

SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD A TRAVÉS DE NUEVAS METODOLOGÍAS DOMINÓ

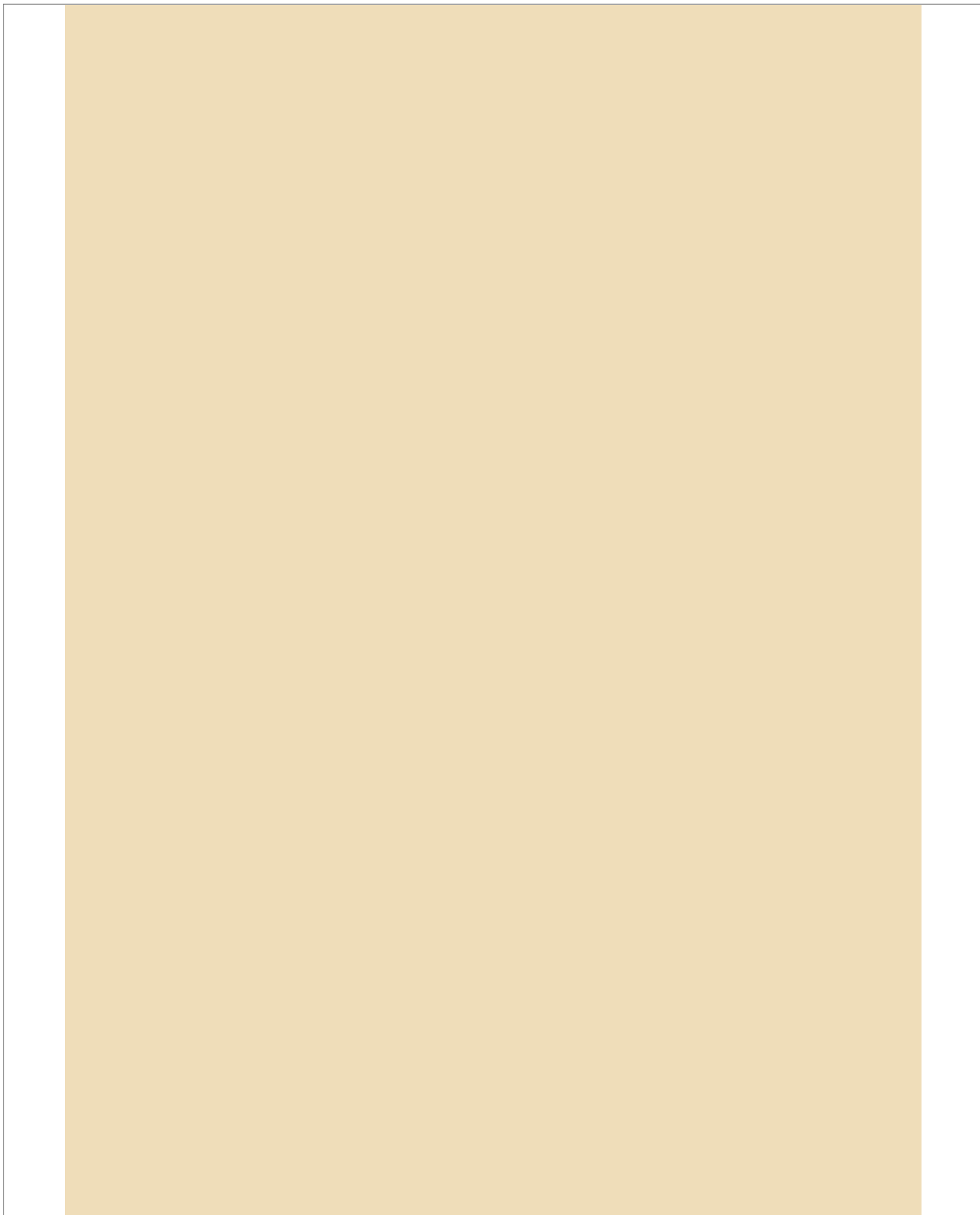
Samuel Delgado Hernández
 2021



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD A
TRAVÉS DE NUEVAS METODOLOGÍAS DOMINÓ

Samuel Delgado Hernández

Tesis doctoral

San Cristóbal de La Laguna, Julio de 2021

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Escuela de Doctorado y Estudios de Posgrado

SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD A
TRAVÉS DE NUEVAS METODOLOGÍAS DOMINÓ

Samuel Delgado Hernández

Tesis doctoral presentada para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de La
Laguna

Tesis doctoral presentada para aspirar al grado de Doctor/a con Mención
Internacional por la Universidad de La Laguna

Programa de doctorado en Química e Ingeniería Química por la Universidad de La
Laguna

Dirigida por:
David Tejedor Aragón
Científico Titular del IPNA-CSIC
(Instituto de Productos Naturales y Agrobiología,
Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

Co-dirigida por:
Fernando García Tellado
Investigador Titular del IPNA-CSIC
(Instituto de Productos Naturales y Agrobiología,
Consejo Superior de Investigaciones Científicas)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Doctoral Thesis co-financed with pre-doctoral contract by Cajasiete and La Laguna University.

This thesis has also been carried out within the framework of the projects financed by Spanish Ministries of Economy and Competitiveness (MINECO), Science, Innovation and Universities (MICINN), Agencia Estatal de Investigación (AEI), the European Regional Development Funds (ERDF) (CTQ2015-63894-P and PGC2018-094503-B-C21), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (COOPB20088) and the Mexican CONACYT (CB-2013/22188).

Tesis cofinanciada con un contrato predoctoral por Cajasiete y la Universidad de La Laguna.

Esta tesis también se ha realizado en el marco de los proyectos financiados por los Ministerios Españoles de Economía y Competitividad (MINECO), Ciencia, Innovación y Universidades (MICINN), la Agencia Estatal de Investigación (AEI), el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (ERDF) (CTQ2015-63894-P y PGC2018-094503-B-C21), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (COOPB20088) y el CONACYT (CB-2013/22188).



Consejería de Economía,
Industria, Comercio y Conocimiento
Agencia Canaria de Investigación,
Innovación y Sociedad
de la Información



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



El Dr. David Tejedor Aragón, Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y el Dr. Fernando García Tellado, Investigador Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

AUTORIZAN:

La defensa de la memoria de tesis titulada “Síntesis orientada a la diversidad a través de nuevas metodologías dominó” que ha sido realizada en el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de La Laguna, durante el periodo 2016-2021 bajo la dirección del Doctor David Tejedor Aragón, y codirección del Doctor Fernando García Tellado y dado que reúne los requisitos de calidad necesarios para constituir la Tesis Doctoral que presenta Samuel Delgado Hernández para optar al grado de Doctor en Química e Ingeniería Química.

En San Cristóbal de La Laguna, Julio 2021.

Fdo.: David Tejedor Aragón.

Fdo.: Fernando García Tellado.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

MANIFESTACIÓN DEL DOCTORANDO Y DEL DIRECTOR SOBRE
DERECHOS DE OTROS AUTORES CITADOS EN LA TESIS Y USO DE
IMÁGENES

Manifestamos, al firmar la tesis doctoral titulada “*Síntesis orientada a la diversidad a través de nuevas metodologías dominó*”, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y que se han respetado los derechos de otros autores a ser citados cuando ha recurrido a publicaciones donde presentan resultados.

Del mismo modo, manifestamos que las imágenes presentadas en la tesis doctoral no responden a ninguna finalidad de uso comercial, sino que se presentan solo en el contexto académico del documento de la tesis doctoral que será defendida ante el tribunal designado con vistas a la obtención del título de Doctor.

En San Cristóbal de La Laguna, Julio de 2021

• Samuel Delgado Hernández Doctorando del Programa de Doctorado en Química e Ingeniería química.	• David Tejedor Aragón Científico Titular del IPNA-CSIC
	• Fernando García Tellado Investigador Titular del IPNA-CSIC

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

ÍNDICE.

Resumen.....	i
Summary.....	v
1. Introducción.....	1
1.1. Reagrupamiento de Claisen Propargílico.....	4
1.1.1. Éteres propargílicos vinílicos (PVEs).....	7
1.1.2. Reacción entre alcoholes propargílicos y propiolatos de alquilo.....	8
1.1.3. Procesos dominó iniciados por reagrupamiento de Claisen propargílico.....	10
a. PVEs secundarios como sustratos.....	10
b. PVEs terciarios como sustratos.....	12
<i>Síntesis de 2,4-Ciclohexadienonas α-cuaternizadas.....</i>	16
<i>Reacción de benzoanulación sobre estructuras policíclicas de origen natural.....</i>	17
<i>Síntesis modular de salicilaldehídos tetraarilados.....</i>	18
1.1.4. Procesos dominó pericíclicos. Una aproximación a la construcción de complejidad molecular.....	20
<i>Cascada pericíclica.....</i>	22
1.2. Organocatálisis basada en el concepto “un buen nucleófilo genera una base fuerte”.....	23
<i>Hidrocianación de alquinos.....</i>	26
<i>Cianovinilación de aldehídos: desarrollo de un protocolo multicomponente y catalítico.....</i>	28
2. Objetivos.....	31
3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers.....	33
Supporting Information Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers.....	41
3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products.....	65
Supporting Information Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products.....	75

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes.....	95
Supporting Information Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes.....	99
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economic, Multi C-C Bond-Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity.....	149
Supporting Information Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economic, Multi C-C Bond-Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity.....	155
5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes.....	259
Supporting Information Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes.....	263
5.2. Cyanovinylation of Aldehydes: Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers.....	305
Supporting Information Cyanovinylation of Aldehydes: Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers.....	317
6.1. Conclusiones.....	365
6.2. Conclusions.....	367

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

RESUMEN

El desarrollo de nuevas colecciones bajo el paradigma de síntesis orientada a la diversidad (DOS) requiere el uso de nuevas metodologías basadas en reacciones capaces de generar complejidad estructural. En este sentido, los procesos dominó se han utilizado ampliamente para la generación rápida y directa de quimiotecas incorporando estructural complejidad y diversidad química. Nuestro grupo se ha interesado en el desarrollo de procesos dominó basados en el reagrupamiento de Claisen propargílico, así como en el estudio de nuevas metodologías organocatalíticas basadas en el principio catalítico “un buen nucleófilo genera una base fuerte”.

El reagrupamiento de Claisen propargílico se ha implementado como una metodología dominó libre de metales para transformar éteres propargílicos vinílicos (PVE) en productos que presentan una gran diversidad estructural. La interconexión de una unidad propargílica y una unidad vinílica mediante un puente éter (C₃-O-C₂) convierte estas estructuras en excelentes candidatos para participar en el reagrupamiento [3,3]-sigmatrópico, el cual constituye la principal reactividad química codificada en estas estructuras. El perfil de reactividad de estas plataformas se ha utilizado para el desarrollo de nuevas metodologías dominó para la generación selectiva y eficiente, de quimiotecas focalizadas a los siguientes quimiotipos:

- » 2,4-Ciclohexadienonas a partir de éteres propargílicos vinílicos terciarios fácilmente accesibles y conteniendo un grupo metino en la posición homopropargílica (Capítulo 1).
- » Híbridos producto natural-salicilaldehído. La quimioteca se construyó mediante la reacción de benzoanulación de cetonas naturales (Capítulo 1).
- » Tetraaisalicilaldehídos (TASA). Las nuevas estructuras se sintetizaron mediante un proceso modular en tres etapas utilizando bencil aril cetonas, aril acetilenos, propiolato de metilo y ácidos aril borónicos como bloques de construcción. Se sintetizaron las 15 posibles geométricas de sustitución de los productos TASA en base al principio igual/diferente de los sustituyentes aromáticos (Capítulo 1).

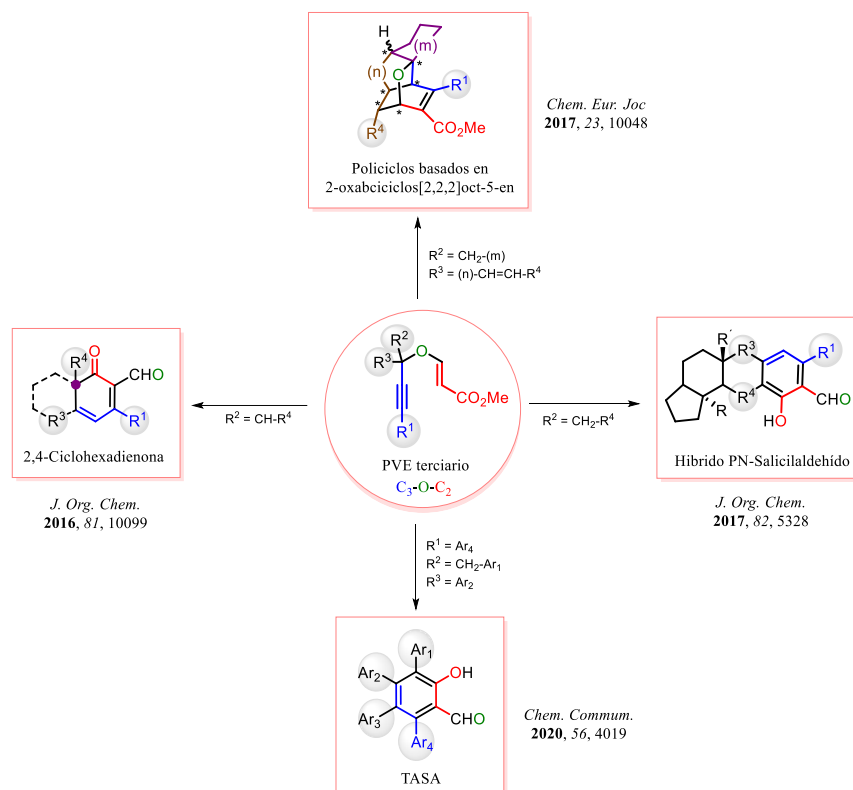
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Resumen

- » Policiclos basados en la estructura de 2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-eno. Los quimiotipos se sintetizaron mediante un proceso dominó pericíclico a partir de éteres propargílicos vinílicos terciarios incorporando una cadena con resto alqueno en su estructura. Como prueba de concepto del poder de genarador de complejidad de esta reacción, se generaron ocho quimiotipos policíclicos diferentes (Capítulo 2).



La implementación reacciones dominó de acuerdo al principio catalítico "un buen nucleófilo genera una base fuerte", generó las quimioteas focalizadas en:

- » Acrilonitrilos sustituidos en posición β con grupos electrón atrayentes. Los quimiotipos se obtuvieron como mezclas *E,Z*, incorporando diferentes grupos electrón atrayentes (ésteres, cetonas, amidas, fosfonatos, óxidos de fosfina y

ii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

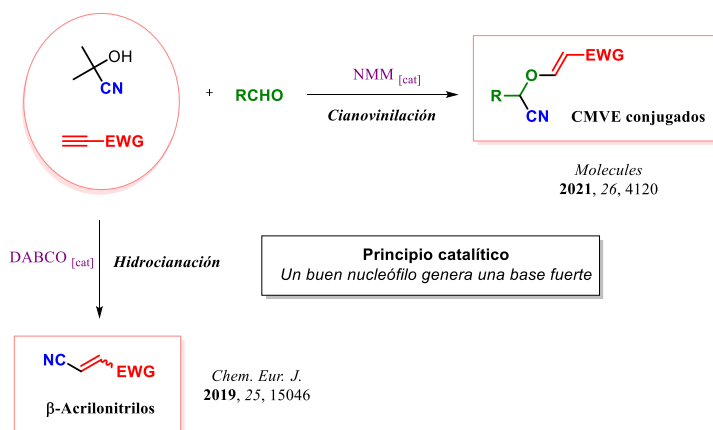
Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Resumen

sulfonas). El protocolo se basa en la reacción de hidrocianación organocatalítica de alquinos terminales conjugados (Capítulo 3).

- » Metil 3-(cianometoxi)acrilatos (CMVE) incorporando diferentes sustituyentes en la posición contigua al grupo nitrilo. Los quimiotipos se sintetizaron mediante la implementación de una nueva reacción multicomponente de cianovinilación de aldehídos en presencia de un alquino terminal conjugado. Se sintetizaron 46 productos con rendimientos entre 55-99%. (Capítulo 3).



iii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

SUMMARY

The development of new collections under the diversity-oriented synthesis (DOS) paradigm requires the use of new methodologies based on reactions that are able to generate vast structural complexity. In this regard, domino processes have been widely used for the rapid and direct generation of libraries with high complexity and chemical diversity. Our group has been interested in the development of domino processes based on the propargyl Claisen rearrangement and in the studies of new organocatalytic methodologies based on the catalytic principle “a good nucleophile generates a strong base”.

The propargyl Claisen rearrangement has been implemented as a metal-free domino methodology to transform propargyl vinyl ethers (PVEs) into products featuring structural diversity. The spatial clustering C₃-O-C₂ of a propargylic unit and a vinyl unit convert these structures in excellent candidates to participate in a [3,3] propargylic sigmatropic rearrangement, which constitutes the main feature of chemical reactivity encoded in these structures. The reactivity profile of these platforms has therefore been used to develop new domino methodologies to obtain in a selective and efficient manner, chemical libraries focused on the following chemotypes:

- » 2,4-Cyclohexadienone structural motifs from easily accessible tertiary propargyl vinyl ethers containing a methine group at the homopropargylic position (Chapter 1).
- » Natural product–salicylaldehyde hybrids. The library was built using the reaction of benzoannulation of natural occurring ketones. (Chapter 1).
- » Tetraarylsalicylaldehydes (TASAs) from benzylarylketones, arylacetylenes, methyl propiolate and aryl boronic acids as the building blocks. This constitutes a modular and regioselective synthetic strategy to access all 15 different possible geometrical variants (Chapter 1).

v

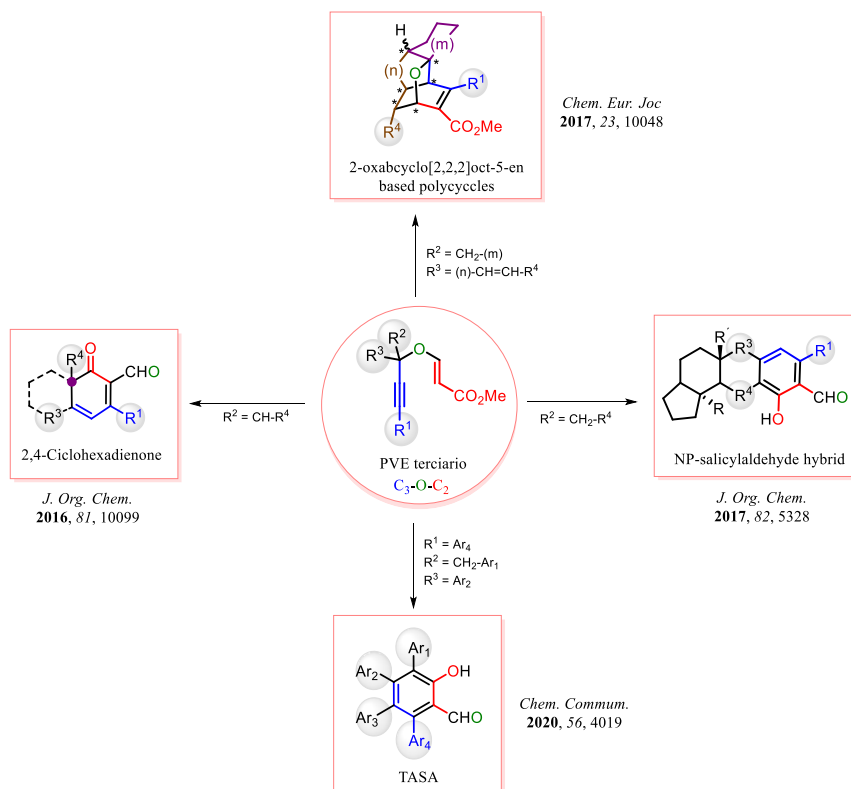
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Summary

- » Polycycles based on the 2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ene core. The chemotypes were synthesized by an all-pericyclic domino process from tertiary PVEs incorporating an alkene chain in their structures. As a proof of concept of the complexity generating power of this reaction, eight different polycyclic chemotypes were synthesized-(Chapter 2).



The implementation of new catalytic domino reactions based on the catalytic principle “a good nucleophile generates a strong base” into domino reactions, provided the follow libraries:

- » β -Substituted acrylonitriles with an electron withdrawing group. The chemotypes were obtained as E/Z mixtures incorporating an array of different electron withdrawing groups (esters, ketones, amides, phosphonates, phosphine oxides and

vi

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

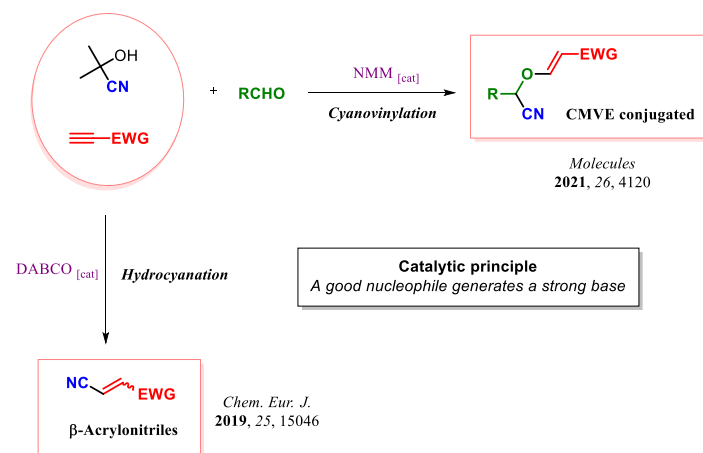
Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Summary

sulfones). The protocol is based on the hydrocyanation reaction of terminal conjugated (Chapter 3).

- » 3-Substituted 3-(cyanomethoxy)acrylates (CMVE). The chemotypes were synthesized by the implementation of a new multicomponent cyanovinylation reaction of aldehydes in the presence of a terminal conjugated alkyne. A total of 46 different 3-substituted 3-(cyanomethoxy)acrylates were synthesized with yields spanning from 55% to 99% (Chapter 3)



vii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

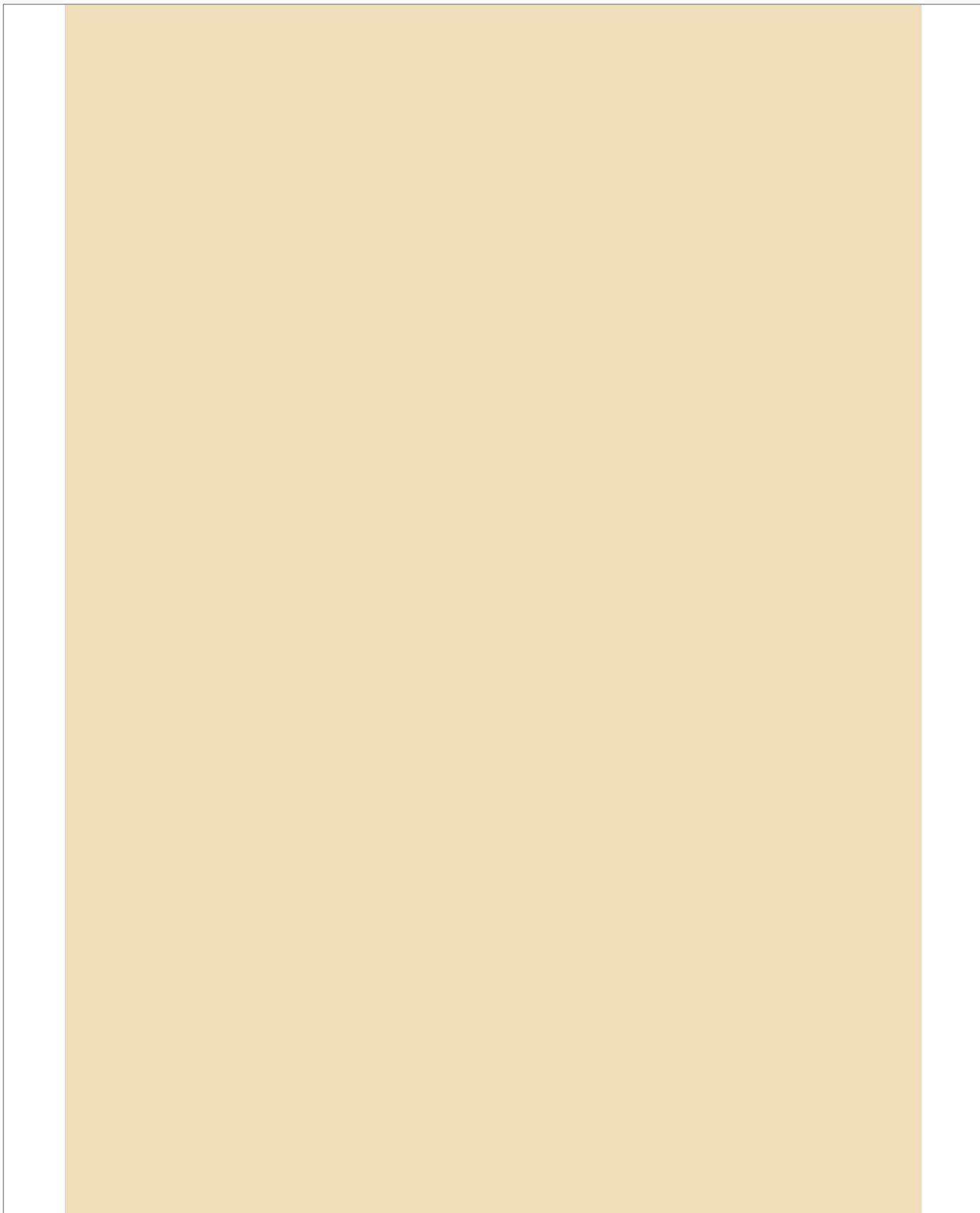
Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

1. INTRODUCCIÓN.

El diseño y desarrollo de metodologías sintéticas basadas en nuevos procesos dominó para la generación de estructuras moleculares complejas desde el punto de vista topológico (conectividad, esqueleto), topográfico (tridimensionalidad, estereogenicidad) y funcional (constelación de funcionalidades orgánicas), sigue siendo un reto para la síntesis orgánica,¹ y una generación continua de herramientas sintéticas para la exploración del espacio químico.² A pesar de haberse conseguido importantes avances en este aspecto, la preparación eficiente de quimiotecas conteniendo estructuras moleculares con topologías complejas sigue siendo un objetivo no resuelto en química orgánica sintética.³ Entre las metodologías sintéticas más empleadas se encuentran las denominadas síntesis orientada a la diversidad (DOS),⁴ síntesis orientada a la biología (BIOS),⁵ síntesis orientada al cabeza de serie (LOS)⁶ y la síntesis orientada a la función (FOS)⁷ las cuales han demostrado ser particularmente útiles para lograr estos objetivos (Figura 1).

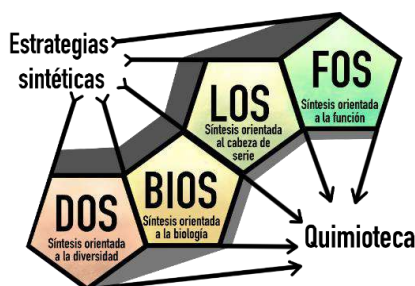


Figura 1. Estrategias sintéticas orientadas a la diversidad.

¹ (a) D. J. Foley, A. Nelson, S. P. Marsden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13650-1357. (b) F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6756.

² T. I. Oprea, J. Gottfries, *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 157-166.

³ (a) M. García-Castro, S. Zimmermann, M. G. Sankar, K. Kumar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7586-7605. (b) MacLellana, P.; Nelson, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2383-2393.

⁴ M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46-58.

⁵ (a) H. van Hattumand, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11853-11859. (b) S. Wetzel, R. S. Bon, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800-10826.

⁶ (a) R. Doveston, S. Marsden, A. Nelson, *Drug Discov. Today* **2014**, *19*, 813-819. (b) A. Nadin, C. Hattotuwigama, I. Churcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1114-1122.

⁷ P. Wander, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433-440.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

El desarrollo de metodologías DOS ha culminado en una nueva estrategia en tres etapas conocida como estrategia de construcción / acoplamiento / emparejado (B/C/P del inglés building/coupling/pairing),⁸ para la generación efectiva de diversidad estructural (**Figura 2**). Esta estrategia ha sido utilizada elegantemente por el grupo del Dr. A. Nelson (Universidad de Leeds) para la generación de una quimioteca compuesta por 80 esqueletos moleculares distintos.⁹ De esta manera, la DOS se ha asentado como una herramienta sintética que permite la generación de nuevas quimiotecas capaces de incorporar diversidad estructural y funcional a partir de unidades de construcción molecular sencillas.¹⁰

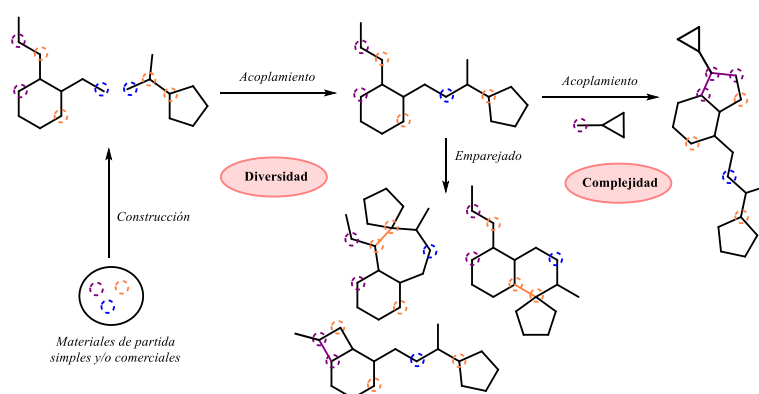


Figura 2. Estrategia de construcción / acoplamiento / emparejado (B/C/P).

En general, esta estrategia consiste en la creación de plataformas pluripotentes, pequeños bloques de construcción molecular incorporando un patrón de reactividad pluripotente, a partir de materiales simples y de fácil acceso sintético, idealmente, mediante un proceso multicomponente. Estas plataformas moleculares presentan una densidad elevada de grupos funcionales (los llamados principios primarios de reactividad), que son utilizados en las etapas posteriores de ensamblaje y emparejamiento para generar quimiotecas que contengan diversidad tanto estructural (distintas topologías) como funcional (los llamados principios secundarios de reactividad), y complejidad estructural (tridimensionalidad, estereogenicidad).¹¹ En nuestro grupo de investigación se

⁸ T. E. Nilsen, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 48-56.

⁹ D. Morton, S. Leach, C. Cordier, S. Warriner, A. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *48*, 104-109.

¹⁰ C. J. O' Connor, H. S. G. Beckmann, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444-4456.

¹¹ S. L. Schreiber, *Nature* **2009**, *457*, 153.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

ha desarrollado la estrategia mostrada en la **Figura 3**,¹² la plataforma pluripotente presenta un perfil de reactividad que permite el desarrollo de diferentes procesos dominó para la creación de diferentes colecciones de productos, de manera que cada proceso dominó genera un esqueleto distinto, dotado con un patrón de sustitución amplio y susceptible de ser utilizado en una etapa posterior para la generación de complejidad.

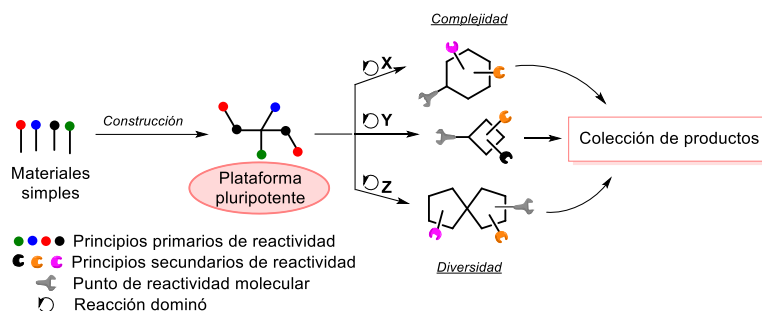


Figura 3. Generación de diversidad y complejidad.

El impulso de nuevas colecciones bajo el paradigma DOS de la tridimensionalidad y máxima diversidad estructural y funcional,¹³ requiere el desarrollo de metodologías DOS basadas en reacciones capaces de generar complejidad estructural.¹⁴ Entre estas, caben destacar las reacciones de cicloadición inter e intramoleculares, las reacciones de polimerización, las reacciones de ciclocondensación, las reacciones dominó y las reacciones multicomponente (**Figura 4**).¹⁵

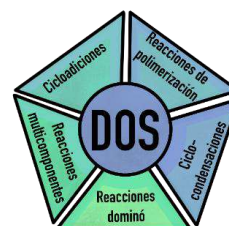


Figura 4. Metodologías DOS.

¹² D. Tejedor, S. López-Tosco, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 703-713.

¹³ A. W. Hung, A. Ramek, Y. Wang, T. Kaya, J. A. Wilson, P. A. Clemons, D. W. Young, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2011**, *108*, 6799-6804.

¹⁴ C. J. Gerry, S. L. Schreiber, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2020**, *56*, 1-9.

¹⁵ (a) J. M. Mejía-Oneto, A. Padwa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3241-3244. (b) T. G. Chen, L. M. Barton, Y. Lin, J. Tsie, D. Kossler, I. Bastida, S. Asai, C. Bi, J. S. Chen, M. Shan, H. Fang, F. G. Fang, H. Choi, L. Hawkins, T. Qin, P. S. Baran, *Nature* **2018**, *560*, 350-354. (c) H. Kim, K. T. Bang, I. Choi, J. K. Lee, T. L. Choi *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8612-8622. (d) A. J. Ansari, R. S. Pathare, Anita Kumawat, A. K. Maurya, S. Verma, V. K. Agnihotri, R. Joshi, R. K. Metre, A. Sharon, R. T. Pardasania, D. M. Sawant, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 13721-13724. (e) S. G. Modha, A. Kumar, D. D. Vachhani, J. Jacobs, S. K. Sharma, V. S. Parmar, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9572-9575. (f) J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw, *Curr. Opin. in Chem. Biol.* **2010**, *14*, 371-382.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

En particular, los procesos dominó han sido ampliamente utilizados para la generación rápida y directa de quimiotecas con alta complejidad y diversidad química.¹⁶ En este sentido, nuestro grupo ha estado interesado en el desarrollo de procesos dominó basados en el reagrupamiento de Claisen propargílico¹² y en el desarrollo de nuevas metodologías organocatalíticas para la reacción de hidrocianación de alquinos basadas en el concepto “*un buen nucleófilo genera una base fuerte*”.¹⁷ Estas dos premisas constituyen la base del trabajo desarrollado en esta tesis doctoral.

