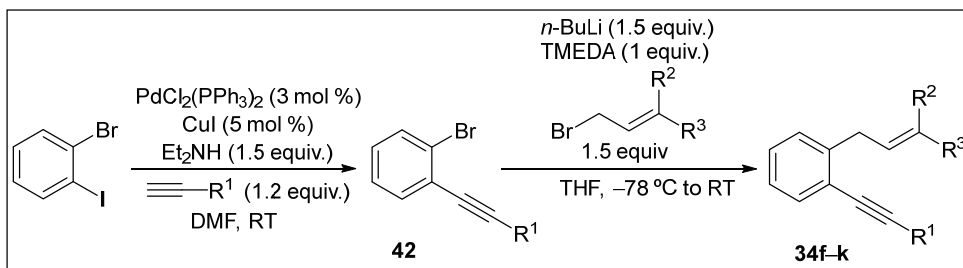
#### A. Method A



**Step 1, synthesis of 41:** To a stirred mixture of 2-bromobenzylbromide (13 mmol, 3.25 g), CuI (10 mol%, 247 mg) and 2,2'-bipyridyl (10 mol %, 203 mg), in benzene (5 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere was added 2-methyl-1-propenyl magnesium bromide (19.5 mmol, 0.5 M in THF, 39 mL). The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at RT overnight. Saturated aq NH<sub>4</sub>Cl (45 mL) and 25% aq NH<sub>3</sub> (25 mL) were added, and the mixture was stirred for 30 min and extracted with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using hexane as eluent to afford 1-bromo-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzene.

**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrenes 34a–e:** A mixture of 1-bromo-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzene (6 mmol, 1.35 g), PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (2 mol %, 31 mg), XPhos (3 mol %, 86 mg) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18 mmol, 5.86 g), in anhydrous MeCN (12 mL) was stirred under a nitrogen atmosphere at RT for 25 min. Then the corresponding alkyne (9 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C until complete consumption of starting material, as monitored by TLC or GC-MS (2-3 h). Ethyl acetate and water were added to the reaction mixture and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. The remaining residue was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of hexane and ethyl acetate as eluent to give compounds 34a–e.

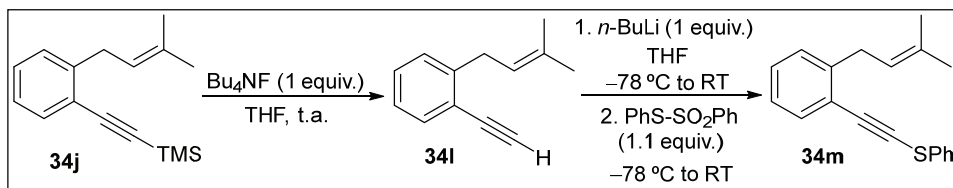
#### B. Method B



**Step 1, synthesis of 2-(alkynyl)bromobenzenes 42:** A mixture of 1-bromo-2-iodobenzene (7 mmol, 1.98 g), the corresponding alkyne (8.4 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3 mol %, 148 mg), CuI (5 mol %, 66.5 mg) and Et<sub>2</sub>NH (10.5 mmol, 1.25 mL), in anhydrous DMF (28 mL) was stirred under a nitrogen atmosphere at RT until complete consumption of starting material, as monitored by TLC or GC-MS (3–6 h). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and water were added to the reaction mixture and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic layers were washed with water, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. The remaining residue was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of hexane and ethyl acetate as eluent to afford the corresponding *o*-alkynylbromobenzenes which were used in the next step.

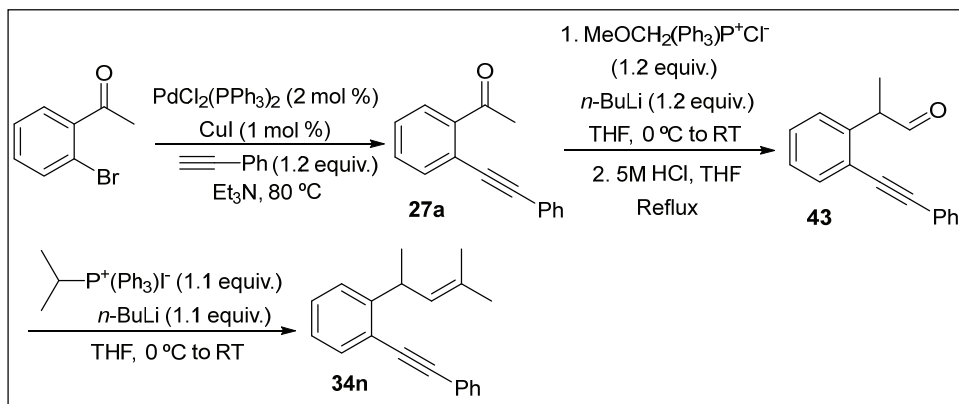
**Step 2, synthesis of *o*-(alkynyl)styrenes 34f–k:** A solution of the corresponding *o*-alkynylbromobenzene (6 mmol) in THF (8 mL) was treated with *n*-BuLi (9 mmol, 1.6 M in hexanes, 5.65 mL) at –78 °C under a nitrogen atmosphere and the resulting mixture stirred for 20 min. Tetramethylethylenediamine (6 mmol, 0.91 mL) was then added and the mixture was stirred for additional 20 min before addition of the corresponding bromide (9 mmol). The resulting solution was allowed to react at RT overnight before it was quenched with water and extracted with diethyl ether. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography on silica gel using mixtures of hexane and ethyl acetate as eluent to afford the corresponding *o*-(alkynyl)allylbenzenes 34f–k.

### C. Method C



To a solution of **34j** (1.9 mmol, 0.48 g) in THF (4 mL) was added Bu<sub>4</sub>NF (1.9 mmol, 1M in THF, 1.9 mL) and the reaction was stirred for 1 h at RT. Water was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane as eluent to afford **34i**. To a solution of the terminal *o*-(alkynyl)allylbenzene **34i**, (0.76 mmol, 130 mg) in THF (2 mL) at –78 °C, under nitrogen atmosphere, was added *n*-BuLi (0.76 mmol, 1.6 M in THF, 0.48 mL). The solution was stirred at RT for 30 min, then cooled to –78 °C. S-phenyl benzenesulfonothioate (0.84 mmol, 0.21 g) was added and the mixture was allowed to react at RT for 3 h before it was quenched with saturated aq NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. The crude residue was chromatographed on a silica column using hexane as eluent to give **34m**.

## D. Method D



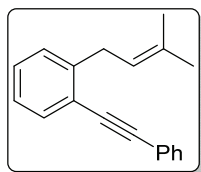
**Step 1, synthesis of *o*-alkynylacetophenone **27a**:** To a solution of 2'-bromoacetophenone (20 mmol, 3.98 g) in Et<sub>3</sub>N (60 mL), under nitrogen atmosphere, phenylacetylene (24 mmol, 2.45 g) and PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (2 mol%, 280 mg) were added. The reaction was stirred at RT for 15 min, then CuI (1 mol%, 40 mg) was added. The reaction mixture was stirred at 80 °C until complete consumption of starting material was detected by TLC analysis (2 h). Then, the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude purified by flash chromatography over a silica gel column using a 10:1 mixture of hexane and EtOAc as eluent to afford the corresponding *o*-alkynylacetophenone.

**Step 2, synthesis of **43**:** To a solution of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (14.4 mmol, 4.94 g) in THF (27 mL) at 0 °C, under nitrogen atmosphere, was added *n*-BuLi (14.4 mmol, 1.6 M in hexanes, 9 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Then a solution of *o*-alkynylacetophenone (12 mmol, 2.46 g) in THF (5 mL) was added. The reaction was allowed to stir at RT until TLC analysis revealed consumption of the ketone (2 h). The mixture was quenched with saturated NH<sub>4</sub>Cl and diluted with diethyl ether. The mixture was extracted with diethyl ether, and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of hexane and EtOAc 10:1 as eluent. The enol ether was dissolved in THF (20 mL). HCl (4M, 10 mL) was added to the reaction mixture, which was then refluxed until TLC analysis revealed complete hydrolysis of the enol ether (5 h). After cooling, the reaction mixture was diluted with diethyl ether and neutralized with saturated NaHCO<sub>3</sub>. The mixture was then extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate 10:1 as eluent to afford 2-(2-(phenylethynyl)phenyl)propanal.

**Step 3, synthesis of *o*-(alkynyl)styrene **34n**:** To a solution of isopropyltriphenyl phosphonium iodide (5.9 mmol, 2.57 g) in THF (12 mL) at 0 °C, under nitrogen atmosphere, was added *n*-BuLi (5.9 mmol, 1.6 M in hexanes, 3.7 mL). The mixture was stirred for 30 min at RT, then cooled to 0 °C. A solution of 2-(2-(phenylethynyl)phenyl)propanal (5.4 mmol, 1.25 g) in THF (10 mL) was added and the reaction stirred at rt until TLC analysis revealed consumption of the aldehyde (3 h). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and water were added to the reaction mixture. The separated aqueous phase was extracted

with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic layers were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using hexane as eluent to give **34n**.

The characterization data of **34l** has been previously reported;<sup>161</sup> Spectroscopic and physical data for 1,6-enynes are shown below. Yields corresponding to the last step reaction.



**(1-(3-Methylbut-2-en-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (34a)**

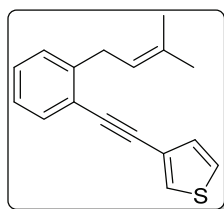
Yellow oil. Yield = 71% (method A).  $R_f$  = 0.25 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.81 (s, 6H), 3.67 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 5.42–5.48 (m, 1H), 7.22–7.32 (m, 3H), 7.33–7.42 (m, 3H), 7.56–7.61 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 88.5 (C), 93.3 (C), 122.56 (CH), 122.62 (C), 123.7 (C), 125.9 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.57 (CH), 128.63 (CH), 131.6 (2  $\times$  CH), 132.3 (CH), 133.0 (C), 143.8 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 246 ( $\text{M}^+$ , 34), 203 (100), 105 (69).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ : 246.1409, found: 246.1395.



**3-((2-(3-Methylbut-2-en-1-yl)phenyl)ethynyl)thiophene (34b)**

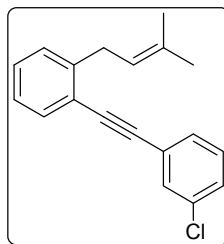
Yellow oil. Yield = 55% (method A).  $R_f$  = 0.28 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.82 (s, 6H), 3.66 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 5.36–5.54 (m, 1H), 7.12–7.41 (m, 5H), 7.48–7.69 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 87.9 (C), 88.4 (C), 120.4 (C), 122.5 (CH), 122.6 (C), 125.4 (CH), 125.8 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 129.9 (CH), 132.2 (CH), 132.9 (C), 143.7 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 252 ( $\text{M}^+$ , 100), 237 (82), 221 (51)

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{S}$ : 252.0973, found: 252.0984.



**1-((3-Chlorophenyl)ethynyl)-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzene (34c)**

Colourless oil. Yield = 51% (method A).  $R_f$  = 0.70 (hex:EtOAc, 10:1).

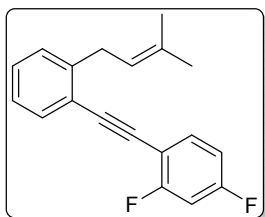
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.78 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.61 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 5.31–5.48 (m, 1H), 7.15–7.37 (m, 5H), 7.39–7.48 (m, 1H), 7.49–7.65 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 89.7 (C), 91.9 (C), 122.1 (C), 122.4 (CH), 125.4 (C), 125.9 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.7 (2  $\times$  CH), 131.4 (CH), 132.4 (CH), 133.1 (C), 134.3 (C), 144.0 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 282 [ $(\text{M}+2)^+$ , 28], 280 ( $\text{M}^+$ , 94), 265 (78), 230 (83), 215 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}$ : 280.1019, found: 280.1016.

<sup>161</sup> Ver referencia 135.



**2,4-Difluoro-1-((2-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)ethynyl)benzene (34d)**

Yellow oil. Yield = 63% (method A).  $R_f = 0.38$  (hexane).

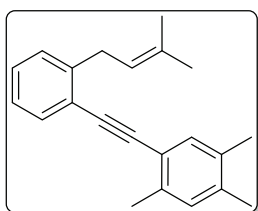
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.78$  (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.64 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.35–5.51 (m, 1H), 6.79–7.01 (m, 2H), 7.09–7.40 (m, 3H), 7.41–7.65 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.0$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 85.6 (C), 93.3 (d,  $J = 3.5$  Hz, C), 104.4 (t,  $J = 25.4$

Hz, CH), 108.7 (d,  $J = 12.1$  Hz, C), 111.7 (dd,  $J = 21.9, 3.7$  Hz, CH), 122.1 (C), 122.4 (CH), 125.9 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 132.3 (CH), 133.1 (C), 134.13 (dd,  $J = 9.7, 2.6$  Hz, CH), 144.0 (C), 162.7 (dd,  $J = 252.0, 11.1$  Hz, C), 163.0 (dd,  $J = 254.3, 12.1$  Hz, C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 282 ( $\text{M}^+$ , 51), 267 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2$ : 282.1220, found: 282.1206.

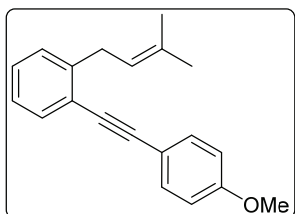


**1,2,4-Trimethyl-5-((2-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)ethynyl)benzene (34e)**

Colourless oil. Yield = 41% (method A).  $R_f = 0.22$  (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.83$  (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.71 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.42–5.60 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.15–7.44 (m, 4H), 7.54–7.69 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ), 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 91.3 (C), 92.8 (C), 120.6 (C), 122.6 (CH), 123.2 (C), 125.8 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 131.0 (CH), 132.2 (CH), 132.92 (CH), 132.94 (C), 133.8 (C), 137.1 (C), 137.4 (C), 143.4 (C) ppm.



**1-((4-Methoxyphenyl)ethynyl)-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzene (34f)**

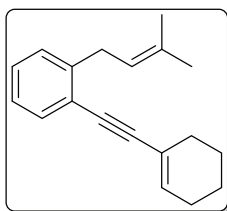
Colourless oil. Yield = 86% (method B).  $R_f = 0.36$  (hex:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.77$  (s, 6H), 3.61 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.32–5.48 (m, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.14–7.36 (m, 3H), 7.49 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.47–7.57 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 87.1 (C), 93.3 (C), 114.1 (2  $\times$  CH), 115.8 (C), 122.6 (CH), 122.9 (C), 125.8 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 131.6 (C), 132.1 (CH), 133.0 (2  $\times$  CH), 143.6 (C), 159.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 276 ( $\text{M}^+$ , 100), 208 (68), 161 (49).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}$ : 276.1514, found: 276.1515.



**1-((Cyclohex-1-en-yl)ethynyl)-2-(3-methylbut-2-enyl)benzene (34g)**

Yellow oil. Yield = 62% (method B).  $R_f = 0.50$  (hexane).

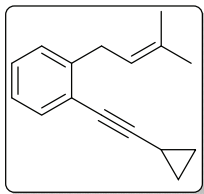
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.53$ –1.90 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.09–2.21 (m, 2H), 2.22–2.36 (m, 2H), 3.53 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 5.28–5.46 (m, 1H), 6.11–6.31 (m, 1H), 7.04–7.34 (m, 3H), 7.35–7.51 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.1$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5

(CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 85.8 (C), 95.3 (C), 121.1 (C), 122.6 (CH), 123.1 (C), 125.7 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 131.5 (C), 132.1 (CH), 134.8 (CH), 143.5 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 250 (M<sup>+</sup>, 50), 235 (100), 165 (95).

**HRMS (EI)** for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>: 250.1722, found: 250.1729.



**1-(Cyclopropylethynyl)-2-(3-methylbut-2-enyl)benzene (34h)**

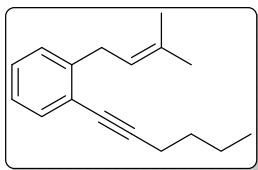
Colourless oil. Yield = 74% (method B). *R<sub>f</sub>* = 0.30 (hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.72–1.01 (m, 4H), 1.41–1.57 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.22–5.45 (m, 1H), 7.10 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14–7.30 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.5 (CH), 8.9 (2 × CH<sub>2</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>) 74.6 (C), 97.4 (C), 122.7 (CH), 123.2 (C), 125.6 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 132.2 (CH), 132.6 (C), 143.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 210 (M<sup>+</sup>, 5), 195 (76), 167 (100).

**HRMS (EI)** for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>: 210.1409, found: 210.1408.



**1-(Hex-1-yn-1-yl)-2-(3-methylbut-2-enyl)benzene (34i)**

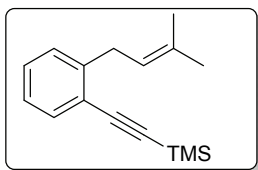
Colourless oil. Yield = 89% (method B). *R<sub>f</sub>* = 0.28 (hexane).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.46–1.66 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.26–5.44 (m, 1H), 7.02–7.31 (m, 3H), 7.34–7.49 (m, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.8 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 79.4 (C), 94.4 (C), 127.7 (CH), 123.4 (C), 125.7 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 132.2 (CH), 132.7 (C), 143.5 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 226 (M<sup>+</sup>, 14), 155 (100), 141 (81).

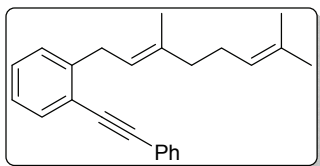
**HRMS (EI)** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>: 226.1722, found: 226.1729.



**Trimethyl((2-(3-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)ethynyl)silane (34j)**

Colourless oil. Yield = 63% (method B).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.25 (s, 9H), 1.73 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.24–5.45 (m, 1H), 7.12–7.37 (m, 3H), 7.38–7.61 (m, 1H) ppm.



**(E)-1-(3,7-Dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-2-(phenylethynyl)benzene (34k)**

Colourless oil. Yield = 58% (method B). *R<sub>f</sub>* = 0.21 (hexane).

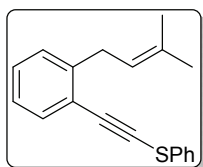
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.96–2.34 (m, 4H), 3.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.03–5.24 (m, 1H), 5.35–5.55 (m, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.24–7.46 (m, 5H), 7.47–7.69 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.4 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 88.5 (C), 93.4 (C), 122.4 (CH), 122.7 (C), 123.7 (C), 124.4 (CH), 125.8 (CH), 128.3 (CH), 128.46 (2 × CH), 128.51 (CH), 128.6 (CH), 131.57 (C), 131.61 (2 × CH), 132.2 (CH), 136.7 (C), 143.8 (C) ppm.



**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 314 ( $M^+$ , 10), 245 (100), 215 (69).

**HRMS (EI)** for  $C_{24}H_{26}$ : 314.2035, found: 314.2043.



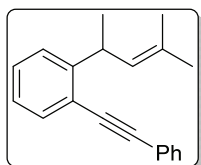
**1-Ethynyl-2-(3-methylbut-2-enyl)benzene (34m)**

Yellow oil. Yield = 65% (method C).  $R_f$  = 0.31 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.79 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 3.64 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 5.32–5.49 (m, 1H), 7.16–7.46 (m, 6H), 7.49–7.66 (m, 3H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 18.1 ( $CH_3$ ), 25.9 ( $CH_3$ ), 33.3 ( $CH_2$ ), 78.9 (C), 96.9 (C), 122.3 (C), 122.4 (CH), 125.9 (CH), 126.2 (2  $\times$  CH), 126.5 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (2  $\times$  CH), 132.6 (CH), 133.1 (C), 133.3 (C), 144.2 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 278 ( $M^+$ , 100), 169 (43), 128 (38).



**2-(4-Methylpent-3-en-2-yl)-1-(2-phenylethynyl)benzene (34n)**

Colorless oil. Yield = 46% (method D).  $R_f$  = 0.66 (hexane).