1.1 Reagrupamiento de Claisen Propargílico.

El reagrupamiento de Claisen¹⁸ consiste en el reagrupamiento sigmatrópico [3,3] de un éter alílico vinílico (1) para generar un compuesto carbonílico γ,δ -insaturado (2) (**Esquema 1**). Existen diferentes variantes conocidas de esta reacción en función del patrón de sustitución del grupo vinílico, de la introducción de un grupo arilo como sustituto del agrupamiento vinílico, de heteroátomos (mayoritariamente azufre y nitrógeno) en lugar de oxígeno, o de un agrupamiento propargílico en lugar del alílico original; esta última versión se conoce como reagrupamiento de Claisen propargílico.¹⁹ A causa de su gran utilidad sintética, el reagrupamiento de Claisen ha sido el centro de numerosos estudios y aplicaciones, los cuales han sido recogidos en varias revisiones bibliográficas.²⁰ En muchas de estas revisiones, la versión propargílica ha ocupado un papel poco relevante y muy limitado al estudio del reagrupamiento como tal;²¹ su enorme potencial como herramienta sintética para la generación de complejidad y diversidad estructural ha sido objeto de estudio en nuestro grupo de investigación.¹⁹

¹⁶ D. Qian, J. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2358-2371.

¹⁷ Para este concepto, ver: (a) D. Tejedor, S. López-Tosco, F. Cruz-Acosta, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2090-2098. (b) D. Tejedor, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 484-491.

¹⁸ L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157-3167.

¹⁹ D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem Soc. Rev.* **2013**, *42*, 458-471.

²⁰ (a) A. M. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002. (b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423-1452. (c) M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, Eds. *The Claisen Rearrangement*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2007. (d) K. C. Majumdar, S. Alam, Chattopadhyay, *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 597-643. (e) V. Michelet, P. Y. Toullec, J-P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315.

²¹ Para una revisión de reacciones pericíclicas intramoleculares de compuestos acetilénicos, ver: A. Viola, J. J. Collins, N. Filipp, *Tetrahedron.* **1981**, *37*, 3765-3811.

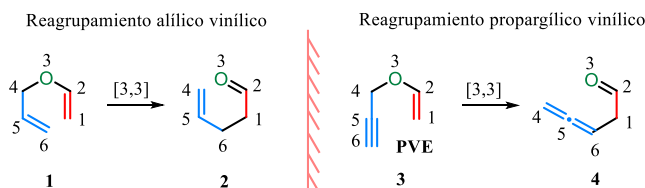
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción



Esquema 1. Reagrupamiento alílico vinílico vs. reagrupamiento propargílico vinílico.

Desde la primera publicación del reagrupamiento de Claisen, y durante los siguientes cincuenta años, hubo una idea errónea generalizada de que un triple enlace no podía participar en tales reordenamientos. Durante ese tiempo se mantuvo este concepto erróneo, principalmente debido a que en los estudios realizados con éteres propargílicos alílicos, éstos no reagrupaban bajo las mismas condiciones experimentales que sus homólogos alílicos, lo que llevó a la conclusión equívoca de que el triple enlace no podía participar en dicho reagrupamiento por razones geométricas. No fue hasta principios de la década de los sesenta que se informó del primer reagrupamiento tipo Claisen de un éter propargílico alílico,²² ocupando actualmente un lugar relevante en la caja de transformaciones químicas útiles para la síntesis orgánica.

Black y Landor publicaron en 1965²³ el primer reagrupamiento de Claisen propargílico alifático, hoy en día conocido como protocolo para obtener alenos funcionalizados del tipo **4** a partir de éteres propargílicos vinílicos **3** (en adelante PVEs, del anglosajón propargyl vinyl ethers) (**Esquema 1**). Aunque los alenos constituyen en sí mismos una clase importante de compuestos orgánicos,²⁴ los alenos funcionalizados del tipo **4** son también intermedios reactivos en procesos de construcción molecular y generación de complejidad. De hecho, una amplia gama de compuestos orgánicos importantes ha sido sintetizados empleando estos alenos como intermedios reactivos en procesos tipo dominó^{25,26} (el intermedio alénico no se aísla), iniciándose con un reagrupamiento de Claisen propargílico.

²²B. S. Thyagarajan, K. K. Balasubramanian, R. B. Rao, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 21, 1393-1398.

²³D. K. Black, S. R. Landor, *J. Chem. Soc.* **1965**, 6784-6788.

²⁴S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2829-2871.

²⁵La primera definición de un proceso dominó fue dada por Tietze: "Una reacción dominó es un proceso que involucra dos o más transformaciones formadoras de enlaces (generalmente enlaces CC) que tienen lugar en las mismas condiciones de reacción sin agregar reactivos y catalizadores adicionales, y en el que las reacciones posteriores resultan como consecuencia de la funcionalidad formada en el paso anterior".

²⁶(a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131. (b) L. F. Tietze, G. Brasche and K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, WILEY-VCH, *Weinheim*, **2006**. (c) L. F. Tietze,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

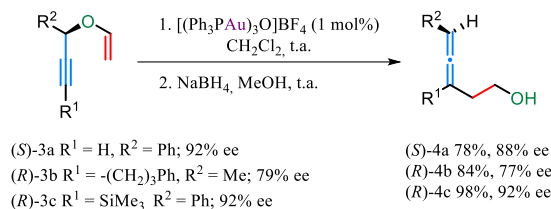
Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

Hasta la fecha la mayoría de los reagrupamientos de Claisen propargílicos publicados requieren el uso de temperaturas elevadas para realizarlos. Esto conduce a complicaciones experimentales asociadas al uso de disolventes con elevado punto de ebullición, y, por tanto, difíciles de eliminar de la mezcla de reacción. En las últimas décadas dos avances metodológicos en este campo han sido claves para la utilidad sintética y práctica de este reagrupamiento: el desarrollo e implementación de su versión catalítica usando metales de transición y el empleo de microondas.

La primera versión catalítica de este reagrupamiento llevada a cabo a temperatura ambiente fue realizada por Toste y colaboradores²⁷ utilizando éteres propargílicos vinílicos y un catalizador de oro (**Esquema 2**). Aunque la mayoría de los ejemplos expuestos han sido realizados a temperaturas elevadas, la bibliografía más reciente refleja una tendencia firme hacia el uso de condiciones de reacción más suaves.



Esquema 2. Reagrupamiento de Claisen propargílico catalizado por Au(I).

En esta memoria utilizaremos el término “reagrupamiento de Claisen propargílico”, aunque a lo largo de los años se han usado varios nombres para este reagrupamiento, por ejemplo, reagrupamiento de Claisen acetilénico o reagrupamiento de Saucy-Marbet. El reagrupamiento de Claisen propargílico ha demostrado poseer un valor clave como herramienta sintética y muy especialmente en el desarrollo de nuevas metodologías dominó con evidente aplicación en el campo de la DOS.

Chem. Rev. **1996**, 96, 115 - 136. (d) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 304-322. (e) L. F. Tietze, M. E. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 363-371.

²⁷ B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978-15979. El reagrupamiento catalizado por metal tiene lugar a través de un mecanismo no concertado. El PVE se reagrupa a un intermedio de oxocarbenio cíclico el cual se abre para generar la especie alénica.

6

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

1.1.1 Éteres propargílicos vinílicos (PVEs).

El interés químico del reagrupamiento de Claisen propargílico justifica la importancia de disponer de una buena metodología de acceso a los materiales de partida que lo posibilitan: las unidades de éter propargílico vinílico (**Figura 5**). De hecho, estas unidades de PVEs (C_3-O-C_2) constituyen un grupo privilegiado de moléculas pequeñas, fácilmente accesibles y con una densidad funcional elevada sobre una mínima conectividad química, por ello, las hemos denominado plataformas pluripotentes. La llave a la reactividad codificada en estas estructuras es el reagrupamiento sigmatrópico [3,3] (Claisen propargílico) mostrado en el **Esquema 1**. Al igual que otros reagrupamientos sigmatrópicos [3,3], éste tiene lugar bajo control termodinámico y de forma irreversible hacia la formación de los compuestos carbonílicos finales; pues, los productos correspondientes a la reacción de retro-Claisen no han sido observados.

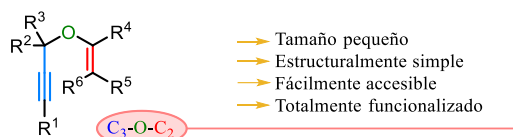


Figura 5. Éteres propargílicos vinílicos (PVEs): plataformas pluripotentes.

Otro aspecto significativo de esta reacción es la influencia que ejerce el patrón y el grado de sustitución del PVE en el resultado de la misma. Aunque un estudio sistemático de esta influencia no ha sido llevado a cabo, la observación hecha por Back y Landor en su trabajo pionero de 1965 sobre esta influencia,²³ ha sido ampliamente contrastada y generalizada de modo que se puede establecer que *“cuanto mayor es la sustitución en el PVE, más eficiente es el reagrupamiento y menor la temperatura requerida para hacerlo”*. Esto, de alguna manera, viene a indicar que el impedimento estérico en el estado de transición no es el factor más relevante de la reacción.

Por otro lado, los efectos mesoméricos o inductivos de grupos electrón-atrayentes o electrón-donantes situados en las diferentes posiciones del esqueleto carbonado del PVE son muy similares a aquellos observados en el reagrupamiento de Claisen de los éteres alílicos vinílicos (**Figura 6**).

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

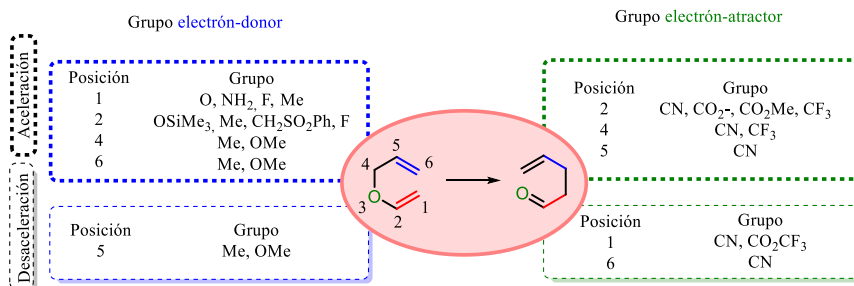


Figura 6. Influencia de los sustituyentes en el reagrupamiento de Claisen.

La viabilidad sintética de los PVEs y el desarrollo de nuevas metodologías para su construcción de manera escalable, rápida y eficiente han contribuido al progreso sintético del reagrupamiento de Claisen. Entre estas metodologías, caben destacar la síntesis de PVEs a partir de alcoholes propargílicos y aldehídos,²⁸ isopropenil éteres,²⁹ ortoésteres,³⁰ éteres etílicos vinílicos,³¹ o alquinoatos conjugados,³² y entre estos, los propiolatos de alquilo,³³ esta última desarrollada por el grupo de investigación donde se enmarca esta tesis doctoral.

1.1.2 Reacción entre alcoholes propargílicos y propiolatos de alquilo

Durante muchos años, la generación eficiente de PVEs a partir de alcoholes propargílicos y alquinoatos estuvo restringida al ámbito de los alcoholes propargílicos secundarios y primarios.³⁴ El uso de alcoholes propargílicos terciarios (alcoholes propargílicos doblemente sustituidos en la posición propargílica) parecía ser elusivo. Los ejemplos reportados en la bibliografía respondían a soluciones sintéticas poco eficientes y con resultados erráticos. Esto nos llevó a diseñar e implementar un proceso general y robusto para el acceso a estas plataformas.³³ El proceso utiliza 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) como catalizador nucleófilo y permite el acceso

²⁸ H. Zachova, S. Man, M. Necas, M. Potacek, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2548-2557.

²⁹ G. Saucy, R. Marbet, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1158-1167.

³⁰ J. K. Crandall, G. L. Tindell, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1970**, 1411-1412.

³¹ K. Nonoshita, H. Banno, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 316-322.

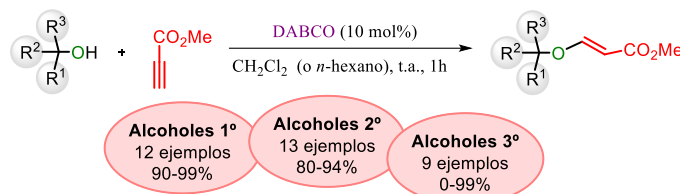
³² (a) D. Tejedor, A. Santos-Expósito, G. Méndez-Abt, C. Ruiz-Pérez, F. García-Tellado, *Synlett* **2009**, 1223-1226. (b) J. Inanaga, Y. Baba, T. Hanamoto, *Chem. Lett.* **1993**, 241-244.

³³ D. Tejedor, S. J. Álvarez-Méndez, J. M. López-Soria, V. S. Martín, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 198-205.

³⁴ (a) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 428-443. (b) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6582-6587. (c) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, M. A. Ramirez, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3318-3432.

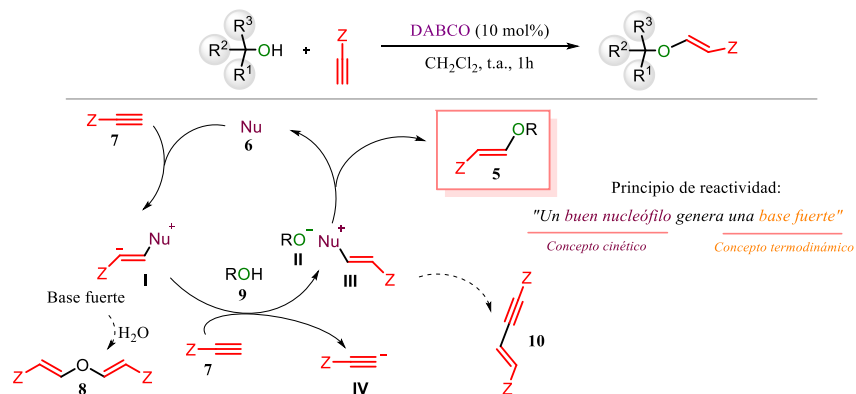
Introducción

eficiente a los diferentes PVEs con independencia del grado de sustitución del alcohol propargílico (**Esquema 3**).



Esquema 3. Protocolo general para la reacción entre alcoholes y propiolatos de alquilo.

En general, la reacción catalizada por bases de Lewis (nucleofílicas) entre alcoholes y el propiolato de alquilo para generar β -alcoxiacrilatos tipo **5** (los PVEs son ejemplos particulares de estas unidades) se ajusta al mecanismo mostrado en el **Esquema 4**. La reacción comienza con la adición del catalizador **6** (buen nucleófilo) al alquinoato **7** para formar el zwitterión **I**, que es mucho más básico que el catalizador inicial (base fuerte). En esta etapa las trazas de agua en la mezcla de reacción pueden conllevar a la formación del producto secundario **8**, por lo que se precisan condiciones anhídridas de reacción. En la presencia de un alcohol **9**, el alenolato **I** genera el alcóxido **II**, el cual reacciona con el intermedio **III** para generar el correspondiente β -alcoxiacrilato **5**, liberando así al catalizador **6** para reiniciar el ciclo catalítico. La adición del acetiluro **IV** sobre el intermedio **III** puede ser una reacción competitiva cuya extensión depende del catalizador empleado (**Esquema 4**).



Esquema 4. Mecanismo propuesto para la reacción entre alcoholes y propiolatos de alquilo.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

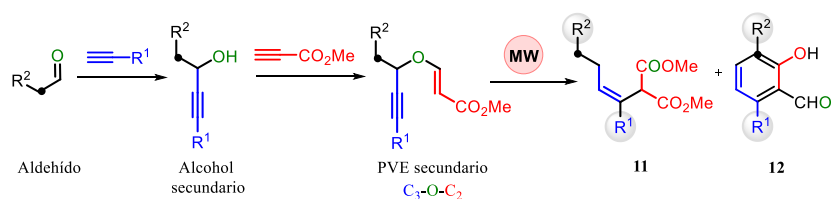
Introducción

Por tanto, este protocolo se ha consolidado para la síntesis eficiente de éteres vinílicos **5**, con una alta economía atómica y en condiciones suaves de reacción.³³ En el siguiente apartado se discutirá como esta transformación sintética abrió un nuevo camino a la síntesis de PVEs terciarios (C₃-O-C₂), productos de partida del reagrupamiento sigmatrópico [3,3].

1.1.3 Procesos dominó iniciados por reagrupamiento de Claisen propargílico.

1.1.3.a PVEs secundarios como sustratos.

Las primeras aproximaciones del grupo de investigación bajo el paradigma DOS, haciendo uso del reagrupamiento de Claisen propargílico (en adelante PC, de sus siglas en inglés), fueron la síntesis de olefinas di- y tri- sustituidas tipo **11** y de salicilaldehídos tipo **12** a partir de PVEs secundarios (C₃-O-C₂). La irradiación con microondas (MW) de estos PVEs disueltos en tolueno generó una mezcla 1:1 de los productos **11** y **12** en un rendimiento cuantitativo y de forma regio y estereoselectiva (los sustituyentes en la olefina mantienen una disposición *trans*).^{34c} La reacción permite generar ambas estructuras con dos puntos de diversidad, R¹ y R² (**Esquema 5**).



Esquema 5. Reagrupamiento divergente: olefinas vs salicilaldehídos.

El proceso se inicia mediante la reacción tándem reagrupamiento de Claisen propargílico / migración [1,3] de hidrógeno, generando un intermedio dienal (todos los átomos de carbono presentan hibridación sp²), común a las rutas que conducen a ambos motivos estructurales. La ruta para formar el salicilaldehído (**12**) genera un equivalente de metanol por cada equivalente de salicilaldehído, el cual se adiciona al aldehído del intermedio dienal, obteniéndose las olefinas di- y tri- sustituidas tipo **11**, tal y como como se muestra en el **Esquema 6**.

10

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

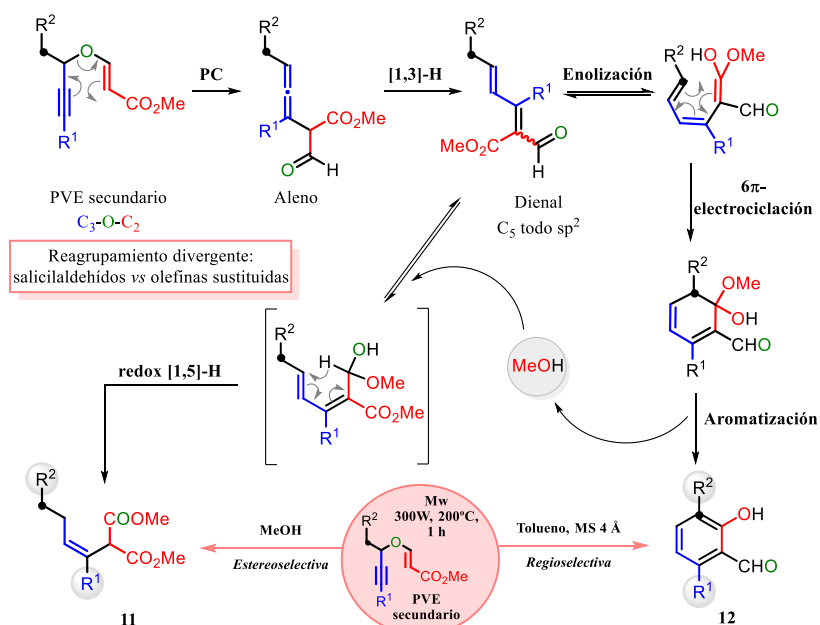
Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

El proceso pudo ser controlado para la generación selectiva de cada uno de estos dos productos. Así, mientras el uso de tamiz molecular 4 Å (MS 4 Å), secuestrador de metanol, desplaza el proceso hacia la síntesis de salicilaldehídos (**12**),^{34c} el uso de metanol como disolvente permite generar las olefinas trisustituidas **11**, como único producto de reacción.³⁵



Esquema 6. Reagrupamiento de PVEs secundarios asistidos por microondas. Síntesis de olefinas sustituidas y salicilaldehídos.

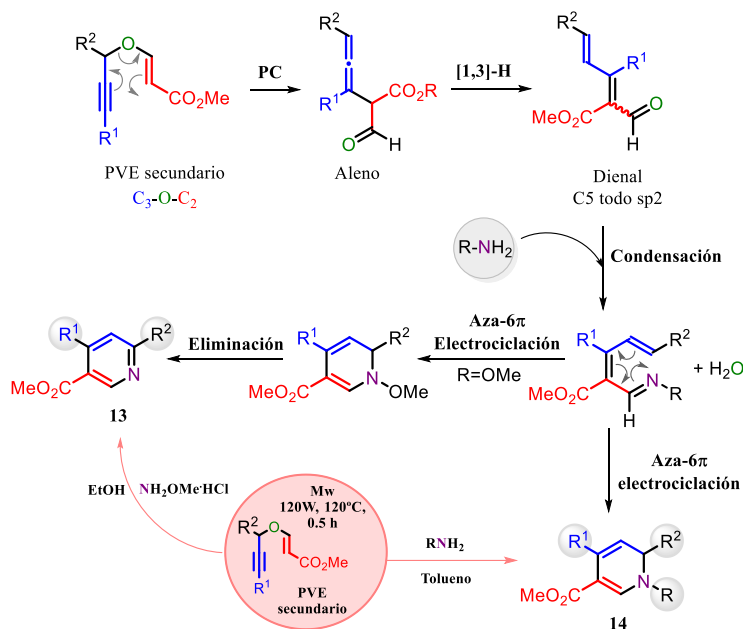
La existencia de un hidrógeno en posición homopropargílica en el PVE secundario es requisito indispensable para la formación de los salicilaldehídos (**12**). Este permite la enolización del intermedio dienal necesaria para el cierre electrocíclico 6π que genera el anillo (**Esquema 6**). En ausencia de hidrógenos en esta posición, la irradiación con microondas del PVE secundario puede ser utilizada para la generación de nicotinatos **13**^{34b} y 1,2-dihidropiridinas **14**,^{34a} tal y como se indica en el **Esquema 7**. En presencia de aminas primarias, el intermedio dienal condensa a la imina correspondiente (1-aza-trieno), la cual, mediante un cierre electrocíclico tipo aza- 6π genera las dihidropiridinas

³⁵ D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3468-3472.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

correspondientes **14**. Por otro lado, con *N*-metoxiaminas primarias en el medio de reacción el producto de ciclación aromatiza mediante la eliminación del resto metoxilo para generar los correspondientes nicotinas **13**.



Esquema 7. Reagrupamiento de PVEs secundarios asistidos por microondas para aislar nicotinas y 1,2-dihidropiridinas.

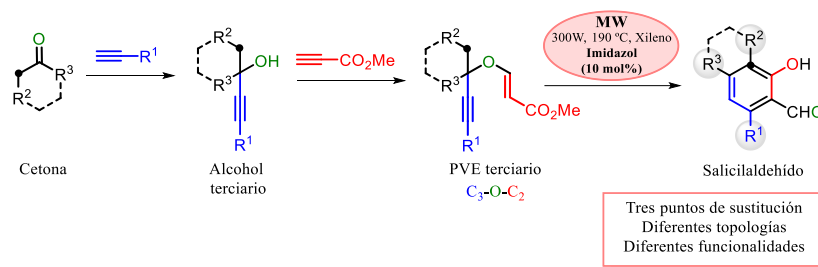
1.1.3.b PVEs terciarios como sustratos.

La implementación de la versión catalítica del proceso dominó para la generación de salicilaldehídos por nuestro grupo de investigación permitió extender estos procesos a los PVEs terciarios.³⁶ En presencia de cantidades catalíticas de imidazol (10 mol%), el proceso dominó transcurre selectivamente hacia el salicilaldehído **14**, incorporando tres sustituyentes en el anillo con diversidad estructural y funcional (**Esquema 8**).

³⁶ D. Tejedor, L. Cotos, D. Márquez-Arce, M. Odriozola-Gimeno, M. Torrent-Sucarrat, F. P. Cossío, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18280-18289

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción



Esquema 8. Reagrupamiento de PVEs terciarios catalizada por imidazol asistida por MW.

La principal ventaja asociada al reagrupamiento PC de PVEs terciarios es el uso de cetonas como materiales de partida, lo que permite acceder a PVEs con un grado de complejidad estructural y diversidad tanto funcional como topológica mucho mayor que el posible a partir de los aldehídos, lo cual incrementa el poder de generación de complejidad del proceso dominó. Las cetonas pueden presentarse estructuralmente como lineales, cíclicas, fusionadas o bicíclicas y son un motivo común en muchos productos naturales (Figura 7).

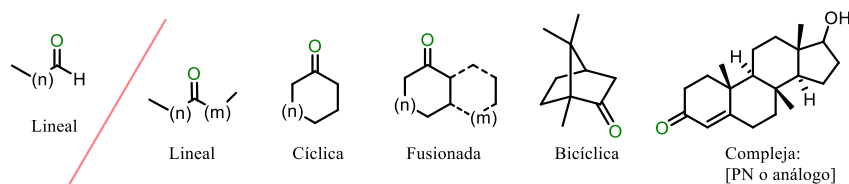
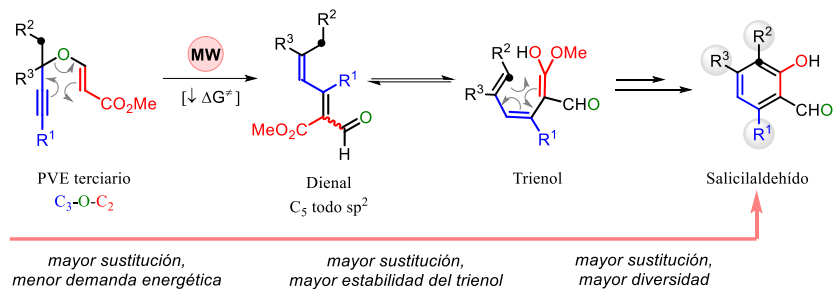


Figura 7. Aldehídos versus cetonas: mayor complejidad estructural.

Con relación a la reactividad, la presencia de dos sustituyentes en la posición propargílica del PVE terciario debería de favorecer tanto el reordenamiento PC como la enolización, lo que se traduce en un aumento de la eficacia de la reacción (Esquema 9).

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción



Esquema 9. Efecto de la sustitución sobre el proceso dominó.

Para comprender el uso catalítico de imidazol (Im [cat]) en el reordenamiento de los PVE se realizó un estudio computacional del mecanismo de reacción, que utiliza un modelo simplificado de PVE.

Como se muestra en el **Esquema 6**, el proceso dominó para generar salicilaldehídos a partir de PVEs se inicia por el reagrupamiento de Claisen propargílico para producir el **Int1**. La barrera de energía de activación para este reagrupamiento es de 32.9 kcal.mol⁻¹, siendo ésta la más alta de todo el proceso dominó (**Esquema 10**). Esto es previsible, pues dicho reagrupamiento implica la escisión de un enlace C-O y formación de un enlace C-C, así como la conversión de un propargilo en un aleno y de un grupo enol en un grupo carbonilo. El aleno **Int1** es alrededor de 14 kcal.mol⁻¹ más estable que el propio **PVE**. La conversión del aleno **Int1** al dienal **Int2** transcurre mediante la migración [1,3] de hidrógeno, desplazamiento que involucra el átomo de hidrógeno **H¹** y la cadena alílica C₁-C₃. El proceso directo en ausencia del imidazol está desfavorecido, con una energía de activación de aproximadamente 63 kcal.mol⁻¹, sin embargo, está favorecido en presencia de imidazol. El imidazol puede transferir el protón **H¹** de **Int1** a C₃, disminuyendo la energía de activación hasta 16.1 kcal.mol⁻¹, como se observa en el **Esquema 10**.

La transformación del dienal **Int2** en el trieno **Int3** a través de una enolización está permitida, pues el trieno **Int3** se encuentra aproximadamente 8.7 kcal.mol⁻¹ por debajo de **Int2**. El **Int3** sufre una 6π-electrociclación para formar el intermedio 1,3-ciclohexadienal (**Int4**). Este paso posee la segunda energía más alta del proceso.

14

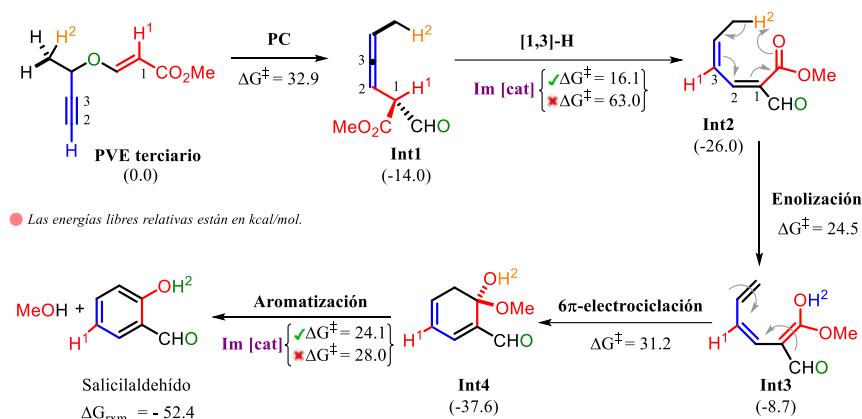
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

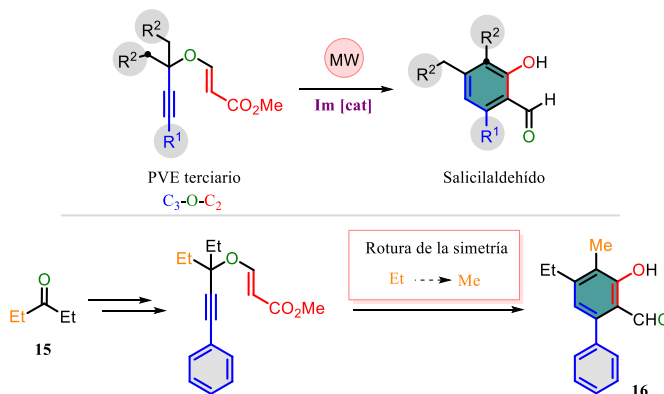
Introducción

Finalmente, **Int4** aromatiza para producir el salicilaldehído deseado, con liberación de una molécula de metanol. Este último paso de reacción es exergónico e irreversible, y es asistido por imidazol (**Esquema 10**).



Esquema 10. Mecanismo propuesto para la reacción catalizada por imidazol.

Un aspecto interesante de esta reacción es la rotura de la simetría que produce cuando se emplea una cetona simétrica (regioselectividad) (**Esquema 11**). Esta es una propiedad importante, pues permite la diferenciación en el salicilaldehído de los dos sustituyentes que eran idénticos, tanto en la cetona de partida como en el correspondiente PVE, lo que indica el poder de generación de diversidad funcional que tiene esta reacción.



Esquema 11. Pérdida de simetría del proceso dominado.

15

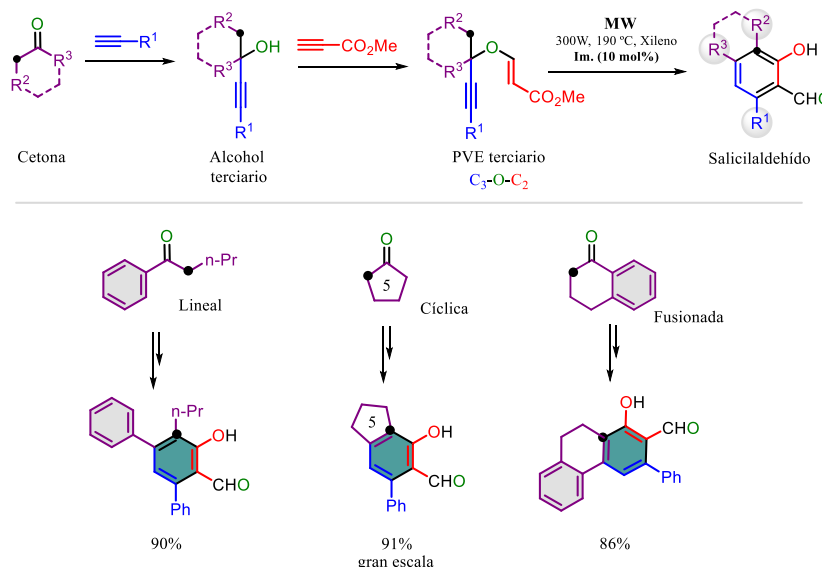
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

La tolerancia de la reacción con respecto a la cetona es amplia, aceptando desde cetonas lineales a cetonas fusionadas y bicíclicas. El **Esquema 12** muestra algunos ejemplos de la diversidad de salicilaldehídos, accesibles mediante esta metodología.



Esquema 12. Diversidad en los sustituyentes R² y R³.

El primer capítulo de esta tesis doctoral consta de los siguientes apartados.

Síntesis de 2,4-Ciclohexadienonas α -cuaternizadas. El motivo estructural de 2,4-ciclohexadienona es recurrente en diferentes familias de productos naturales bioactivos como se muestra en la **Figura 8**.³⁷ En el momento de iniciar esta tesis doctoral no existía una metodología general disponible para la síntesis de estas unidades, a pesar de la importancia químico-biológica de las mismas, decidimos por ello, diseñar e implementar una estrategia sintética general para acceder a estos productos (**Esquema 13**). El diseño

³⁷ (a) G. H. Tang, H. P. He, Y. C. Gu, Y. T. Di, Y. H. Wang, S. F. Li, S. L. Li, Y. Zhang, X. J. Hao, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9679-9684. (b) C. Rouger, S. Derbré, B. Charreau, A. Pabois, T. Cauchy, M. Litaudon, K. Awang, P. J. Richomme, *Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2187-2197. (c) T. Sriyatep, I. Siridechakorn, W. Maneerat, A. Pansanit, T. Ritthiwigrom, R. J. Andersen, S. J. Laphookhieo, *Nat. Prod.* **2015**, *78*, 265-271. (d) P. Seephonkai, S. G. Pyne, A. C. Willis, W. Lie, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2085-2088. (e) Q. Zhu, C. P. Tang, C. Q. Ke, X. Q. Li, J. Liu, L. S. Gan, H. C. Weiss, E. R. Gesing, Y. J. Ye, *Nat. Prod.* **2010**, *73*, 40-44. (f) L. A. Maslovskaya, A. I. Savchenko, V. A. Gordon, P. W. Reddell, C. J. Pierce, P. G. Parsons, C. M. Williams, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1032-1035.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

y desarrollo experimental de esta estrategia se discutirá en el capítulo 1 de esta tesis doctoral.

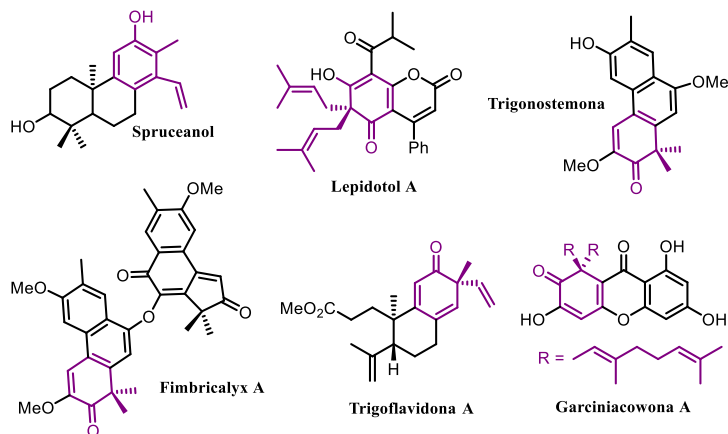
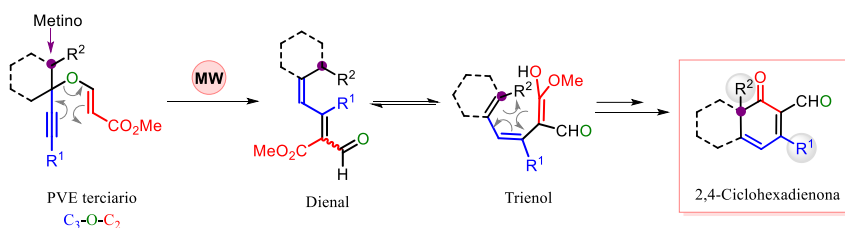


Figura 8. Ejemplos de productos naturales incorporando la unidad de 2,4-ciclohexadienona α -cuaternizada.



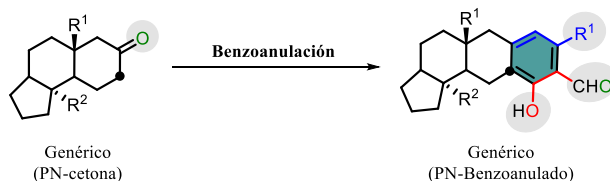
Esquema 13. Estrategia para la síntesis de 2,4-ciclohexadienonas cuaternizadas.

Reacción de benzoanulación sobre estructuras policíclicas de origen natural. La incorporación de cetonas como sustratos en el proceso dominó abre la posibilidad de su utilización para la construcción de anillos de salicilaldehídos (benzoanulación) en estructuras naturales que incorporen una función cetona (**Esquema 14**). Esta estrategia complementaría a las ya existentes para la generación de diversidad utilizando la complejidad estructural innata de los productos naturales (PN),³⁸ como veremos en el primer capítulo de esta memoria.

³⁸ (a) J. Chauhan, T. Luthra, R. Gundla, A. Ferraro, U. Holzgrabe, S. Sen, *Org. Bio. Chem.* **2017**, *15*, 9108-9120. (b) A. García, B. S. Drown, P. J. Hergenrother, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4852-4855. (c) Q.-F. Chen, F.-P. Wang, X.-Y. Liu, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8946-8950. (d) R. J. Rafferty, R. W. Hicklin, K. A. Maloof,

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción



Esquema 14. Diversificación de complejidad mediante reacción de benzoanulación.

Síntesis modular de salicilaldehídos tetraarilados. El acceso regioselectivo a sistemas electrón- π poli-arilados constituye un desafío actual en la síntesis orgánica, principalmente debido al interés de estas estructuras en la ciencia de los materiales.³⁹ Un buen ejemplo de estas moléculas lo constituyen los bencenos hexaarilados con forma de hélice.⁴⁰ Un progreso en este campo fue el desarrollo de dos metodologías sintéticas⁴¹ para el acceso controlado a unidades de bencenos perarilados, con hasta seis sustituyentes arilo diferentes. Estas metodologías permitieron el comienzo de la exploración del espacio químico de estos sistemas, hasta entonces inaccesible mediante técnicas clásicas de construcción molecular.⁴⁰

La exploración del espacio químico de sistemas π -extendidos con anillos centrales diferentes al benceno requiere del diseño y desarrollo de metodologías que permitan acceder de manera directa (pocas etapas sintéticas) y sostenible (económica, escalable e instrumentalmente simple) a estas estructuras. En este sentido, se han realizado notables esfuerzos para el acceso a sistemas perarilados con anillo central de piridina,^{42a,c-e}

P. J. Hergenrother, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 220-224. (e) K. C. Morrison, P. J. Hergenrother, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 6-14. (f) R. A. Bauer, T. A. Wenderski, D. S. Tan, *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 21-29. (g) R. W. Huigens III, K. C. Morrison, R. W. Hicklin, T. A. Flood Jr, M. F. Richter, P. J. Hergenrother, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 195-202. (h) V. A. Ignatenko, Y. Han, G. P. Tochtrop, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 410-418. (i) F. Kopp, C. F. Stratton, L. B. Akella, D. S. Tan, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 358-365. (j) B. R. Balthaser, M. C. Maloney, A. B. Beeler, J. A. Porco Jr, J. K. Snyder, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 969-973.

³⁹ (a) X. Wang, S. Wang, J. Lv, S. Shao, L. Wang, X. Jing, F. Wang, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2915-2923. (b) B. Traber, J. J. Wolff, F. Rominger, T. Oeser, R. Gleiter, M. Goebel, R. Wortmann, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1227-1238. (c) Z. Zeng, Z. Guan, Q. H. Xu, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3837-3841. (f) G. Kodis, Y. Terazono, P. A. Liddell, J. Andréasson, V. Garg, M. Hamburger, T. A. Moore, A. L. Moore, D. Gust, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1818-1827. (d) K. R. J. Thomas, M. Velusamy, J. T. Lin, S. S. Sun, Y. T. Tao, C. H. Chuen, *Chem. Commun.* **2004**, 2328-2329.

⁴⁰ V. Vij, V. Bhalla and M. Kumar, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9565.

⁴¹ (a) S. Suzuki, Y. Segawa, K. Itami, J. Yamaguchi, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 227-233. (b) D. Lungerich, D. Reger, H. Hölzel, R. Riedel, M. M. J. C. Martin, F. Hampel, N. Jux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5602-5605.

⁴² (a) S. Hirai, Y. Horikawa, H. Ashara, N. Nishiwaki, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2390-2393. (b) O.S. Kim, J. H. Jang, H. T. Kim, S. J. Han, G. C. Tsui, J. M. Joo, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1450-1453. (c) T. Asako, W. Hayashi, K. Amaike, S. Suzuki, K. Itami, K. Muto, J. Yamaguchi, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3669-3673. (d) C. Doeberlin, P. Wanger, F. Bihel, N. Humbert, C. A. Kenfack, Y. Mely, J.-J. Bourguignon, M. Schmitt, *J.* **18**

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

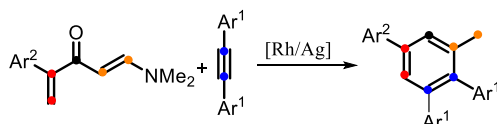
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

indazol^{42b} o indol,^{42f} basadas en el uso consecutivo de acoplamientos sp^2-sp^2 del tipo Suzuki sobre el anillo central,^{42c} combinación de reacciones de condensación /halogenación/ acoplamiento cruzado,^{42a,b,d} condensación cetona-amina^{42e} o en una estrategia programada de acoplamiento/transformación de anillo.^{42f}

Una estrategia similar ha sido desarrollada para el acceso a unidades multi-ariladas de salicilaldehído⁴³ a partir de enaminonas y diaril alquinos (**Esquema 15a**). La estrategia, aunque eficiente, presenta un poder de generación de diversidad periférica limitado (de los tres anillos aromáticos, dos han de ser iguales) y genera un anillo de salicilaldehído con una reactividad reducida para la reacción de halogenación necesaria para la introducción del cuarto anillo aromático. La importancia de la unidad de salicilaldehído en diferentes áreas de la química,⁴⁴ y la inexistencia de una metodología general y eficiente para la arilación total de estos motivos, nos llevaron a diseñar una estrategia modular y eficiente para acceder a estas unidades tetraariladas (**TASAs**). En el **Esquema 15b** se indica el diseño de esta estrategia, la cual ha sido desarrollada para acceder a todos los posibles productos de perarilación de acuerdo al criterio igual/distinto para los sustituyentes. Este criterio conduce a 15 geometrías de sustitución posibles. En el primer capítulo de esta memoria profundizaremos sobre ello.

a) Salicilaldehídos perarilados. Síntesis a partir de vinil e enaminonas y diarilalquinos.



Org. Chem. **2014**, *79*, 908-918. (e) M. Arita, S. Yokoyama, H. Asahara, N. Nishiwaki, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 466-474. (f) S. Suzuki, T. Asako, K. Itami, J. Yamaguchi, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3771-3776. (g) R. Ronsi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, L. A. Perego, *Synthesis*, **2014**, *46*, 2833-2883.
⁴³Y. Zhao, Q. Zheng, C. Yu, Z. Liu, D. Wang, J. You, G. Gao, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2875-2879.
⁴⁴ Para revisiones sobre el tema, ver: (a) A. Sebastian, V. Srinivasulu, I. A. Abu-Yousef, O. Gorka, T. Al-Tel, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15710-15735. (b) L. Pu, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1032-1040. (c) C. R. Nayar, R. Ravikumar, *J. Coord. Chem.* **2014**, *67*, 1-16; d) M. Bazarnik, B. Bugenhagen, M. Elsebach, E. Sierda, A. Frank, M. H. Proscenc, R. Wiesendanger, *Nano Lett.* **2016**, *16*, 577-582. (e) C. J. Whiteoak, G. Salassa, A. W. Kleij, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 622-631; f) Sander J. Wezenberg and Arjan W. Kleij, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2354-2364. (g) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.

19

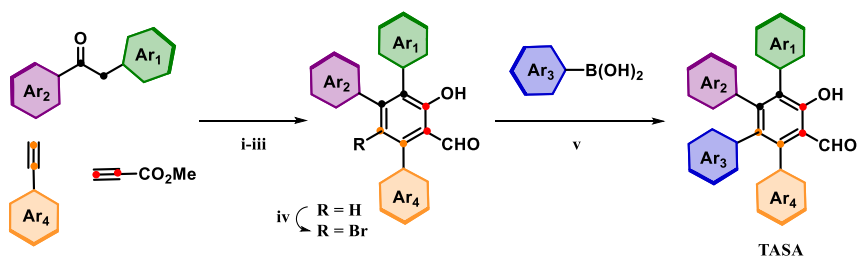
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

b) Nuestra estrategia.



i: 1,2-Adición de acetiluro; ii: Formación PVE; iii: Ciclación dominó catalizada por imidazol; iv: Bromación; v: Acoplamiento cruzado catalizado por Pd.

Esquema 15. Estrategia sintética de salicilaldehídos tetraarilados (TASAs).

1.1.4 Procesos dominó pericíclicos. Una aproximación a la construcción de complejidad molecular.

El diseño de estrategias para la construcción de complejidad molecular mediante procesos sintéticos directos, instrumentalmente simples y que transcurran con economía atómica se mantiene como un objetivo importante dentro de la química orgánica actual, y especialmente en el desarrollo de nuevas metodologías aplicadas al descubrimiento de fármacos. La naturaleza construye moléculas complejas usando una maquinaria biosintética perfeccionada a través de la evolución, y mediante procesos sintéticos realizados en continuo y perfectamente orquestados (catálisis enzimática). Esta maquinaria biosintética genera miríadas de intrincadas estructuras moleculares dotadas con una constelación de funcionalidades orgánicas y un perfil amplio de anotaciones biológicas. Los procesos dominó (cascada)⁴⁵ presentan una alternativa práctica a esta aproximación de construcción en continuo de la naturaleza.⁴⁶ Entre los procesos dominó descritos hasta la fecha, los basados en reacciones pericíclicas presentan propiedades únicas para la generación de complejidad molecular, generando estructuras cuyas topografías y geometrías suelen ser predecibles a partir de la cascada pericíclica que las genera.⁴⁷ Entre estos procesos, ocupan un lugar especial las cascadas basadas en la

⁴⁵ S.-C. Düfert, J. Hierold, L. F. Tietz. *Domino Reactions in the Total Synthesis of Natural Products, in Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis*, (Ed.: L.F. Tietze), Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014; Chapter 14, pp 523-578.

⁴⁶ A. Bruggink, R. Schoevaart, T. Kieboom, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 622-640.

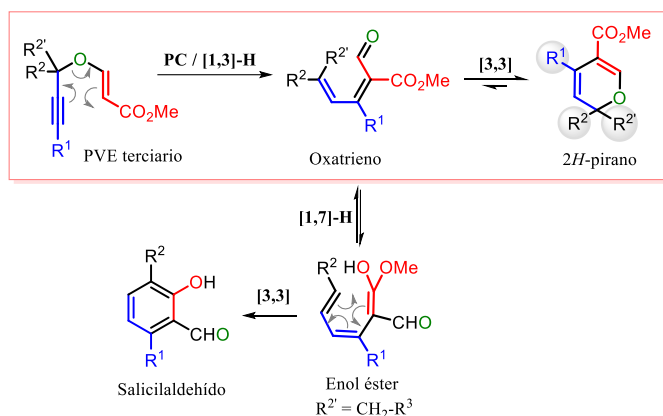
⁴⁷ (a) A.C. Jones, J. A. May, R. Sarpong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2556-2591. (b) J. Poulin, C. M. Grisé-Bard, L. Barriault, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3092-3101. (c) C. M. Beaudry, J. P. Malerich, D. Trauner, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4757-4778.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

2*H*-piranos a oxatrienos ($\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dienales) (**Esquema 16b**). Normalmente, esta isomerización está desplazada a la forma oxatrieno, excepto en unos pocos casos en los que la forma 2*H*-pirano esta favorecida.⁴⁸

Nuestro grupo ha puesto a punto una estrategia sintética para el acceso a anillos de 2*H*-pirano estabilizados electrónica y estéricamente a partir de unidades de PVEs tal y como se indica en el **Esquema 17**. La transformación del PVE en el intermedio dienal sigue el mecanismo que ya hemos visto para la síntesis de salicilaldehídos (**Esquema 10**), en cambio, el patrón de sustitución de este intermedio y el control de la temperatura (reflujo) permiten que el dienal intermedio, oxatrieno, reagrupe al correspondiente 2*H*-pirano, el cual se acumula en el medio de reacción y evita que el proceso de formación del salicilaldehído (más demandante de energía) se lleve a cabo.⁵¹



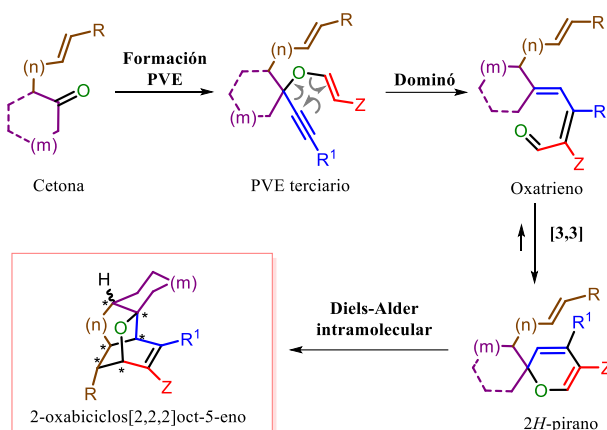
Esquema 17. Síntesis de 2*H*-piranos trisustituídos.

Cascada pericíclica. La síntesis de unidades estables de 2*H*-pirano posibilita su uso sintético. Con este fin hemos diseñado una estrategia para la generación directa y eficiente de complejidad molecular basada en estos intermedios y su uso como posibles dienos ricos en electrones. La estrategia se indica en el **Esquema 18**.

⁵¹ D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, R. Diana-Rivero, A. Díaz-Díaz, F García-Tellado *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 1784-1790.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción



Esquema 18. Estrategia sintética para el acceso a estructuras policíclicas basadas en el motivo estructural 2-oxabicyclo[2,2,2]oct-5-eno.

La presencia en el medio de reacción de una olefina debería llevar el proceso a la formación del 2-oxabicyclo[2,2,2]oct-5-eno, mediante una reacción de Diels-Alder intermolecular (**Esquema 18**). El poder de generación de complejidad estructural se incrementa si la olefina es introducida directamente en la estructura del PVE terciario, de manera que la reacción de cicloadición intramolecular con la unidad diénica del 2H-pirano pueda llevarse a cabo. Estrategia que se discutirá en el segundo capítulo de esta tesis doctoral.

1.2 Organocatálisis basada en el concepto “un buen nucleófilo genera una base fuerte”.

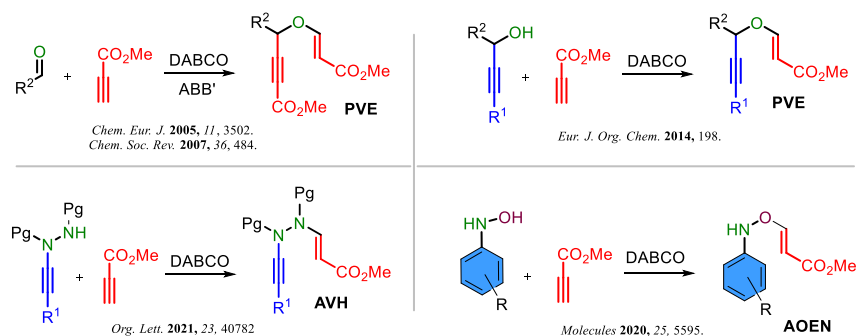
El concepto catalítico “un buen nucleófilo genera una base fuerte” ha sido implementado y explotado por nuestro grupo de investigación en el desarrollo de los procesos multicomponente denominados ABB’ (donde dos especies A y B generan una nueva especie ABB’ en la que el componente B se incorpora de dos maneras bien diferenciadas B y B’).⁵² También se han llevado a cabo síntesis generales de PVEs partir de alcoholes propargílicos y alquinos conjugados,³⁴ N-alquínil-N'-vinilhidrazidas (AVH)

⁵² (a) D. Tejedor, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 484–491. (b) D. Tejedor, D. González-Cruz, A. Santos-Expósito, J. J. Marrero-Tellado, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502–3510.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

a partir de *N*-alquilhidrazinas y alquinos conjugados⁵³ y *N*-aril-oxienaminas (AOEN) a partir de *N*-hidroxiarilaminas y alquinos conjugados⁵⁴ (**Esquema 19**).



Esquema 19. Aplicación sintética del concepto “un buen nucleófilo genera una base fuerte”.

De manera general, el ciclo catalítico que define este concepto catalítico se inicia mediante la generación de un anión alenolato **I** (base fuerte) por la adición del catalizador DABCO (buen nucleófilo) sobre el alquino conjugado (**Esquema 20a**). En presencia de un aldehído, el alenolato **I** desprotona al alquino de partida generando un ión acetiluro que se adiciona al aldehído para generar el alcoholato **III**. La adición de este alcoholato sobre el alqueno activado **II** conduce a la formación del PVE **IV**, con la regeneración del catalizador para iniciar un nuevo ciclo catalítico.⁵² El proceso se denomina multicomponente ABB' porque el alquino (componente B) se incorpora al producto final **IV** como alquino (B) y como alqueno (B'). La diferenciación de las dos unidades de alquino se realiza mediante la formación del intermedio **II** (aceptor de Michael) y el anión acetiluro (unidad de homologación C₃). La extensión de este ciclo catalítico a otros escenarios químicos es posible utilizando pronucleófilos que requieran presencia de bases para ser activados. La generación in situ y catalítica del alenolato **I** permite el desarrollo de estos procesos como vemos en el **Esquema 20b**. Su diseño requiere que el alenolato **I** active al pronucleófilo (Nu-H) mediante la generación de un anión reactivo (Nu⁻) y genere un alqueno conjugado **II**, más reactivo que el propio alquino de partida. La adición del nucleófilo sobre el alqueno activado **II** forma el producto de adición **V** y regenera el catalizador para reiniciar el ciclo. En este esquema de reacción cualquier pronucleófilo

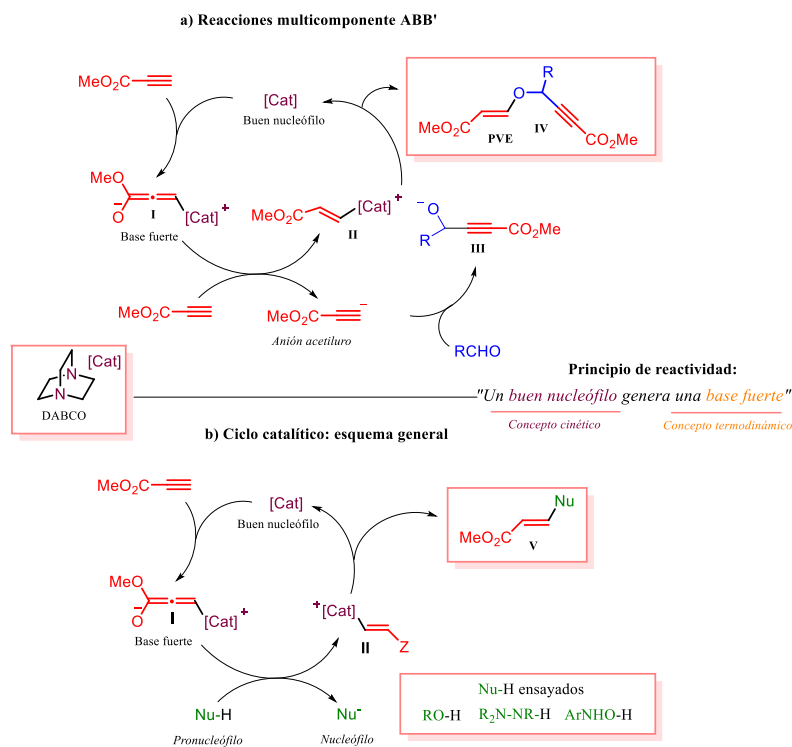
⁵³ R. Diana-Rivero, B. Halsvik, F. García Tellado, D. Tejedor, *Org. Lett.* **2021**, 23, 4078–4082.

⁵⁴ D. Tejedor, R. Diana-Rivero, F. García Tellado, *Molecules* **2020**, 25, 5595–5610.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

capaz de ser activado selectivamente por el alenolato **I** podría ser, en principio, sustrato para el proceso.



Esquema 20. Ciclo catalítico.

Como parte del trabajo de esta tesis doctoral, hemos estudiado la extensión de este concepto catalítico obteniendo con éxito la generación de β -cianoacrilatos **VI** utilizando como pronucleófilo la cianohidrina de la acetona, la cual genera el anión cianuro (nucleófilo) mediante un proceso catalizado por base. La nucleofilia del anión cianuro debería ser suficiente para participar en el ciclo catalítico en la manera indicada en el **Esquema 21**. Los resultados de este diseño de reactividad nos han permitido su aplicación a la reacción de cianovinilación de aldehídos, utilizando la cianohidrina de la acetona como fuente de ion cianuro, aldehídos y alquinos conjugados como sustratos (**Esquema 21**). La implementación práctica de esta reacción multicomponente requiere que el anión cianuro se adicione al aldehído, para generar el anión **VII** de la cianohidrina correspondiente, y no al alqueno activado **II**, para generar el β -cianoacrilato **VI**. Este

25

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

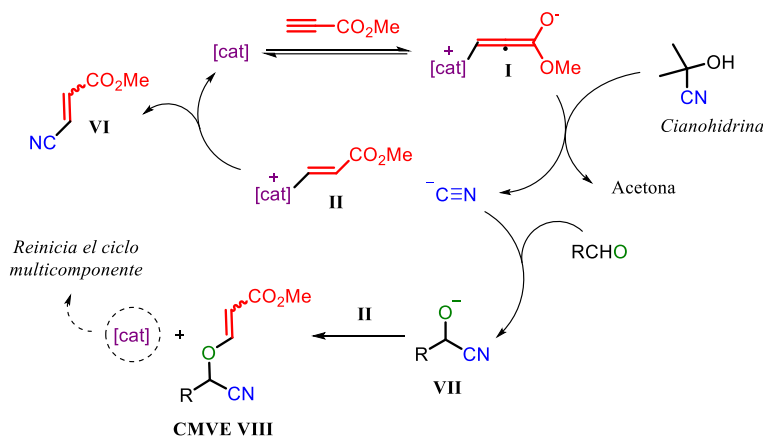
Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

juego de reactividades pudo ser controlado para generar los éteres **VIII** (éteres cianometílicos vinílicos, CMVEs de sus siglas en inglés) con buenos resultados, constituyendo el tercer capítulo de esta tesis doctoral.

Diseño de procesos catalíticos para la generación de β -cianoacrilatos **VII** y éteres **VIII**.



Esquema 21. Esquema general de reacción.

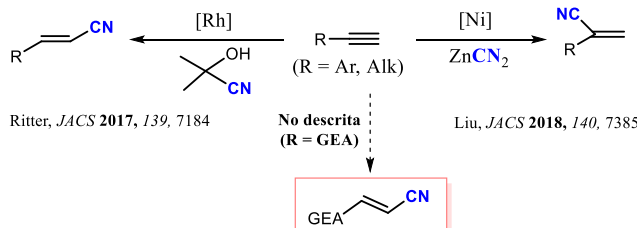
Hidrocianación de alquinos. Los métodos generales descritos hasta la fecha para la reacción de hidrocianación de alquinos terminales se basan en la adición catalizada por metales de ión cianuro sobre el alquino.⁵⁵ En el caso de alquinos terminales no activados, la adición puede generar el acrilonitrilo ramificado, adición Markovnikov,^{55a} o el lineal, adición anti-Markovnikov,^{55d} como se observa en el **Esquema 22**. La obtención de uno u otro acrilonitrilo puede ser realizada de manera selectiva si el catalizador metálico es elegido con criterio. Estos protocolos no incluyen a los alquinos terminales conjugados, los cuales no son sustratos adecuados para la hidrocianación directa catalizada por metales. Una alternativa directa, eficiente y general para la hidrocianación de estos alquinos no había sido descrita en el comienzo de esta tesis doctoral. El único ejemplo reportado para esta reacción consistía en la adición de cianuro potásico a propiolato de

⁵⁵ Para ejemplos recientes, ver: (a) X. Zhang, X. Xie, Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7385-7389. (b) A. Bhunia, K. Bergander, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16353-1635. (c) M. Shibuya, M. Okamoto, S. Fujita, M. Abe, Y. Yamamoto, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4189-419. (d) F. Ye, J. Chen, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7184-7187. (e) X. Fang, P. Yu, G. P. Cerai, B. Morandi, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15629-15633. (f) S. Arai, Y. Amako, X. Yang, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8147-8150. (g) T. Arai, Y. Suemitsu, Y. Ikematsu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 333-335.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

metilo en dimetilsulfóxido a 45 °C generando el correspondiente acrilonitrilo con un 24% de rendimiento.⁵⁶



Esquema 22. Hidrocianación de alquinos terminales: metodologías generales.

Las metodologías descritas para acceder a este tipo de acrilonitrilos funcionalizados en posición β con un grupo electrón atrayente (GEA) incluían procedimientos en varias etapas y de carácter específico para cada tipo de acrilonitrilo (**Esquema 23**).⁵⁷ Aunque estos protocolos han sido utilizados para obtener cantidades suficientes de acrilonitrilos para estudios sintéticos, los mismos presentan serias desventajas para ser empleados como procedimientos sintéticos de uso preparativo. Las principales desventajas recaen en su carácter multietapa, en su dificultad para ser escalables y en el uso de reactivos elaborados y/o fuentes tóxicas de cianuro. El interés químico⁵⁸ y farmacológico⁵⁹ de estas estructuras requiere de un protocolo general, directo, escalable y seguro para su generación. Nuestra aproximación a este objetivo la hemos realizado según el diseño mostrado en el **Esquema 21** y se desarrolla en el tercer capítulo de esta memoria.

⁵⁶ Nuestra búsqueda en Scifinder por tipo de reacción, estructura o tópico únicamente mostró como resultado este ejemplo. W. Nagata, M. Yoshioka, Hydrocyanation of conjugated carbonyl compounds. *In Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 1977; Vol. 25, Chapter 3, pp 255. (b) La adición de cianuro a alquinos conjugados internos usando fosfinas terciarias y la cianohidrina de la acetona está descrita d. A. Siby, O. Loreau, F. Taran, *Synthesis* **2009**, 2365-2370.

⁵⁷ (a) C. K. Sauers, R. J. Cotter, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 6-10. (b) S. Mukherjee, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1024-1027. (c) I. Yamakawa, H. Urabe, Y. Kobayashi, S. Fumie, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2045-2048. (d) A. Nudelman, E. Keinan, *Synthesis* **1982**, 687-689. (e) S. Harada, T. Morikawa, A. Nishida, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5314-5317. (f) K. Afarinkia, M. Evans, J. C. H. Graham, G. Jimenez-Bueno, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 38, 433-434. (g) Z.-H. Guan, W. Zuo, L.-B. Zhao, Z.-H. Ren, Y.-M. Liang, *Synthesis* **2007**, 1465-1470.

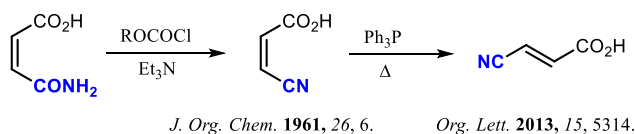
⁵⁸ Para ejemplos recientes, ver: (a) J.-H. Choia, C.-M. Park, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3553-3562. (b) Y. Liu, M. E. C. Nappi, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1310-1313.

⁵⁹ (a) El derivado (*E*)-3-tosilacrilonitrilo, el denominado BAY 117082, es un antiinflamatorio potente. S. Strickson, D. G. Campbell, C. H. Emmerich, A. Knebel, L. Plater, M. S. Ritorto, N. Shpiro, P. Cohen, *Biochem. J.* **2013**, 451,427-437. (b) para una revisión bibliográfica, ver: F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B. C. Shook, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7902-7917.

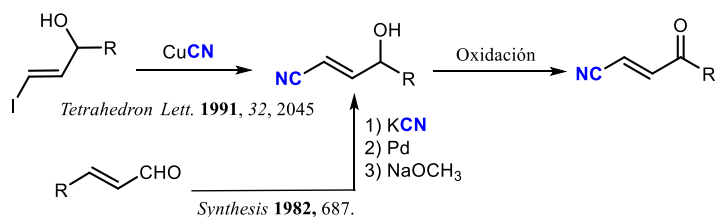
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

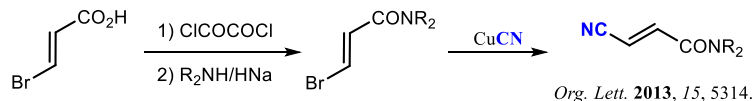
a) β-Cianoacrilatos.



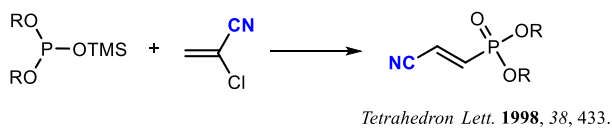
b) β-Acilaclacrilonitrilos.



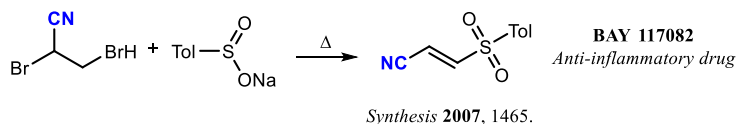
c) β-Cianoacrilamidas.



d) β-Fosfonilacrilonitrilos.



e) β-Tosilacrilonitrilos.



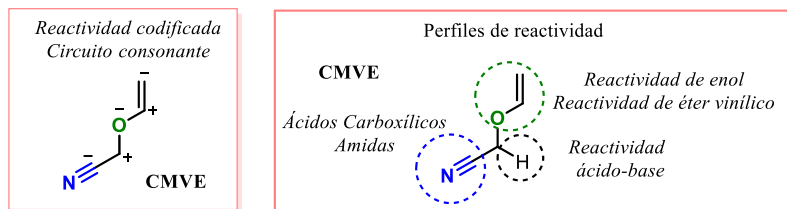
Esquema 23. Generación de acrilonitrilos con diferentes patrones de sustitución en posición β.

Cianovinilación de aldehídos: desarrollo de un protocolo multicomponente y catalítico.

La estructura de éteres portando un grupo cianometílico y una función vinílica (CMVEs; **Esquema 24**) constituyen la base de plataformas sintéticas densamente funcionalizadas,

Introducción

con uso sintético como monómeros en la construcción de copolímeros,⁶⁰ como bloques sintéticos en la construcción de 2,3-dihidrofuranos⁶¹ y 2,3-dihidropirroles,^{61b} y como plataformas para estudios mecanísticos relativos al reagrupamiento de Claisen de éteres alílicos vinílicos.⁶²



Esquema 24. La plataforma sintética: una constelación consonante de funcionalidades.

En general, estas estructuras se sintetizan en formato multietapa a partir de los correspondientes aldehídos a través de la formación de la cianohidrina O-formilada y subsiguiente metilación del grupo carbonilo (**Esquema 25a**).^{62b} En los casos en que la posición vinílica está conjugada, la cianohidrina puede ser directamente convertida al correspondiente CMVE conjugado mediante su adición de Michael catalizada por aminas sobre el correspondiente alquino.⁶¹ En ambos protocolos, la cianohidrina tiene que ser aislada y purificada antes de su utilización en el paso siguiente de reacción.