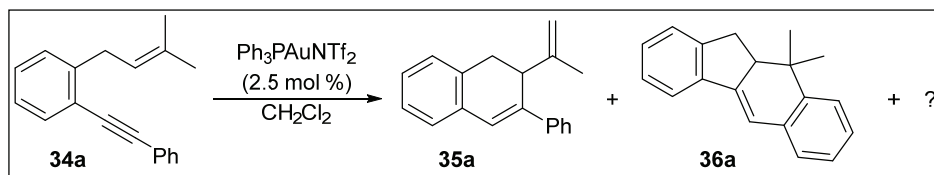
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.40 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.75 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 1.77 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 4.38 (dq,  $J$  = 9.0 Hz,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 5.44 (dsept,  $J$  = 9.0 Hz,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 7.16–7.24 (m, 1H), 7.28–7.49 (m, 5H), 7.51–7.70 (m, 3H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 18.4 ( $CH_3$ ), 22.9 ( $CH_3$ ), 25.9 ( $CH_3$ ), 36.3 (CH), 88.6 (C), 93.0 (C), 121.8 (C), 123.8 (C), 125.6 (CH), 126.4 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 131.5 (2  $\times$  CH), 131.6 (C), 132.5 (CH), 149.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 260 ( $M^+$ , 100), 245 (61), 215 (79).

**HRMS (EI)** for  $C_{20}H_{20}$ : 260.1565, found: 260.1564.

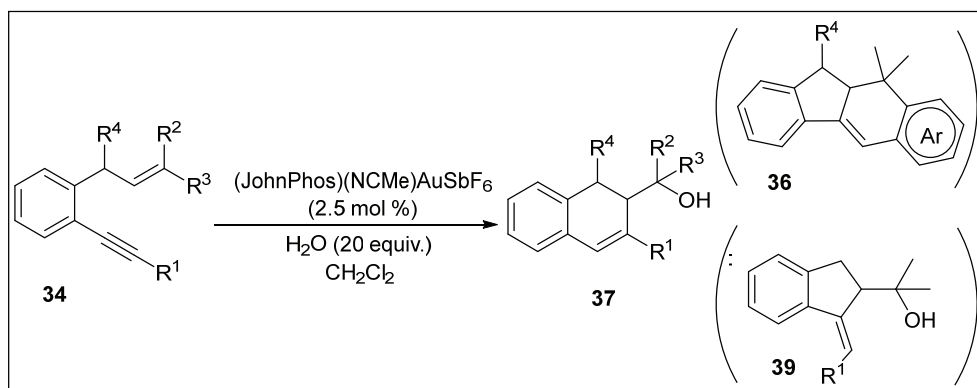
**1.5.2. GOLD(I)-CATALYZED CYCLOISOMERIZATION OF 34a**



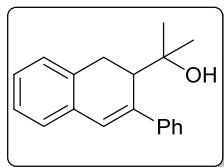
**General Procedure:**  $Ph_3PAuNTf_2$  (0.0075 mmol, 12.5 mg) was added to a solution of 1,6-enyne **34a** (0.3 mmol, 74 mg) in DCM (0.6 mL) and the resulting mixture was stirred overnight (complete consumption of starting material was confirmed by TLC). The solution was diluted with hex/EtOAc: 9/1 and filtered through a pad of celite. The solvent was removed and the crude residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane as eluent giving rise to a ca. 3/1 inseparable mixture of 3-phenyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1,2-dihydronaphthalene (**35a**) and tetracyclic compound 10,10-dimethyl-10a,11-dihydro-10H-benzo[*b*]fluorene (**36a**) in 68% overall yield.  $R_f$  = 0.58 (hex:EtAcOEt, 10:1).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.09 (s, 3H, **36a**), 1.64 (s, 3H, **36a**), 1.87 (s, 3H, **35a**), 3.09 (dd,  $J$  = 15.7, 2.1 Hz, 1H, **35a**), 3.10–3.29 (m, 3H, **36a**), 3.36 (dd,  $J$  = 15.7, 7.6 Hz, 1H, **35a**), 3.56 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, **35a**), 4.84 (s, 1H, **35a**), 4.89 (s, 1H, **35a**), 6.99 (s, 1H, **36a**), 7.13 (s, 1H, **35a**), 7.19–7.79 (m, 17H, **35a** + **36a**) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.3 ( $CH_3$ , **35a**), 22.0 ( $CH_3$ , **36a**), 25.7 ( $CH_3$ , **36a**), 31.5 ( $CH_2$ , **36a**), 33.8 ( $CH_2$ , **35a**), 37.2 (C, **36a**), 43.8 (CH, **35a**), 48.5 (CH, **36a**), 112.4 ( $CH_2$ , **35a**), 115.7 (CH, **36a**), 121.0 (CH, **36a**), 123.8 (CH, **36a**), 125.4 (CH, **35a**), 125.6 (CH, **36a**), 125.7 (2  $\times$  CH, **35a**), 126.4 (CH, **36a**), 126.5

(CH, **35a**), 126.7 (CH, **35a**), 126.8 (CH, **36a**), 127.1 (CH, **36a**), 127.2 (CH, **36a**), 127.38 (CH, **35a**), 127.40 (CH, **35a**), 127.7 (CH, **35a**), 128.48 ( $2 \times$  CH, **35a**), 128.51 (CH, **36a**), 133.6 (C, **35a**), 134.5 (C, **35a**), 139.90 (C, **35a**), 139.93 (C, **36a**), 140.7 (C, **35a**), 144.0 (C, **35a** + **36a**), 144.6 (C, **36a**), 145.4 (C, **36a**), 146.7 (C, **36a**) ppm.

### 1.5.3. HYDROXYCYCLOISOMERIZATION OF *o*-(ALKYNYL)ALLYLBENZENES 34. SYNTHESIS OF DIHYDRONAPHTALENE DERIVATIVES 37



**General Procedure:** Water (20 equiv, 0.108 mL) was added to a solution of (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub> (2.5 mol %, 6 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL). After stirring at RT for 5 minutes, a solution of the corresponding *o*-(alkynyl)allylbenzene **34** (0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) was added and the resulting mixture was stirred overnight (complete consumption of starting material was confirmed by TLC). The solution was diluted with hex/EtOAc, 9/1 and filtered through a pad of celite. The solvent was removed and the crude residue was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding dihydronaphthalene derivatives **37**.



#### 2-(3-Phenyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (**37a**)

White solid. Yield = 77%.  $R_f$  = 0.19 (hex:EtOAc, 5:1). M.P. = 114–116 °C.

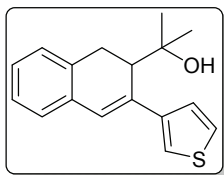
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.93 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.28 (s, 1H), 3.14 (dd,  $J$  = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.19–3.41 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.08–7.33 (m, 5H), 7.35–7.50 (m, 2H), 7.50–7.71 (m, 2H)

ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 27.6 (CH<sub>3</sub>), 29.0 (CH<sub>3</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 45.5 (CH), 75.2 (C), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 126.7 ( $2 \times$  CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.8 ( $2 \times$  CH), 134.5 (C), 135.2 (C), 140.1 (C), 143.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 268 ( $M^+$ ), 206 (100), 205 (24), 91 (11), 59 (26).

**HRMS (EI)** for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O: 264.1514, found: 264.1510.



**2-(3-(Thiophen-3-yl)-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (37b)**

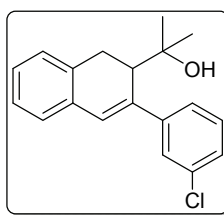
White solid. Yield = 82%.  $R_f$  = 0.21 (hex:EtOAc, 4:1). M.P. = 105–107 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.96 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.47 (s, 1H), 3.05 (dd,  $J$  = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 3.09–3.37 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.06–7.26 (m, 4H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J$  = 4.9, 1.6 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 46.2 (CH), 75.0 (C), 121.3 (CH), 126.0 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 134.3 (C), 134.5 (C), 135.1 (C), 143.9 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 270 ( $\text{M}^+$ , 2), 212 (100), 211 (36), 59 (27).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{OS}$ : 270.1078, found: 270.1081.



**2-(3-(3-Chlorophenyl)-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (37c)**

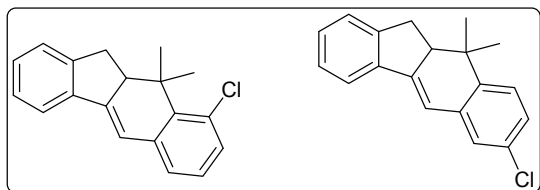
Colourless oil. Yield = 63%.  $R_f$  = 0.20 (hex:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.92 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 3.05 (dd,  $J$  = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 3.13–3.41 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.01–7.37 (m, 6H), 7.37–7.49 (m, 1H), 7.49–7.69 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.6 ( $\text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\text{CH}_3$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 (CH), 75.1 (C), 124.9 (CH), 126.58 (CH), 126.61 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (CH), 129.9 (CH), 134.1 (C), 134.6 (C), 135.2 (C), 138.8 (C), 145.2 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%) 298 ( $\text{M}^+$ , <5), 280 (8), 240 (100), 202 (42).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClO}$ : 298.1124, found: 298.1123.



**9-Chloro-10,10-dimethyl-10a,11-dihydro-10H-benzo[b]fluorene (36c)**

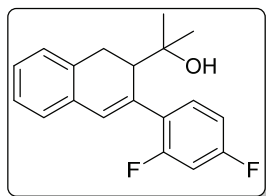
**7-Chloro-10,10-dimethyl-10a,11-dihydro-10H-benzo[b]fluorene (36c')**

Colourless oil. Yield = 22%.  $R_f$  =

0.66 (hex:EtOAc, 10:1). Isolated as a 1:1 mixture of isomers.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.94 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.89–2.22 (m, 5H), 3.22–3.33 (m, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.02–7.45 (m, 12H), 7.49–7.65 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.7 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 (C), 40.1 (C), 48.5 (CH), 49.9 (CH), 114.6 (CH), 115.7 (CH), 121.1 (CH), 121.2 (CH), 125.3 (CH), 125.6 (CH), 125.7 (CH), 126.57 (CH), 126.60 (CH), 126.7 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (C), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.8 (C), 130.6 (CH), 132.0 (C), 133.5 (C), 136.4 (C), 137.9 (C), 139.5 (C), 143.0 (C), 144.8 (C), 146.5 (C), 147.0 (C), 147.1 (C) ppm.



**2-(3-(2,4-Difluorophenyl)-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (37d)**

Colourless oil. Yield = 75%; Isolated along with  $\approx$ 10% of **39d**.

$R_f$  = 0.18 (hex:EtOAc, 5:1).

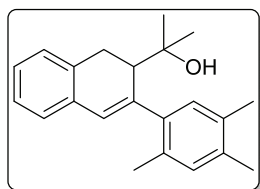
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.28 (s, 1H), 2.98 (dd,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 3.17–3.37 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.77–6.99 (m, 2H), 7.01–7.29 (m, 4H),

7.30–7.45 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 46.8 (d,  $J$  = 3.1 Hz, CH), 75.0 (C), 104.4 (dd,  $J$  = 26.8, 25.2 Hz, CH), 111.5 (dd,  $J$  = 20.9, 3.6 Hz, CH), 126.5 (2  $\times$  CH), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 130.7 (dd,  $J$  = 9.3, 5.3 Hz, CH), 131.1 (d,  $J$  = 1.6 Hz, CH), 133.9 (C), 134.3 (d,  $J$  = 1.7 Hz, C), 135.0 (C), 159.7 (dd,  $J$  = 249.7, 12.0 Hz, C), 162.0 (dd,  $J$  = 248.1, 11.2 Hz, C) ppm; the signal corresponding to a quaternary carbon was not observed.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 300 ( $M^+$ , <5), 242 (100), 220 (24).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}$ : 300.1326, found: 300.1319.



**2-(3-(2,4,5-Trimethylphenyl)-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (37e)**

White solid. Yield = 71%.  $R_f$  = 0.21 (hex:EtOAc, 5:1). M.P. = 51–53 °C.

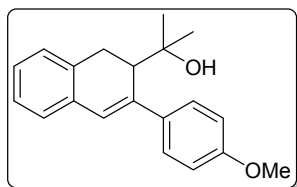
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.95 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.42 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.87 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 3.20 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J$  = 16.5, 7.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.04–7.13 (m, 1H), 7.14–7.23 (m, 3H)

ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.42 ( $\text{CH}_3$ ), 19.44 ( $\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 (CH), 75.3 (C), 126.0 (CH), 126.5 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (CH), 132.0 (C), 132.4 (CH), 134.1 (C), 134.5 (C), 134.6 (C), 135.5 (C), 140.7 (C), 141.4 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 306 ( $M^+$ , <5), 288 (28), 248 (100), 233 (56).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}$  [ $M^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ]: 248.1565, found: 248.1562.



**2-(3-(4-Methoxyphenyl)-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (37f)**

White solid. Yield = 80%.  $R_f$  = 0.08 (hex:EtOAc, 9:1). M.P. = 108–110 °C.

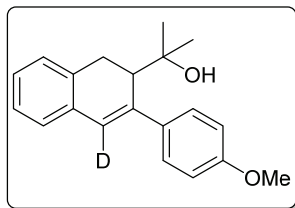
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.90 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.28 (s, 1H, OH), 3.08 (dd,  $J$  = 6.3, 3.0 Hz, 1H, CH), 3.16–3.30 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.92 (d,

$J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.03–7.21 (m, 4H), 7.48 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.9 ( $\text{CH}_3$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.6 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 75.1 (C), 114.1 (2  $\times$  CH), 126.1 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 134.8 (C), 135.0 (C), 135.5 (C), 139.6 (C), 159.1 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 294 ( $M^+$ , 4), 236 (100), 59 (19).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$ : 294.1620, found: 294.1620.



**2-(3-(4-Methoxyphenyl)-4-deutero-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (ID)-37f**

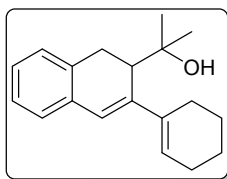
White solid. Yield = 75%. This compound was prepared following the general procedure using D<sub>2</sub>O instead of water.  $R_f = 0.13$  (hex:EtOAc, 5:1). M.P. = 102–104 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.92$  (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.39 (s, 1H), 3.10 (dd,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.18–3.33 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.94 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H),

7.05–7.23 (m, 4H), 7.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 27.6$  (CH<sub>3</sub>), 28.9 (CH<sub>3</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 45.5 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 75.1 (C), 114.1 (2 × CH), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (2 × CH), 134.7 (C), 135.0 (C), 135.4 (C), 139.4 (C), 159.1 (C) ppm; the signal corresponding to C-D was not observed.

HRMS (EI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>DO [M<sup>+</sup> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH]: 237.2264, found: 237.1271.



**2-(3-Cyclohexenyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (37g)**

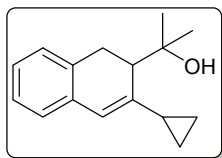
Yellow oil. Yield = 79%.  $R_f = 0.19$  (hex:EtOAc, 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.91$  (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.50–1.87 (m, 4H), 1.73 (s, 1H), 2.12–2.31 (m, 3H), 2.40–2.61 (m, 1H), 2.91 (dd,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 2.96–3.21 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.85–7.23 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.3$  (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH), 75.0 (C), 123.6 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 134.9 (C), 135.2 (C), 138.4 (C), 140.4 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 268 (M<sup>+</sup>, 4), 210 (100), 141 (46).

HRMS (EI) for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O: 268.1827, found: 268.1830.



**2-(3-Cyclopropyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (37h)**

Yellow oil. Yield = 77%.  $R_f = 0.14$  (hex:EtOAc, 9:1).

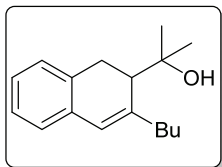
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.58$ –0.79 (m, 2H), 0.81–0.95 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.47–1.62 (1H, m, CH), 1.67 (s, 1H), 2.47 (dd,  $J = 7.8$ , 1.5 Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 16.5$ , 1.5 Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 16.5$ , 7.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.82–6.87 (m, 1H),

6.97–7.20 (m, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.3$  (CH<sub>2</sub>), 9.5 (CH<sub>2</sub>), 18.2 (CH), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH), 74.8 (C), 120.1 (CH), 125.3 (CH), 126.4 (CH), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 134.57 (C), 134.64 (C), 143.9 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 228 (M<sup>+</sup>, 4), 170 (100), 59 (65).

HRMS (EI) for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O: 228.1514, found: 228.1522.



**2-(3-Butyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (37i)**

Yellow oil. Yield = 82%.  $R_f = 0.15$  (hex:EtOAc, 12:1).

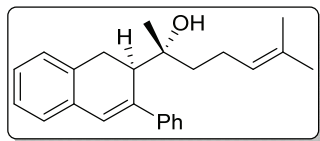
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.95$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.27–1.70 (m, 4H), 2.28 (dd,  $J = 7.1$ , 2.0 Hz, 1H), 2.31–2.48 (m, 2H), 2.9 (dd,  $J = 16.4$ , 2.0 Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J = 16.4$ , 7.1 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.87–7.01 (m, 1H),

7.02–7.25 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_3$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 ( $\text{CH}$ ), 75.1 (C), 125.0 ( $\text{CH}$ ), 125.3 ( $\text{CH}$ ), 126.4 ( $\text{CH}$ ), 126.7 ( $\text{CH}$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 134.9 (C), 135.1 (C), 142.8 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 227 ( $[\text{M}^+-\text{OH}]$ , 16), 141 (46), 129 (100), 59 (62).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}$   $[\text{M}^+-\text{OH}]$ : 227.1800, found: 227.1801.



**6-Methyl-2-(3-phenyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)hept-5-en-2-ol (37k)**

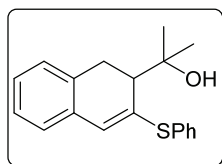
Colourless oil. Yield = 69%.  $R_f$  = 0.22 (hex:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.92 (s, 3H), 1.27 (s, 1H), 1.33 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.82–2.02 (m, 2H), 3.14 (dd,  $J$  = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J$  = 16.4, 7.7 Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J$  = 16.4, 1.2 Hz, 1H), 4.81–4.97 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.02–7.23 (m, 4H), 7.23–7.35 (m, 1H), 7.35–7.47 (m, 2H), 7.47–7.67 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.5 ( $\text{CH}_2$ ), 43.8 ( $\text{CH}$ ), 77.0 (C), 124.6 ( $\text{CH}$ ), 126.3 ( $\text{CH}$ ), 126.5 ( $\text{CH}$ ), 126.7 (2  $\times$  CH), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 127.3 ( $\text{CH}$ ), 127.7 ( $\text{CH}$ ), 128.5 ( $\text{CH}$ ), 128.7 (2  $\times$  CH), 131.6 (C), 134.6 (C), 135.4 (C), 140.2 (C), 143.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 332 ( $\text{M}^+$ , 0.7), 206 (100), 109 (18).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}$ : 332.2140, found: 332.2144.



**2-(1,2-Dihydro-3-(phenylthio)naphthalen-2-yl)propan-2-ol (37m)**

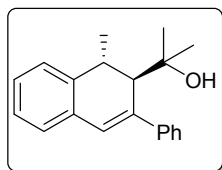
White solid. Yield = 60%.  $R_f$  = 0.14 (hex:EtOAc, 9:1). M.P. = 97–99  $^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.01 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 2.49–2.64 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 3.02 (dd,  $J$  = 16.5, 1.6 Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J$  = 16.5, 7.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.86–6.97 (m, 1H), 7.01–7.23 (m, 3H), 7.27–7.47 (m, 3H), 7.47–7.73 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.6 ( $\text{CH}$ ), 74.7 (C), 125.5 ( $\text{CH}$ ), 126.7 ( $\text{CH}$ ), 127.2 ( $\text{CH}$ ), 127.8 ( $\text{CH}$ ), 128.1 ( $\text{CH}$ ), 129.5 (2  $\times$  CH), 130.0 ( $\text{CH}$ ), 132.5 (2  $\times$  CH), 133.3 (C), 133.9 (C), 134.1 (C), 136.1 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 296 ( $\text{M}^+$ , 4), 238 (74), 128 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{OS}$ : 296.1235, found: 296.1235.



**2-(1-Methyl-3-phenyl-1,2-dihydronaphthalen-2-yl)propan-2-ol (37n)**

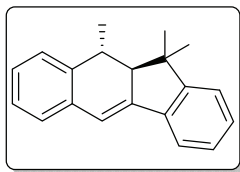
Colourless oil. Yield = 57%.  $R_f$  = 0.12 (hex:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 2.90 (s, 1H), 3.41 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.04–7.23 (m, 4H), 7.23–7.34 (m, 1H), 7.35–7.46 (m, 2H), 7.46–7.62 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 29.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.6 ( $\text{CH}$ ), 53.8 ( $\text{CH}$ ), 75.2 (C), 126.3 (2  $\times$  CH), 126.5 ( $\text{CH}$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 127.1 ( $\text{CH}$ ), 127.2 ( $\text{CH}$ ), 127.3 ( $\text{CH}$ ), 128.0 ( $\text{CH}$ ), 128.7 (2  $\times$  CH), 132.9 (C), 137.7 (C), 141.1 (C), 144.0 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 219 ( $[\text{M}^+-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}]$ , 84), 205 (100), 59 (13).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}$ : 278.1671, found: 278.1668.



**10,11,11-Trimethyl-10a,11-dihydro-10H-benzo[*b*]fluorene (36n)**

Colorless oil. Yield = 25%.  $R_f$  = 0.74 (hex:EtOAc, 10:1).

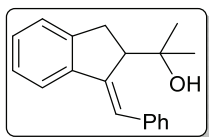
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.97 (s, 3H), 1.49 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.67 (dd,  $J$  = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (quint,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 7.14–7.37 (m, 6H),

7.37–7.47 (m, 1H), 7.55–7.68 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.50 ( $\text{CH}_3$ ), 22.55 ( $\text{CH}_3$ ), 26.0 (CH), 37.9 (CH), 38.0 (C), 56.8 (CH), 115.4 (CH), 120.7 (CH), 123.5 (CH), 124.6 (CH), 126.5 (CH), 127.0 (2  $\times$  CH), 127.1 (CH), 128.7 (CH), 134.5 (C), 139.0 (C), 144.97 (C), 145.02 (C), 151.9 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 260 ( $\text{M}^+$ , 50), 245 (100), 215 (52).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}$ : 260.1565, found: 260.1562.



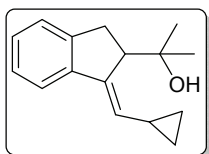
**(*E*)-2-(1-Benzylidene-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)propan-2-ol (39a)**

Yellow oil.  $R_f$  = 0.24 (hex:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.84 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.56 (s, 1H), 2.94 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J$  = 16.6, 7.7 Hz, 1H), 3.88 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H) 7.14 (s, 1H), 7.17–7.32 (m, 4H), 7.32–7.42 (m, 2H), 7.51–7.70 (m, 3H)

ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 51.4 (CH), 75.3 (C), 119.8 (CH), 123.8 (CH), 124.9 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 138.1 (C), 143.4 (C), 144.4 (C), 144.7 (C) ppm.



**(*E*)-2-(1-(Cyclopropylmethylene)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)propan-2-ol (39h)**

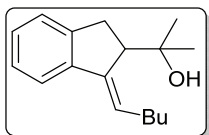
Colourless oil. Yield = 21%.  $R_f$  = 0.20 (hex:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.44–0.58 (m, 2H), 0.81–0.98 (m, 2H), 0.92, (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.77–1.91 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 2.80 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J$  = 16.6, 8.2 Hz, 1H), 3.31 (d,  $J$

= 8.2 Hz, 1H), 5.46 (dd,  $J$  = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 6.99–7.22 (m, 3H), 7.26–7.36 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.4 ( $\text{CH}_2$ ), 8.9 ( $\text{CH}_2$ ), 13.0 (CH), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 52.0 (CH), 74.9 (C), 119.0 (CH), 124.8 (CH), 126.6 (CH), 127.3 (CH), 129.4 (CH), 140.8 (C), 142.7 (C), 143.8 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 228 ( $\text{M}^+$ , 13), 155 (100).



**(*E*)-2-(1-Pentylidene-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)propan-2-ol (39i)**

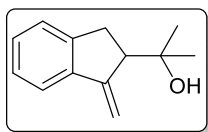
Yellow oil. Yield = 30%.  $R_f$  = 0.18 (hex:EtOAc, 12:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.29–1.52 (m, 4H) 1.63 (s, 1H), 2.17–2.47 (m, 2H), 2.81 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J$  = 16.2, 7.9 Hz, 1H), 3.15 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.06 (ddd,  $J$  = 9.1, 5.8, 1.4 Hz, 1H), 7.04–7.26 (m, 3H), 7.31–7.47 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 (CH), 74.5 (C), 119.4 (CH), 124.8 (CH), 125.9 (CH), 126.6 (CH), 127.5 (CH), 142.1 (C), 143.0 (C), 144.2 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 227 ( $[\text{M}^+ - \text{OH}]$ , 18), 173 (100), 132 (67).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}$   $[\text{M}^+ - \text{OH}]$ : 227.1800, found: 227.1800.



**2-(1-Methylene-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)propan-2-ol (39I)**

Yellow oil. Yield = 55%.  $R_f$  = 0.16 (hex:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.02 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.95 (s, 1H), 2.85 (dd,  $J$  = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.15 (dd,  $J$  = 16.7, 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 7.05–7.34 (m, 3H),

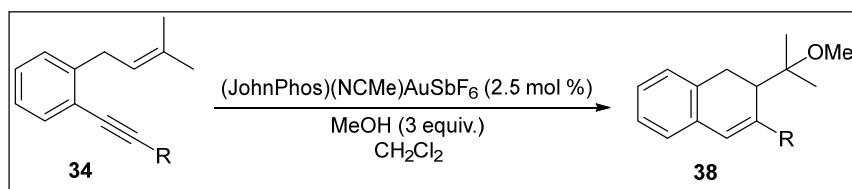
7.38–7.57 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 25.5 ( $\text{CH}_3$ ), 27.4 ( $\text{CH}_3$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 54.2 (CH), 72.9 (C), 106.5 ( $\text{CH}_2$ ), 120.4 (CH), 125.1 (CH), 126.7 (CH), 128.7 (CH), 141.5 (C), 145.4 (C), 151.2 (C) ppm.

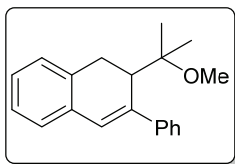
**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 186 ( $\text{M}^+$ , 62), 129 (100), 83 (88), 59 (83).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$ : 186.1409, found: 186.1412.

**1.5.4. METHOXYCYCLOISOMERIZATION OF *o*-(ALKYNYL)ALLYLBENZENES  
34. SYNTHESIS OF DIHYDRONAPHTHALENE DERIVATIVES 38**



**General Procedure:** MeOH (3 equiv, 0.042 mL) was added to a solution of (JohnPhos)(NCMe)AuSbF<sub>6</sub> (2.5 mol %, 6 mg) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL). After stirring at RT for 5 min a solution of the corresponding *o*-(alkynyl)allylbenzene **34** (0.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) was added and the resulting mixture was stirred overnight (complete consumption of starting material was confirmed by TLC). The solution was diluted with hex/EtOAc: 9/1 and filtered through a pad of celite. The solvent was removed and the crude residue was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to afford the corresponding dihydronaphthalene derivatives **38**.



**2-(2-Methoxypropan-2-yl)-3-phenyl-1,2-dihydronaphthalene (38a)**

Yellow solid. Yield = 75%. Contaminated with trace amounts of the corresponding 5-membered isomer (derived from the 5-*exo* cyclization).  $R_f$  = 0.49 (hex:EtOAc, 9:1).

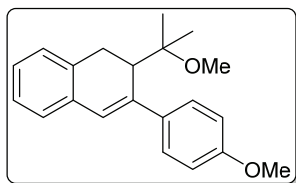
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.72 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 2.97–3.25 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.29 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 3.38 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.03–7.23 (m, 4H), 7.24–7.33 (m, 1H), 7.33–7.46 (m, 2H), 7.47–7.65 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 41.6 (CH), 49.0 ( $\text{CH}_3$ ), 79.0 (C), 126.28 (CH), 126.29 (CH), 126.7 (2  $\times$  CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 134.6 (C), 135.8 (C), 140.4 (C), 143.8 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 278 ( $\text{M}^+$ , 2), 73 (100), 204 (17).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}$ : 278.1671, found: 278.1670.




**3-(4-Methoxyphenyl)-2-(2-methoxypropan-2-yl)-1,2-dihydronaphthalene (38f)**

White solid. Yield = 73%.  $R_f$  = 0.49 (hex:EtOAc, 10:1). M.P. = 88-90 °C.

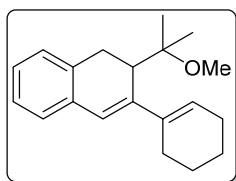
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.74 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 2.97–3.30 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.38 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H),

7.04–7.26 (m, 4H), 7.45 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 41.6 (CH), 49.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 79.0 (C), 113.9 (2  $\times$  CH), 126.0 (CH), 126.2 (CH), 127.17 (CH), 127.23 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 134.8 (C), 135.7 (C), 136.2 (C), 139.9 (C), 158.9 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 308 ( $\text{M}^+$ , <2), 234 (18), 73 (100).

**HRMS (EI)** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2$ : 308.1776, found: 308.1764.


**2-(3-(Cyclohex-1-en-1-yl)-2-(2-methoxypropan-2-yl)-1,2-dihydronaphthalene (38g)**

White solid. Yield = 70%.  $R_f$  = 0.45 (hex:EtOAc, 10:1). M.P. = 81-83 °C.

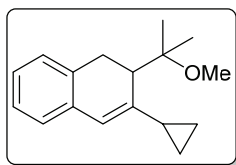
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.78 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.49–1.89 (m, 4H), 2.04–2.30 (m, 3H), 2.43–2.61 (m, 1H), 2.94 (dd,  $J$  = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 3.04 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 3.15–3.32 (m,

1H), 3.22 (s, 3H), 5.95–6.06 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.95–7.19 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 (CH), 49.1 ( $\text{CH}_3$ ), 79.1 (C), 123.7 (CH), 125.3 (CH), 126.06 (CH), 126.13 (CH), 127.01 (CH), 127.04 (CH), 135.0 (C), 136.2 (C), 137.9 (C), 141.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 282 ( $\text{M}^+$ , <2), 73 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}$ : 282.1984, found: 226.1992.


**3-Cyclopropyl-2-(2-methoxypropan-2-yl)-1,2-dihydronaphthalene (38h)**

Colourless oil. Yield = 80%. Isolated as a 4:1 mixture of the title compound and the corresponding 5-membered isomer (derived from the 5-*exo* cyclization).  $R_f$  = 0.49 (hex:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.44–0.61 (m, 2H), 0.69–0.94 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.47–1.62 (m, 1H), 2.56–2.71 (m, 1H), 2.85–2.15 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 6.85–6.95 (m, 1H), 6.96–7.32 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.47 ( $\text{CH}_2$ ), 9.42 ( $\text{CH}_2$ ), 17.93 (CH), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 45.5 (CH), 49.0 ( $\text{CH}_3$ ), 78.7 (C), 120.7 (CH), 125.2 (CH), 126.2 (CH), 126.5 (CH), 126.7 (CH), 134.8 (C), 135.0 (C), 144.4 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 168 ( $[\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3]$ , <2), 73 (100).

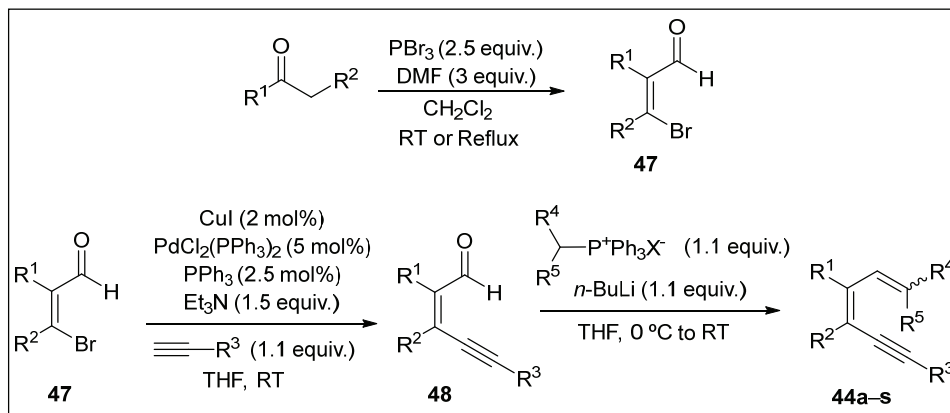
**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}$  [ $\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ ]: 168.0939, found: 168.093



## 2. GOLD(I)-CATALYZED CYCLOISOMERIZATION AND ALKOXYCYCLIZATION REACTIONS OF 1,3-DIEN-5-YNES

### 2.1. PREPARATION OF STARTING MATERIALS

#### 2.1.1. METHOD A



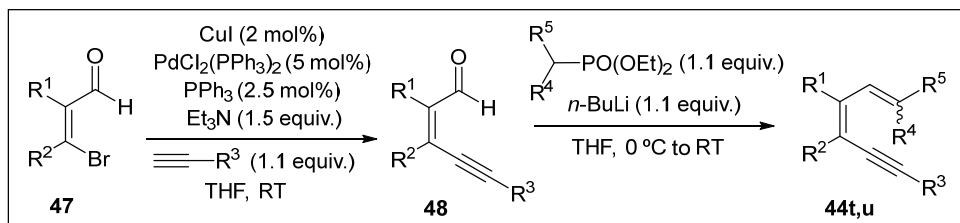
**Step 1, synthesis of bromoaldehydes 47:**  $\text{PBr}_3$  (75 mmol, 7 mL) was added to a solution of DMF (90 mmol, 6.9 mL) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , the mixture was stirred for 1 h. A solution of the corresponding ketone (30 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12.5 mL) was added dropwise and the reaction is stirred at RT or reflux for 24 h. The reaction mixture was quenched with a bath of ice-water and solid  $\text{NaHCO}_3$  was added until pH 7 is reached, then was extracted with EtOAc. The organic layers were washed with sat.  $\text{NaHCO}_3$  solution, water, and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography using hexane and EtOAc as eluents.

**Step 2, synthesis of  $\beta$ -ethynylacroleins 48:** To a solution of the corresponding bromoaldehyde **47** (10 mmol) in THF (65 mL), was added  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.5 mmol, 351 mg), triphenylphosphine (0.25 mmol, 66 mg), the corresponding terminal alkyne (11 mmol), and triethylamine (15 mmol, 2.1 mL). The solution was stirred at RT for 15 min, then  $\text{CuI}$  (0.20 mmol, 38 mg) was added. The resulting mixture was stirred at RT until the bromoaldehyde was consumed as determined by TLC or GC-MS. The crude mixture was filtered through celite and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding  $\beta$ -ethynylacroleins which were used in the next step.

**Step 3, synthesis of 1,3-dien-5-yne derivatives 44a-s:**  $n\text{-BuLi}$  (11 mmol, 6.88 mL, 1.6 M in hexanes) was added to a solution of the phosphonium halide (11 mmol) in THF (10 mL) at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the resulting mixture was stirred for 30 min at RT. The mixture was cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , a solution of the appropriate  $\beta$ -ethynylacrolein **48** (10 mmol) in THF (10 mL) was added and the reaction stirred at RT until the aldehyde was consumed as determined by TLC or GC-MS. The crude mixture was partitioned between water and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was purified by flash

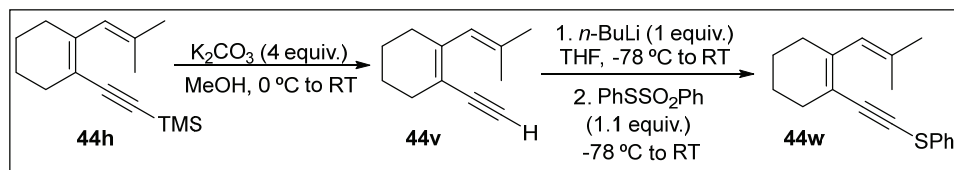
chromatography using mixtures of hexane and EtOAc as eluents to obtain the corresponding 1,3-dien-5-ynes **44a–s**.

### 2.1.2. METHOD B



Procedure analogous to the one described in method A, but using the corresponding phosphonate instead of the phosphonium halide in Step 3.

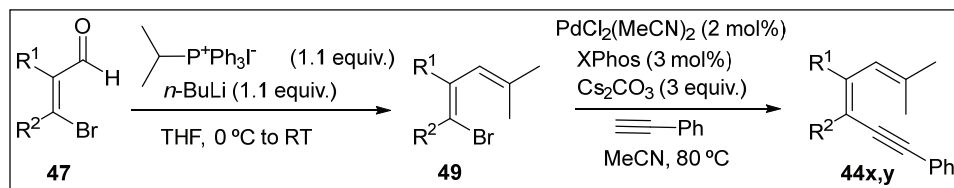
### 2.1.3. METHOD C



**Step 1, synthesis of 1-ethynyl-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-ene (44v):** To a solution of diene **44h** (1.7 mmol, 397 mg, prepared following method A) in MeOH (2 mL) at 0 °C, was added  $K_2CO_3$  (7 mmol, 967 mg). The reaction mixture was stirred for 4 h at RT, the solvent was removed and the residue partitioned between water and dichloromethane. The aqueous layer was extracted with  $CH_2Cl_2$  and the combined organic layers were dried over anhydrous  $Na_2SO_4$  and concentrated at reduced pressure. The remaining residue was purified by flash chromatography.

**Step 2, synthesis of 1-phenylthio-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-ene (44w):** *n*-BuLi (2 mmol, 1.25 mL of a 1.6 M solution in hexanes) was added dropwise to a solution of diene **44v** (2 mmol, 321 mg) in THF (5 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . The mixture was stirred for 30 min at RT and cooled again to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . At this temperature S-phenyl benzenethiosulfonate (2.2 mmol, 551 mg) was added and the reaction mixture stirred for 3 h at RT. The mixture was quenched with brine and extracted with  $CH_2Cl_2$ . The combined organic layers were dried over anhydrous  $Na_2SO_4$  and concentrated at reduced pressure. The remaining residue was purified by flash chromatography using hexane as eluent to obtain **44w**.

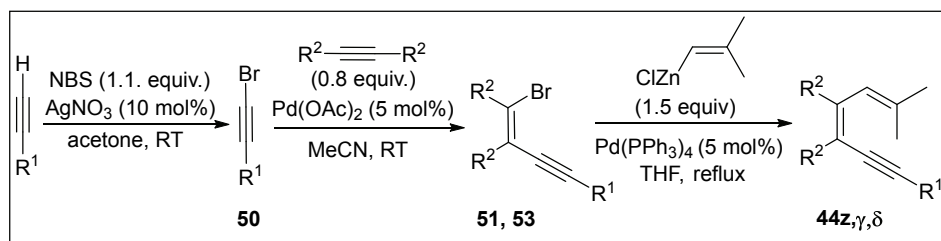
### 2.1.4. METHOD D



**Step 1, synthesis of bromodiene derivatives 49:** Following a Wittig procedure analogous to that described in Method A Step 3, starting from the corresponding bromoaldehydes **47**, the corresponding bromodiene derivatives **49** were obtained, which were used in the next step.