La síntesis directa de estas unidades de CMVE a partir de aldehídos constituía un objetivo no resuelto hasta el desarrollo de esta tesis doctoral. En el capítulo tres damos cuenta de nuestros esfuerzos en el desarrollo de una metodología general, catalítica, multicomponente y escalable para acceder a estas estructuras a partir de los aldehídos correspondientes. El diseño se basa en el esquema catalítico mostrado en el **Esquema 25b**. La metodología desarrollada no tiene precedentes en la bibliografía.⁶³

⁶⁰ (a) S. Sugihara, WO 2016181873, 17 November 2016. (b) K.-Y. Kim, N.-M. Kim, S.-S. Yoon, WO 2014054919, 10 April 2014. (c) H.S. Kim, Repub. KR 2017095024, 22 August 2017. (d) G.Y. Kim, S.S. Yoon, N.M. Kim, J.A. Yoon, I.H. Hwang, S.J. Kim, Repub. KR 2014147742, 30 December 2014. (e) A.J. Holder, J.A. Morrill, D.A. White, J. D. Eick, C. C. Chappelow, *J. Mol. Struct.* **2000**, 507, 63-73.

⁶¹ (a) Z. Sun, Z. Li, W.-W. Liao, *Green Chem.* **2019**, 21, 1614-1618. (b) S.-T. Du, Z. Sun, W. Liu, W.-W. Liao, *Org. Lett.* **2017**, 19, 6598-6601.

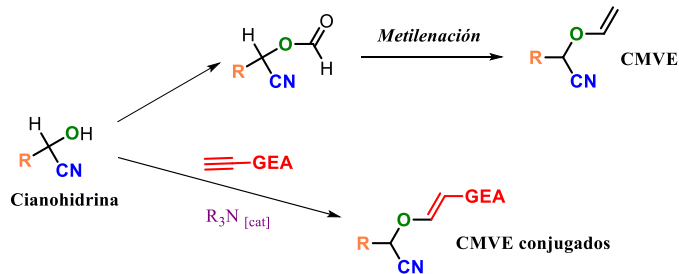
⁶² (a) V. Aviyente, K. N. Houk, *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 383-391. (b) C. J. Burrows, B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6983-6984. (c) M. J. S. Dewar, J. Caoxian, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 511-519.

⁶³ No hemos encontrado precedentes para esta transformación. Nuestras búsquedas Scifinder tanto por subestructura, estructura o tópico no mostraron resultados para esta transformación.

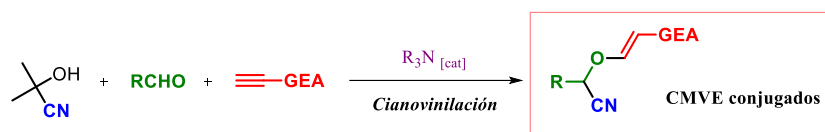
Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Introducción

a) Precedentes sintéticos.



b) Esta tesis: síntesis organocatalítica, multicomponente y escalable.



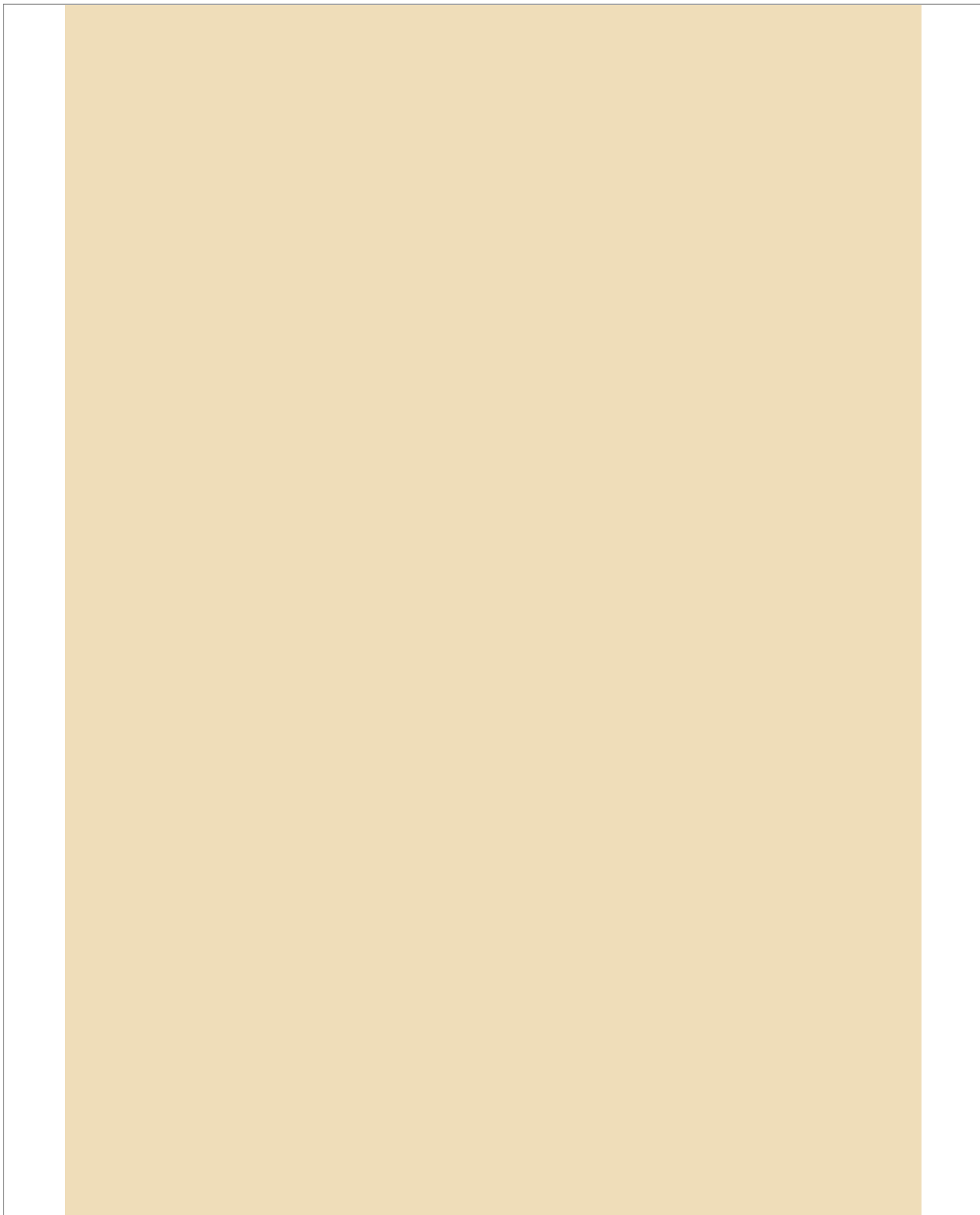
Esquema 25. Ruta sintética para la formación de CMVEs.

Objetivos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos generales:

- » Desarrollo de nuevos procesos dominó y su aplicación a la síntesis orientada a la diversidad (DOS) de moléculas pequeñas de interés químico y / o biológico.
- » Estudio reactividad/funcionalización en éteres propargílicos vinílicos (plataformas) y su instrumentalización en el desarrollo de nuevos procesos dominó en ausencia de metales.
- » Extensión del concepto catalítico “un buen nucleófilo genera una base fuerte” para la incorporación de cianuro de forma segura en diferentes estructuras moleculares.
- » Síntesis de pequeñas quimiotecas con diversidad funcional y estructural a partir de materiales de partida simples y accesibles.

2.2. Objetivos específicos:

- » Síntesis dominó de 2,4-ciclohexadienonas y de estructuras policíclicas basadas en el motivo estructural 2-oxabiciclos[2,2,2]oct-5-eno a partir de éteres propargílicos vinílicos terciarios.
- » Transformación selectiva de la unidad de salicilaldehído para la generación de estructuras híbridas producto natural-farmacóforo. Benzoanulación de productos naturales como nueva herramienta sintética para el acceso a nuevas estructuras híbridas producto natural-salicilaldehído.
- » Desarrollo y diseño de una ruta sintética regioselectiva y eficiente para el acceso a salicilaldehídos tetraarilados (TASAs). Síntesis de todas las geometrías posibles de acuerdo al criterio igual/distinto para los cuatro sustituyentes aromáticos.
- » Diseño y desarrollo de la reacción de hidrocianación de alquinos terminales conjugados según el principio catalítico de generación de reactividad “*un buen nucleófilo genera una base fuerte*”. Estudio de su extensión a la reacción de cianovinilación de aldehídos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Capítulo 1

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

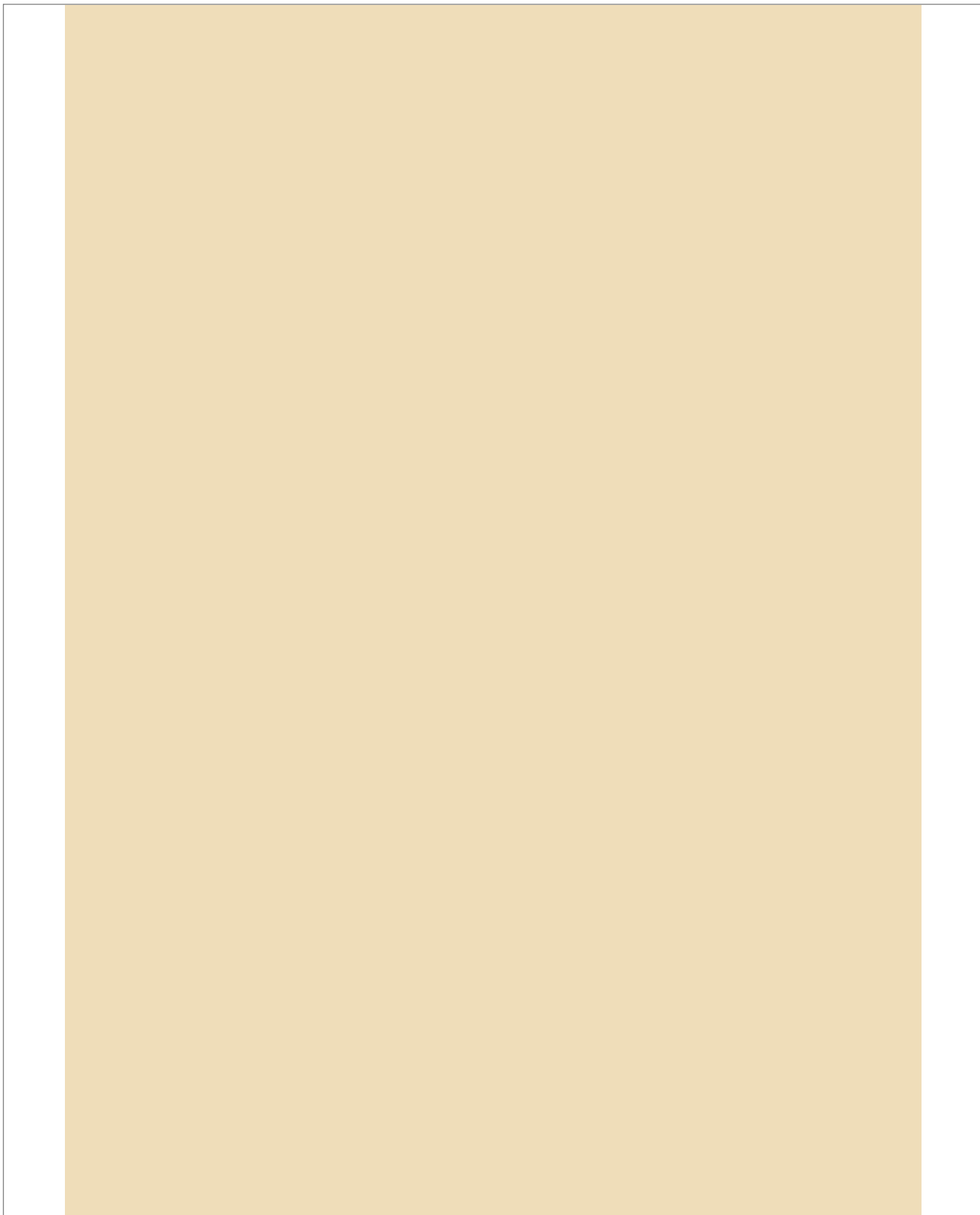
3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

David Tejedor,* Samuel Delgado-Hernández, Mariana Ingold,[†] and Fernando García-Tellado*

Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38 206 La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, Spain

Supporting Information

ABSTRACT: A microwave-assisted and base-catalyzed domino manifold to construct 2,4-cyclohexadienone derivatives has been implemented. The domino manifold uses easily accessible tertiary propargyl vinyl ethers bearing a methine group at the homopropargylic position and imidazole as the catalyst to deliver 2,4-cyclohexadienones featuring a key formyl group and a quaternized carbon atom in good yields.



The α -quaternized 2,4-cyclohexadienone moiety constitutes an important structural motif of many bioactive natural products.¹ Some examples include trigoflavidone A,^{1a} lepidotol A,^{1b} garcinacowone A,^{1c} fimbricalyx A,^{1d} trigonostemone,^{1e} and *ent*-3 β -hydroxypimara-8(14),9,15-trien-12-one^{1f} (Figure 1), which has been recently isolated and proven to be the biogenetic precursor of spruceanol, a cleistanthane diterpene with antitumor activity.² This biogenetic connection was proven by chemical means making use of the known propensity of this structural motif to host single bond migrations to generate the corresponding phenol derivatives.³ This property converts these structural motifs in versatile and well-studied templates for the synthesis of substituted phenols.^{3a} We envisioned that these scaffolds could be directly accessed in a diversity-oriented fashion through our recently described base-catalyzed rearrangement of readily available propargyl vinyl ethers **1** (PVEs) (Scheme 1A).⁴

The idea is outlined in Scheme 1B. When the starting tertiary PVE⁵ bears a methine at the homopropargylic position, upon the formation of the 1-oxatriene intermediate via a sequential [3,3]-sigmatropic/imidazole-assisted [1,3]H-shift pair of reactions, two different reaction pathways could take place. We have previously demonstrated that the methylene-biased enolization pathway affords salicylaldehydes **5** via a tandem electrocyclozation/imidazole-assisted aromatization reaction.^{4a} On the other hand, we envisioned that the methine-biased enolization route would afford the cyclohexadiene hemiketal **IV** which would deliver the 2,4-cyclohexadienone scaffold through elimination of methanol. We have also shown that the substitution grade of the terminal double bond of the enol-diene intermediate plays a pivotal role in determining the outcome of the domino manifold.^{4a} Accordingly, we hypothesized that the formation of the enol-diene **II** should be favored over the formation of enol-diene **I**, and consequently, the whole process should be biased toward the formation of the 2,4-cyclohexadienone product **6**. Because the precursor PVEs can be accessed with a wide functional/structural diversity (Figure 2), the manifold should deliver the cyclohexadiene scaffolds

hosting a high topological, structural, and functional diversity. With this idea in mind, we undertook the implementation of this domino strategy as a convenient and instrumentally simple preparative method for the diversity-oriented synthesis of these scaffolds.

We began this study exploring the reactivity of tertiary PVE **3a**, which presents a methine at the homopropargylic position to launch the methine-based enol route and a phenyl ring at the propargylic position to block the alternative methylene-biased enol pathway. According to Scheme 1B, **3a** should uniquely deliver the cyclohexadienone derivative **6a**. As expected, the microwave irradiation (300 W, 190 °C) of a solution of **3a** in xylene and in the presence of a catalytic amount of imidazole (10 mol %) generated the cyclohexadienone **6a** in 78% yield (Table 1). Once the chemical cartography of the domino process was established, we next studied the scope of this reaction by submitting PVEs **3b–h**⁶ to the same reaction conditions (Table 1).⁷ Gratifyingly, the reaction accommodated a convenient variety of functionalities on the structure of the tertiary PVEs. Thus, PVEs armed with a methine/aryl pair at the propargylic position and bearing a phenyl, *tert*-butyl, trimethylsilyl, or methoxycarbonyl substituent at the terminal alkyne position were consistently transformed into the corresponding 2,4-cyclohexadienone derivatives **6a–h** in good yields (59–87% yield). It should be pointed out that although the reaction of PVE **3g** delivered the corresponding cyclohexadienone **6g** (59% yield by NMR) accompanied by a minor amount of the rearranged product **6g-lac** (6%),⁸ **6g** decomposed during chromatographic purification and could not be conveniently isolated. With the goal of increasing the yield of isolable **6g-lac**, in a different experiment crude **6g** was directly treated with methanol (190 °C, 10 min) to generate the **6g-lac** derivative (39% isolated yield). Although the overall yield of this transformation is considerably lower than the other

Received: August 30, 2016

Published: October 6, 2016

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

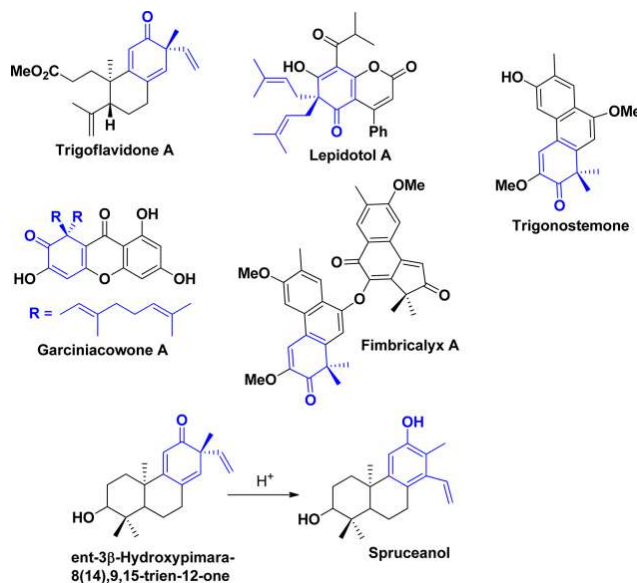


Figure 1. Selected natural products containing α -quaternized 2,4-cyclohexadienone motifs.

examples (yield range: 63–87%), it is still of preparative value for the access of this functionalized cyclohexadienone derivative which presents a functional complexity not easily accessible from other direct and metal-free methods.⁹ From the point of view of complexity generation, cyclohexadienones derivatives **6e** and **6g** incorporate in their structures a chemical handle (Me_3Si , masked ester group) for further elaboration. Hence, the reaction manifold proved to be tolerant with a varied set of substituents to deliver the corresponding 2,4-cyclohexadienones bearing a formyl group at C-2, an all-carbon-quaternized center at C-6, and two differentiated substituents at C-3 and C-5.¹⁰

The microwave irradiation of PVE **3j**, able to react through the two pathways outlined in the Scheme 1B, followed the expected chemical cartography affording the corresponding cyclohexadienone **6j** (50% yield by NMR) as the major reaction product (Scheme 2) accompanied by the corresponding salicylaldehyde **5j** (25%). All attempts to isolate **6j** were unsuccessful, as it decomposed during the column chromatography separation.

We finally turned our attention to the rearrangement of PVEs **3k–3m** derived from naturally occurring nopinone, menthone, and isomenthone, which all contain both a methine and a methylene at the homopropargylic positions. For the case of (+)-nopinane, due to the presence of a bridgehead methine, it was anticipated that only the hydrogens bounded to the methylene carbon would participate in the enolization step to avoid the formation of a hypothetical anti-Bredt intermediate (Scheme 3). Indeed, when PVE **3k** was submitted to microwave irradiation under the standard reaction conditions, the expected polysubstituted salicylaldehyde **10** was obtained as the major product (73% yield) accompanied by a minor amount of benzoate **11** (17% yield), formed through the reaction pathway launched by the hydroxyl-triene **I**.¹¹

Lastly, racemic PVEs **3l** and **3m** were synthesized from a commercially available mixture of DL-isomenthone and DL-menthone (Scheme 4) and were studied.¹² Interestingly, when both PVEs¹³ were independently submitted to microwave irradiation under the standard reaction conditions a similar result was obtained: salicylaldehyde **12** as the major product (64%–65%) and an inseparable mixture of two salicylaldehyde **13** (26%–30%; 4:1 mixture of diastereomers) as minor products. These results were expected for a domino reaction following both chemical pathways outlined in Scheme 1B. Due to the increased stability of the triene intermediate **I** (the terminal double bond in triene **I** is more substituted than in triene **II**), the main reaction pathway affords salicylaldehyde **12** via a tandem electrocyclozation/double elimination reaction. It should be pointed out that the facile elimination of the isopropyl group as propene from hemiketal intermediate **III** avoids the formation of the corresponding 2,4-cyclohexadienone derivative **6l**. This example demonstrates that the reaction manifold allows for a significant level of selectivity toward the methine-biased pathway when both possibilities are present.

In summary, we have implemented a microwave-assisted and base-catalyzed domino platform to construct 2,4-cyclohexadienone structural motifs from easily accessible tertiary propargyl vinyl ethers containing a methine group at the homopropargylic position. These 2,4-cyclohexadienones contain a key formyl group at C-2, an aryl substituent at C-3, different substituents at C-5, and a quaternized carbon at C-6.¹⁰ On the other hand, PVEs derived from nopinone, menthone, or isomenthone deliver polysubstituted salicylaldehydes via a methylene-biased pathway or a methine-biased pathway followed by a more favored elimination of propene.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra of CDCl_3 solutions were recorded either at 400 and 100 MHz or at 500 and 125

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

The Journal of Organic Chemistry

Note

Scheme 1. Methine-Biased versus Methylene-Biased Enolization in the Microwave Assisted-Rearrangement of Tertiary Propargyl Vinyl Ethers

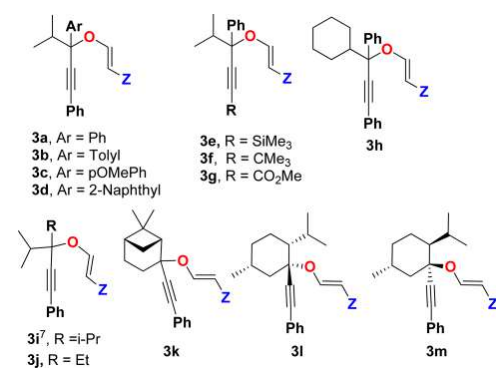
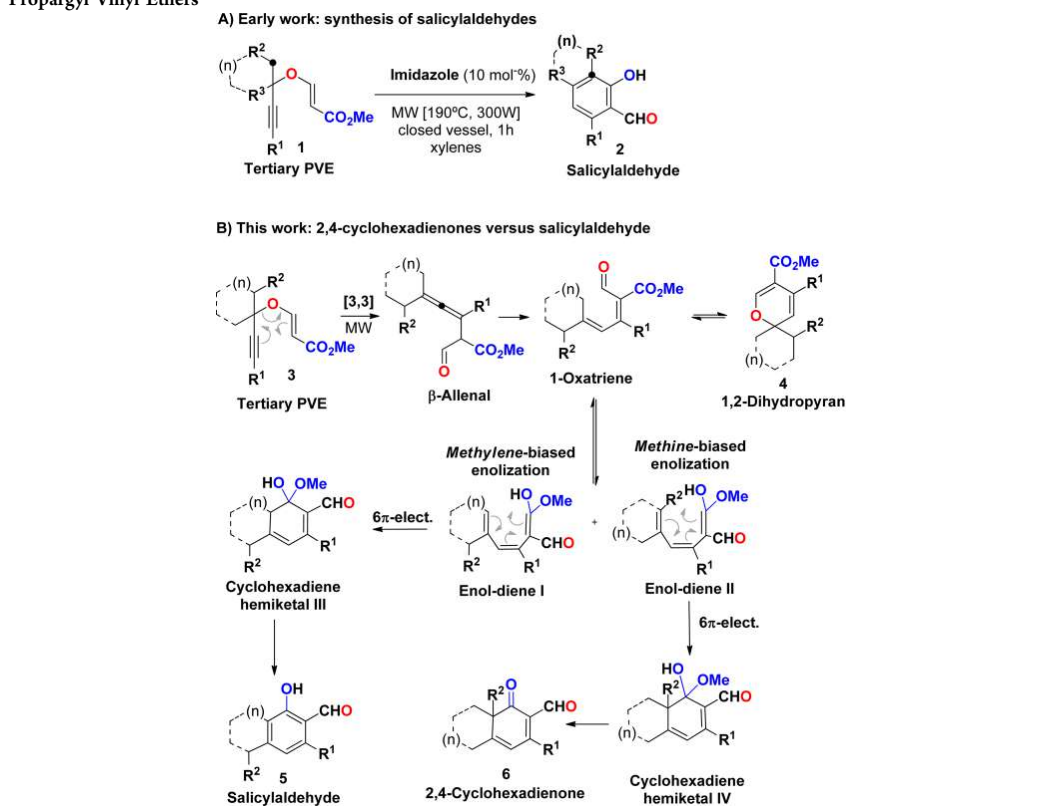
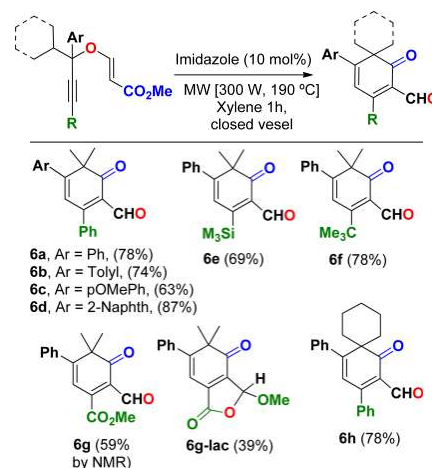


Figure 2. Structure of PVEs used in this study. Z = CO₂Me.

MHz, respectively. Microwave reactions were conducted in sealed glass vessels (capacity 10 mL) using a CEM Discover microwave reactor equipped with a surface sensor for temperature measuring of the reaction mixture. FT-IR spectra were measured in chloroform solutions using an FT-IR spectrophotometer. Mass spectra (low resolution) (EI/CI) and HRMS (EI/TOF) were obtained with a gas chromatograph/mass spectrometer. Analytical thin-layer chromatog-

Table 1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-cyclohexadienones 6 from PVEs 3



10101

DOI: 10.1021/acs.joc.6b02137
 J. Org. Chem. 2016, 81, 10099–10105

35

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

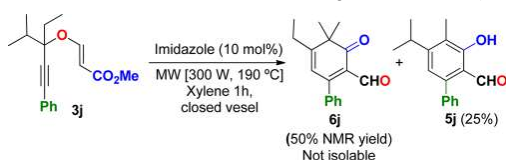
Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

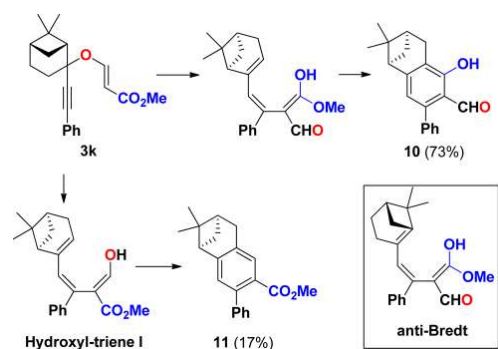
The Journal of Organic Chemistry

Note

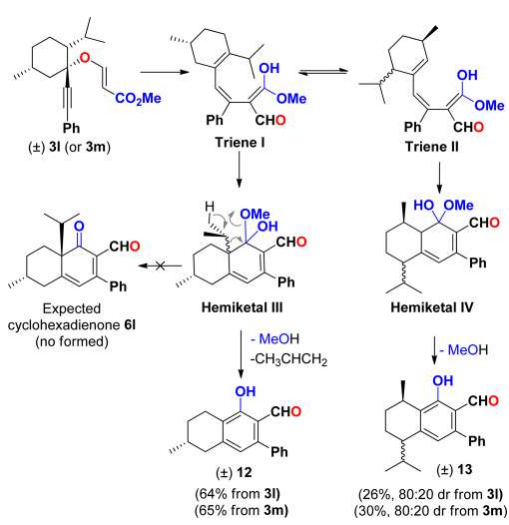
Scheme 2. Microwave-Assisted Rearrangement of PVE 3j



Scheme 3. Microwave-Assisted Rearrangement of Bicyclic PVE 3k



Scheme 4. Microwave-Assisted Rearrangement of PVEs 3l-m



raphy plates used UV-active silica on aluminum. Flash column chromatography was carried out with silica gel of particle size less than 0.020 mm, using appropriate mixtures of ethyl acetate and hexanes as eluents. All reactions were performed in oven-dried glassware. All materials were obtained from commercial suppliers and used as received unless otherwise noted. The propargyl alcohols were prepared by addition of the lithium acetylides onto the appropriate aldehydes or ketones following standard procedures. Propargyl vinyl ethers were prepared according to our previous experimental procedure (see below for a general procedure).⁶ Note: PVEs 3a, 3b, 3c, and 3h, start to

suffer the propargyl Claisen rearrangement at room temperature, what makes difficult their isolation and characterization as pure products. Nevertheless, they are isolated as pure 2H-pyrans 4 or mixtures of PVEs and 2H-pyrans, and they are subsequently used for the preparation of 2,4-cyclohexadienone products 6.

Representative Procedure for the Synthesis of Propargyl Vinyl Ethers (3). Methyl propiolate (up to 4.0 mmol) was added dropwise (time of addition 10 min; more if needed, until completion) to a solution of 3-ethyl-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-ol (2.0 mmol) and DABCO (0.20 mmol) in a 1:5 mixture of dry CH_2Cl_2 and hexane (10 mL). The reaction mixture was stirred for 5 min (TLC control). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; *n*-hexane/EtOAc, 90:10) to give 3j (90%).

Representative Procedure for the Microwave-Assisted Reaction of Propargyl Vinyl Ethers. PVE 3d (0.50 mmol) and imidazole (0.05 mmol) in dry xylene (1 mL) were placed in a microwave-special closed vial, and the solution was irradiated for 1 h in a single-mode microwave oven (300 W, 190 °C). After removing the solvent at reduced pressure the products were purified by flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) to yield 6d (87%).

(*E*-Methyl 3-(3-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yloxy)acrylate (3c). After its synthesis and purification 3c partially rearranges to 4c. The isolated material (sticky oil) is a 1:1 mixture that can be used as it is for the microwave-assisted reaction.

(*E*-Methyl 3-((4-Methyl-3-(naphthalen-1-yl)-1-phenylpent-1-yn-3-yloxy)acrylate (3d). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.74 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.8 Hz), 1.36 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.8 Hz), 2.99–3.06 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 5.50 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz), 7.36–7.41 (m, 3H), 7.44–7.53 (m, 3H), 7.59–7.61 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz), 7.85–7.89 (m, 2H), 8.09 (d, 1H, ³J(H,H) = 7.3 Hz), 8.52–8.55 (m, 1H) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 17.9, 18.8, 37.3, 50.8, 85.8, 91.0, 91.4, 99.9, 121.9, 124.4, 125.6, 125.8, 126.2, 128.4 (2C), 128.5, 129.0, 129.2, 129.6, 130.4, 132.0 (2C), 134.6, 134.9, 159.0, 167.9 ppm; MS (70 eV): *m/z* (%): 384 (*M*⁺, 92), 341 (91), 337 (100), 309 (67), 283 (91), 252 (63), 252 (46), 239 (33), 165 (36). Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 81.22; H, 6.29. Found: C, 81.28; H, 6.45. Pale yellow oil.

(*E*-Methyl 3-(4-Methyl-3-phenyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yloxy)acrylate (3e). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.25 (s, 9H), 0.72 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.8 Hz), 1.11 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.8 Hz), 2.16–2.22 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.39 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz), 7.29–7.36 (m, 3H), 7.43–7.46 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -0.24 (3C), 17.6, 17.7, 40.1, 50.9, 87.9, 96.8, 99.5, 101.3, 127.0 (2C), 128.2 (2C), 128.3, 139.9, 159.7, 168.0 ppm; MS (70 eV): *m/z* (%): 330 (*M*⁺, 0.5), 287 (30), 230 (24), 229 (96), 199 (11), 73 (100); HRMS calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$: 330.1651, found 330.1658. Colorless oil.

(*E*-Methyl 3-(2,6,6-Trimethyl-3-phenylhept-4-yn-3-yloxy)acrylate (3f). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.69 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.8 Hz), 1.10 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.6 Hz), 1.32 (s, 9H), 2.14–2.20 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 5.37 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz), 7.26–7.35 (m, 3H), 7.42–7.45 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 17.7, 17.8, 27.8, 30.8 (3C), 40.2, 50.8, 74.8, 88.0, 99.0, 100.8, 127.0 (2C), 128.08 (2C), 128.14, 140.8, 160.0, 168.2 ppm; MS (70 eV): *m/z* (%): 314 (*M*⁺, 0.2), 271 (24), 213 (100), 157 (42), 105 (39), 57 (66); HRMS calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 314.1882, found 314.1875. Colorless oil.

(*E*-Methyl 4-(3-Methoxy-3-oxoprop-1-enyloxy)-5-methyl-4-phenylhex-2-ynoate (3g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.78 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.9 Hz), 1.14 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.9 Hz), 2.24–2.32 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.43 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz), 7.31–7.42 (m, 5H), 7.41 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 17.5, 17.6, 40.5, 51.0, 53.0, 81.4, 83.2, 87.0, 101.0, 126.8 (2C), 128.6 (2C), 128.9, 138.1, 153.1, 158.6, 167.6 ppm; MS (70 eV): *m/z* (%): 316 (*M*⁺, 2.0), 273 (100), 215 (95), 187 (29), 172 (22), 155 (44); HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 316.1311, found 316.1308. Colorless oil.

(*E*-Methyl 3-(1-Cyclohexyl-1,3-diphenylprop-2-ynyloxy)acrylate (3h–4h). After its synthesis and purification 3h partially rearranges

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

The Journal of Organic Chemistry

Note

to **4h**. The isolated material (sticky oil) is a 2:1 mixture that can be used as it is for the microwave-assisted reaction. Characteristic data for **3h**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.61 (s, 3H), 5.45 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz), 7.69 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz) ppm; Characteristic data for **4h**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.48 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 7.71 (s, 1H) ppm.