**Step 2, synthesis of 1,3-dien-5-yne derivatives 44x,y:** To a solution of the corresponding bromodiene derivative **49** (3 mmol) in MeCN (6 mL), was added PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (0.06 mmol, 16 mg), XPhos (0.09 mmol, 43 mg) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 mmol, 2.93 g). The solution was stirred at RT for 25 min, then phenylacetylene (4.5 mmol, 4.94 mL) was added. The resulting mixture was stirred at 80 °C until the bromodiene was consumed as determined by TLC or GC-MS. Water was added to the cooled reaction mixture, which was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. The remaining residue was purified by flash chromatography using mixtures of hexane and ethyl acetate as eluents to obtain the corresponding 1,3-dien-5-yne derivatives **44x,y**.

### 2.1.5. METHOD E

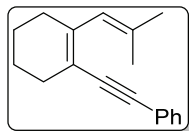


**Step 1, synthesis of bromoalkynes 50:** NBS (22 mmol, 3,92 g) and AgNO<sub>3</sub> (2 mmol, 0,34 g) were added to a solution of the corresponding alkyne (20 mmol, 2,0427 g) in acetone (100 mL). The mixture was stirred at RT until disappearance of alkyne was observed by CG-MS. Hexane was added to the reaction mixture and the formed crystals were filtered. The solvents were removed and the residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane as eluent.

**Step 2, synthesis of 51, 53:** To a mixture of Pd(OAc)<sub>2</sub> (140 mg, 0.58 mmol) and 3-hexyne or 4-octyne (11.7 mmol), in CH<sub>3</sub>CN (24 mL) was added the corresponding bromoalkyne (14.0 mmol). The reaction mixture was stirred for 20 h at RT and the solution was filtered through a small amount of silica gel. The residue was then purified by flash chromatography using hexane as eluent.

**Step 3, synthesis of 1,3-dien-5-ynes 44z,γ,δ:** To a solution of bromoenyne **51** or **53** (2.83 mmol) in THF (10mL) was added Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.14 mmol, 163 mg). This mixture was added to a solution of (2-methylprop-1-en-1-yl)zinc chloride in THF [prepared by addition of (2-methylprop-1-en-1-yl)magnesium bromide (4.25 mmol, 8.5 mL of a 0.5 M solution in THF) to a solution of ZnCl<sub>2</sub> (4.25 mmol, 579 mg) in 8 mL of THF at 0 °C and stirring 30 min at this temperature]. The resulting mixture was refluxed for 20 h, quenched with a saturated NH<sub>4</sub>Cl solution and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure. The remaining residue was purified by flash chromatography using hexane as eluent to obtain the corresponding 1,3-dien-5-ynes **44z,γ,δ**.

Spectroscopic and characterization data for 1,3-dien-5-yne-derivatives **44** are shown below. The yields correspond to the last step reaction.



**((2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)benzene (44a)**

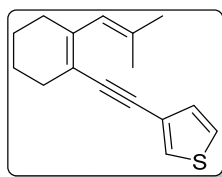
Colourless oil. Yield = 85% (method A).  $R_f$  = 0.30 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.63–1.72 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.21–2.29 (m, 2H), 2.32–2.41 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 7.25–7.35 (m, 3H), 7.38–7.47 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 91.5 (C), 92.0 (C), 116.5 (C), 124.4 (C), 126.3 (CH), 127.6 (CH), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 135.3 (C), 142.9 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 236 ( $\text{M}^+$ , 84), 221 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}$ : 236.1565, found: 236.1573.



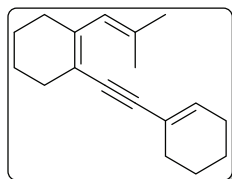
**3-((2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)thiophene (44b)**

Pale yellow oil. Yield = 80% (method A).  $R_f$  = 0.33 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.63–1.70 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.20–2.29 (m, 2H), 2.31–2.37 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.06–7.11 (m, 1H), 7.22–7.27 (m, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 87.0 (C), 90.8 (C), 116.4 (C), 123.3 (C), 125.1 (CH), 126.2 (CH), 127.3 (CH), 130.0 (CH), 135.3 (C), 142.7 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 242 ( $\text{M}^+$ , 100), 227 (99).



**1-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-ene (44c)**

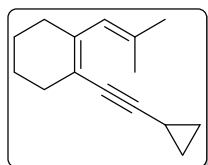
Colourless oil. Yield = 49% (method A).  $R_f$  = 0.20 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.51–1.69 (m, 8H), 1.73 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.05–2.25 (m, 8H), 5.92 (s, 1H), 5.99–6.06 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 88.7 (C), 94.0 (C), 116.8 (C), 121.4 (C), 126.3 (CH), 133.4 (CH), 134.8 (C), 141.6 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 240 ( $\text{M}^+$ , 99), 225 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}$ : 240.1833, found: 240.1881.

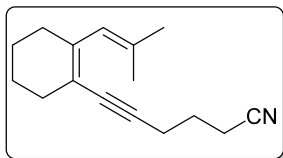


**1-(Cyclopropylethynyl)-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-ene (44d)**

Colourless oil. Yield = 35% (method A).  $R_f$  = 0.22 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.61–0.68 (m, 2H), 0.73–0.84 (m, 2H), 1.31–1.42 (m, 1H), 1.53–1.64 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.09–2.22 (m, 4H), 5.89 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.49 (CH), 8.97 ( $2 \times \text{CH}_2$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 77.3 (C), 96.0 (C), 116.8 (C), 126.3 (CH), 134.5 (C), 141.0 (C) ppm.


**6-(2-(2-Methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)hex-5-ynenitrile (44e)**

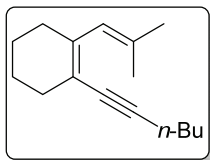
Colourless oil. Yield = 35% (method A).  $R_f$  = 0.54 (hexane:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.53–1.64 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.79–1.93 (m, 2H), 2.09–2.22 (m, 4H),

2.45–2.56 (m, 4H), 5.88 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.8 ( $\text{CH}_2$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 83.9 (C), 89.0 (C), 116.2 (C), 119.3 (C), 126.1 (CH), 134.6 (C), 141.6 (C) ppm.

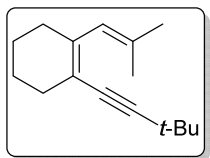
**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 227 ( $\text{M}^+$ , 27), 184 (100).


**1-(Hex-1-yn-1-yl)-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-ene (44f)**

Colorless oil. Yield = 82% (method A).  $R_f$  = 0.70 (hexane:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 1.37–1.63 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.13–2.27 (m, 4H), 2.34 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H) ppm.

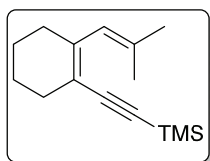
$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 82.1 (C), 92.9 (C), 117.1 (C), 126.4 (CH), 134.5 (C), 140.8 (C) ppm.


**1-(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-ene (44g)**

Colourless oil. Yield = 35% (method A).  $R_f$  = 0.30 (hexane:EtOAc, 50:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.23 (s, 9H), 1.51–1.64 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.08–2.27 (m, 4H), 5.91 (s, 1H) ppm.

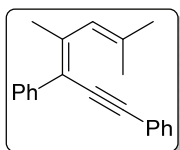
$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 (C), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $3 \times \text{CH}_3$ ), 80.5 (C), 100.9 (C), 117.0 (C), 126.3 (CH), 134.2 (C), 140.7 (C) ppm.


**Trimethyl((2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)silane (44h)**

Colourless oil. Yield = 75% (method A).  $R_f$  = 0.66 (hexane:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.17 (s, 9H), 1.50–1.63 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.07–2.32 (m, 4H), 5.91 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.4 ( $3 \times \text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.18 ( $\text{CH}_2$ ), 30.22 ( $\text{CH}_2$ ), 96.0 (C), 107.3 (C), 116.6 (C), 126.1 (CH), 135.4 (C), 144.1 (C) ppm.


**4,6-Dimethyl-1,3-diphenylhepta-3,5-dien-1-yne (44i)**

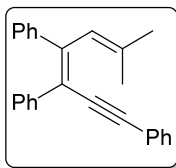
Colourless oil. Yield (global,  $Z$  +  $E$  isomers) = 73% (method A); Obtained as a ~1:1 mixture of  $Z/E$  isomers, spectroscopic and analytical data for the  $Z$  isomer, isolated by column chromatography, are provided).  $R_f$  = 0.58 (hexane:EtOAc, 50:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.93 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.00 (s,

3H), 6.34 (s, 1H), 7.24–7.51 (m, 10H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 91.4 (C), 93.5 (C), 121.0 (C), 124.3 (C), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 137.2 (C), 139.6 (C), 143.2 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 272 ( $\text{M}^+$ , 61), 257 (100).



**6-Methyl-1,3,4-triphenylhepta-3,5-dien-1-yne (44j)**

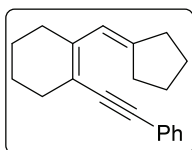
Yellow oil. Yield = 30% (method A).  $R_f$  = 0.44 (hexane:EtOAc, 20:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.46 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 7.07–7.55 (m, 15H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 91.8 (C), 95.9 (C), 121.3 (C), 124.0 (C), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.0 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.1 (CH), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.2 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 139.1 (C), 140.41 (C), 140.44 (C), 146.5 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 334 ( $\text{M}^+$ , 100), 319 (15), 241 (33).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}$ : 334.1721, found: 334.1718.



**((2-(Cyclopentylidenemethyl)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)benzene (44k)**

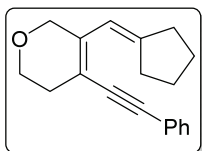
Yield = 51% (method A).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65–1.82 (m, 8H), 2.35–2.55 (m, 8H), 6.75 (s, 1H), 7.28–7.35 (m, 3H), 7.43–7.51 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 90.9 (C), 93.9 (C), 116.2 (C), 122.2 (CH), 124.3 (C), 127.6 (CH), 128.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.3 ( $2 \times \text{CH}$ ), 142.9 (C), 146.8 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 262 ( $\text{M}^+$ , 71), 184 (46), 171 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}$ : 262.1721, found: 262.1719.



**5-(Cyclopentylidenemethyl)-4-(phenylethynyl)-3,6-dihydro-2H-pyran (44l)**

Pale yellow solid. Yield = 62% (method A).  $R_f$  = 0.26 (hexane:EtOAc, 20:1). M.P. = 51–53 °C.

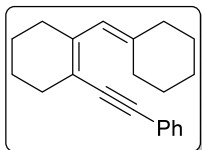
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.55–1.81 (m, 4H), 2.31–2.52 (m, 6H), 3.80 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.28–7.35

(m, 3H), 7.41–7.50 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 64.0 ( $\text{CH}_2$ ), 68.0 ( $\text{CH}_2$ ), 89.0 (C), 94.5 (C), 113.2 (C), 118.7 (CH), 123.8 (C), 128.0 (CH), 128.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 141.1 (C), 148.0 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 264 ( $\text{M}^+$ , 55), 173 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$ : 264.1514, found: 264.1490.



**((2-(Cyclohexylidenemethyl)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)benzene (44m)**

Yield = 90% (method A).

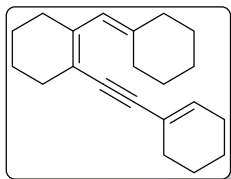
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.52–1.70 (m, 10H), 2.16–2.35 (m, 8H), 5.90 (s, 1H), 7.26–7.34 (m, 3H), 7.35–7.44 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 91.6 (C),



91.8 (C), 116.5 (C), 123.1 (CH), 124.5 (C), 127.6 (CH), 128.3 (2 × CH), 131.4 (2 × CH), 142.8 (C), 143.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 276 ( $M^+$ , 59), 185 (100).



**1-(Cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-2-(cyclohexylidenemethyl)cyclohex-1-ene (44n)**

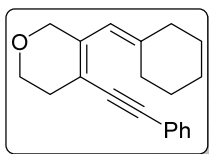
Colourless oil. Yield = 38% (method A).  $R_f$  = 0.79 (hexane:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.33–1.52 (m, 14H), 1.89–2.12 (m, 12H), 5.68 (s, 1H), 5.81–5.93 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.56 ( $\text{CH}_2$ ), 22.61 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 88.8 (C), 93.8 (C), 116.8 (C), 121.4 (C), 123.1 (CH), 133.4 (CH), 141.4 (C), 142.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 280 ( $M^+$ , 100), 252 (56), 198 (66).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}$ : 280.2191, found: 280.2191.



**5-(Cyclohexylidenemethyl)-4-(phenylethynyl)-3,6-dihydro-2H-pyran (44ñ)**

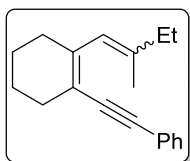
White foam. Yield = 48% (method A).  $R_f$  = 0.51 (hexane:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.49–1.66 (m, 6H), 2.15–2.28 (m, 4H), 2.37–2.48 (m, 2H), 3.82 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.27–7.36 (m, 3H), 7.37–7.45 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 64.4 ( $\text{CH}_2$ ), 68.7 ( $\text{CH}_2$ ), 89.6 (C), 92.7 (C), 114.1 (C), 118.1 (CH), 123.9 (C), 128.0 (CH), 128.4 (2 × CH), 131.5 (2 × CH), 140.9 (C), 146.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 278 ( $M^+$ , 56), 187 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}$ : 278.1671, found: 278.1674.



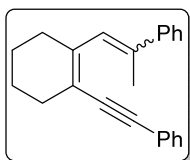
**(2-(2-Methylbut-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)benzene (44o)**

Colourless oil. Yield = 24% (method A); Obtained as a ~1:1 mixture of *Z/E* isomers.  $R_f$  = 0.64 (hexane:EtOAc, 40:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.06 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 1.12 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.61–1.75 (m, 8H), 1.81 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.12–2.42 (m, 12H), 6.06 (s, 1H), 7.21–7.38 (m, 6H), 7.39–7.51 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.35 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 30.41 (2 ×  $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 91.4 (C), 91.5 (C), 92.09 (C), 92.13 (C), 116.5 (C), 116.6 (C), 124.37 (C), 124.39 (C), 124.7 (CH), 125.8 (CH), 127.56 (CH), 127.58 (CH), 128.3 (4 × CH), 131.28 (2 × CH), 131.34 (2 × CH), 140.4 (C), 140.8 (C), 143.0 (C), 143.1 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 250 ( $M^+$ , 76), 235 (100).

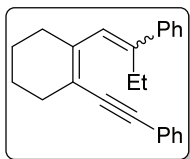


**(1-(2-(Phenylethynyl)cyclohex-1-en-1-yl)prop-1-en-2-yl)benzene (44p)**

Colourless oil. Yield = 71% (method A); Obtained as a ~1.5:1 mixture of geometrical isomers.  $R_f = 0.58$  (hexane:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40\text{--}1.49$  (m, 2H, min), 1.55–1.66 (m, 2H, min), 1.66–1.81 (m, 4H maj + 2H min), 2.23 (s, 3H, min), 2.25 (s, 3H, maj), 2.29–2.51 (m, 4H maj + 2H min), 6.65 (s, 1H, maj), 6.82 (s, 1H, min), 7.22–7.44 (m, 8H maj + 8H min), 7.50–7.58 (m, 2H maj + 2H min) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.4$  ( $\text{CH}_3$ , maj), 22.4 ( $\text{CH}_2$ , min), 22.5 ( $\text{CH}_2$ , maj), 22.6 ( $\text{CH}_2$ , maj), 22.7 ( $\text{CH}_2$ , min), 27.6 ( $\text{CH}_3$ , min), 29.1 ( $\text{CH}_2$ , min), 30.3 ( $\text{CH}_2$ , maj), 30.5 ( $\text{CH}_2$ , maj), 30.6 ( $\text{CH}_2$ , min), 90.8 (C, min), 91.2 (C, maj), 92.9 (C, maj), 94.2 (C, min), 118.2 (C, maj), 118.6 (C, min), 124.1 (C, maj), 124.2 (C, min), 126.1 (2  $\times$  CH, maj), 126.9 (CH, min), 127.0 (CH, maj), 127.7 (CH, maj), 127.8 (CH, min), 127.9 (2  $\times$  CH, min), 128.0 (2  $\times$  CH, min), 128.25 (CH, min), 128.32 (4  $\times$  CH, maj), 128.4 (2  $\times$  CH, min), 128.9 (CH, maj), 131.3 (2  $\times$  CH, maj), 131.4 (2  $\times$  CH, min), 137.1 (C, maj), 138.3 (C, min), 142.6 (C, min), 142.8 (C, maj), 143.2 (C, min), 144.3 (C, maj) ppm.



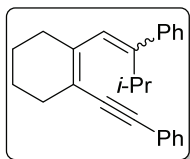
**((2-(2-Phenylbut-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)benzene (44q)**

Colourless oil. Yield = 27% (method A); Data of the major isomer are provided, extracted from an enriched fraction (~6:1), obtained after column chromatography.  $R_f = 0.63$  (hexane:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.02$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.67–1.82 (m, 4H), 2.29–2.46 (m, 4H), 2.70 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.23–7.42 (m, 8H), 7.45–7.52 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.6$  ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 91.1 (C), 92.9 (C), 118.1 (C), 124.1 (C), 126.85 (2  $\times$  CH), 126.94 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (4  $\times$  CH), 128.9 (CH), 131.4 (2  $\times$  CH), 142.8 (C), 143.2 (C), 143.8 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 312 ( $\text{M}^+$ , 100), 221 (44).



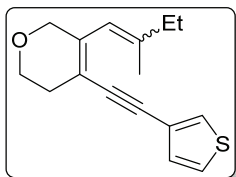
**((3-Methyl-1-(2-(phenylethynyl)cyclohex-1-en-1-yl)but-1-en-2-yl)benzene (44r)**

Colourless oil. Yield = 51% (method A); Obtained as a ~3.5:1 mixture of isomers; Data of the major isomer are provided, extracted from an enriched fraction (>10:1), obtained after column chromatography.  $R_f = 0.65$  (hexane:EtOAc, 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.08$  (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.65–1.79 (m, 4H), 2.25–2.42 (m, 4H), 3.18 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.23–7.37 (m, 8H), 7.39–7.47 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.0$  (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 (CH), 91.2 (C), 92.0 (C), 117.2 (C), 124.3 (C), 126.5 (CH), 127.6 (2  $\times$  CH), 127.7 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 129.6 (CH), 131.4 (2  $\times$  CH), 142.7 (C), 142.8 (C), 149.0 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 326 (72,  $\text{M}^+$ ), 311 (100).



**5-(2-Methylbut-1-enyl)-4-thiophen-3-ylethyne-3,6-dihydro-2H-pyran (44s)**

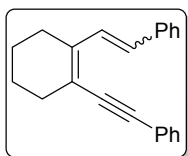
Pale yellow oil. Yield = 64% (method A); Obtained as a ~1.4:1 mixture of isomers.  $R_f$  = 0.58 (hexane:EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.03 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, maj), 1.07 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, min), 1.76 (s, 3H, min), 1.82 (s, 3H, maj), 2.06–2.19 (m, 2H maj + 2H min), 2.36–2.45 (m, 2H maj + 1H min), 3.80 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H maj + 2H min), 4.23 (s, 2H maj + 2H min), 5.86 (s, 1H maj + 1H min), 7.06 (t,  $J$  = 1.3 Hz, 1H min), 7.08 (t,  $J$  = 1.3 Hz, 1H maj), 7.24 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H min), 7.25 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H maj), 7.35–7.39 (m, 1H maj + 1H min) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.9 ( $\text{CH}_3$ ), 12.0 ( $\text{CH}_3$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 64.19 ( $\text{CH}_2$ ), 64.21 ( $\text{CH}_2$ ), 68.29 ( $\text{CH}_2$ ), 68.35 ( $\text{CH}_2$ ), 88.0 (C), 88.8 (C), 88.9 (C), 114.1 (C), 120.0 (CH), 121.1 (CH), 122.78 (C), 122.81 (C), 125.3 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 140.9 (C), 141.0 (C), 143.2 (C), 143.4 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 258 ( $\text{M}^+$ , 100), 213 (52), 199 (55).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OS}$ : 258.1078, found: 258.1082.



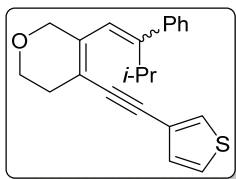
**(2-(2-(Phenylethynyl)cyclohex-1-en-1-yl)vinyl)benzene (44t)**

Pale yellow oil. Yield = 84% (method B); Obtained as a ~1:1 mixture of isomers.  $R_f$  = 0.63 (hexane:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.51–1.85 (m, 8H), 1.99–2.15 (m, 2H), 2.31–2.55 (m, 6H), 6.56 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 7.17–7.66 (m, 8H), 7.74 (d,  $J$  =

16.2 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 90.0 (C), 90.3 (C), 94.3 (C), 95.3 (C), 119.6 (C), 120.6 (C), 123.9 (C), 126.6 (2  $\times$  CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.1 (2  $\times$  CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 129.4 (CH), 130.0 (CH), 131.4 (2  $\times$  CH), 131.5 (2  $\times$  CH), 137.9 (C), 138.5 (C), 140.6 (C), 142.4 (C) ppm. The signal from one of the aromatic quaternary carbons is not observed, probably due to overlapping with other signal.

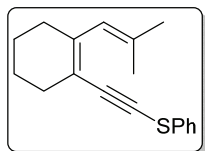


**5-(3-Methyl-2-phenylbut-1-en-1-yl)-4-(thiophen-3-ylethyne)-3,6-dihydro-2H-pyran (44u)**

Pale yellow oil; yield = 38% (method B); Obtained as a ~7:1 mixture of isomers; Data of the major isomer are provided, extracted from an enriched fraction (>10:1), obtained after column chromatography.  $R_f$  = 0.47 (hexane:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.08 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 2.37–2.50 (m, 2H), 3.02–3.19 (m, 1H), 3.89 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.08–7.14 (m, 1H), 7.18–7.43 (m, 7H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.0 (2  $\times$   $\text{CH}_3$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 (CH), 64.2 ( $\text{CH}_2$ ), 68.3 ( $\text{CH}_2$ ), 88.0 (C), 88.6 (C), 115.0 (C), 122.7 (C), 124.3 (CH), 125.4 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (2  $\times$  CH), 128.1 (CH), 128.76 (CH), 128.83 (CH), 129.8 (CH), 140.6 (C), 142.1 (C), 152.1 (C) ppm.



**1-Phenylthio-2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-ene (44w)**

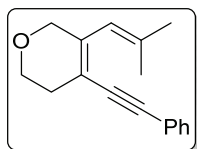
Colourless oil. Yield = 70% (method C).  $R_f$  = 0.30 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.61–1.69 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.18–2.26 (m, 2H), 2.28–2.35 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 7.16–7.23 (m, 1H), 7.28–7.36 (m, 1H), 7.40–7.46 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 76.4 (C), 100.6 (C), 116.5 (C), 125.7 (2  $\times$  CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 134.1 (C), 135.7 (C), 142.8 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 268 ( $\text{M}^+$ , 25), 253 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{S}$ : 268.1286, found: 268.1277.



**5-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-4-(phenylethynyl)-3,6-dihydro-2H-pyran (44x)**

Orange solid. Yield = 83% (method D).  $R_f$  = 0.27 (hexane:EtOAc, 10:1). M.P. = 60–62 °C.

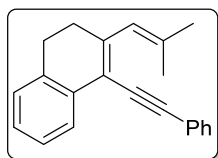
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.79 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.35–2.50 (m, 2H), 3.82 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.90 (s, 1H),

7.27–7.35 (m, 3H), 7.38–7.47 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 68.4 ( $\text{CH}_2$ ), 89.5 (C), 93.0 (C), 114.1 (C), 121.5 (CH), 123.8 (C), 128.0 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 131.4 (2  $\times$  CH), 138.1 (C), 141.1 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 238 ( $\text{M}^+$ , 100), 223 (76).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$ : 238.1258, found: 238.1354.



**3-(2-Methylprop-1-en-1-yl)-4-(phenylethynyl)-1,2-dihydronaphthalene (44y)**

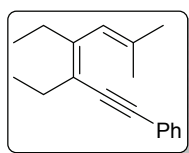
Pale yellow oil. Yield = 62% (method D).  $R_f$  = 0.29 (hexane:EtOAc, 50:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.90 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.60–2.69 (m, 2H), 2.80–2.89 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.12–7.43 (m,

6H), 7.53–7.61 (m, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 87.3 (C), 96.5 (C), 117.6 (C), 124.0 (C), 125.4 (CH), 126.3 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (2  $\times$  CH), 131.5 (2  $\times$  CH), 134.0 (C), 134.7 (C), 138.0 (C), 144.8 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 284 ( $\text{M}^+$ , 100), 269 (38).



**3,4-Diethyl-6-methyl-1-phenylhepta-3,5-dien-1-yne (44z)**

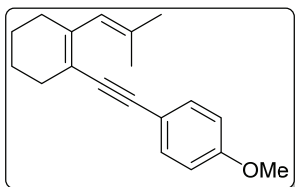
Colourless oil. Yield = 84% (method E).  $R_f$  = 0.26 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.00 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.74 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 1.87 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 2.24 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 2.27–2.37 (m, 2H), 5.83 (bs, 1H), 7.23–7.35 (m, 3H), 7.36–7.43 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 91.5 (C), 91.9 (C), 120.6 (C), 124.7 (C), 125.7 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 131.3 (2  $\times$  CH), 136.0 (C), 146.5 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 238 ( $\text{M}^+$ , 66), 209 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}$ : 238.1722, found: 238.1720.



**1-Methoxy-4-((2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)benzene (44α)**

Yellow oil. Yield = 70% (method A).  $R_f$  = 0.56 (hex:EtOAc, 9:1).

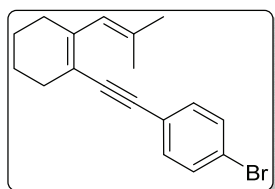
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.61–1.72 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.19–2.29 (m, 2H), 2.29–2.40 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.03 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.35 (d,  $J$

= 8.9 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 90.1 (C), 91.9 (C), 113.9 (2  $\times$  CH), 116.6 (C), 116.7 (C), 126.3 (CH), 132.7 (2  $\times$  CH), 135.0 (C), 142.1 (C), 159.1 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 266 ( $\text{M}^+$ , 100), 281 (34), 251 (65).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$ : 266.1671, found: 266.1671.



**1-Bromo-4-((2-(2-methylprop-1-en-1-yl)cyclohex-1-en-1-yl)ethynyl)benzene (44β)**

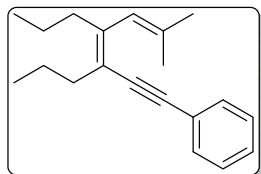
Yellow oil. Yield = 69% (method A).  $R_f$  = 0.73 (hex:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.60–1.71 (m, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.13–2.41 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 90.9 (C), 92.7 (C), 116.3 (C), 121.6 (C), 123.4 (C), 126.2 (CH), 131.5 (2  $\times$  CH), 132.7 (2  $\times$  CH), 135.5 (C), 143.6 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 314 ( $\text{M}^+$ , 63), 220 (100), 192 (88), 165 (82).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Br}$ : 314.0670, found: 314.0677.



**(Z)-3-(6-methyl-3,4-dipropylhepta-3,5-dien-1-yn-1-yl)benzene (44γ)**

Colourless oil. Yield = 69% (method E).  $R_f$  = 0.69 (hex:EtOAc, 9:1).

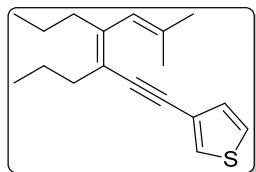
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.00 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.42 (sext,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.67 (sext,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.20 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H),

2.29 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 7.23–7.34 (m, 3H), 7.35–7.44 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 91.3 (C), 92.1 (C), 119.6 (C), 124.7 (C), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 131.3 (2  $\times$  CH), 135.8 (C), 145.8 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 266 ( $\text{M}^+$ , 39), 119 (100), 91 (61).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}$ : 266.2035, found: 266.2033.



**(Z)-3-(6-methyl-3,4-dipropylhepta-3,5-dien-1-yn-1-yl)thiophene (44δ)**

Colourless oil. Yield = 52% (method E).  $R_f$  = 0.81 (hex:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.97 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.40 (sext,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.61 (sext,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.17 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.25 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 5.78

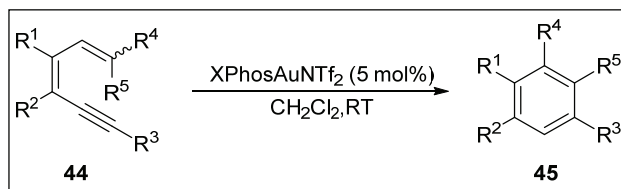
(s, 1H), 6.98–7.11 (m, 1H), 7.18–7.27 (m, 1H), 7.28–7.39 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 86.3 (C), 91.5 (C), 119.5 (C), 123.7 (C), 125.1 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (CH), 130.0 (CH), 135.7 (C), 145.6 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 272 ( $\text{M}^+$ , 16), 110 (100), 83 (57).

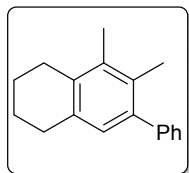
HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{S}$ : 272.1599, found: 272.1599.

## 2.2. CYCLOISOMERIZATION REACTIONS OF 1,3-DIEN-5-YNES 44. SYNTHESIS OF HIGHLY SUBSTITUTED BENZENES 45



**General procedure:** A solution of the corresponding freshly prepared 1,3-dien-5-yne derivative **44** (0.5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) was slowly added to a solution of XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 24 mg) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL), and the reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the dien-yne derivative was observed by TLC or GC-MS (10-30 min). The mixture was filtered through a short pad of silica gel, using a 5:1 mixture of hexane/EtOAc as eluent, the solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents.

Spectroscopic and characterization data for benzene derivatives **45** are shown below:



### 5,6-Dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (**45a**)

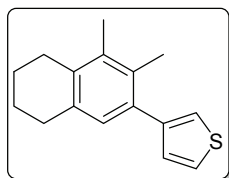
White solid. Yield = 87%.  $R_f$  = 0.22 (hexane). M.P. = 51-52 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.85–2.05 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.85 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.40–7.56 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.5 ( $\text{CH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 126.5 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.4 (CH), 129.6 (2 × CH), 131.1 (C), 134.4 (C), 134.6 (C), 135.7 (C), 139.8 (C), 143.0 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 236 ( $\text{M}^+$ , 100), 221 (85).

HRMS (EI) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}$ : 236.1565, found: 236.1557.



### 5,6-Dimethyl-7-(3-thienyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (**45b**)

Yellow solid. Yield = 85%.  $R_f$  = 0.37 (hexane). M.P. = 78-80 °C.

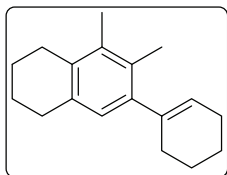
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.82–2.02 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.82 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.88 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.18–7.27 (m, 2H), 7.41–7.45 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.5 ( $\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 122.3 (CH), 124.7

(CH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 131.6 (C), 134.35 (C), 134.41 (C), 134.8 (C), 135.7 (C), 143.3 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 232 ( $M^+$ , 100), 217 (52).

**HRMS (EI)** for  $C_{16}H_{18}S$ : 242.1129, found: 242.1128.



**7-(Cyclohex-1-en-1-yl)-5,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (45c)**

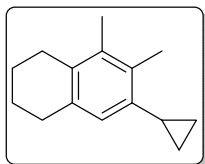
Colourless oil. Yield = 85%;  $R_f$  = 0.63 (hexane:EtOAc, 20:1).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.82–2.09 (m, 8H), 2.25–2.47 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.86 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.95 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.93 (s, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 15.3 ( $CH_3$ ), 16.9 ( $CH_3$ ), 22.4 ( $CH_2$ ), 23.0 ( $CH_2$ ), 23.3 ( $CH_2$ ), 23.9 ( $CH_2$ ), 25.5 ( $CH_2$ ), 27.6 ( $CH_2$ ), 30.1 ( $CH_2$ ), 30.9 ( $CH_2$ ), 125.1 (CH), 126.8 (CH), 130.8 (C), 133.7 (C), 134.1 (C), 135.2 (C), 140.0 (C), 142.4 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 240 ( $M^+$ , 100), 225 (56).

**HRMS (EI)** for  $C_{18}H_{24}$ : 240.1878, found: 240.1872.



**7-Cyclopropyl-5,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (45d)**

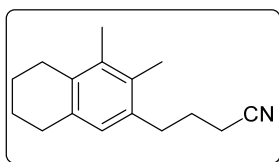
Colourless oil. Yield = 74%.  $R_f$  = 0.38 (hexane).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.61–0.71 (m, 2H), 0.89–0.99 (m, 2H), 1.72–1.99 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.70 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.78 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.6 ( $2 \times CH_2$ ), 14.6 (CH), 15.4 ( $CH_3$ ), 15.7 ( $CH_3$ ), 23.0 ( $CH_2$ ), 23.9 ( $CH_2$ ), 27.5 ( $CH_2$ ), 30.2 ( $CH_2$ ), 125.6 (CH), 133.2 (C), 134.0 (C), 134.2 (C), 134.9 (C), 138.2 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 200 ( $M^+$ , 100), 185 (69).

**HRMS (EI)** for  $C_{15}H_{20}$ : 200.1563, found: 200.1565.



**7-(3-Cyanoprop-1-yl)-5,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (45e)**

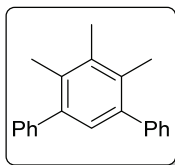
Colourless oil. Yield = 55%.  $R_f$  = 0.20 (hexane:EtOAc, 10:1).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.74–1.99 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.40 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.68 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.73–2.82 (m, 4H), 6.78 (s, 1H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 15.3 ( $CH_3$ ), 15.5 ( $CH_3$ ), 16.9 ( $CH_2$ ), 22.9 ( $CH_2$ ), 23.8 ( $CH_2$ ), 26.4 ( $CH_2$ ), 27.5 ( $CH_2$ ), 30.1 ( $CH_2$ ), 32.9 ( $CH_2$ ), 119.8 (C), 127.9 (CH), 131.5 (C), 133.9 (C), 134.6 (C), 135.0 (C), 135.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 227 ( $M^+$ , 51), 212 (51), 159 (100).

**HRMS (EI)** for  $C_{16}H_{21}N$ : 227.1674, found: 227.1677.



**4',5',6'-Trimethyl-*m*-terphenyl (45i)**

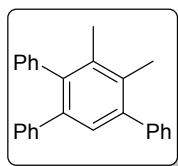
Colourless oil. Yield = 75%.  $R_f$  = 0.22 (hexane).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.27 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.31–7.43 (m, 10H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 16.9 ( $CH_3$ ), 18.0 ( $2 \times CH_3$ ), 126.7 ( $2 \times CH$ ), 128.1 ( $4 \times CH$ ), 129.1 (CH), 129.7 ( $4 \times CH$ ), 133.1 ( $2 \times C$ ), 136.5 (C), 139.8 ( $2 \times C$ ), 142.7 ( $2 \times C$ ) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 272 ( $M^+$ , 100), 257 (23).

**HRMS (EI)** for  $C_{21}H_{20}$ : 272.1565, found: 272.1570.



**5',6'-Dimethyl-4'-phenyl-*m*-terphenyl (45j)**

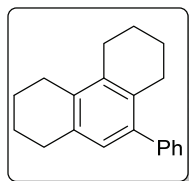
Yellow oil. Yield = 50%.  $R_f$  = 0.39 (hexane:EtOAc, 20:1).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.16 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 7.02–7.14 (m, 11H), 7.14–7.27 (m, 1H), 7.31–7.47 (m, 4H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 18.0 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 129.3 (CH), 129.7 (2 × CH), 130.0 (2 × CH), 130.9 (2 × CH), 133.6 (C), 135.8 (C), 139.0 (C), 139.8 (C), 141.1 (C), 141.5 (C), 142.2 (C), 142.5 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 334 ( $M^+$ , 100), 319 (11).

**HRMS (EI)** for  $C_{26}H_{22}$ : 334.1722, found: 334.1721.



**9-Phenyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrophenanthrene (45k)**

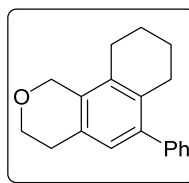
Yield = 62%.

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.61–1.73 (m, 2H), 1.74–1.95 (m, 6H), 2.51–2.71 (m, 6H), 2.78 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.24–7.44 (m, 5H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 23.0 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 126.6 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.1 (CH), 129.5 (2 × CH), 132.1 (C), 134.2 (C), 134.8 (C), 135.7 (C), 139.6 (C), 142.4 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 262 ( $M^+$ , 100), 234 (22).

**HRMS (EI)** for  $C_{18}H_{20}$ : 262.1722, found: 262.1715



**6-Phenyl-3,4,7,8,9,10-hexahydro-1*H*-benzo[*h*]isochromene (45l)**

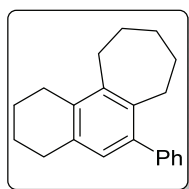
White foam. Yield = 60%.  $R_f$  = 0.32 (hexane:EtOAc, 10:1).

**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.69–1.81 (m, 2H), 1.84–1.96 (m, 2H), 2.61 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 2.93 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 4.03 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.34–7.49 (m, 5H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 22.8 (CH<sub>2</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 66.5 (CH<sub>2</sub>), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (2 × CH), 129.3 (2 × CH), 130.3 (C), 132.2 (C), 132.5 (C), 132.9 (C), 140.4 (C), 141.9 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 264 ( $M^+$ , 100), 235 (64).

**HRMS (EI)** for  $C_{19}H_{20}O$ : 264.1514, found: 264.1522.



**6-Phenyl-2,3,4,7,8,9,10,11-octahydro-1*H*-cyclohepta[*a*]naphthalene (45m)**

Colourless oil. Yield = 80%.  $R_f$  = 0.30 (hexane).

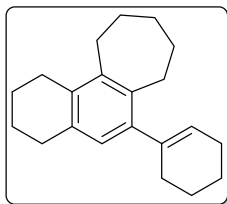
**$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.65–1.77 (m, 4H), 1.82–1.98 (m, 6H), 2.79–2.99 (m, 8H), 6.94 (s, 1H), 7.35–7.50 (m, 5H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 22.9 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 126.4 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.7 (CH), 129.6 (2 × CH), 133.4 (C), 134.5 (C), 138.6 (C), 139.0 (C), 142.6 (C), 143.1 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 276 ( $M^+$ , 100).

**HRMS (EI)** for  $C_{21}H_{24}$ : 276.1878, found: 276.1886.





**6-(Cyclohex-1-en-1-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11-octahydro-1H-cyclohepta[a]naphthalene (45n)**

Colourless oil. Yield = 81%.  $R_f$  = 0.36 (hexane).

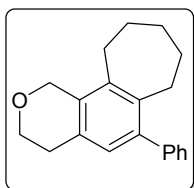
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.53–1.87 (m, 14H), 2.11–2.17 (m, 4H), 2.69–2.84 (m, 8H), 5.50 (s, 1H), 6.69 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5

( $\text{CH}_2$ ), 125.0 (CH), 127.2 (CH), 132.5 (C), 134.4 (C), 138.4 (C), 140.0 (C), 141.7 (C), 142.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 280 ( $\text{M}^+$ , 100), 237 (38).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}$ : 280.2191, found: 280.2186.



**6-Phenyl-1,3,4,7,8,9,10,11-octahydrocyclohepta[h]isochromene (45ñ)**

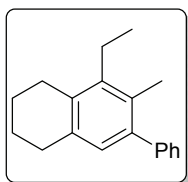
White foam. Yield = 76%.  $R_f$  = 0.17 (hexane:EtOAc, 20:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.55–1.73 (m, 4H), 1.79–1.89 (m, 2H), 2.66–2.67 (m, 4H), 2.88 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.27–7.43 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 64.9 ( $\text{CH}_2$ ), 67.3 ( $\text{CH}_2$ ), 126.6 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 130.6 (C), 131.0 (C), 139.2 (C), 139.6 (C), 139.9 (C), 142.7 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 278 ( $\text{M}^+$ , 100), 235 (78).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}$ : 278.1671, found: 278.1666.