(*E*)-Methyl 3-(3-Ethyl-4-methyl-1-phenylpent-1-yn-3-yloxy)acrylate (**3j**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.00–1.07 (m, 9H), 1.89 (q, 2H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 7.1$ Hz), 2.07–2.14 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.40 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz), 7.28–7.36 (m, 3H), 7.46–7.49 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 8.00, 17.3, 17.4, 30.5, 36.2, 50.8, 85.7, 86.8, 90.7, 97.9, 121.9, 128.3 (2C), 128.8, 131.8 (2C), 159.8, 168.5 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 286 (M^+ , 2.2), 243 (72), 185 (100), 157 (29), 143 (36), 141 (31), 129 (32), 128 (28), 115 (35), 91 (25); HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3$: 286.1569, found 286.1568. Colorless oil.

(*E*)-Methyl 3-(1*R*,5*S*)-6,6-Dimethyl-2-(phenylethynyl)bicyclo[3.1.1]heptan-2-yloxy Acrylate (**3k**). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.335$ ($c = 0.17$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.41 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 10.4$ Hz), 1.88–1.96 (m, 1H), 1.98–2.05 (m, 2H), 2.24–2.31 (m, 1H), 2.37–2.46 (m, 2H), 2.51–2.59 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.39 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz), 7.28–7.32 (m, 3H), 7.40–7.43 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 22.6, 24.1, 27.2, 27.9, 31.1, 38.2, 40.4, 51.0, 51.1, 83.7, 85.1, 90.6, 99.4, 122.1, 128.3 (2C), 128.6, 131.8 (2C), 158.9, 168.3 ppm. Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 77.75; H, 7.46. Found: C, 77.52; H, 7.76. Pale yellow oil.

(*E*)-Methyl 3-(1*R*,2*R*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methyl-1-(phenylethynyl)cyclohexyloxyacrylate (**3l**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85–0.90 (m, 1H), 0.94 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.3$ Hz), 0.97 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.8$ Hz), 1.00 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.8$ Hz), 1.29 (m, 1H), 1.42–1.52 (m, 2H), 1.73–1.86 (m, 3H), 2.10–2.18 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.39 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz), 7.32–7.34 (m, 3H), 7.44–7.46 (m, 2H), 8.12 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 18.4, 21.7, 23.6, 24.5, 26.8, 30.5, 34.4, 48.8, 50.9, 51.8, 83.3, 86.4, 91.5, 98.5, 122.1, 128.4 (2C), 128.9, 131.7 (2C), 159.0, 168.5 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 340 (M^+ , 3.8), 240 (25), 239 (100), 183 (30), 157 (21), 141 (22), 129 (30), 105 (23), 91 (34). Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$: C, 77.62; H, 8.29. Found: C, 77.89; H, 8.08. Colorless oil.

(*E*)-Methyl 3-(1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methyl-1-(phenylethynyl)cyclohexyloxyacrylate (**3m**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.6$ Hz), 0.90 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.9$ Hz), 0.93–1.04 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 7.0$ Hz), 1.40–1.64 (m, 5H), 1.76–1.81 (m, 1H), 2.16–2.21 (m, 1H), 2.42–2.49 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.42 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz), 7.26–7.31 (m, 3H), 7.43–7.46 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 18.1, 20.4, 21.6, 23.6, 26.8, 28.4, 34.3, 47.3, 50.77, 50.82, 82.2, 88.3, 88.5, 98.9, 121.9, 128.2 (2C), 128.6, 131.7 (2C), 158.5, 168.2 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 340 (M^+ , 2.2), 240 (20), 239 (100), 183 (30), 157 (19), 141 (21), 129 (29), 105 (18), 91 (31). Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$: C, 77.62; H, 8.29. Found: C, 77.75; H, 8.01. Colorless oil.

Methyl 2-Isopropyl-2,4-diphenyl-2H-pyran-5-carboxylate (**4a**). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 7.1$ Hz), 0.94 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.8$ Hz), 2.26–2.32 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 5.61 (s, 1H), 7.25–7.38 (m, 8H), 7.45–7.47 (m, 2H), 7.73 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 17.3, 17.4, 38.5, 50.9, 87.0, 109.4, 119.4, 125.7 (2C), 127.2 (2C), 127.3, 127.5, 127.7 (2C), 127.9 (2C), 134.6, 139.7, 143.4, 156.5, 165.6 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 334 (M^+ , 1.1), 292 (23), 291 (100), 202 (10); HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5$: 334.1569, found 334.1561. Pale yellow oil.

Methyl 2-Isopropyl-4-phenyl-2-p-tolyl-2H-pyran-5-carboxylate (**4b**). After its synthesis and purification **3b** partially rearranges to **4b**. The isolated material (sticky oil) is a 1:1 mixture that can be used as it is for the microwave-assisted reaction. Characteristic data for **4b**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 7.1$ Hz), 0.96 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.8$ Hz), 2.26–2.35 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.1$ Hz), 7.26 (d, 2H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.1$ Hz), 7.31–7.37 (m, 5H), 7.72 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$

(100 MHz, CDCl_3): δ 17.2, 17.4, 21.0, 38.4, 50.8, 87.0, 109.3, 119.3, 125.7 (2C), 127.18, 127.21 (2C), 127.7 (2C), 128.5 (2C), 134.5, 137.2, 139.8, 140.3, 156.5, 165.6 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 348 (M^+ , 5.6), 306 (82), 305 (100), 202 (21); HRMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5$: 348.1725, found 348.1722. Pale yellow oil.

3-Hydroxy-5-isopropyl-4-methylbiphenyl-2-carbaldehyde (**5j**). Yield: 31.8 mg, 25%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (d, 6H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 7.1$ Hz), 2.28 (s, 3H), 3.22–3.32 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.35–7.38 (m, 2H), 7.42–7.47 (m, 3H), 9.78 (s, 1H), 12.35 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 9.9, 22.6 (2C), 30.2, 115.6, 118.1, 123.0, 127.9, 128.3 (2C), 130.1 (2C), 138.2, 144.6, 156.4, 161.2, 196.6 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 254 (M^+ , 100), 253 (35), 239 (25), 221 (13), 211 (28), 165 (11); HRMS calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 254.1307, found 254.1312. Pale yellow oil.

5,5-Dimethyl-6-oxo-2,4-diphenylcyclohexa-1,3-diene-carbaldehyde (**6a**). Yield: 117.8 mg, 78%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (s, 6H), 6.33 (s, 1H), 7.25–7.27 (m, 2H), 7.36–7.44 (m, 8H), 9.88 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 24.5 (2C), 51.1, 123.9, 125.3, 127.8 (2C), 128.0 (2C), 128.37, 128.39 (2C), 128.5 (2C), 130.1, 136.2, 139.0, 159.8, 164.4, 190.4, 201.7 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 302 (M^+ , 28), 288 (25), 287 (100), 246 (14), 215 (14), 105 (34). Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 83.42; H, 6.00. Found: C, 83.58; H, 6.14. Orange oil.

5,5-Dimethyl-6-oxo-2-phenyl-4-p-tolylcyclohexa-1,3-diene-carbaldehyde (**6b**). Yield: 116.9 mg, 74%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 7.18 (s, 4H), 7.38–7.45 (m, 5H), 9.89 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21.1, 24.6 (2C), 51.3, 123.8, 125.2, 127.8 (2C), 128.5 (2C), 128.8 (2C), 130.1, 136.3, 136.4, 138.5, 160.0, 164.7, 190.5, 202.0 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 316 (M^+ , 66), 302 (36), 301 (100), 260 (16), 229 (11), 215 (11); HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 316.1463, found 316.1452. Orange-red oil.

4-(4-Methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-6-oxo-2-phenylcyclohexa-1,3-dienecarbaldehyde (**6c**). Yield: 104.6 mg, 63%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.44 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.88–6.92 (m, 2H), 7.22–7.26 (m, 2H), 7.38–7.47 (m, 5H), 9.88 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 24.8 (2C), 51.5, 55.3, 113.7 (2C), 123.7, 125.2, 128.5 (2C), 128.6 (2C), 129.4 (2C), 130.2, 131.7, 136.6, 160.0, 160.2, 164.6, 190.6, 200.2 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 332 (M^+ , 97), 318 (68), 317 (100), 276 (38), 261 (21), 215 (19); HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$: 332.1412, found 332.1428. Orange-red oil.

4,4-Dimethyl-5-(naphthalen-1-yl)-3-oxo-3,4-dihydro-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyde (**6d**). Yield: 153.1 mg, 87%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 7.1$ and 1.0 Hz), 7.41–7.52 (m, 8H), 7.79–7.82 (m, 1H), 7.86–7.89 (m, 2H), 9.96 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 23.3, 26.5, 52.3, 124.5, 124.6, 125.6, 125.7, 126.1, 126.5, 127.4, 128.5, 128.6 (2C), 128.7, 128.8 (2C), 130.4, 131.9, 133.7, 136.0, 136.2, 159.3, 162.6, 190.7, 202.3 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 352 (M^+ , 51), 337 (100), 296 (8.0), 265 (10), 86 (11), 84 (17). Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 85.20; H, 5.72. Found: C, 84.91; H, 6.10. Amorphous orange solid.

5,5-Dimethyl-6-oxo-4-phenyl-2-(trimethylsilyl)cyclohexa-1,3-dienecarbaldehyde (**6e**). Yield: 102.8 mg, 69%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.27 (s, 9H), 1.35 (s, 6H), 6.49 (s, 1H), 7.23–7.25 (m, 2H), 7.37–7.40 (m, 3H), 10.3 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ -0.6 (3C), 24.6 (2C), 51.0, 125.4, 128.0 (2C), 128.1 (2C), 128.3, 132.6, 139.8, 163.7, 164.9, 192.7, 204.5 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 298 (M^+ , 4.9), 284 (31), 283 (100), 255 (7.0), 165 (8.7), 73 (25); HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$: 298.1389, found 298.1381. Orange-red oil.

2-tert-Butyl-5,5-dimethyl-6-oxo-4-phenylcyclohexa-1,3-diene-carbaldehyde (**6f**). Yield: 110 mg, 78%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (s, 9H), 1.30 (s, 6H), 6.33 (s, 1H), 7.20–7.24 (m, 2H), 7.35–7.39 (m, 3H), 10.34 (s, 1H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 24.7 (2C), 30.4 (3C), 37.4, 49.2, 122.2, 128.07, 128.10 (2C), 128.3 (2C), 128.5, 139.7, 159.7, 162.9, 197.3, 205.4 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 282 (M^+ , 13), 268 (64), 267 (100), 211 (25), 171 (29), 165 (21), 128 (19), 115 (21), 91 (27), 57 (41); HRMS calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 282.1620, found 282.1615. Light yellow solid.

10103

DOI: 10.1021/acs.joc.6b02137
 J. Org. Chem. 2016, 81, 10099–10105

37

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

3-Methoxy-5,5-dimethyl-6-phenylisobenzofuran-1,4(3H,5H)-dione (6g-lac). Yield: 55.4 mg, 39%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.19–7.21 (m, 2H), 7.36–7.39 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 23.9, 25.4, 54.0, 57.7, 102.5, 113.1, 128.1 (2C), 128.2 (2C), 128.5, 138.9, 139.7, 141.1, 166.6, 168.1, 199.8 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 284 (M^+ , 100), 253 (27), 252 (72), 223 (13), 210 (14), 197 (13), 181 (18), 167 (20), 165 (21), 153 (29), 152 (29); HRMS calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 284.1049, found 284.1043. Orange oil.

1-Oxo-3,5-diphenylspiro[5.5]undeca-2,4-diene-2-carbaldehyde (6h). Yield: 133.4 mg, 78%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.99–1.07 (m, 1H), 1.50–1.59 (m, 2H), 1.64–1.81 (m, 5H), 2.13–2.18 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.20–7.25 (m, 2H), 7.36–7.46 (m, 8H), 9.76 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (2C), 25.2, 31.5 (2C), 55.4, 125.6, 126.6, 128.09 (2C), 128.10 (2C), 128.3, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 130.2, 135.4, 139.0, 158.3, 164.0, 189.6, 204.1 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 342 (M^+ , 100), 325 (15), 299 (36), 285 (33), 259 (15), 215 (15); HRMS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 342.1620, found 342.1632. Orange-red oil.

(1R,3R)-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-methanonaphthalene-6-carbaldehyde (10). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.0$ ($c = 1$, CHCl_3); Yield: 106.6 mg, 73%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.72 (s, 3H), 1.29 (d, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 9.4$ Hz), 1.40 (s, 3H), 2.35–2.40 (m, 1H), 2.63–2.68 (m, 1H), 2.77 (t, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 5.5$ Hz), 2.88 (dd, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 17.3$ and 2.3 Hz), 2.96 (dd, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 17.3$ and 2.8 Hz), 6.53 (s, 1H), 7.35–7.43 (m, 5H), 9.76 (s, 1H), 12.05 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.3, 26.1, 28.0, 31.5, 39.2, 39.8, 48.6, 116.5, 120.1, 121.5, 127.9, 128.2 (2C), 130.2 (2C), 137.9, 145.2, 157.3, 160.1, 196.7 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 292 (M^+ , 56), 249 (100), 248 (43), 221 (75), 203 (21), 202 (16); HRMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 292.1463, found 292.1460. Pale yellow oil.

(1R,3R)-Methyl 2,2-dimethyl-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,3-methanonaphthalene-6-carboxylate (11). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.8$ ($c = 1$, CHCl_3); Yield: 26 mg, 17%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.67 (s, 3H), 1.27 (d, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 9.4$ Hz), 1.39 (s, 3H), 2.30–2.33 (m, 1H), 2.63–2.69 (m, 1H), 2.78 (t, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 5.3$ Hz), 3.03 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.29–7.38 (m, 5H), 7.60 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.4, 26.1, 31.7, 32.6, 39.2, 40.4, 47.8, 51.7, 126.9, 127.9 (2C), 128.1, 128.38, 128.40 (2C), 129.3, 134.1, 139.8, 141.8, 150.8, 169.4 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 306 (M^+ , 53), 263 (100), 262 (41), 231 (69), 219 (68), 204 (68); HRMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 306.1620, found 306.1614. Pale yellow solid.

(±)-1-Hydroxy-6-methyl-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbaldehyde (12). Yield: 86.45 mg, 65%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz), 1.33–1.43 (m, 1H), 1.82–1.90 (m, 1H), 1.95–2.00 (m, 1H), 2.42 (dd, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 17.4$ and 10.2 Hz), 2.55–2.62 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 17.4$ and 4.3 Hz), 2.91–2.98 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.33–7.35 (m, 2H), 7.38–7.45 (m, 3H), 9.75 (s, 1H), 12.35 (s, 1H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 21.6, 22.1, 28.5, 30.5, 38.9, 115.4, 122.0, 124.9, 127.9, 128.3 (2C), 130.0 (2C), 137.9, 143.8, 147.1, 161.2, 196.6 ppm; MS (70 eV): m/z (%): 266 (M^+ , 100), 265 (47), 233 (17), 224 (15), 165 (18), 152 (12). Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 81.17; H, 6.81. Found: C, 81.07; H, 6.60. White solid. Melting point 123–124 °C.

(±)-1-Hydroxy-5-isopropyl-8-methyl-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-carbaldehyde (13). Yield: 46.2 mg, 30%; Mixture of isomers (4:1) tentatively assigned (syn:anti). Characteristic data for major isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz), 1.02 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz), 1.27 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz), 2.54–2.57 (m, 1H), 3.27–3.33 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 12.45 (s, 1H) ppm; Characteristic data for minor isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.73 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz), 1.07 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz), 1.29 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz), 6.82 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 12.40 (s, 1H) ppm.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.6b02137.

Copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra of all new compounds (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: fgarcia@ipna.csic.es.

*E-mail: dtejedor@ipna.csic.es.

Present Address

†On leave from the Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) and the European Regional Development Fund (CTQ2015-63894-P) and the Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) (COOPB20088). M.I. thanks the Agencia Nacional de Investigación e Innovación de Uruguay (ANII) for a scholarship. The authors thank technician Mr. Angel Cristo Guijarro Méndez for his experimental assistance.

REFERENCES

- (1) (a) Tang, G.-H.; He, H.-P.; Gu, Y.-C.; Di, Y.-T.; Wang, Y.-H.; Li, S.-F.; Li, S.-L.; Zhang, Y.; Hao, X.-J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9679–9684. (b) Rouger, C.; Derbré, S.; Charreau, B.; Pabois, A.; Cauchy, T.; Litaudon, M.; Awang, K.; Richomme, P. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2187–2197. (c) Sriyatep, T.; Siridechakorn, I.; Maneerat, W.; Pansant, A.; Ritthiwigrom, T.; Andersen, R. J.; Laphookhieo, S. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 265–271. (d) Seephonkai, P.; Pyne, S. G.; Willis, A. C.; Lie, W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2085–2088. (e) Zhu, Q.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Li, X.-Q.; Liu, J.; Gan, L.-S.; Weiss, H.-C.; Gesing, E.-R.; Ye, Y. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 40–44. (f) Maslovskaya, L. A.; Savchenko, A. I.; Gordon, V. A.; Reddell, P. W.; Pierce, C. J.; Parsons, P. G.; Williams, C. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1032–1035.
- (2) Gunasekera, S. P.; Cordell, G. A.; Farnsworth, N. R. *J. Nat. Prod.* **1979**, *42*, 658–662.
- (3) For selected reviews: (a) Whiting, D. A. Dienone-Phenol rearrangements and related reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991. (b) Miller, B. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 245–256.
- (4) (a) Tejedor, D.; Cotos, L.; Márquez-Arce, D.; Odrozola-Gimeno, M.; Torrent-Sucarrat, M.; Cossío, F. P.; García-Tellado, F. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 18280–18289. (b) Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; Cotos, L.; Ramírez, M. A.; García-Tellado, F. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 3318–3321. (c) Tejedor, D.; López-Tosco, S.; Méndez-Abt, G.; Cotos, L.; Ramírez, M. A.; García-Tellado, F. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 703–713.
- (5) We refer to tertiary PVEs as those PVEs bearing two substituents at the propargylic position.
- (6) Tertiary PVEs were synthesized from the corresponding ketones by addition of the preformed lithium alkynylidene derivative and subsequent treatment of the resulting propargyl alcohol with DABCO and methyl propiolate. Tejedor, D.; Álvarez-Méndez, S. J.; López-Soria, J. M.; Martín, V. S.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 198–205.
- (7) Attempts to synthesize PVE 3i were unsatisfactory. Although phenylacetylene reacted with the parent ketone, the corresponding tertiary alcohol did not form the PVE upon addition of methyl propiolate under the known DABCO-catalyzed reaction conditions (ref 6). The steric hindrance exerted by the two isopropyl groups avoided the formation of the desired PVE, and only the dimerization of methyl propiolate was observed.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

The Journal of Organic Chemistry

Note

(8) Some precedents for this rearrangement have been described under different reaction conditions: (a) Copper-catalyzed: Matsuda, T.; Suzuki, K.; Abe, S.; Kirikae, H.; Okada, N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9264–9270. (b) Photochemical: Jung, M.; Blum, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 962–963.

(9) For a remarkable recent example for the synthesis of 2,4-cyclohexadienones bearing a quaternized carbon atom at the α -position on the ring, see: Seoane, A.; Casanova, N.; Quiñones, N.; Mascareñas, J. L.; Gullías, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7607–7610.

(10) For convenience, we maintain the numbering corresponding to the 2,4-cyclohexadienone motif.

(11) This reaction pathway is energetically less favored than the pathway leading to the salicylaldehyde. See ref 4a for details.

(12) The stereoselective addition of alkynes to menthone is known. For a selected example, see: Spino, C.; Beaulieu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11832–11833.

(13) Menthone and isomenthone led to two separable diastereomers after the reaction with the acetylide. Each diastereoisomer was separately converted into its corresponding PVE derivative.

10105

DOI: 10.1021/acs.joc.6b02137
J. Org. Chem. **2016**, *81*, 10099–10105

39

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

Supporting Information

Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers.

David Tejedor,* Samuel Delgado-Hernández, Mariana Ingold† and Fernando

García-Tellado*

Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38 206 La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, Spain.

[f](#)

†On leave from the Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

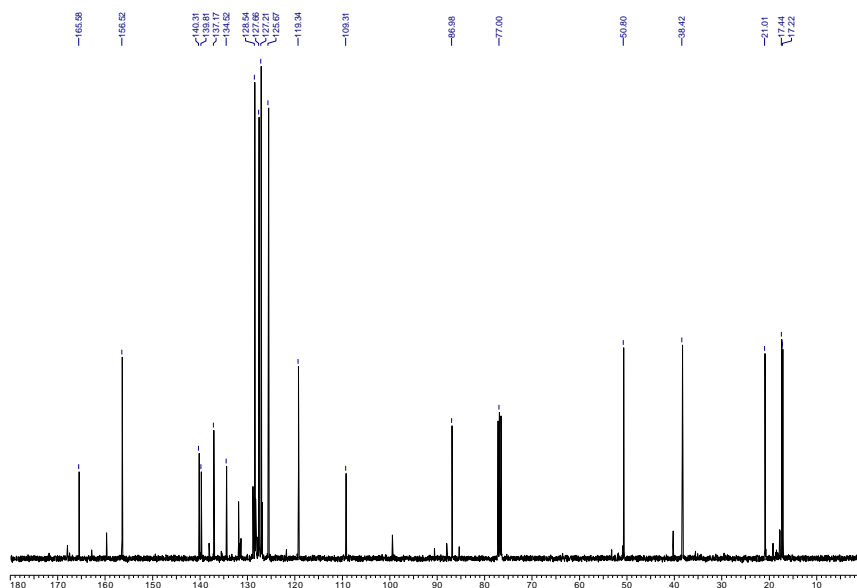
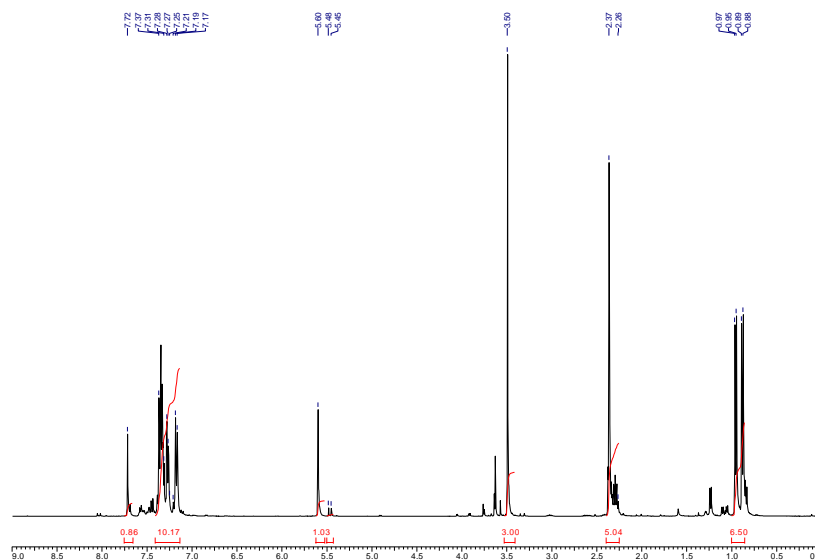
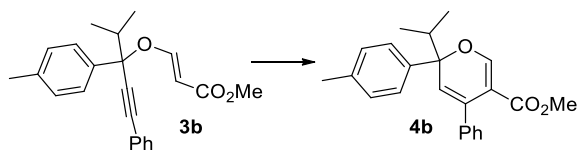
41

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers



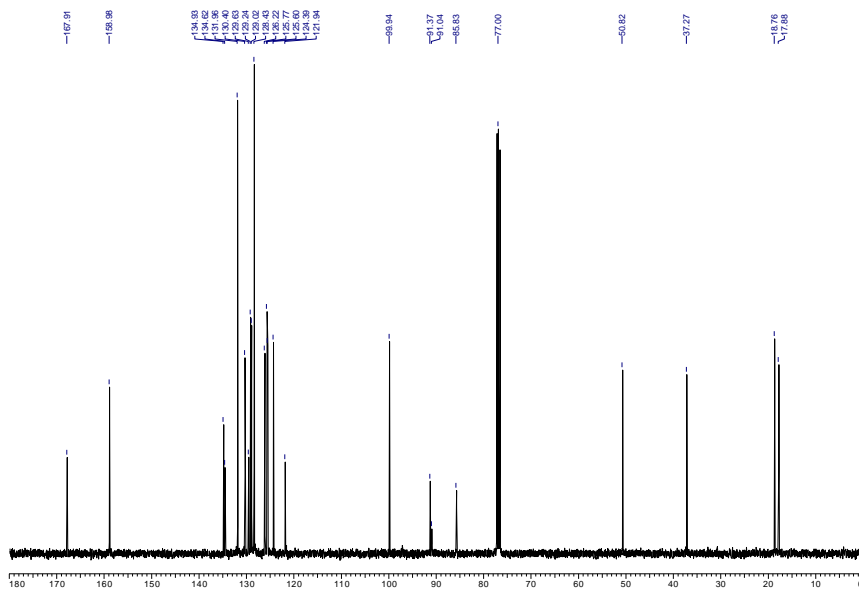
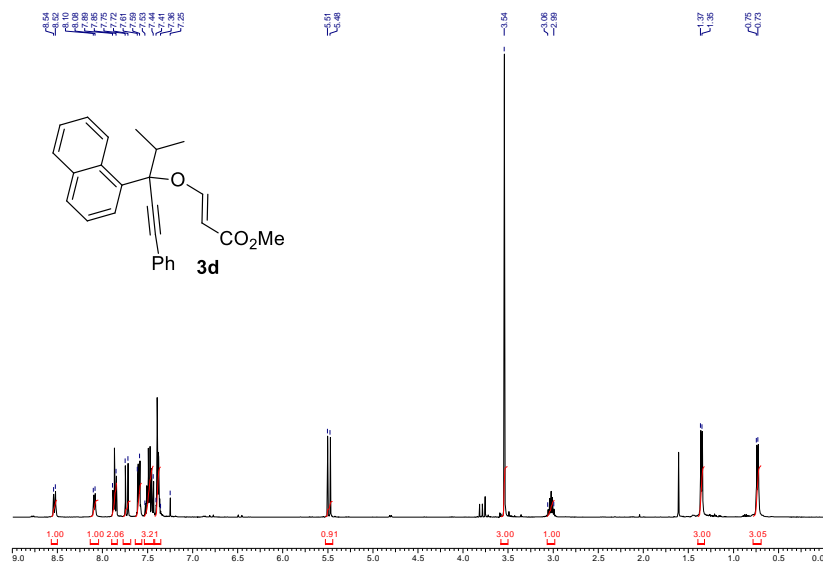
42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
FERNANDO GARCIA TELLADO	12/08/2021 21:16:11
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
DAVID TEJEDOR ARAGON	13/08/2021 08:13:23
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
Víctor Sotero Martín García	14/08/2021 12:42:55
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	30/09/2021 08:50:53
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers



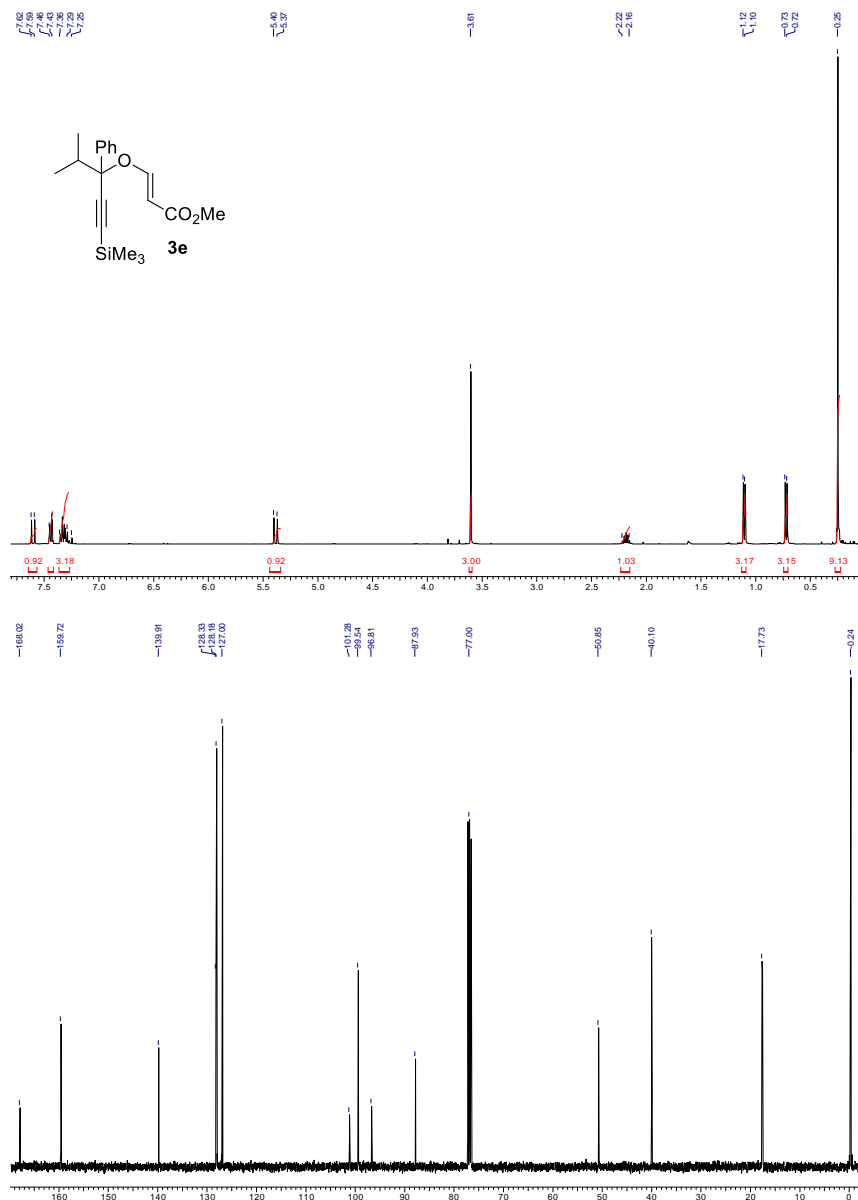
43

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

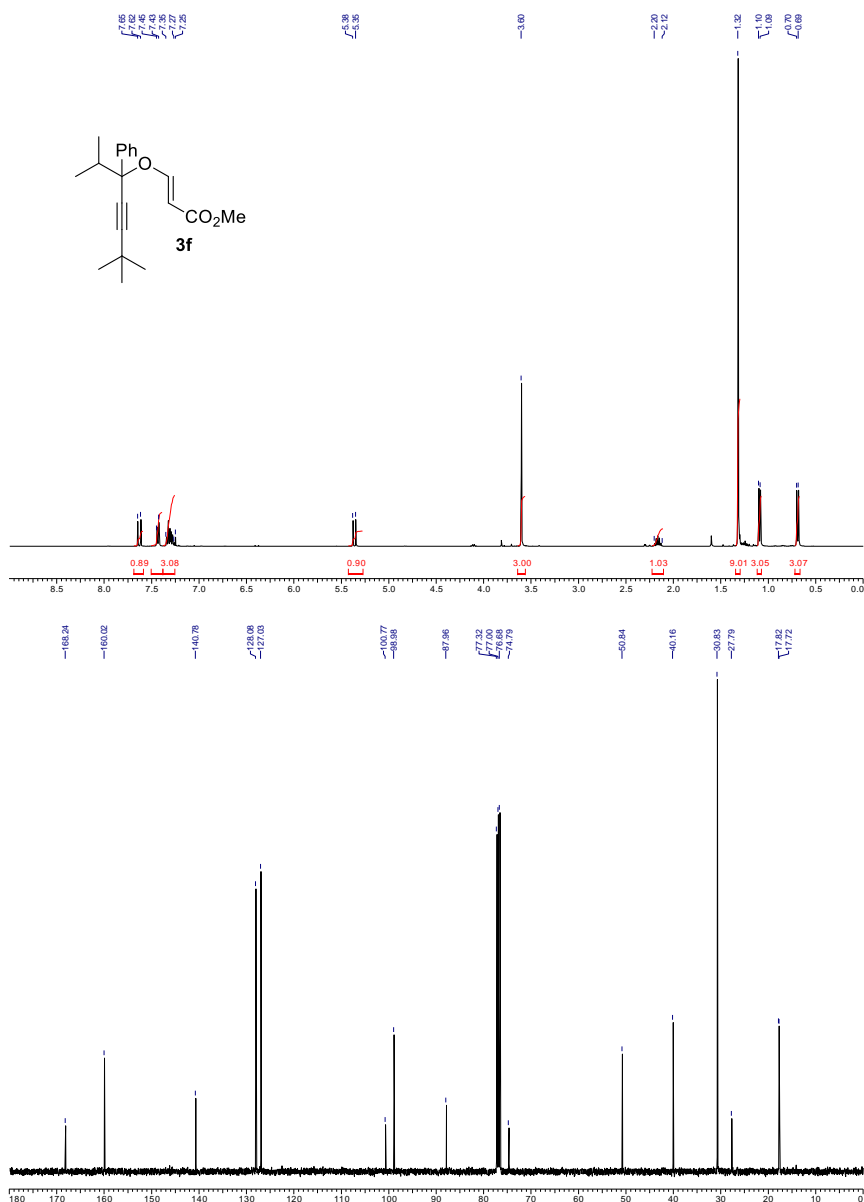


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

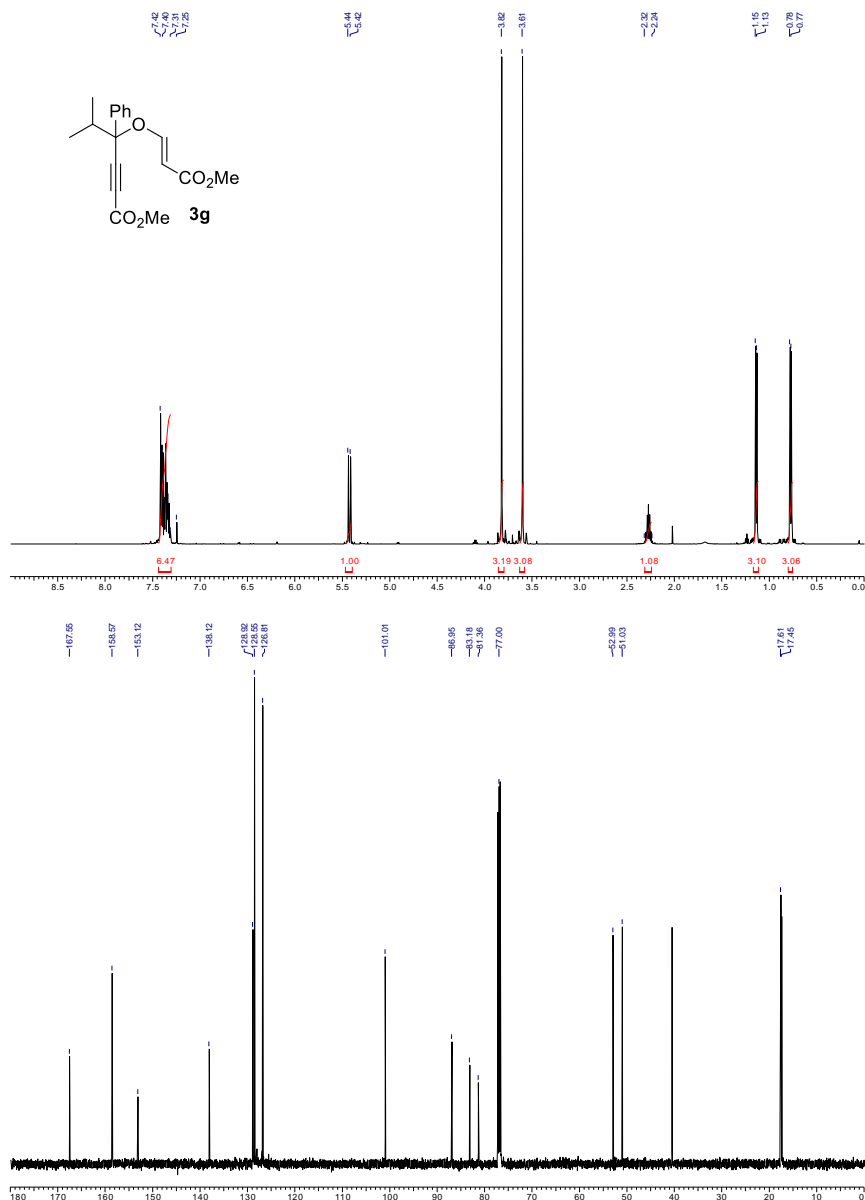


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

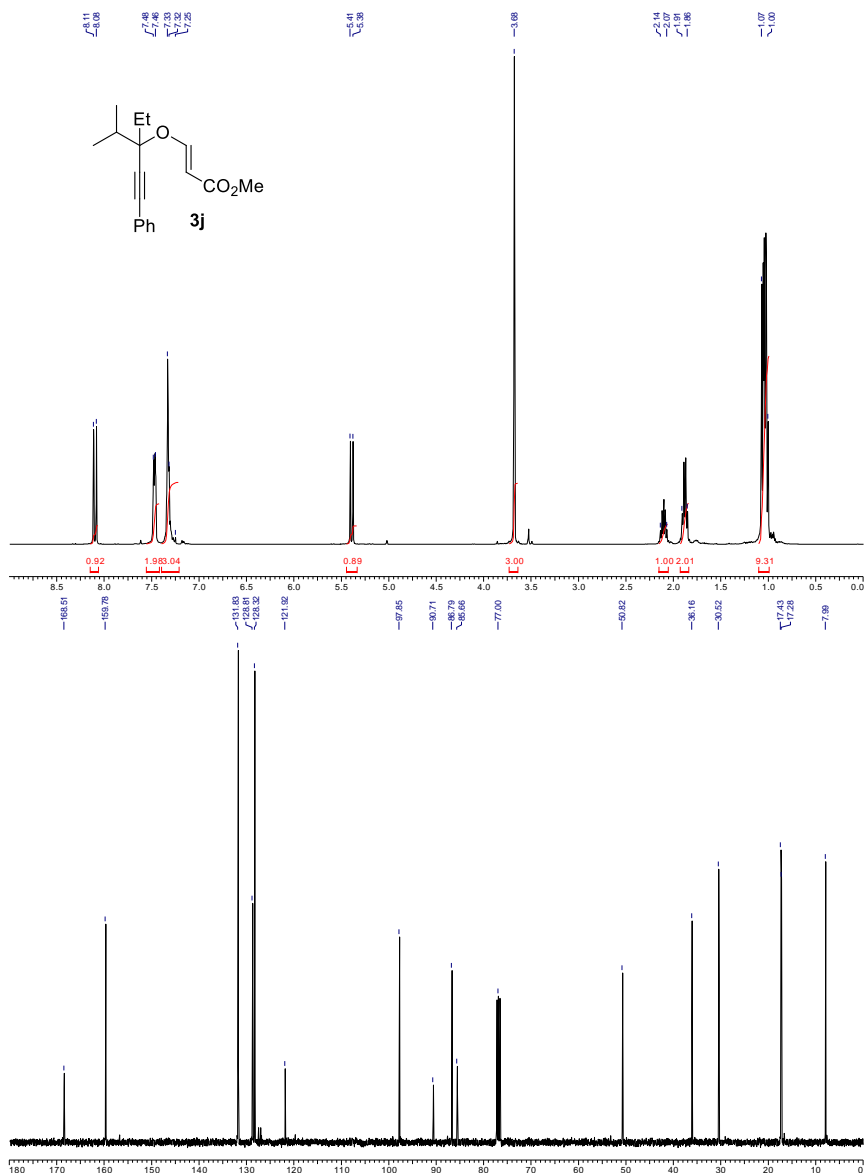


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

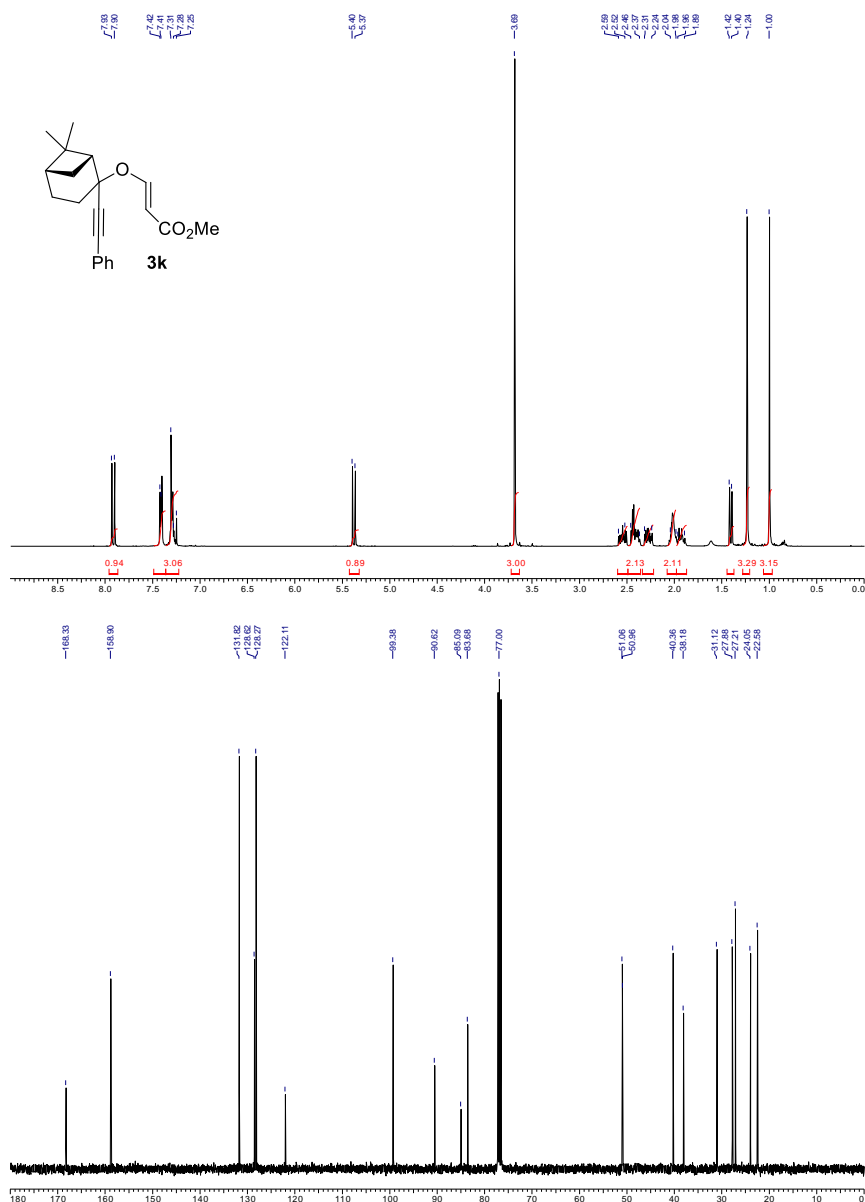


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers



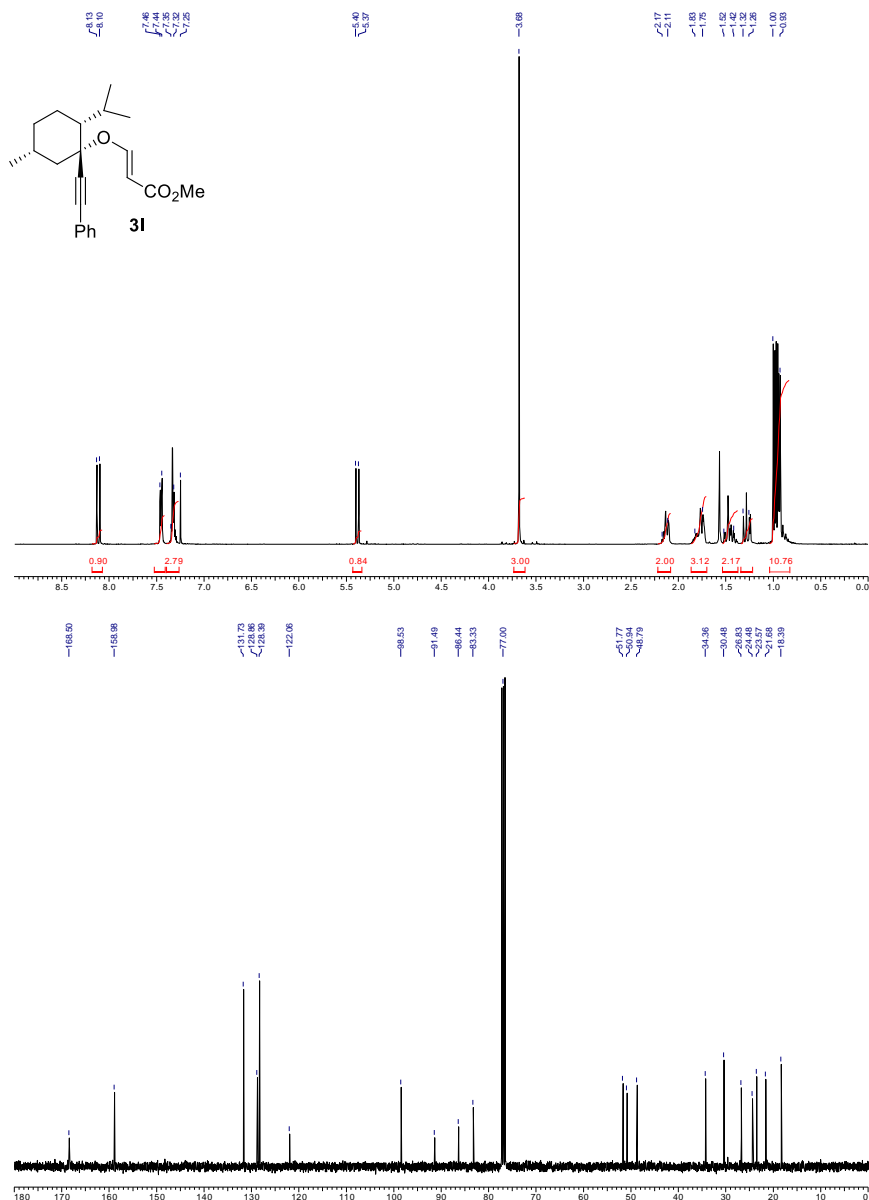
48

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: l14EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

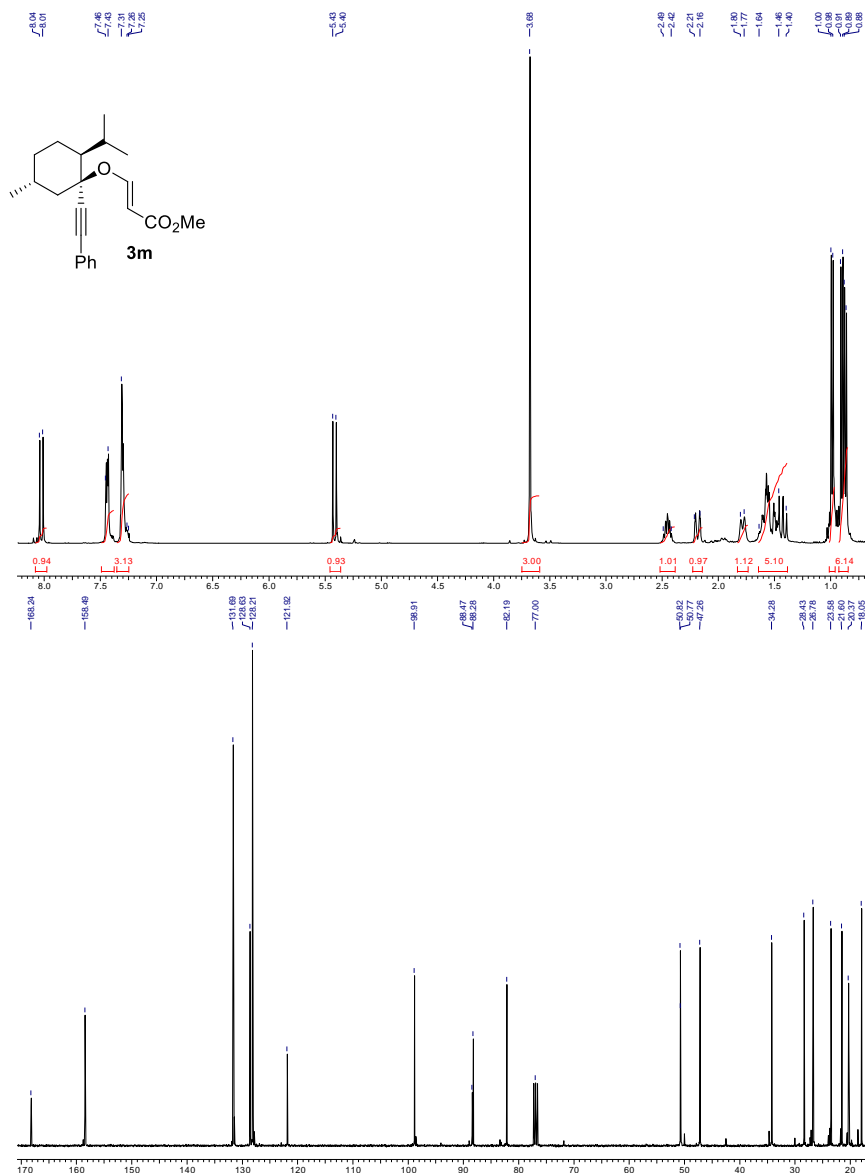


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers



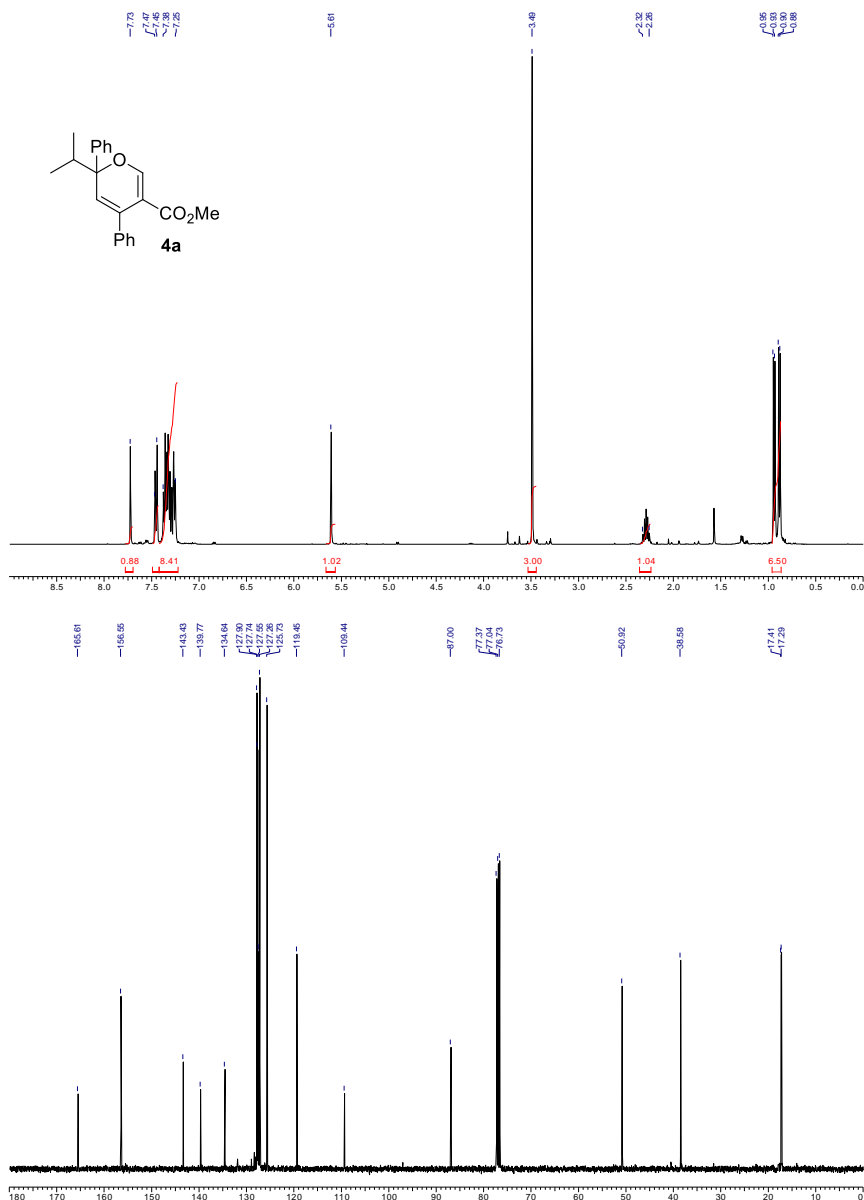
50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

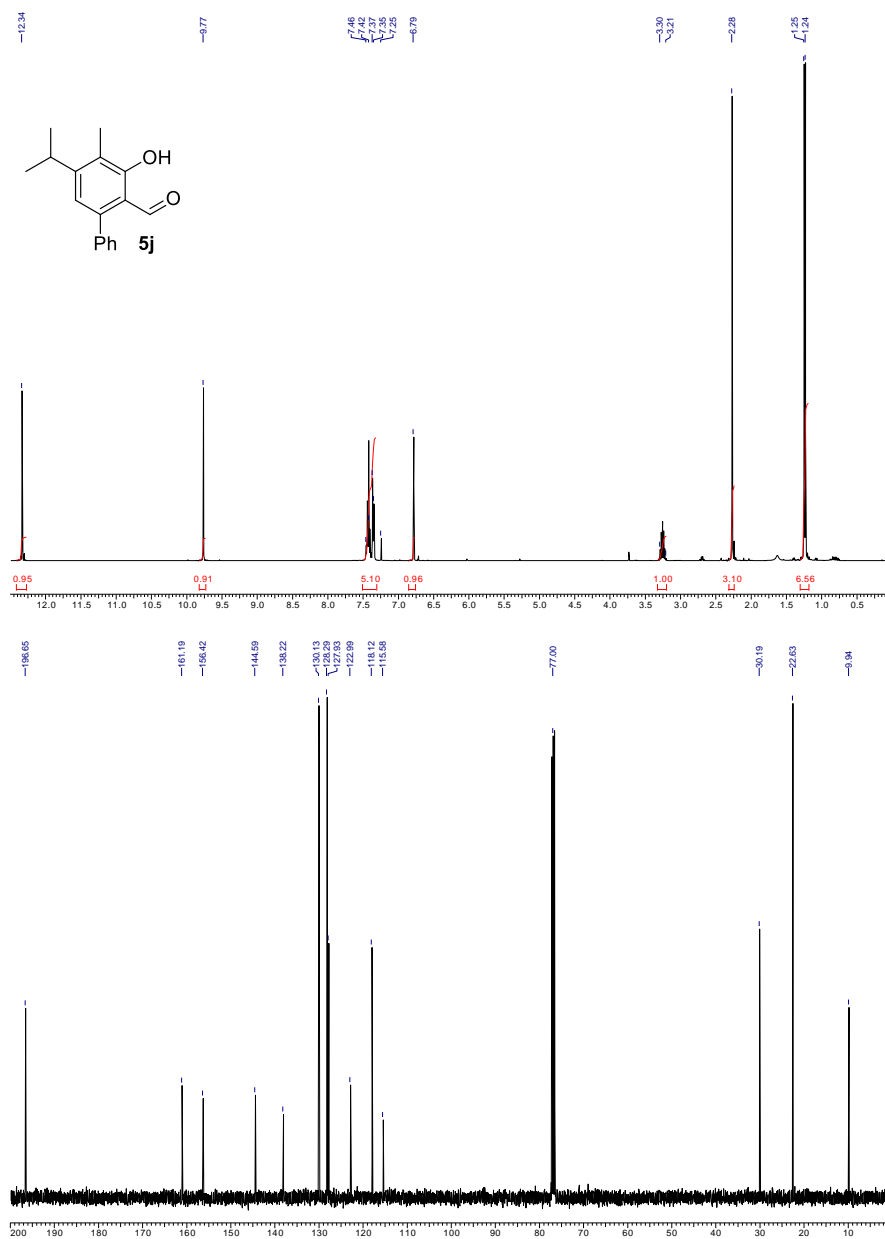


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

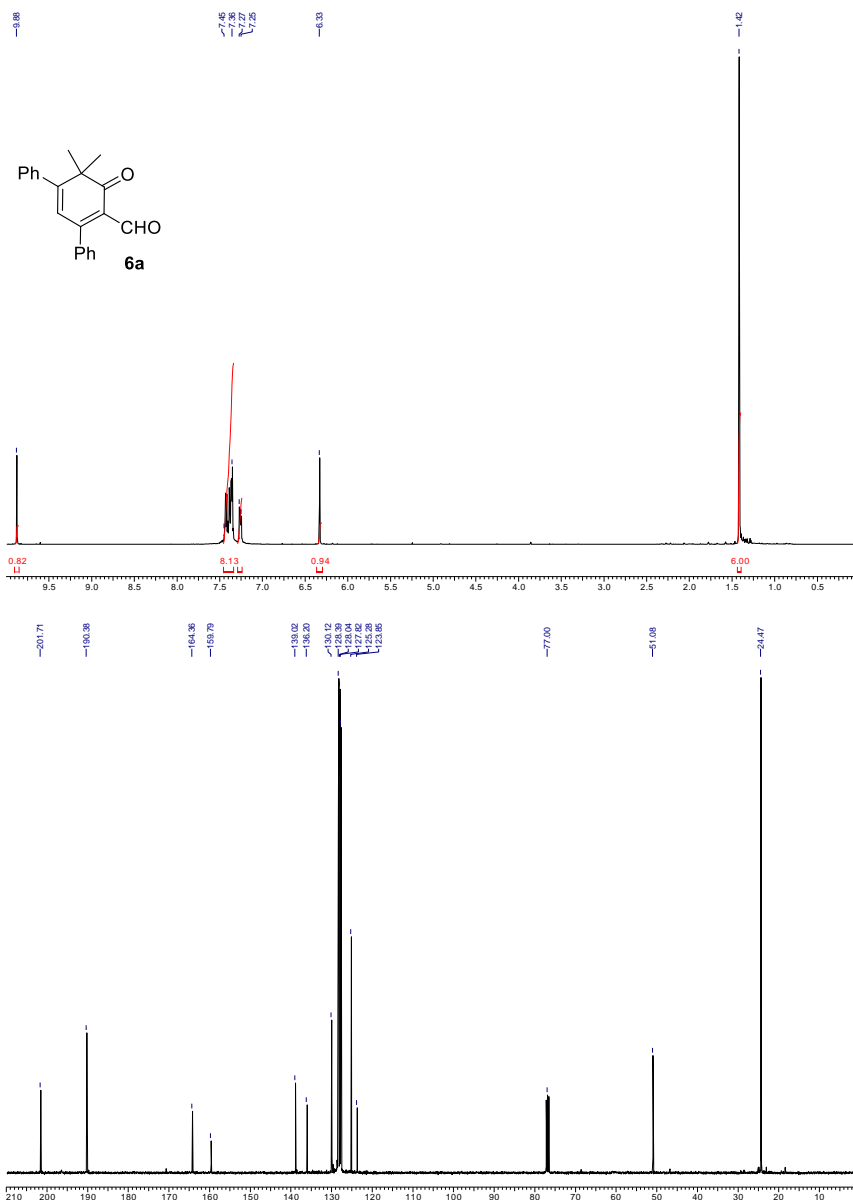


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

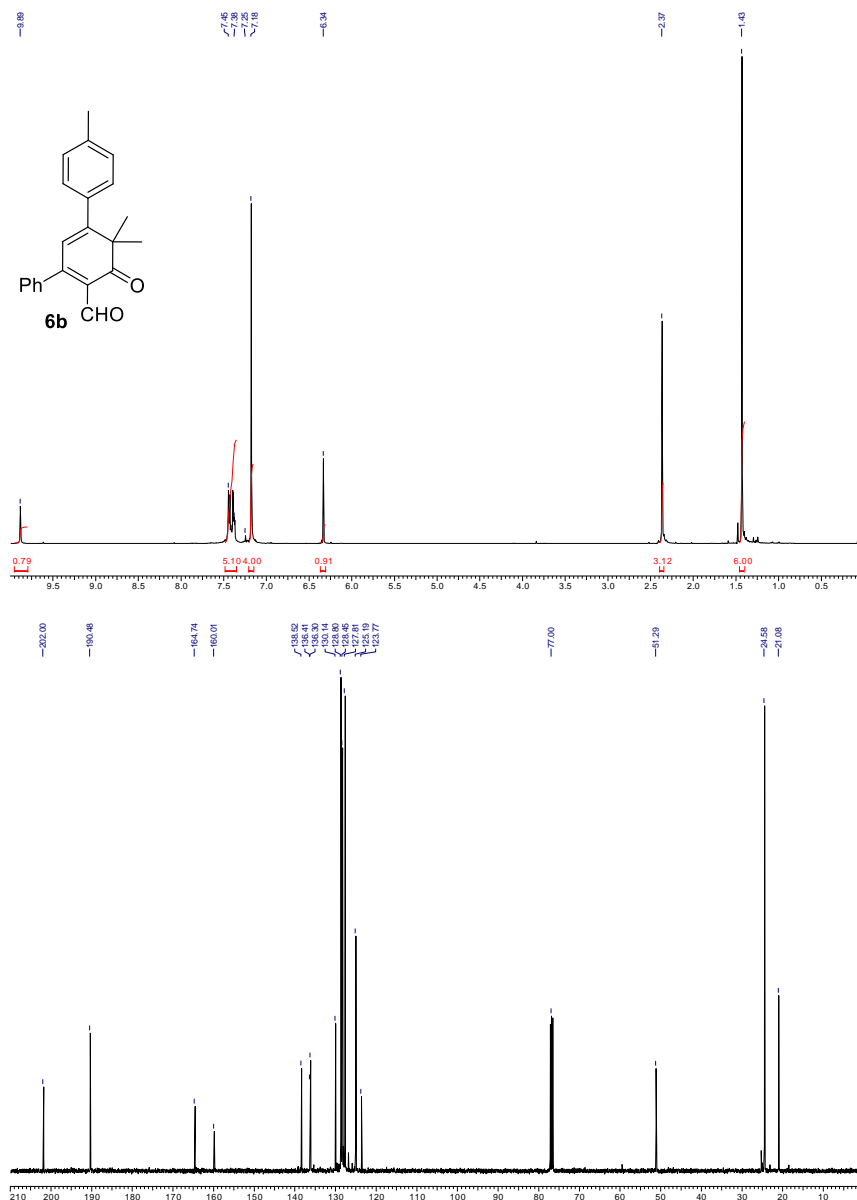


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers



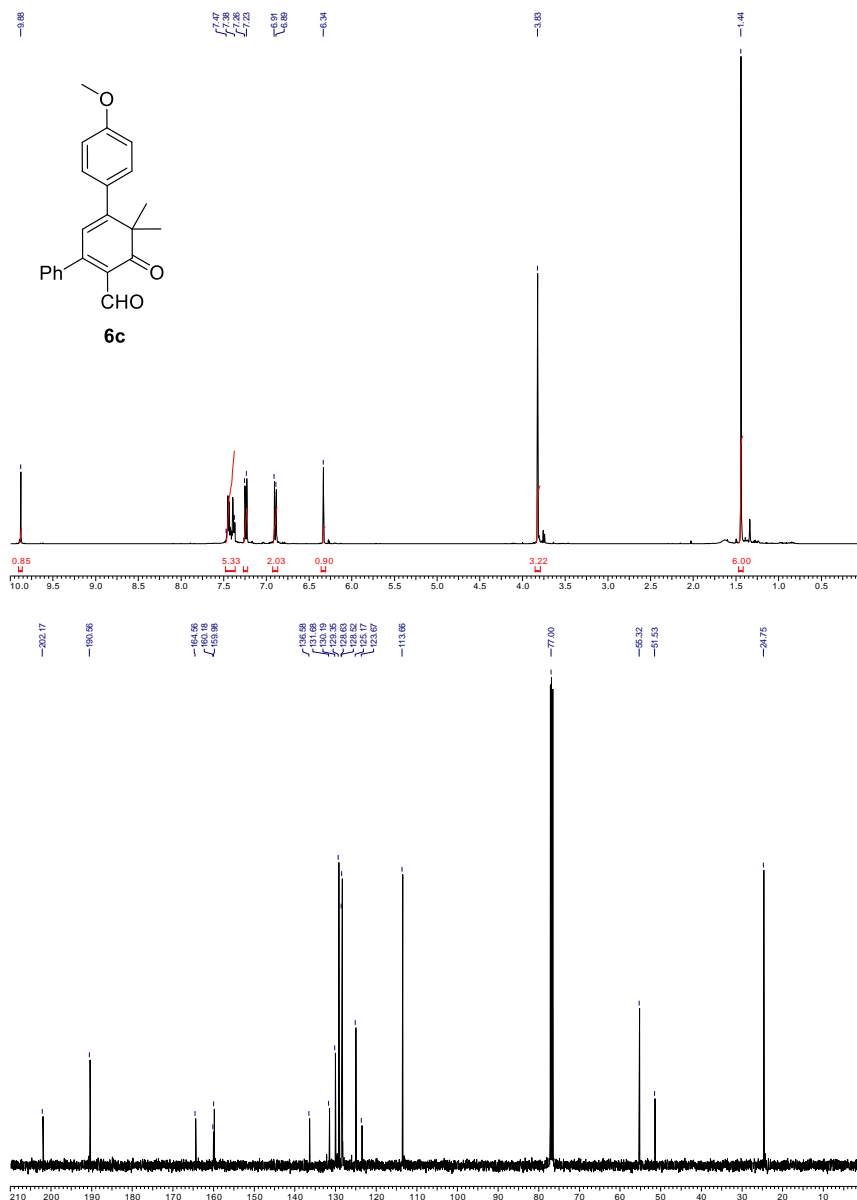
54

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: l14EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