**5-Ethyl-6-methyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (45o)**

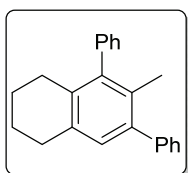
Yellow oil. Yield = 75%.  $R_f$  = 0.39 (hexane).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.27 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.87–1.91 (m, 2H), 1.95–2.00 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.82 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.86–2.94 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 7.38–7.43 (m, 3H), 7.45–7.49 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 126.5 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.7 (CH), 129.6 (2  $\times$  CH), 130.5 (C), 134.0 (C), 134.6 (C), 140.2 (C), 141.3 (C), 143.2 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 250 ( $\text{M}^+$ , 100), 235 (24), 221 (73).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}$ : 250.1722, found: 250.1719.



**6-Methyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (45p)**

Colourless oil. Yield = 79%.  $R_f$  = 0.15 (hexane).

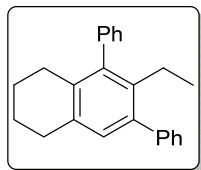
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.77–1.92 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 2.45 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.26–7.31 (m, 2H), 7.39–7.57 (m, 8H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 126.6 (2  $\times$  CH), 128.1 (2  $\times$  CH), 128.7

(2  $\times$  CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 129.5 (2  $\times$  CH), 130.0 (CH), 130.7 (C), 134.4 (2  $\times$  C), 139.8 (C), 141.7 (C), 142.55 (C), 142.61 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 298 ( $\text{M}^+$ , 100), 283 (24), 255 (17).

**HRMS (EI)** for  $C_{23}H_{22}$ : 298.1722, found: 298.1721.



**6-Ethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (45q)**

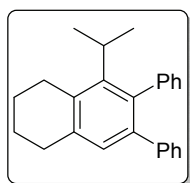
White solid. Yield = 78%.  $R_f$  = 0.20 (hexane). M.P. = 96-98 °C.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.74 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.71–1.85 (m, 4H), 2.32–2.43 (m, 4H), 2.88 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.25–7.29 (m, 2H), 7.35–7.50 (m, 8H) ppm.

$^{13}C$  NMR (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 15.6 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 126.6 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 129.5 (2 × CH), 129.6 (2 × CH), 130.5 (CH), 134.3 (C), 134.8 (C), 137.2 (C), 139.7 (C), 141.2 (C), 142.0 (C), 142.7 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 312 ( $M^+$ , 100), 297 (35), 283 (22), 255 (27).

**HRMS (EI)** for  $C_{24}H_{24}$ : 132.1878, found: 298.1721.



**5-Isopropyl-6,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (45r)**

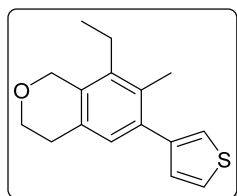
White solid. Yield = 72%.  $R_f$  = 0.17 (hexane). M.P. = 122-124 °C.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.26 (bs, 6H), 1.85–1.95 (m, 4H), 2.88–2.96 (m, 2H), 2.97–3.03 (m, 2H), 3.21–3.32 (m, 1H), 7.00–7.25 (m, 11H) ppm.

$^{13}C$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 21.7 (2 × CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 30.91 (CH), 125.7 (CH), 126.1 (CH), 127.3 (2 × CH), 127.4 (2 × CH), 128.8 (CH), 129.9 (2 × CH), 130.1 (2 × CH), 136.0 (C), 137.4 (C), 138.5 (C), 139.7 (C), 141.8 (C), 142.8 (C), 143.7 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 326 ( $M^+$ , 100), 311 (66).

**HRMS (EI)** for  $C_{25}H_{26}$ : 326.2035, found: 326.2025.



**8-Ethyl-7-methyl-6-thiophen-3-yl-isochroman (45s)**

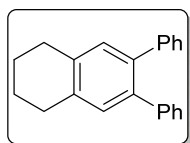
White solid. Yield = 62%.  $R_f$  = 0.27 (hexane:EtOAc, 20:1). M.P. = 79-81 °C.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.19 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.59 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.88 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.11–7.15 (m, 1H), 7.17–7.19 (m, 1H), 7.35–7.40 (m, 1H) ppm.

$^{13}C$  NMR (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 13.4 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>), 66.7 (CH<sub>2</sub>), 122.5 (CH), 124.9 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (CH), 130.8 (C), 131.7 (C), 131.8 (C), 135.8 (C), 138.5 (C), 142.9 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 258 ( $M^+$ , 91), 229 (100).

**HRMS (EI)** for  $C_{16}H_{18}OS$ : 258.1078, found: 258.1072.



**6,7-Diphenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (45t)**

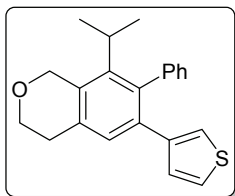
Yield = 40%.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.94 (m, 4H), 2.94 (m, 4H), 7.18–7.33 (m, 12H) ppm.

$^{13}C$  NMR (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 23.4 (2 × CH<sub>2</sub>), 29.2 (2 × CH<sub>2</sub>), 126.3 (2 × CH), 127.9 (4 × CH), 130.0 (4 × CH), 131.4 (2 × CH), 136.6 (2 × C), 137.9 (2 × C), 141.6 (2 × C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 284 ( $M^+$ , 100), 242 (18).

**HRMS (EI)** for  $C_{22}H_{20}$ : 284.1565, found: 284.1564.

**8-Isopropyl-7-phenyl-6-thiophen-3-yl-isochroman (45u)**

White solid. Yield = 64%.  $R_f$  = 0.19 (hexane:EtOAc, 20:1). M.P. = 131-133 °C.

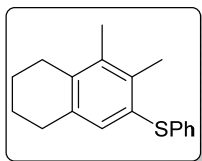
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.19 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 6H), 3.02 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 2H), 3.08–3.22 (m, 1H), 4.06 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.66 (dd,  $J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 2H), 6.78 (dd,  $J$  = 3.0 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 2H), 6.98–7.04 (m, 1H), 7.08–7.16 (m, 3H),

7.23–7.32 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.5 ( $2 \times \text{CH}_3$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 (CH), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 67.5 ( $\text{CH}_2$ ), 122.8 (CH), 123.8 (CH), 126.7 (CH), 127.8 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.4 (CH), 129.2 (CH), 130.4 ( $2 \times \text{CH}$ ), 133.1 (C), 133.5 (C), 135.3 (C), 138.7 (C), 141.4 (C), 141.8 (C), 142.4 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 334 ( $\text{M}^+$ , 100), 291 (77).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{OS}$ : 334.1391, found: 334.1388.

**5,6-Dimethyl-7-phenylthio-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (45w)**

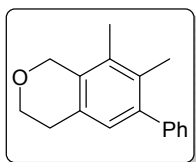
White solid. Yield = 83%.  $R_f$  = 0.27 (hexane). M.P. = 68-69 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.78–2.00 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.75–2.84 (m, 4H), 7.16–7.36 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 125.3 (CH), 127.6 ( $2 \times$  CH), 128.86 (C), 128.92 ( $2 \times \text{CH}$ ), 133.5 (CH), 135.6 (C), 136.4 (C), 136.5 (C), 136.6 (C), 138.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 268 ( $\text{M}^+$ , 100), 253 (7), 159 (24).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{S}$ : 268.1286, found: 268.1288.

**7,8-Dimethyl-6-phenylisochroman (45x)**

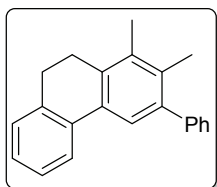
Yellow solid. Yield = 76%.  $R_f$  = 0.25 (hexane:EtOAc, 10:1). M.P. = 71-73 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.16 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.90 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 2H), 4.00 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.29–7.49 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 64.9 ( $\text{CH}_2$ ), 67.2 ( $\text{CH}_2$ ), 126.7 (CH), 128.0 (CH), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 130.5 (C), 131.8 (C), 132.1 (C), 132.5 (C), 140.6 (C), 142.6 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 238 ( $\text{M}^+$ , 87), 223 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$ : 238.1358, found: 238.1353.

**1,2-Dimethyl-3-phenyl-9,10-dihydrophenanthrene (45y)**

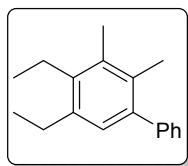
White solid. Yield = 74%.  $R_f$  = 0.16 (hexane). M.P. = 102-104 °C.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.93 (bs, 4H), 7.20–7.47 (m, 8H), 7.57 (s, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 16.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 123.3 (CH), 124.0 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 131.9 (C), 133.7 (C), 134.6 (C), 135.00 (C), 135.06 (C), 137.0 (C), 140.7 (C), 143.1 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 284 ( $\text{M}^+$ , 100), 269 (30).

HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>: 284.1565, found: 236.1561.



**4,5-Diethyl-2,3-dimethyl-1,1'-biphenyl (45z)**

Colourless oil. Yield = 86%.  $R_f$  = 0.32 (hexane).

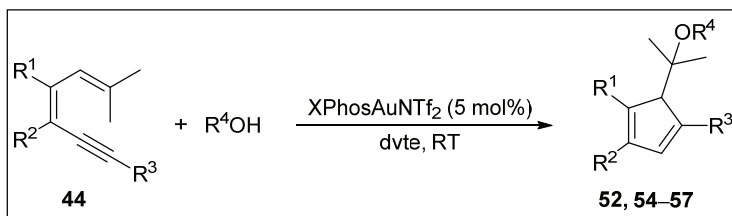
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.26 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.30 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.74 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.82 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.34–7.49 (m, 5H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.7 (CH<sub>3</sub>), 16.05 (CH<sub>3</sub>), 16.09 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 126.5 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2 × CH), 129.7 (2 × CH), 131.8 (C), 135.3 (C), 139.0 (C), 139.3 (C), 140.0 (C), 143.2 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 238 (M<sup>+</sup>, 87), 223 (100).

HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>: 238.1722, found: 238.1714.

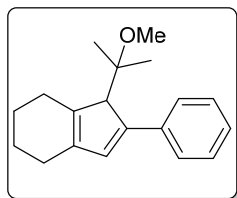
**2.3. ALKOXYCYCLIZATION REACTIONS OF 1,3-DIEN-5-YNES. SYNTHESIS OF CYCLOPENTADIENES 52, 54–57**



**General procedure for 52a,b,x,y,α,β, 54a–57a:** A solution of the corresponding 1,3-dien-5-yne **44** (0.5 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) was added to a solution of XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 24 mg) and the appropriate nucleophile [(30 equiv, 15 mmol) or (3 equiv, 1.5 mmol, 168 mg for 1,3-cyclohexanedione)] in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the dienyne derivative was observed by TLC (10–15 min). The mixture was diluted with a mixture of hexane:EtOAc 9:1 and filtered through celite, the solvent was removed under reduced pressure and the remaining residue was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents.

**General procedure for 52γ,δ:** A solution of the corresponding 1,3-dien-5-yne **44** (0.5 mmol) in dry MeOH (1 mL) was added to a solution of XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 24 mg) in dry MeOH (2 mL). The reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the dienyne derivative was observed by TLC (10–15 min). The mixture was diluted with a mixture of hexane:EtOAc 9:1 and filtered through celite, the solvent was removed under reduced pressure and the remaining residue was purified by flash chromatography on neutral alumina using mixtures of hexane and EtOAc as eluents.

Spectroscopic and characterization data for compounds **52, 54–57** are shown below:



**1-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (52a)**

Yellow oil. Yield = 87%.  $R_f$  = 0.41 (hex:EtOAc, 20:1).

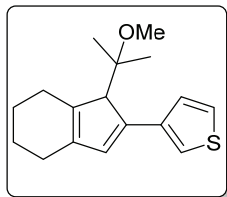
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.89 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.52–1.72 (m, 2H), 1.73–1.89 (m, 2H), 2.21–2.45 (m, 3H),

2.56–2.69 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.26–7.33 (m, 4H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.6 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>3</sub>), 60.4 (CH), 77.5 (C), 126.1 (CH), 127.6 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 134.5 (CH), 138.8 (C), 139.6 (C), 143.1 (C), 147.6 (C) ppm.

LRMS (EI): *m/z* (%): 268 (M<sup>+</sup>, 1), 165 (6), 73 (100).

HRMS (EI) for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O: 268.1827, found: 268.1830.



**1-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-(thiophen-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (52b)**

Yellow oil. Yield = 86%. *R<sub>f</sub>* = 0.41 (hex:EtOAc, 9:1).

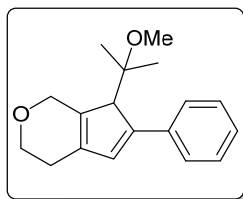
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 1.48–1.85 (m, 4H), 2.14–2.41 (m, 3H), 2.48–2.67 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.00 (dd, *J* = 3.0 Hz and 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J*

= 3.0 Hz, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.6 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>3</sub>), 61.6 (CH), 77.5 (C), 119.5 (CH), 124.8 (CH), 128.2 (CH), 134.0 (CH), 138.7 (C), 140.5 (C), 142.1 (C), 142.5 (C) ppm.

LRMS (EI): *m/z* (%): 274 (M<sup>+</sup>, 4), 256 (22), 111 (26), 73 (100).

HRMS (EI) for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>OS: 274.1391, found: 274.1395.



**7-(2-Methoxypropan-2-yl)-6-phenyl-1,3,4,7-tetrahydrocyclopenta[c]pyran (52x)**

Yellow oil. Yield = 81%. *R<sub>f</sub>* = 0.32 (hex:EtOAc, 5:1).

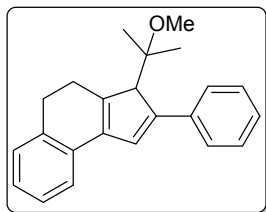
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.83 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 2.29–2.41 (m, 1H), 2.41–2.54 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.72–3.81 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.90–3.99 (m, 1H), 4.49 (dt, *J* = 16.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.65 (dt, *J* = 16.8 Hz, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.30 (s,

1H), 7.17–7.35 (m, 5H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.3 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 49.0 (CH<sub>3</sub>), 60.7 (CH), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 67.9 (CH<sub>2</sub>), 77.0 (C), 126.6 (CH), 127.7 (2 × CH), 128.2 (2 × CH), 133.1 (CH), 136.3 (C), 138.7 (C), 141.1 (C), 148.1 (C) ppm.

LRMS (EI): *m/z* (%): 270 (M<sup>+</sup>, 2), 165 (8), 73 (100).

HRMS (EI) for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>: 270.1626, found: 270.1617.



**3-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-phenyl-4,5-dihydro-3H-cyclopenta[a]naphthalene (52y)**

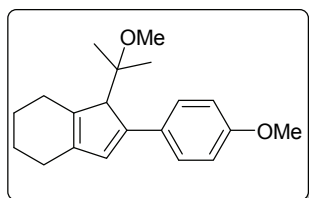
Yellow oil. Yield = 67%. *R<sub>f</sub>* = 0.55 (hex:EtOAc, 9:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.95 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 2.65–2.78 (m, 1H), 2.82–2.91 (m, 1H), 2.93–3.05 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.12–7.33 (m, 4H), 7.33–7.51 (m, 5H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.0 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 49.2 (CH<sub>3</sub>), 61.0 (CH), 78.0 (C), 122.3 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (2 × CH), 127.6 (2 × CH), 127.8 (CH), 128.2 (2 × CH), 128.9 (CH), 132.0 (C), 135.9 (C), 138.6 (C), 139.2 (C), 145.7 (C), 149.0 (C) ppm.

LRMS (EI): *m/z* (%): 316 (M<sup>+</sup>, 3), 244 (11), 73 (100).

HRMS (EI) for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O: 316.1827, found: 316.1837.



**2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methoxypropan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (52α)**

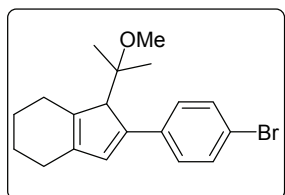
Yellow oil. Yield = 74%.  $R_f$  = 0.36 (hex:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.85 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.49–1.83 (m, 4H), 2.16–2.41 (m, 3H), 2.50–2.65 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.19 (s, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 ( $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ), 60.4 (CH), 77.6 (C), 113.5 (2  $\times$  CH), 128.6 (2  $\times$  CH), 132.4 (C), 133.3 (CH), 138.8 (C), 142.4 (C), 147.2 (C), 158.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 298 ( $\text{M}^+$ , 3), 135 (31), 73 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$ : 298.1933, found: 298.1929.



**2-(4-Bromophenyl)-1-(2-methoxypropan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (52β)**

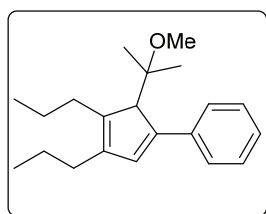
Yellow oil. Yield = 66%.  $R_f$  = 0.50 (hex:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.87 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.50–1.70 (m, 2H), 1.72–1.85 (m, 2H), 2.16–2.41 (m, 3H), 2.48–2.64 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.70 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 ( $\text{CH}_3$ ), 60.7 (CH), 77.4 (C), 120.0 (C), 129.1 (2  $\times$  CH), 131.2 (2  $\times$  CH), 135.1 (CH), 138.5 (C), 139.0 (C), 143.6 (C), 146.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 346 ( $\text{M}^+$ , 2), 165 (11), 73 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrO}$ : 346.0932, found: 346.0940.



**5-(2-Methoxypropan-2-yl)-1-phenyl-3,4-dipropylcyclopenta-1,3-diene (52γ)**

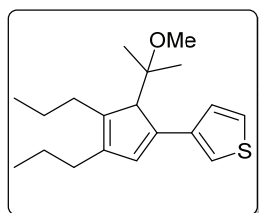
Yellow oil. Yield = 76%.  $R_f$  = 0.58 (hex:EtOAc, 9:1).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CO}$ ):  $\delta$  = 0.81 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.94 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.29–1.73 (m, 4H), 2.20–2.47 (m, 3H), 2.52–2.66 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.96 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.13–7.23 (m, 1H), 7.24–7.42 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CD}_3\text{CO}$ ):  $\delta$  = 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_3$ ), 59.6 (CH), 78.3 (C), 126.9 (CH), 128.3 (2  $\times$  CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 135.8 (CH), 140.7 (C), 141.3 (C), 146.7 (C), 148.4 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 298 ( $\text{M}^+$ , 5), 73 (100), 226 (22).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$ : 298.2297, found: 298.2306.



**5-(2-Methoxypropan-2-yl)-3,4-dipropyl-1-(thiophen-3-yl)cyclopenta-1,3-diene (52δ)**

Yellow oil. Yield = 58%.  $R_f$  = 0.59 (hex:EtOAc, 9:1).

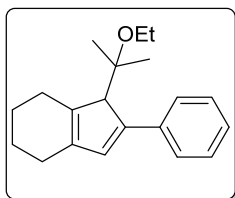
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.87 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.98 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.44 (sext,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.50–1.61 (m, 1H), 1.66–1.79 (m, 1H), 2.12–2.30 (m, 2H), 2.45 (ddd,  $J$  = 13.4 Hz, 9.2 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.68 (ddd,  $J$  = 13.6 Hz,  $J$  = 9.2 Hz,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.70 (s,

1H), 6.27 (s, 1H), 6.66–6.70 (m, 1H), 6.79–6.85 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 14.3 ( $\text{CH}_3$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 ( $\text{CH}_3$ ), 61.0 (CH), 77.8 (C), 119.5 (CH), 124.9 (CH), 134.8 (CH), 140.7 (C), 141.1 (C), 142.3 (C), 145.4 (C) ppm. The signal corresponding to one  $\text{Csp}^2\text{-H}$  is not observed, probably due to overlapping with the signal of the solvent.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 304 ( $\text{M}^+$ , 3), 73 (100), 110 (6).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{OS}$ : 304.1827, found: 304.1834.