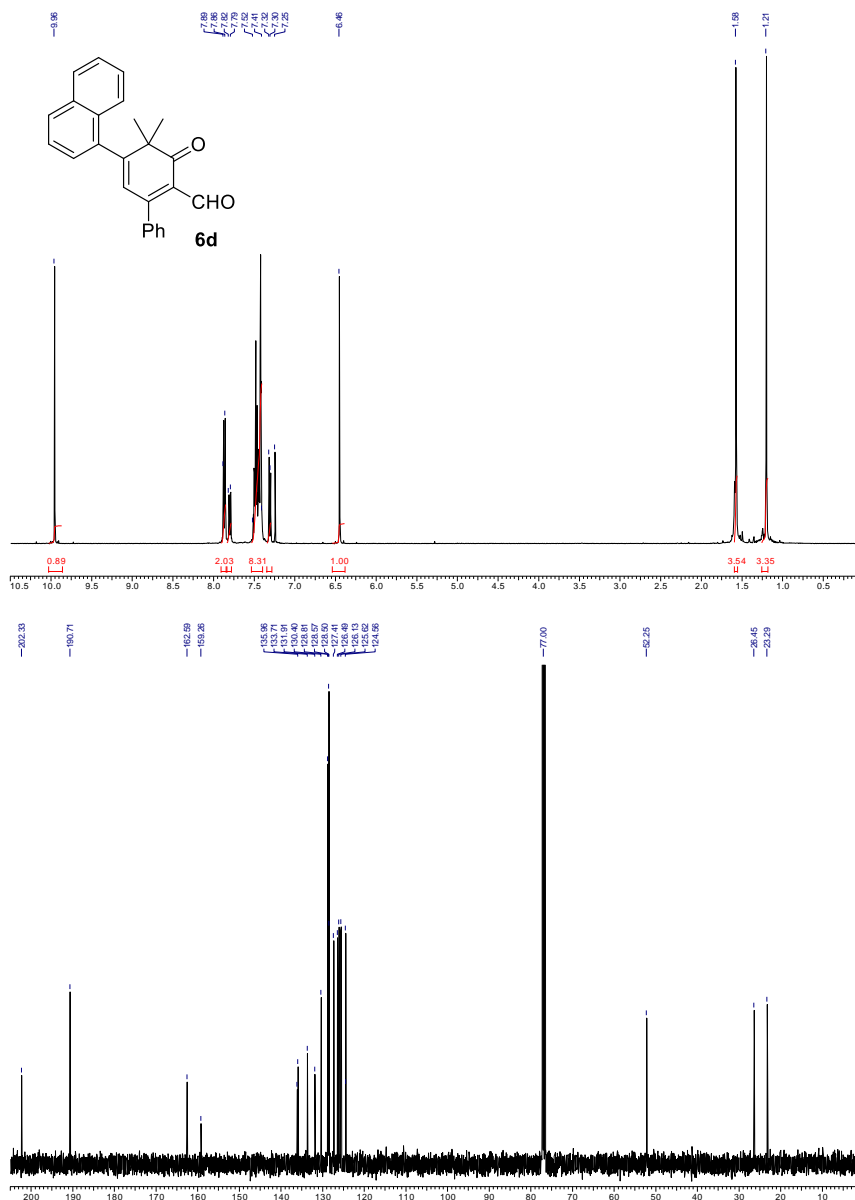


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

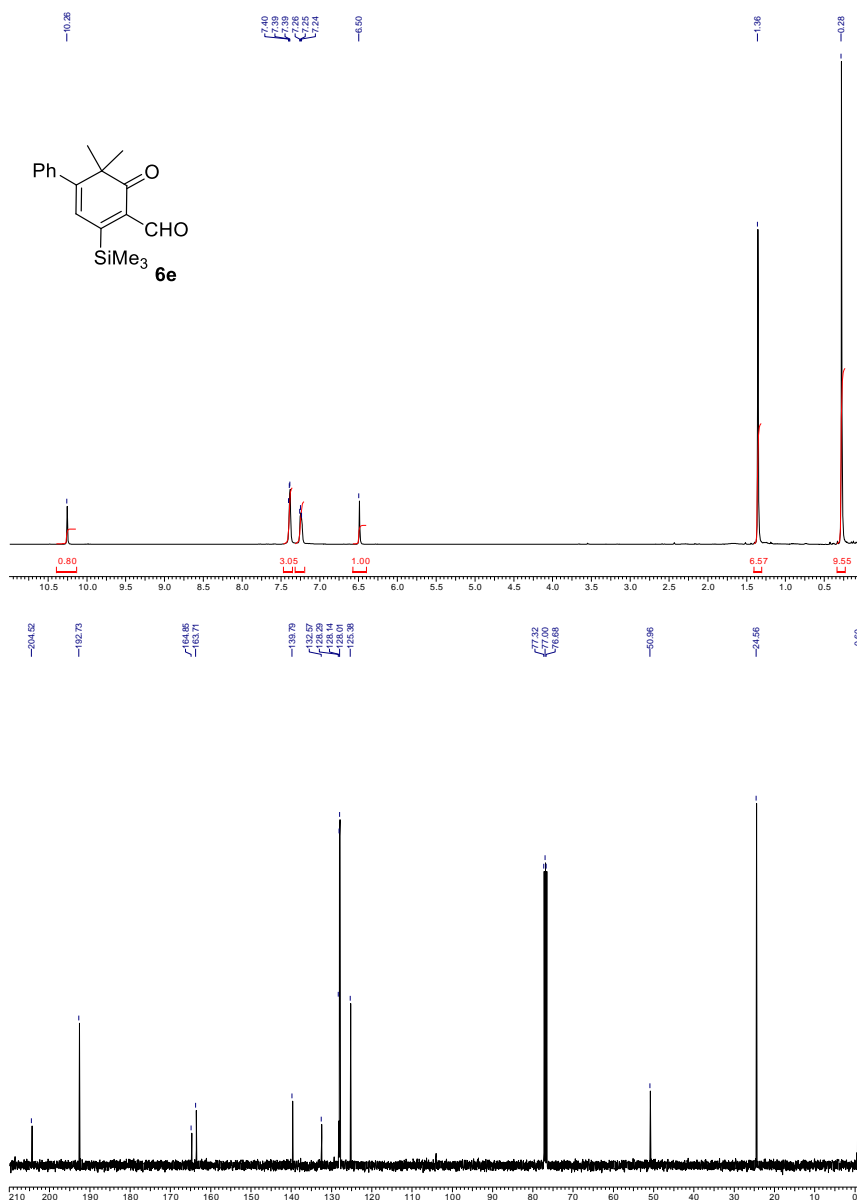
3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469		Código de verificación: 114EK+dS	
Firmado por: Samuel Delgado Hernández	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha:	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

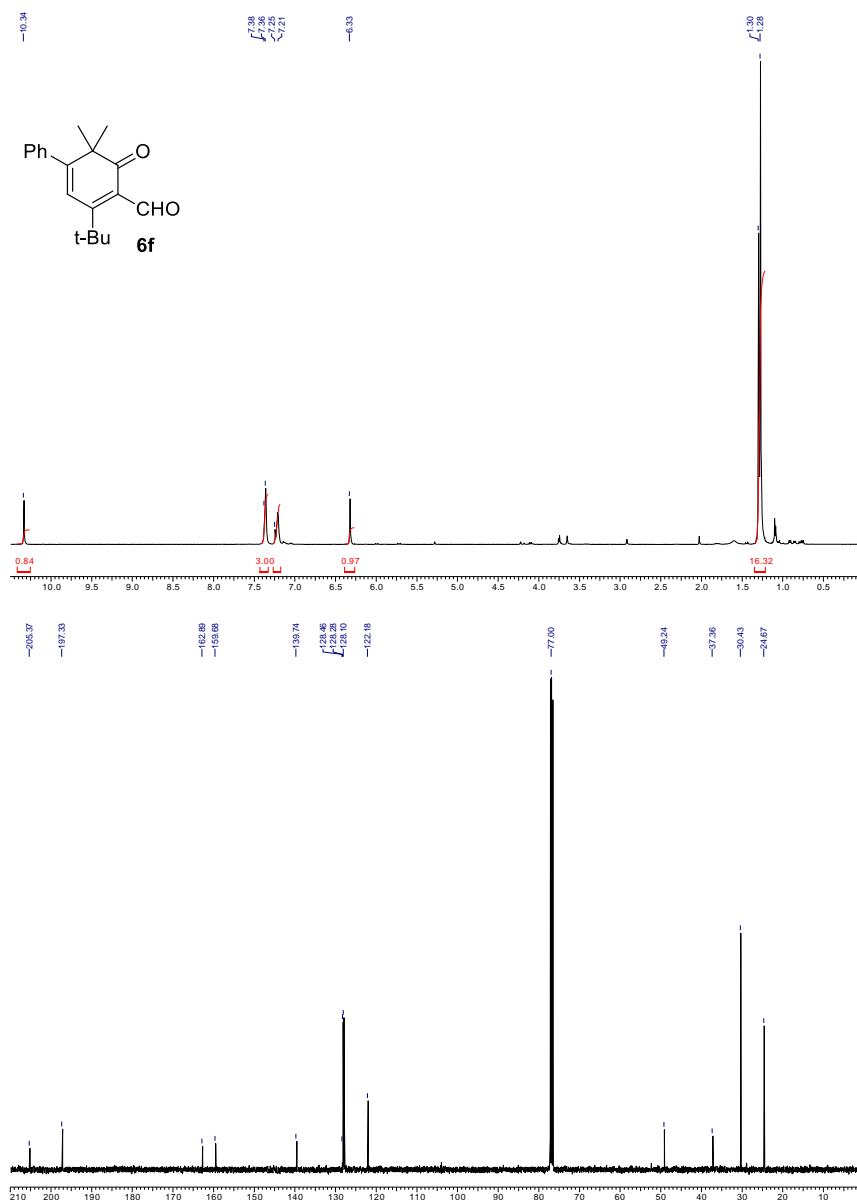


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers



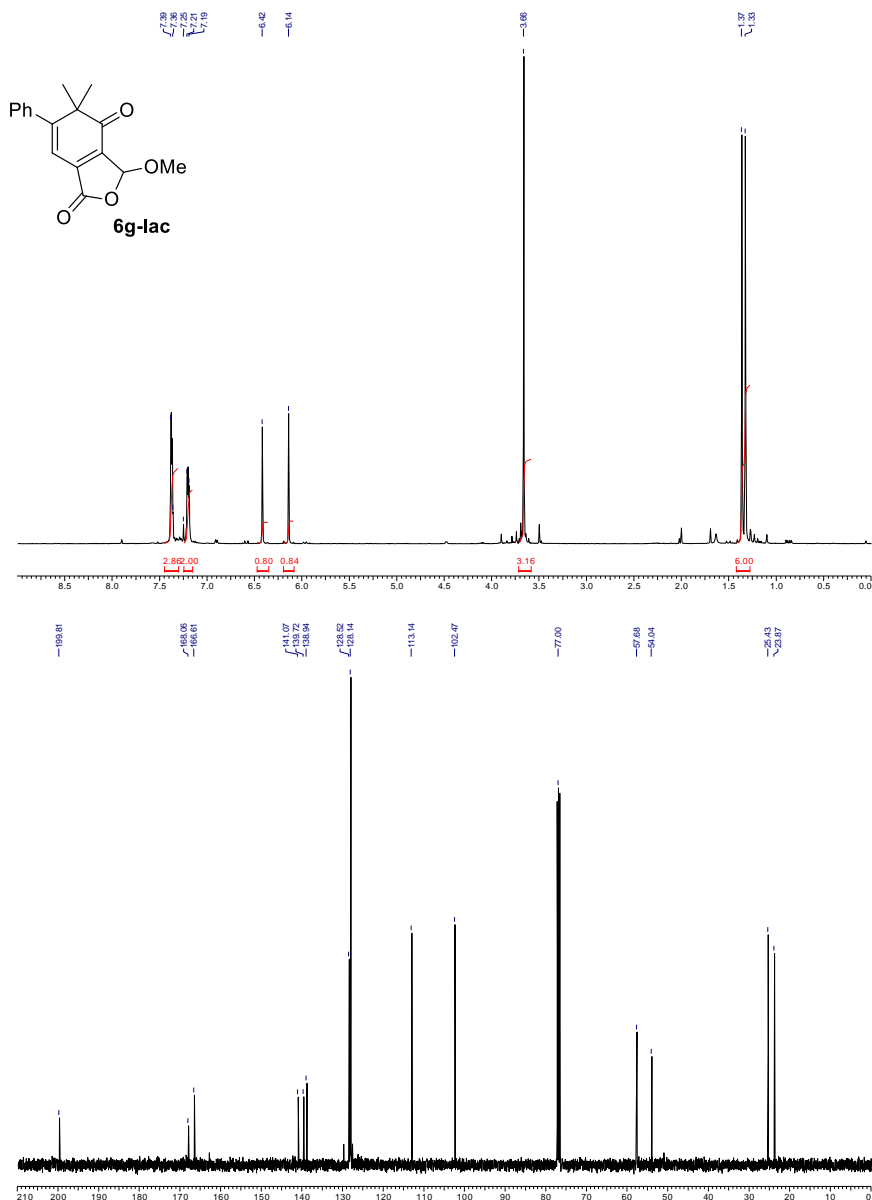
58

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

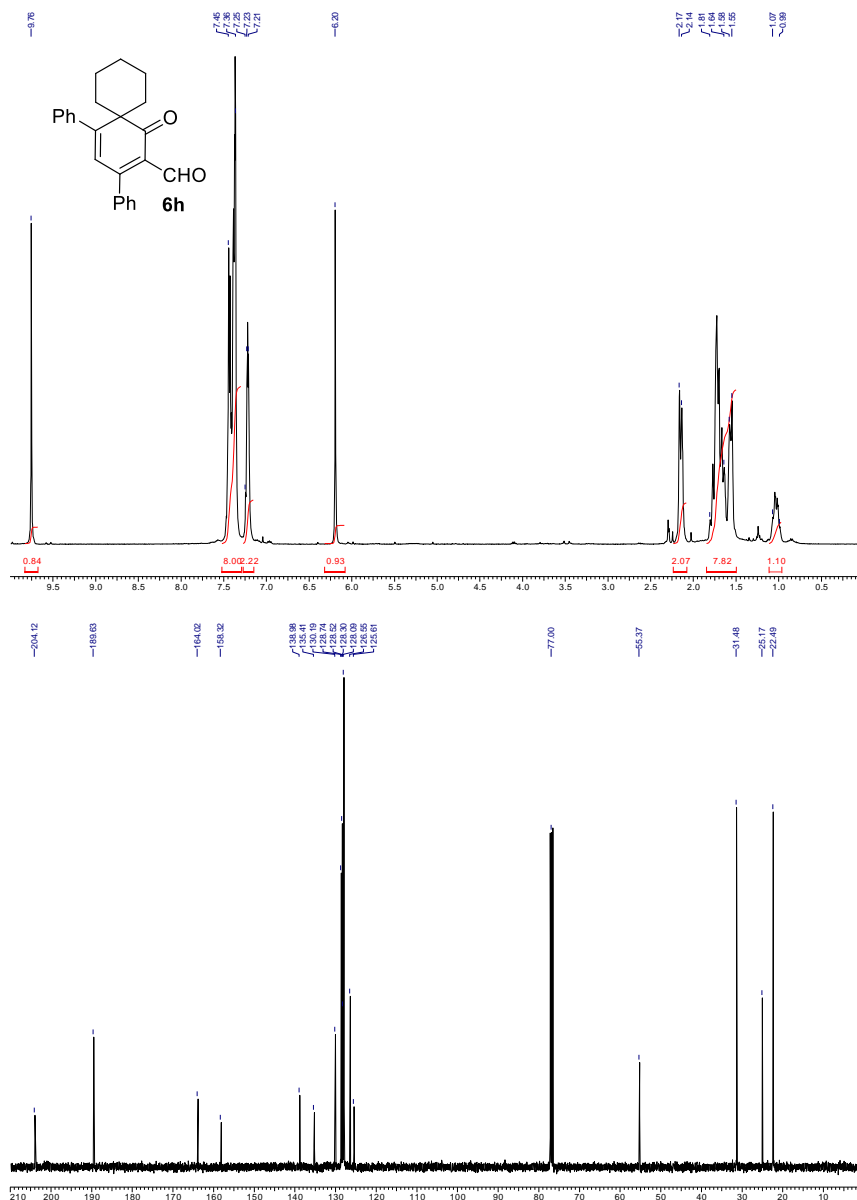


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers



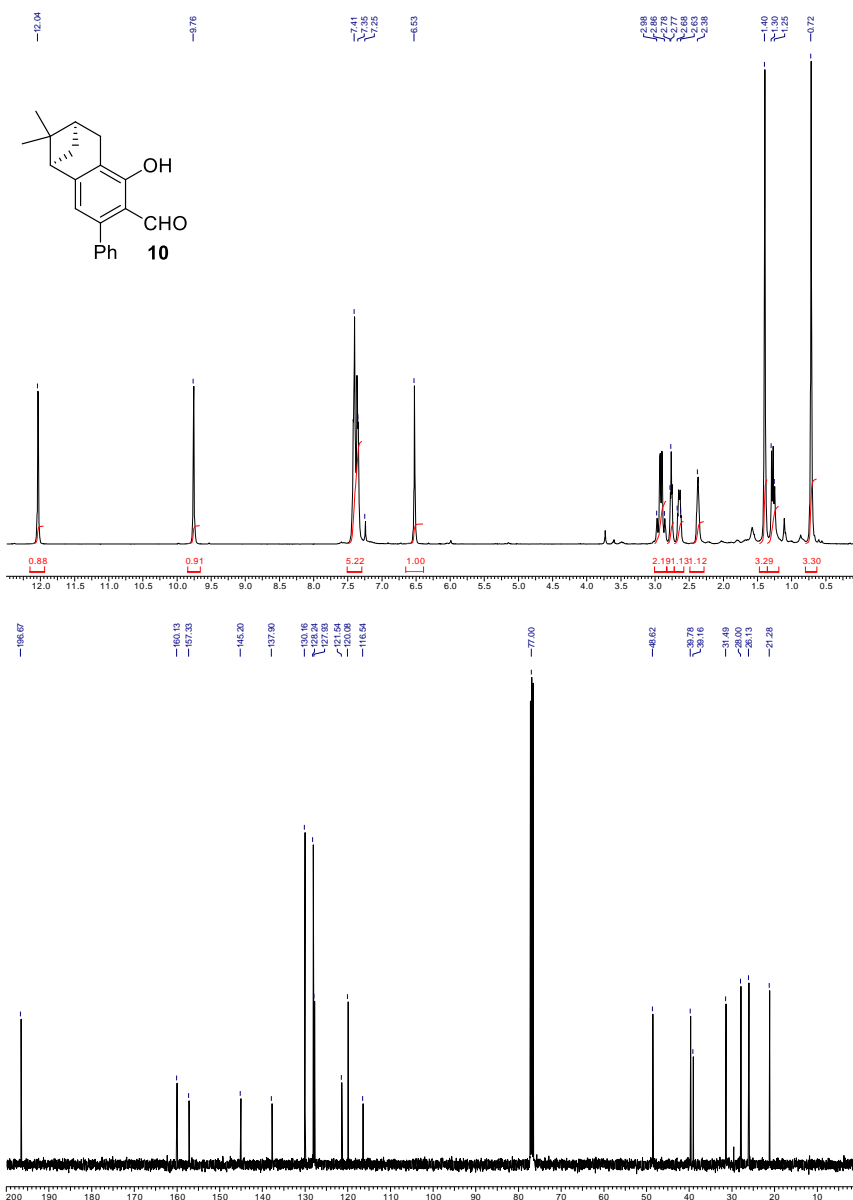
60

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

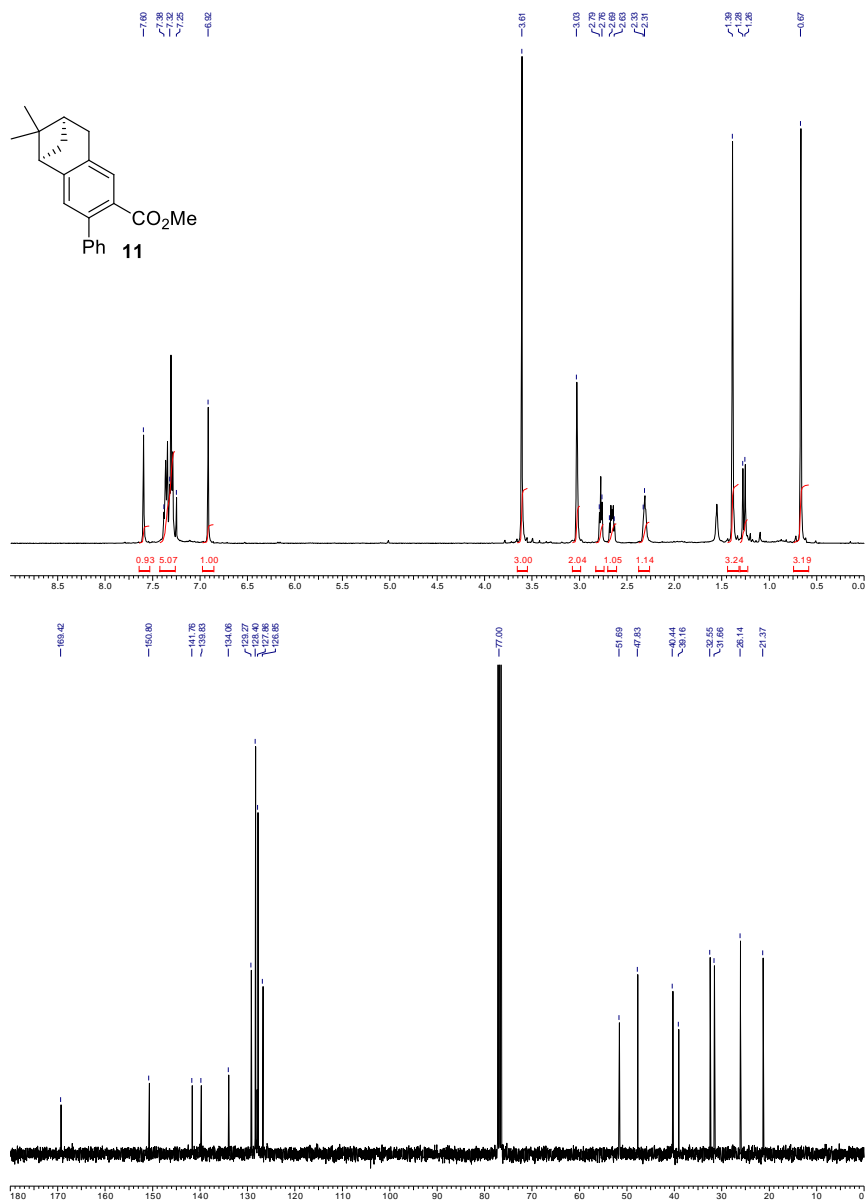


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

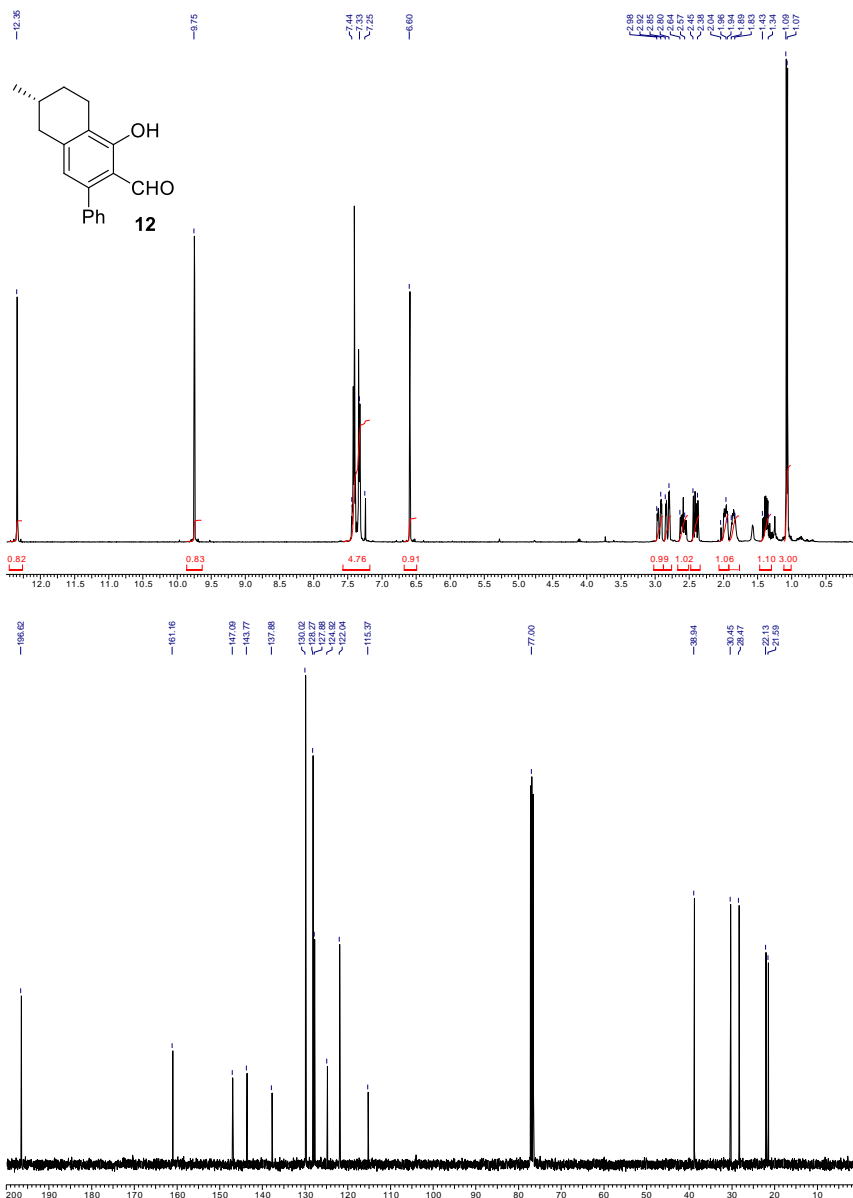


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers

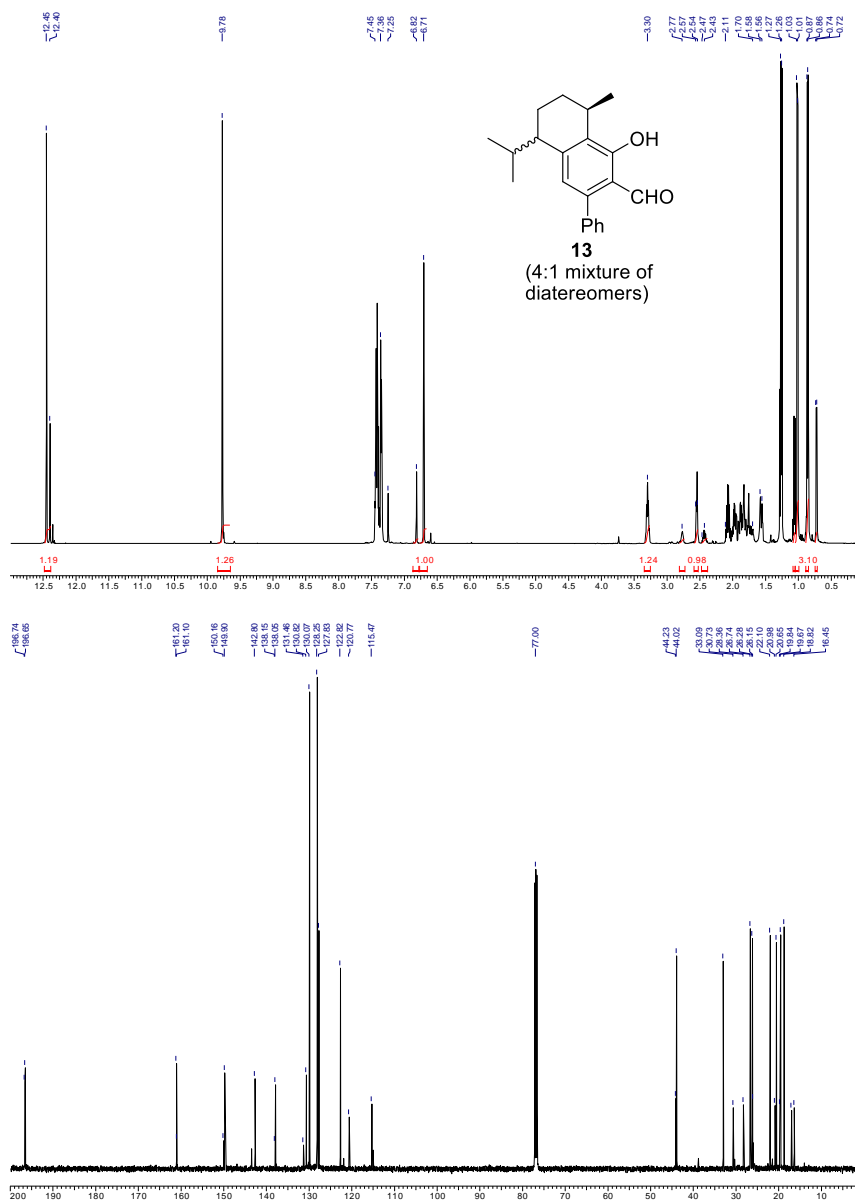


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.1. Synthesis of α -Quaternized 2,4-Cyclohexadienones from Propargyl Vinyl Ethers



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

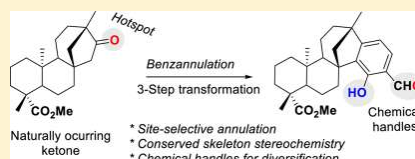
David Tejedor,^{*,†} Samuel Delgado-Hernández,[†] Rubén M. Carballo,[‡] Rosina Dapuetto,^{†,§} Gonzalo J. Mena-Rejón,[‡] and Fernando García-Tellado^{*,†,§}

[†]Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38 206 La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, Spain

[‡]Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, C. 43 No. 613 x C. 90 Col. Inalámbrica, C.P. 97069, Mérida, Yucatán, México

Supporting Information

ABSTRACT: Herein we describe a salicylaldehyde-annulation reaction as a plug and play toolkit to diversify the complexity of naturally occurring ketones. The protocol entails the transformation of the polycyclic natural ketone into its propargyl vinyl ether derivative (two synthetic steps) and its microwave-assisted imidazole-catalyzed domino rearrangement to generate the salicylaldehyde ring. This annexed unit allows further synthetic transformations: e.g., the installation of a pharmacophore module to generate natural product–pharmacophore hybrids endowed with unknown biological (pharmaceutical) annotations.



INTRODUCTION

Three-dimensionality is conceived as a main design principle in the construction of molecular libraries for drug discovery.¹ Three-dimensional structural features such as stereochemistry or bond saturation correlate with increased binding specificity (geometrical complementarity),² favorable pharmacological properties,³ lower promiscuity,⁴ and better clinical progression.⁵ On the other hand, three-dimensional shape diversity⁶ correlates with biorelevance (broader bioactivity profile).⁷ The recognition of this structure–activity relationship has propelled the development of a number of new synthetic methodologies aimed at incorporating three-dimensional diversity in synthetic libraries. Despite many significant advances, the efficient preparation of these libraries remains an important challenge in synthetic chemistry.⁸ Among the more transited methodologies, diversity-oriented synthesis (DOS),⁹ biology-oriented synthesis (BIOS),¹⁰ lead-oriented synthesis (LOS),¹¹ and function-oriented synthesis (FOS)¹² have proved to be particularly useful. A more recent approach has been introduced by Hergenrother and co-workers:¹³ the so-called complexity-to-diversity (CtD) strategy. The ethos of this strategy is to generate scaffold diversity (stereochemical, geometrical, and topological) by performing ring-distortion reactions (i.e., fusion, expansion, cleavage, and rearrangement) on complex and readily available polycyclic natural products (NPs) (Figure 1a).¹⁴ Along this line of thought, we envisioned that the fusion of an aromatic ring to a natural polycyclic framework (benzannulation reaction) could be instrumentalized as a convenient chemical maneuver for this strategy (Figure 1b). The resulting NP-based scaffolds would benefit from all three-dimensional properties of the parent NPs (high fraction of sp³-carbon atoms, saturated rings, stereogenic

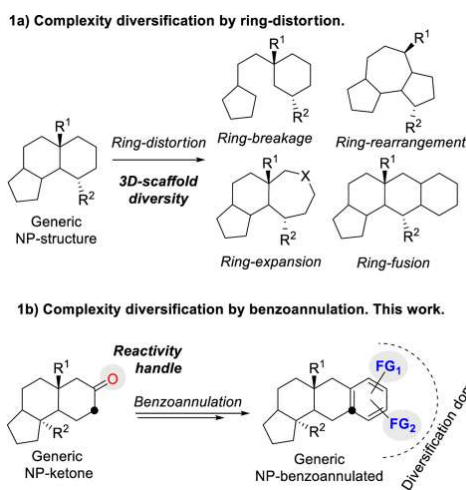


Figure 1. Complexity-to-diversity strategy: benzannulation of natural products.

centers) and could be diversified by careful installation of suitable functionalities on the benzene ring (FG; chemical handles). Among the many accessible decoration patterns endowing the fused aromatic ring, those based on the

Received: March 20, 2017

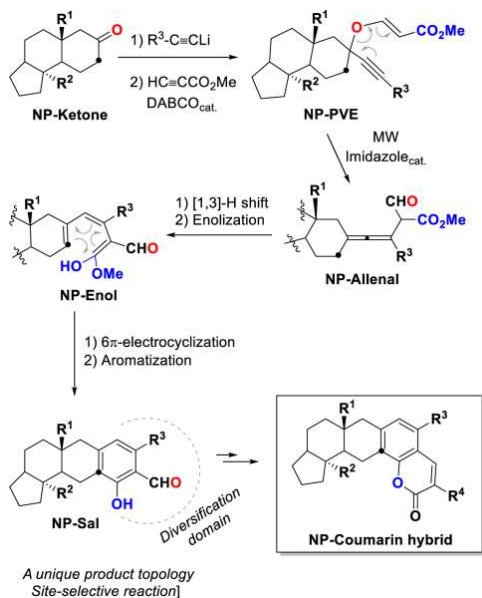
Published: May 3, 2017

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

salicylaldehyde motif are especially attractive because they constitute well-appreciated building blocks for the preparation of numerous pharmacologically^{15a} relevant coumarins,^{15b} chromenes,^{15c,d} catechols,^{15e} and several mycotoxins.^{15f} If a suitable salicylaldehyde-annulation methodology (i.e., direct, scalable, instrumentally simple and atom-, step-, pot-, and labor-economical) were available, then these motifs could be used as plug and play platforms to assemble novel NP-pharmacophore hybrids¹⁶ (hybrid structures endowed with a NP core and a pharmacophore unit derived from salicylaldehyde: e.g., NP-coumarin or NP-chromene hybrids). Recently, we have shown that multiply substituted salicylaldehyde motifs hosting different topological and functional patterns can be easily constructed from tertiary propargyl vinyl ethers (PVEs)¹⁷ through a microwave-assisted and base-catalyzed domino rearrangement.¹⁸ We report herein how this reaction can be conveniently performed on polycyclic NPs bearing a tertiary PVE on their structures (NP-PVE) and how this protocol delivers novel NP-salicylaldehyde (NP-Sal) chemotypes well suited for hybridization or further structural diversification (Scheme 1).

Scheme 1. NP-Salicylaldehyde Adducts in Complexity-to-Diversity Strategy



The salicylaldehyde-annulation strategy requires a polycyclic skeleton containing a ketone to install the PVE functional array and at least an unsubstituted α -methylene group (highlighted by a black dot in the NP-ketone structure and its derivative in Scheme 1) to enable the tandem enolization/ 6π -electrocyclization reaction needed to form the aromatic ring. Ketones have been widely used as chemical handles to transform NP scaffolds¹⁹ because they have a well-known reactivity profile and the ketone is a common functional motif present in many NPs and biologically active compounds. The installation of the tertiary PVE functional array (NP-PVE) from the parent ketone

(NP-ketone) should be easily accomplished in two synthetic steps (i.e., controlled alkynylidene addition followed by DABCO-catalyzed enol ether formation)²⁰ without alteration of the stereochemical integrity of the NP's framework. The subsequent microwave (MW) irradiation of the NP-PVE derivative in the presence of catalytic amounts of imidazole (10 mol %) should generate the NP-salicylaldehyde adduct (NP-Sal) through the domino process¹⁸ depicted in Scheme 1. The process should be launched by the propargyl Claisen rearrangement of the PVE²¹ to generate the corresponding NP-allenol intermediate which should host a tandem imidazole-assisted allene–diene isomerization/ester enolization reaction to generate the enol ester intermediate (NP-enol) which, in turn, should afford a tandem 6π -electrocyclization/imidazole-assisted aromatization reaction to generate the final NP-salicylaldehyde product (NP-Sal). Ideally, the annulation should be site-selective (i.e., only one of the two possible unsubstituted α -methylene positions should be involved in the domino rearrangement), delivering just one of the two possible polycyclic topologies.²²

With these ideas in mind, we selected the set of readily available polycyclic ketones outlined in Figure 2. They are representative examples of terpenoid ketones featuring different stereochemical and functional patterns on their ring systems.