**1-(2-Ethoxypropan-2-yl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (54a)**

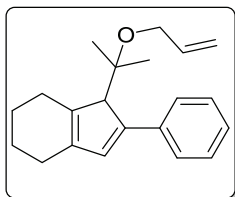
Yellow oil. Yield = 81%.  $R_f$  = 0.56 (hex:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.93 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.17 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 1.53–1.90 (m, 4H), 2.21–2.48 (m, 3H), 2.58–2.75 (m, 1H), 3.42–3.61 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.16–7.25 (m, 1H), 7.26–7.35 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 15.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.3 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}_2$ ), 61.1 (CH), 77.2 (C), 126.0 (CH), 127.6 (2  $\times$  CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 134.4 (CH), 138.7 (C), 139.7 (C), 143.1 (C), 147.7 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 282 ( $\text{M}^+$ , 2), 87 (100), 59 (83), 211 (11).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}$ : 282.1984, found: 282.1984.



**1-(2-Allyloxypropan-2-yl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (55a)**

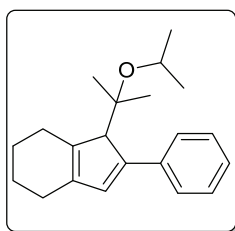
Yellow oil. Yield = 78%.  $R_f$  = 0.54 (hex:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.95 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.53–1.73 (m, 2H), 1.73–1.90 (m, 2H), 2.20–2.49 (m, 3H), 2.55–2.76 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.95–4.12 (m, 2H), 5.08–5.21 (m, 1H), 5.24–5.38 (m, 1H), 5.79–6.05 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.13–7.26 (m, 1H), 7.27–7.41 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.1 ( $\text{CH}_3$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 61.3 (CH), 62.9 ( $\text{CH}_2$ ), 77.8 (C), 116.0 ( $\text{CH}_2$ ), 126.2 (CH), 127.7 (2  $\times$  CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 134.7 (CH), 136.0 (CH), 138.9 (C), 139.8 (C), 143.3 (C), 147.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 294 ( $\text{M}^+$ , 20), 279 (100), 236 (48).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}$ : 294.1984, found: 294.1988.



**1-(2-Isopropoxypropan-2-yl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (56a)**

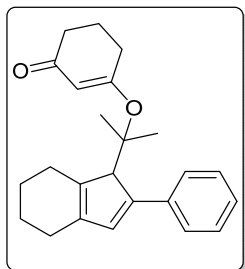
Yellow oil. Yield = 35%.  $R_f$  = 0.64 (hex:EtOAc, 10:1).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.92 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.02 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.12 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 1.50–1.86 (m, 4H), 2.14–2.50 (m, 3H), 2.54–2.70 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.83 (sept,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.11–7.39 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 63.2 (CH), 63.7 (CH), 77.9 (C), 125.9 (CH), 127.7 (2  $\times$  CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 134.5 (CH), 138.5 (C), 140.2 (C), 143.4 (C), 147.6 (C) ppm.

**LRMS (EI):**  $m/z$  (%): 296 ( $\text{M}^+$ , 2), 59 (100), 101 (53).

HRMS (EI) for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O: 296.2140, found: 296.2134.



**1-[2-(3-Oxocyclohex-1-en-1-yl)oxypropan-2-yl]-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (57a)**

Yellow oil. Yield = 66%. *R<sub>f</sub>* = 0.39 (hex:EtOAc, 2:1).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.15 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.41–1.64 (m, 2H), 1.72–1.92 (m, 4H), 1.95–2.13 (m, 2H), 2.14–2.38 (m, 6H), 4.08 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.11–7.32 (m, 5H) ppm.

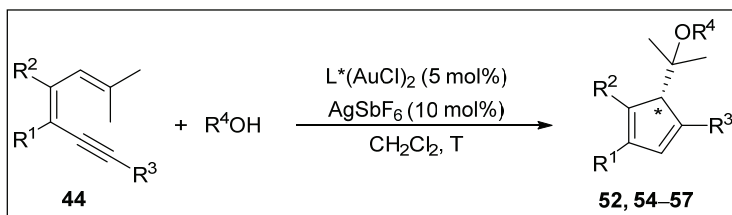
<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.1 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 60.6 (CH), 84.9 (C), 106.7 (CH), 126.4 (CH),

127.6 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 134.8 (CH), 138.9 (C), 140.3 (C), 140.5 (C), 147.0 (C), 175.1 (C), 199.8 (C) ppm.

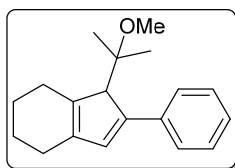
LRMS (EI): *m/z* (%): 348 (M<sup>+</sup>, 15), 95 (100), 153 (78), 237 (34).

HRMS (EI) for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>: 348.2089, found: 348.2094.

**2.4. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF CYCLOPENTADIENES 52, 54–57**



**General procedure:** AgSbF<sub>6</sub> (5 mol%, 5.1 mg) was added to a solution of (*S*)-DM-MeO-BIPHEP(AuCl)<sub>2</sub> (2.5 mol%, 8.7 mg), in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL) (or MeOH (0.3 mL) for **52γ**) and the resulting reaction mixture was stirred 10–15 min under N<sub>2</sub>. The appropriate nucleophile [(30 equiv, 9 mmol) or (3 equiv, 0.9 mmol, 100 mg for 1,3-cyclohexanedione)] was added and the mixture was cooled to –30 °C, –25 °C or –15 °C. Then a solution of the corresponding 1,3-dien-5-yne **44** (0.3 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 mL) (or MeOH (0.3 mL) for **52γ**) was added and the reaction mixture was stirred until complete disappearance of starting material, as monitored by TLC (16 h). The mixture was diluted with a mixture of hexane:EtOAc 9:1 and filtered through a pad of celite. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining residue was purified by flash chromatography on silica gel (except for **52γ** which was purified on neutral alumina) using mixtures of hexane and EtOAc as eluents.



**1-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (52a)**

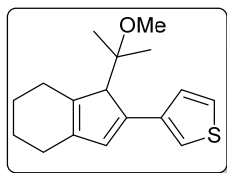
Column: Chiralcel OD-H.

Eluent: hex:*i*-PrOH, 99.2:0.8.

Flow: 0.5 mL/mmol.

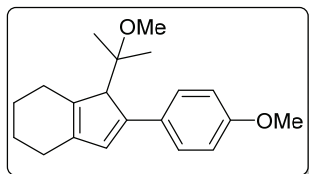
92% *e.e.*





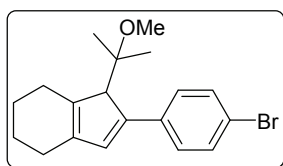
**1-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-(thiophen-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (52b)**

Column: Chiralcel OD-H.  
Eluent: hex:*i*-PrOH, 99.2:0.8.  
Flow: 0.5 mL/mmol.  
88% *e.e.*



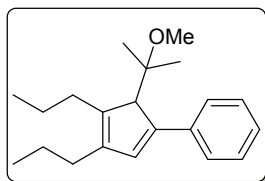
**2-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-methoxypropan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (52a)**

Column: Chiralpack AD-H.  
Eluent: hex:*i*-PrOH, 99.2:0.8.  
Flow: 0.5 mL/mmol.  
92% *e.e.*



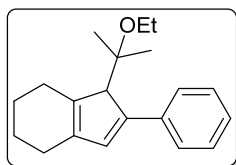
**2-(4-Bromophenyl)-1-(2-methoxypropan-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (52β)**

Column: Chiralpack AD-H.  
Eluent: hex:*i*-PrOH, 99.5:0.5.  
Flow: 0.5 mL/mmol.  
84% *e.e.*



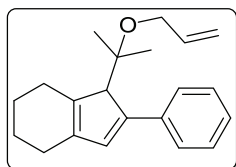
**5-(2-Methoxypropan-2-yl)-1-phenyl-3,4-dipropylcyclopenta-1,3-diene (52γ)**

Column: Chiralcel OD-H  
Eluent: hex:*i*-PrOH, 99.2:0.8.  
Flow: 0.5 mL/mmol.  
40% *e.e.*



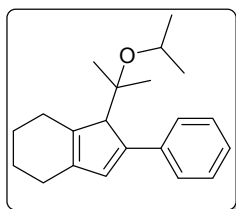
**1-(2-Ethoxypropan-2-yl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (54a)**

Column: Chiralcel OD-H.  
Eluent: hex:*i*-PrOH, 99.2:0.8.  
Flow: 0.5 mL/mmol.  
93% *e.e.*



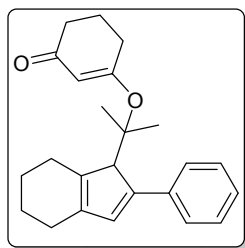
**1-(2-(Allyloxy)propan-2-yl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (55a)**

Column: Chiralcel OD-H.  
Eluent: hex:*i*-PrOH, 99.2:0.8.  
Flow: 0.5 mL/mmol.  
89% *e.e.*



**1-(2-(Isopropoxy)propan-2-yl)-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (56a)**

Column: Chiralcel OD-H.  
Eluent: hex:*i*-PrOH, 99.2:0.8.  
Flow: 0.5 mL/mmol.  
84% *e.e.*



**1-[2-(3-Oxocyclohex-1-en-1-yl)oxypropan-2-yl]-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indene (57a)**

Column: Chiralpack AD-H.

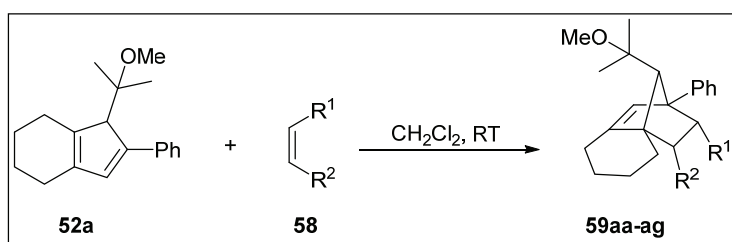
Eluent: hex:*i*-PrOH, 97:3.

Flow: 0.5 mL/mmol.

93% *e.e.*

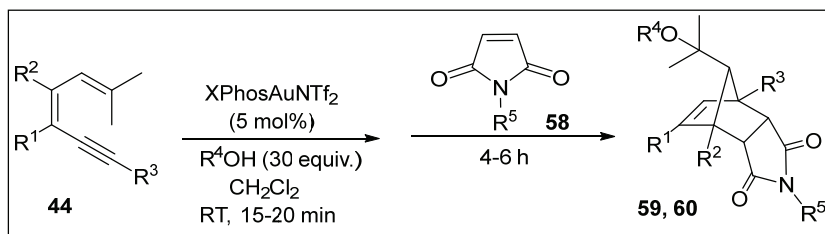
**2.5. SYNTHESIS OF DIELS–ALDER ADDUCTS**

**2.5.1. DIELS–ALDER REACTION OF CYCLOPENTADIENE 52a WITH DIENOPHILES 58**



**General Procedure:** To a solution of the cyclopentadiene **52a** (0.5 mmol, 134 mg) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added the corresponding dienophile **58** (1.2 equiv., 0.6 mmol) at room temperature. The mixture was stirred until complete disappearance of starting material, as monitored by TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining residue was purified by chromatography on silica gel using mixtures of hexane/EtOAc as eluents.

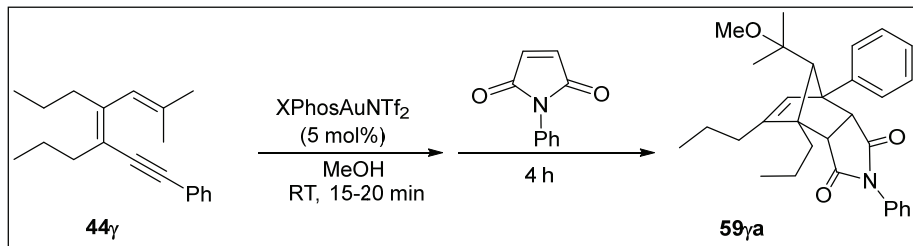
**2.5.2. ONE-POT TWO-STEPS SYNTHESIS OF CYCLOADDUCTS 59 AND 60 FROM DIENYNES 44 AND MALEIMIDES 58**



**General Procedure:** A solution of the corresponding 1,3-dien-5-yne **44** (0.5 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) was added to a solution of XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 24 mg) and the appropriate nucleophile (30 equiv, 15 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL). The reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the dienyne derivative was observed by TLC (10-30 min). Then the appropriate maleimide **58** (0.5 mmol) was added and the mixture was stirred until complete disappearance of the diene (4-6 h). The mixture was diluted with a mixture of hexane:EtOAc 9:1 and filtered through celite, the solvent was

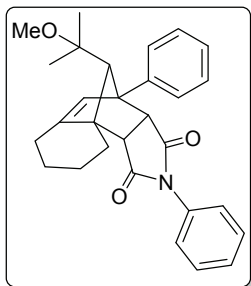
removed under reduced pressure and the remaining residue was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents.

### 2.5.3. ONE-POT TWO-STEPS SYNTHESIS OF CYCLOADDUCT **59 $\gamma$** FROM DIENYNE **44 $\gamma$** AND *N*-PHENYLMALEIMIDE



**General Procedure:** A solution of 1,3-dien-5-yne **44 $\gamma$**  (0.5 mmol, 118 mg) in dry MeOH (1 mL) was added to a solution of XPhosAuNTf<sub>2</sub> (5 mol%, 24 mg) in dry MeOH (2 mL). The reaction mixture was stirred at RT until complete disappearance of the dienyne derivative was observed by TLC (10 min). Then *N*-phenylmaleimide (0.5 mmol, 86 mg) was added and the mixture was stirred until complete disappearance of the diene (4 h). The white solid formed was filtered and washed with MeOH to give cycloadduct **59 $\gamma$** .

Spectroscopic and characterization data for compounds **59** and **60** are shown below:



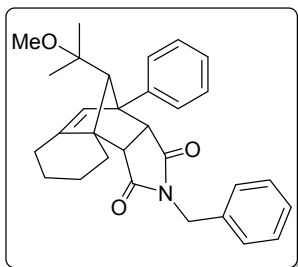
#### (**3aR\***,**4R\***,**9aR\***,**9bS\***,**10S\***)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-2,4-diphenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[*e*]isoindole-1,3(2*H*,9*bH*)-dione (**59aa**)

White solid. Yield = 85%.  $R_f$  = 0.20 (hex:EtOAc, 2:1). M.P. = 154-157 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.35 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.41–1.55 (m, 1H), 1.67–1.82 (m, 2H), 1.98–2.21 (m, 3H), 2.46 (s, 1H), 2.55–2.67 (m, 1H), 2.79 (td,  $J$  = 13.9 Hz and 4.9 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.37 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.93 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.08–7.17 (m, 2H), 7.22–7.43 (m, 6H), 7.45–

7.56 (m, 2H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.9 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>3</sub>), 53.9 (CH), 56.0 (CH), 60.7 (C), 61.6 (C), 76.7 (CH+C), 123.0 (CH), 126.5 (2  $\times$  CH), 127.3 (CH), 128.0 (2  $\times$  CH), 128.5 (CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 132.0 (C), 139.4 (C), 144.7 (C), 175.2 (C), 176.7 (C) ppm.



#### (**3aR\***,**4R\***,**9aR\***,**9bS\***,**10S\***)-2-Benzyl-10-(2-methoxypropan-2-yl)-4-phenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[*e*]isoindole-1,3(2*H*,9*bH*)-dione (**59ab**)

White solid. Yield = 85%.  $R_f$  = 0.17 (hex:EtOAc, 5:1). M.P. = 167-169 °C.

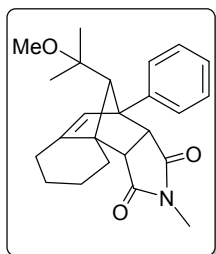
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.30 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.25–1.44 (m, 2H), 1.56–1.72 (m, 2H), 1.90–2.21 (m, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.69 (td,  $J$  = 13.8 Hz,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.00 (s,

3H), 3.16 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 7.19–7.28 (m, 3H), 7.29–7.40 (m, 4H), 7.41–7.55 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.8$  ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 42.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.8 ( $\text{CH}_3$ ), 53.8 (CH), 55.7 (CH), 60.2 (C), 61.2 (C), 76.6 (CH), 76.7 (C), 122.6 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 128.4 (2  $\times$  CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 129.2 (2  $\times$  CH), 136.1 (C), 139.5 (C), 144.6 (C), 175.8 (C), 177.1 (C) ppm.

LRMS (EI):  $m/z$  (%): 455 ( $\text{M}^+$ , <1), 196 (5), 187 (8), 73 (100).

HRMS (EI) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_2$  ( $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$ ): 423.2198, found: 423.2191.



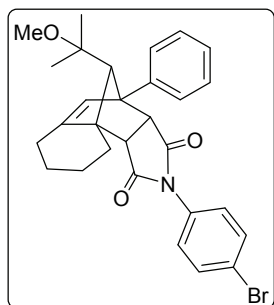
**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-methyl-4-phenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (59ac)**

White solid. Yield = 77%.  $R_f = 0.11$  (hex:EtOAc, 5:1). M.P. = 185–187 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.29$  (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.34–1.48 (m, 1H), 1.65–1.80 (m, 2H), 1.81–1.93 (m, 1H), 1.96–2.16 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.44–2.56 (m, 1H), 2.65–2.77 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.18 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J = 7.3$  Hz,

1H), 5.85 (s, 1H), 7.17–7.27 (m, 1H), 7.28–7.38 (m, 2H), 7.40–7.53 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9$  ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 47.8 ( $\text{CH}_3$ ), 54.0 (CH), 55.9 (CH), 60.2 (C), 61.0 (C), 76.5 (CH), 76.6 (C), 122.6 (CH), 127.2 (2  $\times$  CH), 127.9 (2  $\times$  CH), 128.6 (CH), 139.5 (C), 144.4 (C), 176.1 (C), 177.7 (C) ppm.



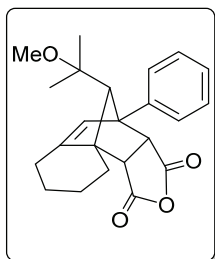
**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-2-(4-Bromophenyl)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-4-phenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (59ad)**

White solid. Yield = 87%.  $R_f = 0.24$  (hex:EtOAc, 4:1). M.P. = 105–107 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.35$  (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.41–1.55 (m, 1H), 1.65–1.85 (m, 2H), 1.91–2.10 (m, 2H), 2.11–2.20 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.52–2.66 (m, 1H), 2.79 (td,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.05 (3H, s), 3.36 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 6.98–7.09 (m, 2H), 7.19–7.31 (m, 1H), 7.31–7.44 (m, 2H), 7.45–7.63 (m, 4H)

ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9$  ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_3$ ), 54.0 (CH), 56.0 (CH), 60.9 (C), 61.8 (C), 76.8 (C), 77.0 (CH), 122.3 (C), 123.1 (CH), 127.4 (CH), 128.02 (2  $\times$  CH), 128.04 (2  $\times$  CH), 128.8 (2  $\times$  CH), 131.0 (C), 132.3 (2  $\times$  CH), 139.3 (C), 144.8 (C), 174.8 (C), 176.4 (C) ppm.



**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-4-phenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-1H-4,9a-methanonaphtho[1,2-c]furan-1,3(9bH)-dione (59ae)**

White solid. Yield = 65%.  $R_f$  = 0.19 (hex:EtOAc, 5:1). M.P. = 163–165 °C.

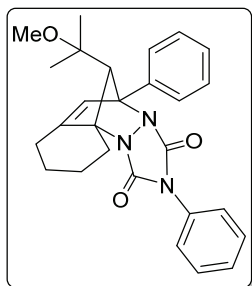
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.31 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.37–1.55 (m, 1H), 1.69–1.87 (m, 2H), 1.88–2.22 (m, 3H), 2.37 (s, 1H), 2.53–2.67 (m, 1H), 2.77 (td,  $J$  = 14.0 Hz,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.47 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.06 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H),

7.23–7.33 (m, 1H), 7.34–7.63 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.7 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_3$ ), 54.9 (CH), 56.8 (CH), 61.7 (C), 61.9 (C), 76.5 (C), 76.8 (CH), 123.4 (CH), 127.8 (2  $\times$  CH), 127.9 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 138.0 (C), 145.6 (C), 170.1 (C), 171.7 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 455 ( $\text{M}^+$ , <1), 196 (5), 187 (8), 73 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_2$  ( $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ – $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 423.2198, found: 423.2191.



**(5S\*,10aS\*,12S\*)-12-(2-Methoxypropan-2-yl)-2,5-diphenyl-7,8,9,10-tetrahydro-5,10a-methano[1,2,4]triazolo[1,2-a]cinnoline-1,3(2H,5H)-dione (59af)**

White solid. Yield = 91%.  $R_f$  = 0.18 (hex:EtOAc, 5:1). M.P. = 138–140 °C.

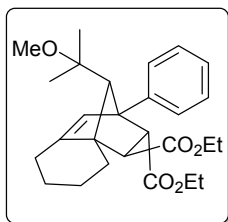
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 0.26 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 1.25–1.39 (m, 1H), 1.56–1.76 (m, 2H), 2.05–2.17 (m, 1H), 2.21–2.33 (m, 1H), 2.49–2.74 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 3.05 (ddd,  $J$  = 15.0 Hz,  $J$  = 12.6 Hz,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.78–6.87 (m, 1H), 6.91–7.01 (m, 2H), 7.03–7.14 (m, 2H),

7.14–7.26 (m, 2H), 7.39–7.50 (m, 2H), 7.83–7.94 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  = 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.78 ( $\text{CH}_2$ ), 25.80 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ), 47.9 ( $\text{CH}_3$ ), 72.5 (CH), 75.1 (C), 80.7 (C), 81.7 (C), 120.9 (CH), 125.6 (2  $\times$  CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 129.1 (CH), 129.4 (CH), 132.6 (C), 135.8 (C), 143.0 (C), 157.7 (C), 158.3 (C) ppm.

**LRMS (EI)**:  $m/z$  (%): 443 ( $\text{M}^+$ , 2), 236 (60), 177 (53), 73 (100).

**HRMS (EI)** for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ : 423.2209, found: 443.2205.



**(2R\*,3R\*,4R\*,4aR\*,9S\*)-Diethyl 9-(2-methoxypropan-2-yl)-2-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-2,4a-methanonaphthalene-3,4-dicarboxylate (59ag)**

White solid. Yield = 61%.  $R_f$  = 0.31 (hex:EtOAc, 9:1). M.P. = 88–90 °C.

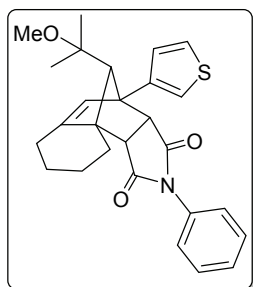
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.33 (s, 3H), 0.79 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.35–1.57 (m, 2H), 1.60–1.81 (m, 3H), 2.22–2.35 (m, 1H), 2.46 (td,  $J$  = 13.8 Hz,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 2.51–2.61 (m, 1H), 2.83 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 3.71 (dq,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 3.77–3.88 (m, 2H), 4.16 (dq,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 4.27 (dq,  $J$  = 10.8 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.14–7.22 (m, 1H), 7.22–7.35 (m, 2H), 7.35–7.45 (m, 1H), 7.49–7.60 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\text{CH}_3$ ), 48.4 ( $\text{CH}_3$ ), 51.0 (CH), 58.8 (CH), 60.1 ( $\text{CH}_2$ ),

60.8 (CH<sub>2</sub>), 61.6 (C), 62.0 (C), 65.9 (CH), 76.4 (C), 124.5 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (2 × CH), 128.7 (CH), 140.3 (C), 146.1 (C), 172.4 (C), 174.9 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 395 [(M-OEt)<sup>+</sup>, <1], 196 (4), 127 (12), 73 (100).

**HRMS (EI)** for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub> (C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>-OEt): 395.2222, found: 395.2217.



**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-phenyl-4-(thiophen-3-yl)-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (59ba)**

White solid. Yield = 55%. R<sub>f</sub> = 0.33 (hex:EtOAc, 2:1). M.P. = 167-169 °C.

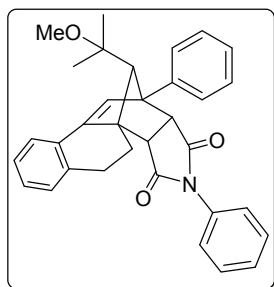
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.46 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.38–1.52 (m, 1H), 1.67–1.83 (m, 2H), 1.98–2.20 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.53–2.66 (m, 1H), 2.77 (td, *J* = 13.9 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 7.05–7.13 (m, 2H), 7.14 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* =

1.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 2.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.28–7.49 (m, 3H), 7.35 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 2.9 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.8 (CH<sub>2</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 47.8 (CH<sub>3</sub>), 53.7 (CH), 55.7 (CH), 58.4 (C), 60.3 (C), 76.4 (C), 76.6 (CH), 122.0 (CH), 124.1 (CH), 126.3 (CH), 126.5 (2 × CH), 127.1 (CH), 128.5 (CH), 129.1 (2 × CH), 131.9 (C), 141.0 (C), 144.6 (C), 174.9 (C), 176.5 (C) ppm.

**LRMS (EI):** *m/z* (%): 447 (M<sup>+</sup>, <1), 232 (3), 173 (8), 73 (100).

**HRMS (EI)** for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S: 477.2338, found: 477.2338.

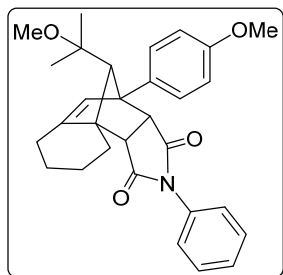


**(3aS\*,3bR\*,11R\*,11aR\*,12S\*)-12-(2-Methoxypropan-2-yl)-2,11-diphenyl-4,5,11,11a-tetrahydro-3b,11-methanonaphtho[2,1-*e*]isoindole-1,3(2H,3aH)-dione (59ya)**

White solid. Yield = 59%. R<sub>f</sub> = 0.14 (hex:EtOAc, 6:1). M.P. = 192-194 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.41 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 2.35–2.48 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.77–2.97 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.54–3.71 (m, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60–6.72 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.12–7.35 (m, 7H), 7.36–7.49 (m, 2H), 7.53–7.69 (m, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.2 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH), 55.6 (CH), 60.7 (C), 62.1 (C), 76.7 (C), 78.3 (CH), 120.6 (CH), 124.3 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (2 × CH), 127.5 (CH), 128.0 (2 × CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 128.81 (2 × CH), 128.84 (2 × CH), 129.2 (C), 129.6 (CH), 131.7 (C), 138.3 (C), 138.8 (C), 141.9 (C), 174.8 (C), 175.9 (C) ppm.



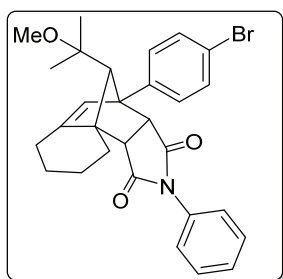
**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-4-(4-Methoxyphenyl)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-phenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (59aa)**

White solid. Yield = 63%. R<sub>f</sub> = 0.36 (hex:EtOAc, 2:1). M.P. = 168-170 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.38 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.39–1.53 (m, 1H), 1.66–1.82 (m, 2H), 1.98–2.21 (m, 3H), 2.40 (s, 1H), 2.54–2.65 (m, 1H), 2.78 (td, *J* = 13.9 Hz and 4.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H),

3.87 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.79–7.00 (m, 2H), 7.06–7.17 (m, 2H), 7.27–7.34 (m, 1H), 7.34–7.51 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.8$  ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 47.8 ( $\text{CH}_3$ ), 53.9 (CH), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 55.7 (CH), 60.5 (C), 61.1 (C), 76.4 (CH), 76.7 (C), 113.2 (CH, broad signal), 114.8 (CH, broad signal), 123.3 (CH), 126.5 (2  $\times$  CH), 128.4 (CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 129.0 (2  $\times$  CH), 131.2 (C), 132.0 (C), 144.5 (C), 158.6 (C), 175.2 (C), 176.7 (C) ppm.

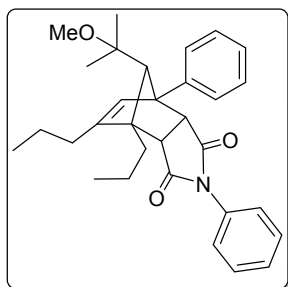


**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-4-(4-Bromophenyl)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-phenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (59βa)**  
White solid. Yield = 57%.  $R_f = 0.28$  (hex:EtOAc, 2:1). M.P. = 174–177 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.41$  (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.41–1.55 (m, 1H), 1.66–1.87 (m, 2H), 1.98–2.25 (m, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.53–2.58 (m, 1H), 2.77 (td,  $J = 14.3$  Hz and 4.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.36 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.04–7.18 (m, 2H), 7.26–7.44

(m, 5H), 7.45–7.62 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.8$  ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_3$ ), 53.8 (CH), 56.0 (CH), 60.7 (C), 61.1 (C), 76.6 (C), 76.9 (CH), 121.1 (C), 122.5 (CH), 126.4 (2  $\times$  CH), 128.5 (CH), 129.1 (2  $\times$  CH), 129.7 (2  $\times$  CH), 131.8 (2  $\times$  CH), 131.9 (C), 138.8 (C), 145.2 (C), 175.0 (C), 176.4 (C) ppm.

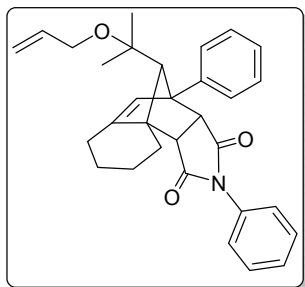


**(3aS\*,4R\*,7R\*,7aR\*,8S\*)-8-(2-Methoxypropan-2-yl)-2,7-diphenyl-4,5-dipropyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-methanoisoindole-1,3(2H)-dione (59γa)**

White solid. Yield = 74%.  $R_f = 0.57$  (hex:EtOAc, 1:1). M.P. = 184–186 °C.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.37$  (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 1.00 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.41–1.82 (m, 4H), 1.83–2.06 (m, 2H), 2.10–2.28 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.60 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.04–7.16 (m, 2H), 7.21–7.44 (m, 6H), 7.45–7.59 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.3$  ( $\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_3$ ), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 (CH), 47.8 ( $\text{CH}_3$ ), 54.7 (CH), 61.6 (C), 64.1 (C), 76.7 (CH), 77.4 (C), 122.5 (CH), 126.1 (2  $\times$  CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (2  $\times$  CH), 128.7 (2  $\times$  CH), 128.9 (2  $\times$  CH), 132.0 (C), 139.5 (C), 150.1 (C), 175.5 (C), 175.8 (C) ppm.



**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-10-(2-(Allyloxy)propan-2-yl)-2,4-diphenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (60aa)**

White solid. Yield = 51%.  $R_f = 0.18$  (hex:EtOAc, 4:1). M.P. = 145–147 °C.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.38$  (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.40–1.60 (m, 1H), 1.65–1.86 (m, 2H), 1.94–2.28 (m, 3H), 2.50 (s, 1H), 2.56–2.70 (m, 1H), 2.84 (td,  $J = 13.9$  Hz,  $J =$

4.8 Hz, 1H), 3.37 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.93 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.72–5.90 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.04–7.18 (m, 2H), 7.19–7.44 (m, 6H), 7.45–7.64 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.9$  ( $\text{CH}_2$ ), 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 (CH), 56.0 (CH), 60.8 (C), 61.68 (C), 61.70 ( $\text{CH}_2$ ), 77.2 (C), 77.3 (CH), 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 123.0 (CH), 126.5 ( $2 \times \text{CH}$ ), 127.3 (CH), 128.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 128.5 (CH), 128.7 ( $2 \times \text{CH}$ ), 129.1 ( $2 \times \text{CH}$ ), 132.0 (C), 135.7 (CH), 139.4 (C), 144.8 (C), 175.2 (C), 176.7 (C) ppm.

## 2.6. ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF DIELS–ALDER ADDUCTS **59**, **60**



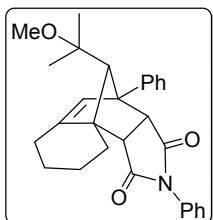
**Sequential enantioselective cycloisomerization/Diels–Alder reaction of dienyne **44**:**  $\text{AgSbF}_6$  (5 mol%, 5.1 mg) was added to a solution of (*S*)-DM-MeO-BIPHEP( $\text{AuCl}$ ) $_2$  (2.5 mol%, 8.7 mg), in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL) and the resulting mixture was stirred 10–15 min under  $\text{N}_2$ . The appropriate nucleophile (30 equiv, 9 mmol) was added and the mixture was cooled to  $-30$  °C. Then a solution of the corresponding 1,3-dien-5-yne **44** (0.3 mmol) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL) was added and the reaction mixture was stirred until complete disappearance of starting material, as monitored by TLC (16 h). The mixture was diluted with a mixture of hexane:EtOAc 9:1 and filtered through a pad of celite and silica gel. The solvent was removed under reduced pressure and to the crude residue, a solution of the corresponding dienophile **58** (0.3 mmol) in dry  $\text{MeOH}$  (0.6 mL) was added at RT. The mixture was stirred until complete disappearance of the diene, as monitored by TLC (4–6 h). The white solid formed was filtered and washed with  $\text{MeOH}$  to give cycloadducts **59**, **60** in pure form.

**Sequential enantioselective cycloisomerization/Diels–Alder reaction of dienyne **44** $\gamma$ :**  $\text{AgSbF}_6$  (5 mol%, 5.1 mg) was added to a solution of (*S*)-DM-MeO-BIPHEP( $\text{AuCl}$ ) $_2$  (2.5 mol%, 8.7 mg), in dry  $\text{MeOH}$  (0.6 mL) and the resulting reaction mixture was stirred 10–15 min under  $\text{N}_2$ . The mixture was cooled to  $-15$  °C, a solution of dienyne **44** $\gamma$  (0.3 mmol, 80 mg) in dry  $\text{MeOH}$  (0.6 mL) was added and the reaction mixture was stirred until complete disappearance of starting material, as monitored by TLC (16 h). The mixture was diluted with a mixture of hexane:EtOAc and filtered through a pad of celite and silica gel. The solvent was removed under reduced pressure and to the crude residue, a solution of **58a** (0.3 mmol, 52 mg) in dry  $\text{MeOH}$  (1.2 mL) was added at RT. The mixture was stirred until complete disappearance of the diene, as monitored by TLC (4–6 h). The white solid formed was filtered and washed with  $\text{MeOH}$  to give cycloadduct **59** $\gamma$ a in pure form.

**Sequential enantioselective cycloisomerization/Diels–Alder reaction of dienyne **44a** with diethyl fumarate:**  $\text{AgSbF}_6$  (5 mol%, 5.1 mg) was added to a solution of (*S*)-DM-MeO-BIPHEP( $\text{AuCl}$ ) $_2$  (2.5 mol%, 8.7 mg), in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL) and the resulting reaction mixture was stirred 10–15 min under  $\text{N}_2$ .  $\text{MeOH}$  (30 equiv, 9 mmol, 3.64 mL) was added and the mixture was cooled to  $-30$  °C. Then a solution of dienyne **44a** (0.3 mmol, 71



mg) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL) was added and the reaction mixture was stirred until complete disappearance of starting material, as monitored by TLC (16 h). A solution of diethyl fumarate **58g** (0.3 mmol, 52 mg) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) was added at RT and the mixture was stirred until complete disappearance of the diene, as monitored by TLC (48 h). The solvent was removed under reduced pressure and the remaining residue was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of hexane and EtOAc as eluents.



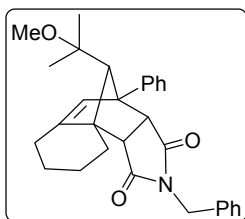
**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-2,4-diphenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (59aa)**

Column: Chiralpack AD-H.

Eluent: hex:*i*-PrOH, 93:7.

Flow: 0.5 mL/mmol.

91% *e.e.*



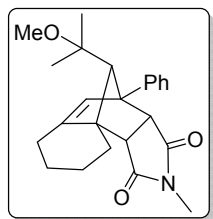
**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-2-Benzyl-10-(2-methoxypropan-2-yl)-4-phenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (59ab)**

Column: Chiralpack AD-H.

Eluent: hex:*i*-PrOH, 93:7.

Flow: 0.5 mL/mmol.

91% *e.e.* >98% after recrystallization.



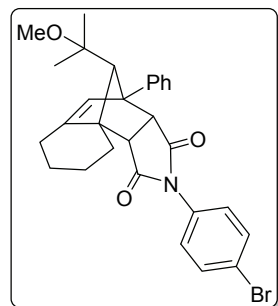
**3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-2-methyl-4-phenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (59ac)**

Column: Chiralpack AD-H.

Eluent: hex:*i*-PrOH, 93:7.

Flow: 0.5 mL/mmol.

94% *e.e.* >98% after recrystallization.



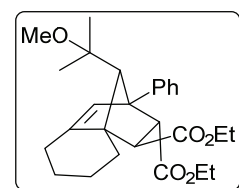
**(3aR\*,4R\*,9aR\*,9bS\*,10S\*)-2-(4-Bromophenyl)-10-(2-Methoxypropan-2-yl)-4-phenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[e]isoindole-1,3(2H,9bH)-dione (59ad)**

Column: Chiralpack AD-H.

Eluent: hex:*i*-PrOH, 90:10.

Flow: 0.5 mL/mmol.

92% *e.e.* >98% after recrystallization.



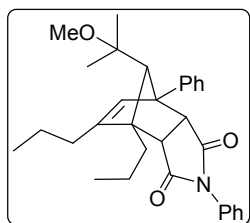
**(2R\*,3R\*,4R\*,4aR\*,9S\*)-Diethyl 9-(2-methoxypropan-2-yl)-2-phenyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-2,4a-methanonaphthalene-3,4-dicarboxylate (59af)**

Column: Chiralpack AD-H.

Eluent: hex:*i*-PrOH, 93:7.

Flow: 0.5 mL/mmol

92% *e.e.*



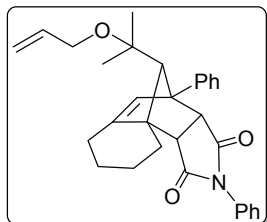
**(3a*S*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,7*R*<sup>\*</sup>,7a*R*<sup>\*</sup>,8*S*<sup>\*</sup>)-8-(2-Methoxypropan-2-yl)-2,7-diphenyl-4,5-dipropyl-3a,4,7,7a-tetrahydro-1*H*-4,7-methanoisoindole-1,3(2*H*)-dione (59γa)**

Column: Chiralpack AD-H.

Eluent: hex:*i*-PrOH, 93:7.

Flow: 0.5 mL/mmol.

40% *e.e.*



**(3a*R*<sup>\*</sup>,4*R*<sup>\*</sup>,9a*R*<sup>\*</sup>,9b*S*<sup>\*</sup>,10*S*<sup>\*</sup>)-10-(2-(Allyloxy)propan-2-yl)-2,4-diphenyl-3a,4,6,7,8,9-hexahydro-4,9a-methanobenzo[*e*]isoindole-1,3(2*H*,9b*H*)-dione (60aa)**

Column: Chiralpack AD-H.

Eluent: hex:*i*-PrOH, 90:10.

Flow: 0.5 mL/mmol.

88% *e.e.* >98% after recrystallization.