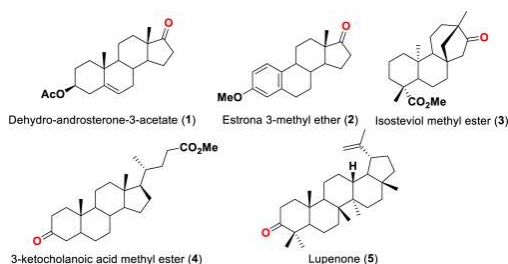


Figure 2. Natural polycyclic ketones used in this study.

RESULTS AND DISCUSSION

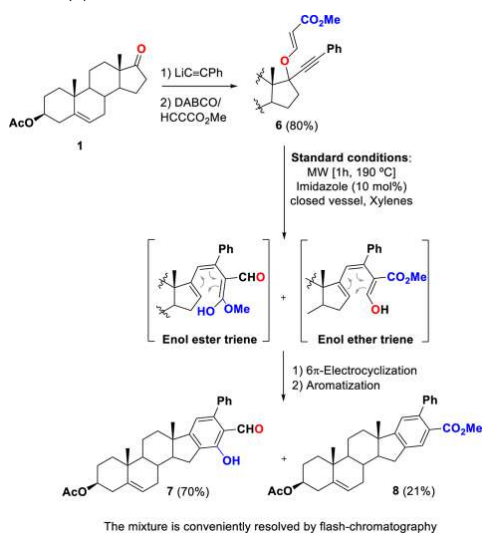
We started off this study with the transformation of the commercially available steroid derivative **1**²³ into its NP-Sal derivative **7** (Scheme 2), a pentacyclic meroditerpenoid structure containing the 2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-tetradecahydro-1*H*-indeno[2,1-*a*]phenanthrene core (a labdan-type diterpene connecting to an indane moiety).²⁴ Members of this family of meroditerpenoids have shown interesting biological annotations.²⁵ To this end, the NP-ketone **1** was transformed into its NP-PVE derivative **6**²⁶ (obtained as only one diastereoisomer)²⁷ and submitted to MW irradiation (imidazole (10 mol %), 190 °C, 1 h, xylenes, closed vessel)¹⁸ (hereinafter standard experimental conditions) to afford a resolved mixture of salicylaldehyde derivative (NAP-Sal) **7** (70%) and benzoate derivative (NP-Bz) **8** (21%), respectively (Scheme 2). The formation of this NP-Bz **8** was not unexpected, since we had observed it previously in some experiments with tertiary polycyclic PVEs.¹⁸ This product comes from the 6π -electrocyclization reaction of the alternative enol ether triene intermediate (enolization through the aldehyde), whose formation is energetically less favorable than that of the enol ester triene (enolization through the ester). Interestingly, both the B-ring double bond and the 3β -

3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

The Journal of Organic Chemistry

Article

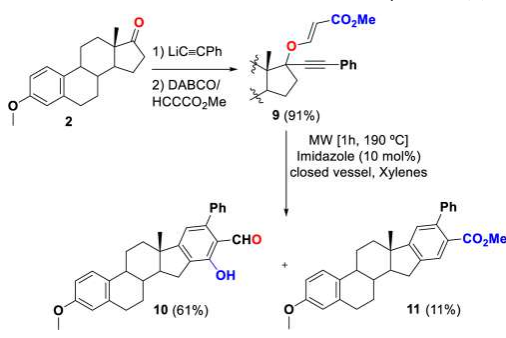
Scheme 2. Benzannulation of Dehydroisoandrosterone 3-Acetate (1)



acetate were well tolerated by the reaction manifold to deliver two pentacyclic meroditerpenoids featuring different substitution patterns at the aromatic ring.

Next, we studied the benzannulation reaction on the D ring of the estrone derivative 2 (Scheme 3). We choose this

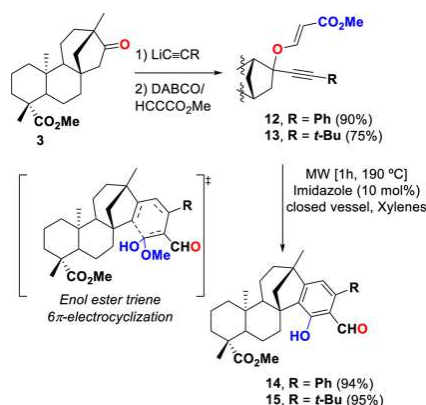
Scheme 3. Benzannulation of Estrone 3-Methyl Ether (2)



steroidal ketone because some of its D-ring-modified chemotypes had shown interesting anticancer²⁸ and enzyme inhibitor activities²⁹ and photophysical properties for use as fluorescence probes.³⁰ The MW irradiation under standard conditions of the NP-PVE 9²⁶ afforded a mixture of NP-Sal 10 and NP-Bz 11 in a good 72% yield (5.5:1, respectively) (Scheme 3). The mixture was easily resolved by flash chromatography to yield pure NP-Sal 10 (61%) and NP-Bz 11 (11%). These structures represent two novel examples of non-natural pentacyclic meroditerpenoids based on the (8a*S*)-8a-methyl-2,6b,7,8,8a,13,13a,13b-octahydro-1*H*-indeno[2,1-*a*]phenanthrene core³¹ with an unprecedented aromatic substitution pattern at the annulated aromatic ring.

Isosteviol methyl ester (3)³² is a readily available diterpene ester that has found use as a natural platform for the design of novel chemotypes featuring interesting biological³³ and material properties.³⁴ We selected it as our third NP framework in this study³⁵ and transformed it into the PVE derivatives 12 and 13 using phenylacetylene and 3,3-dimethylbut-1-yne as the alkyne components in the PVE formation reaction (Scheme 4).³⁶

Scheme 4. Salicylaldehyde Annulation of Isosteviol Methyl Ester (3)



These two NP-PVEs share the same polycyclic platform but present different electronic and steric properties at the terminal position of the alkyne moiety: whereas NP-PVE 12 bears a planar (all-C(sp²)) and conjugated (aromatic) phenyl substituent (R = Ph), NP-PVE 13 presents a voluminous three-dimensional (all-C(sp³)) and unconjugated (aliphatic) *tert*-butyl substituent (R = *t*-Bu). The MW irradiation of each of these PVEs under standard conditions afforded NP-Sal species 14 and 15 in excellent yields (95 and 94%, respectively). Two conclusions arise from these results: (1) the electronic/steric nature of the substituent at the terminal alkyne position does not exercise any influence on the efficiency and chemical outcome of this process and (2) the absence of the corresponding NP-Bz derivatives indicates that the domino reaction follows the pathway biased by the formation of the enol ester triene (Scheme 4); the alternative route through the enol ether triene intermediate is not transited at all.

Although the extension of the A ring of the steroidal core has been used to generate new steroidal heterocyclic derivatives with interesting pharmacological properties,³⁷ the number of reported examples of steroidal derivatives bearing an aromatic ring fused to the parent A ring is very scarce.³⁸ Thus, our next target was commercially available 3-ketocholanoic acid methyl ester (4) (an oxidized form of the cholanoic acid, one of the primary bile acids), which should allow us to gain access to the meroditerpenoids 17 (incorporating a 2,3,3a,3b,4,5,5a,6,11,11a,11b,12,13,13a-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]tetraphene core)³⁹ and/or 18 (incorporating a 2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,11b,12,13,13a,13b-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]chrysene core) (Scheme 5). The transformation of the ester 4 into its PVE derivative 16 (diastereomeric mixture) and subsequent MW irradiation under the standard experimental conditions afforded a 1:7 mixture of the two possible meroditerpenoids 17 and 18 in an excellent yield (93%). The

5330

DOI: 10.1021/acs.joc.7b00654
 J. Org. Chem. 2017, 82, 5328–5336

67

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

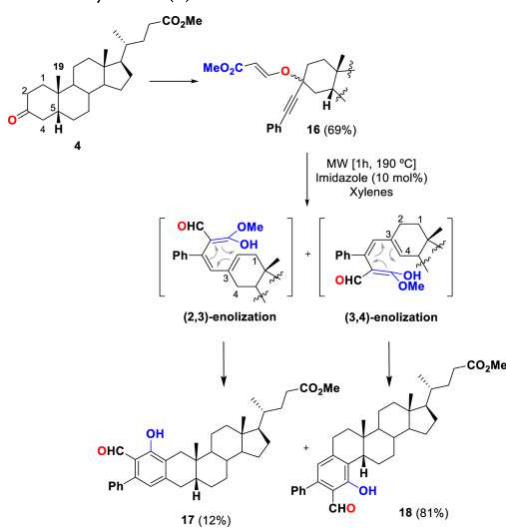
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

The Journal of Organic Chemistry

Article

Scheme 5. Salicylaldehyde Annulation of 3-Ketocholanoic Acid Methyl Ester (4)

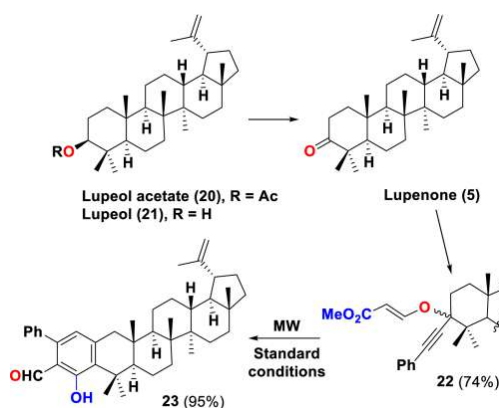


majority presence of isomer **18** in the reaction mixture is in full accordance with the preferred enolization of 5 β -3-keto-steroids through the C4 position of the A ring.⁴⁰ Fortunately, meroditerpenoid **18** could be isolated in pure form and in preparative amounts. Isomer **18** is a rare example of a non-natural meroditerpenoid comprising a substituted salicylaldehyde ring annulated to a 5 β -cholestane core.

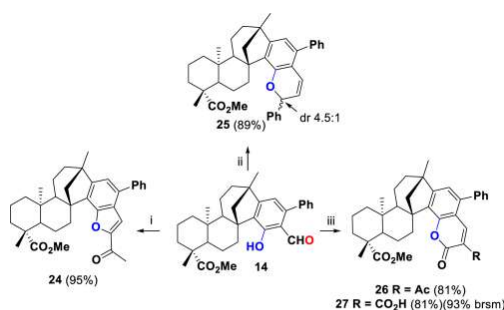
Lupenone (**5**) is a triterpenic ketone easily obtained by oxidation of lupeol (**21**), a natural phytosterol present in many edible vegetables, fruits, and medicinal plants⁴¹ and endowed with a continuum of biological activities including anti-inflammatory, antimicrobial, antiprotozoal, antiproliferative, anti-invasive, antiangiogenic, and anticholesteremic. We choose lupenone as our fifth example because its impressive array of biological (pharmacological) properties and because we had direct access to an almost unlimited source of biological material.⁴² Lupeol has been mainly derivatized using the two available functionalities at the skeleton, i.e., the C-3 hydroxyl group⁴³ and the C-20 olefin moiety,⁴⁴ and much less common by oxidation of the ring system.⁴⁵ Thus, lupenone seemed to us to be a valid candidate to demonstrate the strength of our approach. As a last point and related to the lupenone structure, the presence of the two substituents at the C4-position (quaternary) of the A ring should funnel the domino transformation toward the formation of one unique meroditerpenoid (**23**) (Scheme 6). We were delighted to observe that this was the case: the direct transformation of lupenone into its PVE derivative **20** and the subsequent MW irradiation under our standard conditions exclusively delivered the NP-Sal **23** in practically quantitative yield ($\geq 95\%$).

Once we demonstrated the power of the domino salicylaldehyde-annulation as a real plug and play toolkit, we tackled the study of the versatility of the annexed salicylaldehyde unit to assemble novel NP-pharmacophore hybrids. We selected the salicylaldehyde **14** as the substrate for these experiments (Scheme 7). As a proof of the concept, we prepared four **14**-pharmacophore hybrids endowed with a

Scheme 6. Salicylaldehyde Annulation of Lupenone (5)



Scheme 7. Synthesis of NP-Chromophore Hybrids of Salicylaldehyde **14**



Reactions: i: chloroacetone, K_2CO_3 , MeCN, reflux, 20 h; ii: trans-2-phenylvinylboronic acid, $BnNH_2$, H_2O , reflux, 20 h; iii: ethyl acetoacetate, piperidine, EtOH, reflux, 20 h; iv: Meldrum's acid, piperidinium acetate, reflux, 48 h.

benzofuran (**24**, 95%), a chromene (**25**, 89%), or a coumarin (**26** and **27**, 81% in both cases) unit using standard chemistry in a very efficient and effective manner.

In summary, we have shown that the salicylaldehyde-annulation reaction is an excellent plug and play toolkit to diversify the complexity of natural occurring ketones. The protocol entails the transformation of the polycyclic natural ketone into its propargyl vinyl ether derivative (two synthetic steps) and its microwave-assisted imidazole-catalyzed domino rearrangement to generate the salicylaldehyde ring. This annexed unit allows further synthetic transformations, e.g., the installation of a pharmacophore module, to generate NP-pharmacophore hybrids endowed with unknown biological (pharmaceutical) annotations.

EXPERIMENTAL SECTION

General Remarks. 1H NMR and ^{13}C NMR spectra of $CDCl_3$ solutions were recorded either at 400 and 100 MHz or at 500 and 125 MHz, respectively. Microwave reactions were conducted in sealed glass vessels (capacity 10 mL) using a CEM Discover microwave reactor equipped with a surface sensor to measure the temperature of the reaction mixture. FT-IR spectra were measured in chloroform solutions using a FT-IR spectrophotometer. Mass spectra (low resolution) (EI/CI) and HRMS (EI/TOF) were obtained with a gas

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

The Journal of Organic Chemistry

Article

chromatograph/mass spectrometer. Microanalyses were performed with a carbon, hydrogen, and nitrogen analyzer. Analytical thin-layer chromatography plates used UV-active silica gel on aluminum. Flash column chromatography was carried out with silica gel 60 (particle size less than 0.020 mm) using appropriate mixtures of ethyl acetate and hexanes or hexanes and dichloromethane as eluents. All reactions were performed in oven-dried glassware. All materials were obtained from commercial suppliers and used as received. The propargyl alcohols were prepared by addition of the lithium acetylides onto the appropriate ketones following the standard procedures (see below for a general procedure). The propargyl vinyl ethers were prepared according to our previous experimental procedure²⁰ (see below for a general procedure).

General Procedure for the Synthesis of Propargyl Alcohols. Phenylacetylene (13 mmol) was dissolved in 25 mL of dry THF in a round-bottom flask. After the mixture was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, a 1.6 M solution of BuLi in hexanes (13 mmol) was added dropwise. The temperature was maintained for 1 h with stirring of the solution. The ketone was then added slowly (if solid, dissolved in THF), and the stirring was continued overnight, with the reaction mixture warmed to room temperature slowly without additional cooling. After completion, the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl solution and extracted with CH_2Cl_2 . This was followed by isolation of the corresponding product by flash column chromatography (silica gel, appropriate mixtures of *n*-hexane/EtOAc). Yields of the desired propargyl alcohols usually exceeded 90%.

Representative Procedure for the Synthesis of Natural Product Propargyl Vinyl Ethers (NP-PVE) from the Corresponding Tertiary Alcohols.²⁰ Methyl propiolate (excess, 5 mmol) was added dropwise (time of addition 10 min) to a solution of the propargylic alcohol of NP-ketone **2** (0.77 mmol) and DABCO (0.077 mmol) in a 1:9 mixture of dry CH_2Cl_2 and hexane (10 mL). The reaction mixture was stirred for 5 min (TLC control). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; *n*-hexane/EtOAc, 95/15) to give 328.3 mg of **9** (91%).

Representative Procedure for the Microwave-Assisted Synthesis of Natural Product Salicylaldehydes (NP-Sal). Propargyl vinyl ether **9** (0.40 mmol) and imidazole (0.04 mmol) in dry xylene (1 mL) were placed in a microwave-special closed vial, and the solution was irradiated for 1 h in a single-mode microwave oven (300 W, 190 $^{\circ}\text{C}$). After the solvent was removed at reduced pressure, the products were purified by flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane/EtOAc 95/5) to yield 107 mg of product **10** (61%) and 17.4 mg of product **11** (11%).

(E)-Methyl 3-((3S,8R,9S,10R,13S,14S)-3-Acetoxy-10,13-dimethyl-17-(phenylethynyl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetrahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yloxy)acrylate (6). Yield: 1.86 g; 80%. Amorphous white solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.89 (s, 3H), 0.97–1.03 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.10–1.18 (m, 1H), 1.37–1.47 (m, 2H), 1.49–1.88 (m, 10H), 1.98–2.02 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.18–2.25 (m, 1H), 2.30–2.36 (m, 2H), 2.41–2.48 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.54–4.62 (m, 1H), 5.35–5.38 (m, 1H), 5.40 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz, 1H), 7.30–7.34 (m, 3H), 7.46–7.47 (m, 2H), 7.93 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 12.9, 19.3, 20.5, 21.4, 23.4, 27.7, 31.4, 32.3, 33.5, 36.6, 36.9, 37.6, 38.1, 48.3, 49.5, 50.9, 51.0, 73.8, 88.1, 89.3, 89.9, 99.2, 122.0, 122.1, 128.3 (2C), 128.8, 131.8 (2C), 139.8, 159.8, 168.3, 170.4 ppm. IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2951.7, 2226.8, 1716.0, 1637.4, 1490.3, 1438.3, 1254.7. MS (70 eV): m/z (%) 338 (3.3) [M^+], 516 (2.6), 424 (15), 356 (30), 355 (100), 241 (22), 228 (33), 157 (22), 147 (20), 145 (18), 141 (16), 91 (18). HRMS (EI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_5$: 516.2876, found 516.2888.

(4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-11-formyl-12-hydroxy-6a,8a-dimethyl-10-phenyl-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-dodecahydro-1H-indeno[2,1-*a*]phenanthren-4-yl Acetate (7). Yield: 339.2 mg; 70%. Amorphous white solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 0.99 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.13–1.20 (m, 2H), 1.53–1.77 (m, 6H), 1.79–1.89 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.09–2.18 (m, 2H), 2.30–2.38 (m, 2H), 2.40–2.46 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 15.2$ and 6.6 Hz), 4.58–4.65 (m, 1H), 5.43–

5.44 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.34–7.45 (m, 5H), 9.75 (s, 1H), 12.00 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 18.6, 19.3, 20.7, 21.4, 27.8, 27.9, 30.8, 31.6, 34.3, 36.87, 36.94, 38.1, 46.5, 50.5, 56.9, 73.8, 114.9, 117.0, 122.2, 128.0, 128.3 (2C), 128.8, 130.2 (2C), 138.3, 140.0, 147.4, 159.0, 164.5, 170.5, 196.9 ppm. IR (CHCl_3 , cm^{-1}): ν 2949.9, 2910.8, 2855.0, 1718.2, 1635.9, 1558.6, 1541.9, 1417.6, 1374.6, 1252.2. LRMS (70 eV): m/z (%) 484 (0.3) [M^+], 425 (33), 424 (100), 409 (12), 316 (21), 263 (14). HRMS (EI-TOF): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_4$: 484.2614; found 484.2630.

(4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-Methyl 4-Acetoxy-6a,8a-dimethyl-10-phenyl-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-dodecahydro-1H-indeno[2,1-*a*]phenanthrene-11-carboxylate (8). Yield: 38.6 mg; 21%. Amorphous white solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.6$ ($c = 0.23$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 0.98 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.12–1.21 (m, 2H), 1.58–1.91 (m, 9H), 2.03 (s, 3H), 2.10–2.16 (m, 2H), 2.33–2.38 (m, 2H), 2.55–2.65 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 15.0$ and 6.6 Hz), 3.59 (s, 3H), 4.57–4.66 (m, 1H), 5.42–5.43 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.28–7.35 (m, 5H), 7.67 (s, 1H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , $25\text{ }^{\circ}\text{C}$): δ 18.9, 19.3, 20.7, 21.4, 27.8, 30.9, 31.7, 31.9, 34.7, 36.88, 36.91, 38.1, 45.4, 50.5, 51.7, 57.4, 73.8, 122.2, 123.2, 126.3, 126.9, 127.9 (2C), 128.4 (2C), 128.6, 140.0, 141.3, 141.9, 142.1, 157.9, 169.5, 170.5 ppm. IR (CHCl_3 , cm^{-1}): ν 2950.7, 2910.8, 2855.0, 1718.0, 1558.5, 1540.6, 1436.2, 1373.1, 1256.1. LRMS (70 eV): m/z (%) 498 (0.4) [M^+], 439 (37), 438 (100), 330 (14), 277 (19), 105 (15), 91 (16). HRMS (EI-TOF): m/z [M^+] calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_4$: 498.2770; found 498.2780.

(E)-Methyl 3-((8R,9S,13S,14S,17S)-3-Methoxy-13-methyl-17-(phenylethynyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6H-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yloxy)acrylate (9). Yield: 328.3 mg; 91%. Amorphous white solid. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (s, 3H), 1.36–1.59 (m, 4H), 1.80–1.96 (m, 4H), 2.10 (dt, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 13.1$ and 4.0 Hz, 1H), 2.25–2.34 (m, 2H), 2.39–2.43 (m, 1H), 2.50–2.57 (m, 1H), 2.83–2.91 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.48 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.3$ and 2.5 Hz, 1H), 7.23 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.3$ Hz, 1H), 7.34–7.37 (m, 3H), 7.50–7.54 (m, 2H), 8.01 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 13.0, 22.9, 26.2, 27.1, 29.7, 33.6, 33.7, 39.1, 43.4, 48.7, 49.7, 50.9, 55.1, 88.1, 89.2, 89.9, 99.2, 111.5, 113.8, 122.0, 126.3, 126.3 (2C), 128.7, 131.8 (2C), 132.1, 137.7, 157.5, 159.7, 168.2 ppm. HRMS (EI-TOF): m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_4$: 493.2355, found 493.2365. Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_4$: C, 79.12; H, 7.28. Found: C, 79.29; H, 7.43.

(6bS,8aS,13aS,13bS)-12-Hydroxy-4-methoxy-8a-methyl-10-phenyl-2,6b,7,8,8a,13,13a,13b-octahydro-1H-indeno[2,1-*a*]phenanthrene-11-carbaldehyde (10). Yield: 107.0 mg; 61%. Amorphous white solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 56.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.03 (s, 3H), 1.51–1.59 (m, 1H), 1.71–1.9 (m, 4H), 2.06–2.11 (m, 1H), 2.23–2.26 (m, 1H), 2.33–2.40 (m, 1H), 2.45–2.49 (m, 1H), 2.55 (dd, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 14.9$ and 11.9 Hz, 1H), 2.90–3.00 (m, 2H), 3.06 (dd, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 14.9$ and 6.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 6.68–6.70 (m, 1H), 6.73–6.76 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.24 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.6$ Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.44–7.49 (m, 3H), 9.79 (s, 1H), 12.07 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 18.8, 26.4, 27.6, 27.7, 29.7, 34.4, 37.7, 44.3, 46.9, 55.2, 56.1, 111.5, 113.9, 114.8, 117.0, 126.0, 128.0, 128.3 (2C), 128.7, 130.2 (2C), 132.3, 137.9, 138.2, 147.4, 157.6, 159.0, 164.6, 196.9 ppm. IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2938.4, 2872.3, 1731.4, 1628.4, 1610.2, 1438.0, 1397.1, 1370.6, 1313.5, 1292.4. MS (70 eV): m/z (%) 438 (100) [M^+], 423 (9.0), 263 (8.0), 249 (8.7), 173 (40.5), 160 (20.8), 147 (13.7). HRMS (EI-TOF): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_3$: 438.2195, found 438.2206. Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_3$: C, 82.16; H, 6.89. Found: C, 82.11; H, 7.22.

(6bS,8aS,13aS,13bS)-Methyl 4-Methoxy-8a-methyl-10-phenyl-2,6b,7,8,8a,13,13a,13b-octahydro-1H-indeno[2,1-*a*]phenanthrene-11-carboxylate (11). Yield: 17.4 mg; 11%. Amorphous brownish solid. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 34.9$ ($c = 0.55$, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.98 (s, 3H), 1.47–1.58 (m, 1H), 1.66–1.80 (m, 3H), 1.84–1.91 (m, 1H), 2.01–2.05 (m, 1H), 2.23–2.27 (m, 1H), 2.35–2.47 (m, 2H), 2.64–2.71 (m, 1H), 2.85–3.01 (m, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.66 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 2.7$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.6$ and 2.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (d, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 8.7$

5332

DOI: 10.1021/acs.joc.7b00654
 J. Org. Chem. 2017, 82, 5328–5336

69

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

The Journal of Organic Chemistry

Article

H₂, 1H), 7.30–7.40 (m, 5H), 7.70 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 19.2, 26.5, 27.9, 29.7, 31.7, 34.8, 37.8, 44.3, 45.9, 51.7, 55.2, 56.6, 11.5, 113.9, 123.2, 126.1, 126.3, 126.9, 127.9 (2C), 128.4 (2C), 128.6, 132.5, 137.9, 141.4, 141.9, 142.1, 157.6, 158.1, 169.5 ppm. HRMS (EI-TOF): *m/z* calculated for C₃₁H₃₂O₃ 475.2249, found 475.2253.

Methyl (4R,4aS,6aR,8S,9S,11aR,11bS)-8-(((E)-3-Methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)oxy)-4,9,11b-trimethyl-8-(phenylethynyl)-tetradecahydro-6a,9-methanocyclohepta[*a*]naphthalene-4-carboxylate (12). Yield: 2.40 g; 90%. Amorphous white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.67 (s, 3H), 0.82–0.90 (m, 1H), 0.94–1.05 (m, 3H), 1.08–1.12 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.29–1.42 (m, 3H), 1.45–1.52 (m, 1H), 1.55–1.61 (m, 3H), 1.67–1.82 (m, 4H), 1.84–1.90 (m, 1H), 2.11–2.17 (m, 2H), 2.49 (dd, ³J(H,H) = 14.4 and 2.5 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.42 (d, ³J(H,H) = 12.1 Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 3H), 7.41–7.43 (m, 2H), 7.92 (d, ³J(H,H) = 12.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.9, 18.8, 20.3, 21.6, 23.1, 28.7, 35.2, 37.9, 38.0, 39.8, 41.5, 42.0, 43.7, 46.8, 49.7, 50.9, 51.1, 55.0, 55.3, 56.8, 88.4, 89.0, 89.7, 99.3, 122.3, 128.3 (2C), 128.6, 131.7 (2C), 159.8, 166.3, 177.8 ppm. IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2951.7, 2851.5, 2227.5, 1715.5, 1636.8, 1456.4, 1438.1, 1332.4, 1190.1, 1134.8. MS (70 eV): *m/z* (%) 518 (23) [M⁺], 486 (27), 459 (22), 426 (15), 418 (37), 417 (100), 357 (49), 249 (21), 229 (21), 197 (21), 121 (32), 91 (24). Anal. Calcd for C₃₃H₄₂O₅: C, 76.42; H, 8.16. Found: C, 76.48; H, 7.92.

Methyl (4R,4aS,6aR,8S,9S,11aR,11bS)-8-(3,3-Dimethylbut-1-yn-1-yl)-8-(((E)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)oxy)-4,9,11b-trimethyltetradecahydro-6a,9-methanocyclohepta[*a*]naphthalene-4-carboxylate (13). Yield: 237 mg; 75%. Amorphous solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.64 (s, 3H), 0.80–0.88 (m, 1H), 0.93–1.03 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.24–1.79 (m, 12H), 1.95 (t, 1H, ³J(H,H) = 14.6 Hz), 2.10–2.18 (m, 1H), 2.38 (dd, ³J(H,H) = 14.4 and 2.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.34 (d, ³J(H,H) = 12.1 Hz, 1H), 7.88 (d, ³J(H,H) = 12.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.9, 18.8, 20.3, 21.7, 23.0, 27.6, 28.8, 30.8 (3C), 35.1, 37.9, 38.1, 39.9, 41.7, 41.8, 43.8, 46.4, 50.2, 50.9, 51.1, 55.1, 55.5, 56.9, 79.6, 88.4, 98.5, 98.7, 160.3, 168.5, 177.9 ppm. IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2951.1, 2237.0, 1715.7, 1635.8, 1457.4, 1190.3, 1135.3. MS (70 eV): *m/z* (%) 439 (3.9) [M⁺ - 59 (CO₂Me)], 398 (33), 397 (100), 337 (23), 229 (12), 173 (10), 161 (19), 121 (22), 107 (17). Anal. Calcd for C₃₁H₄₆O₅: C, 74.66; H, 9.30. Found: C, 74.86; H, 8.93.

(3S,7bS,9aS,10R,13aS,13bS)-7-Hydroxy-3,10,13a-trimethyl-1,2,3,8,9,9a,10,11,12,13,13a,13b-dodecahydro-3,7b-methanobenzo[3,4]cyclohepta[1,2-*a*]naphthalene-6-carbaldehyde (14). Yield: 1.84 g; 94%. Amorphous white solid. [α]_D²⁰ = -62.1 (c = 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.59 (s, 3H), 0.77–0.95 (m, 2H), 1.00–1.07 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.15–1.27 (m, 2H), 1.40–1.67 (m, 7H), 1.79–1.90 (m, 2H), 1.94 (dd, 1H, ³J(H,H) = 10.4 and 2.3 Hz), 2.15–2.21 (m, 2H), 2.81–2.93 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 7.35–7.38 (m, 2H), 7.40–7.46 (m, 3H), 9.75 (s, 1H), 12.52 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 11.4, 19.4, 20.8, 21.9, 23.6, 28.8, 35.5, 36.6, 37.2, 38.5, 40.1, 43.7, 44.0, 47.1, 51.0, 56.6, 56.7, 64.3, 114.5, 117.3, 128.0, 128.3 (2H), 130.2 (2H), 133.1, 138.2, 147.8, 158.5, 162.4, 178.1, 197.2 ppm. IR (CHCl₃, cm⁻¹): ν 2952.2, 2849.9, 1714.2, 1631.8, 1542.7, 1451.0, 1398.2, 1360.3, 1330.7, 1303.4, 1247.2, 1149.5. LRMS (70 eV): *m/z* (%) 486 (100) [M⁺], 468 (56), 436 (63), 426 (27), 357 (17), 301 (17), 277 (21), 264 (38), 263 (34). HRMS (EI-TOF): *m/z* [M]⁺ calcd for C₃₂H₃₈O₄ 486.2770; found 486.2769.

(3S,7bS,9aS,10R,13aS,13bS)-5-(tert-Butyl)-7-hydroxy-3,10,13a-trimethyl-10-((methylperoxy)-12-methyl)-1,2,3,8,9,9a,10,11,12,13,13a,13b-dodecahydro-3,7b-methanobenzo[3,4]cyclohepta[1,2-*a*]naphthalene-6-carbaldehyde (15). Yield: 40.9 mg; 95%. Amorphous white solid. [α]_D²⁰ = -90.2 (c = 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.53 (s, 3H), 0.64–0.75 (m, 1H), 0.88 (td, 1H, ³J(H,H) = 13.4 and 4.0 Hz), 1.01 (td, 1H, ³J(H,H) = 13.4 and 4.0 Hz), 1.12–1.20 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.36–1.63 (m, 7H), 1.50 (s, 9H), 1.79–1.88 (m, 3H), 2.10–2.16 (m, 2H), 2.83 (qd, 1H, ³J(H,H) = 13.7 and

4.0 Hz), 3.66 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 13.22 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 11.3, 19.4, 20.8, 21.9, 23.5, 28.8, 33.8 (3C), 35.5, 35.8, 36.5, 37.2, 38.5, 40.1, 43.8, 44.0, 46.9, 51.0, 56.5, 56.7, 64.4, 110.2, 117.1, 132.3, 154.6, 161.1, 161.9, 178.1, 196.6 ppm. IR (CHCl₃, cm⁻¹): ν 2951.7, 1715.9, 1623.8, 1542.0, 1457.9, 1394.4, 1243.4. LRMS (70 eV): *m/z* (%) 466 (100) [M⁺], 448 (37), 416 (33), 415 (53), 406 (57), 391 (17), 256 (18), 245 (21), 244 (42). Anal. Calcd for C₃₀H₄₂O₄: C, 77.21; H, 9.07. Found: C, 77.34; H, 9.10.

(R)-Methyl 4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-((E)-3-Methoxy-3-oxoprop-1-enyloxy)-10,13-dimethyl-3-(phenylethynyl)hexadecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl-pentanoate (16). Yield: 400 mg, 69%. Amorphous white solid. Data for the major isomer (α isomer) are as follows. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.64 (s, 3H), 0.90 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.3 Hz), 0.97 (s, 3H), 1.01–1.58 (m, 16H), 1.69–1.97 (m, 9H), 2.11–2.24 (m, 2H), 2.30–2.38 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.40 (d, ³J(H,H) = 12.1, 1H), 7.28–7.34 (m, 3H), 7.44–7.46 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 12.0, 18.3, 21.0, 23.4, 24.1, 26.4, 26.8, 28.1, 30.99, 31.04, 33.0, 34.0, 34.7, 35.3, 35.8, 38.7, 40.1, 40.3, 41.0, 42.7, 51.0, 51.4, 56.0, 56.4, 81.4, 87.8, 89.0, 99.1, 122.0, 128.3 (2C), 128.8, 131.9 (2C), 158.6, 168.3, 174.7 ppm. IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2950.2, 2869.0, 2232.2, 1705.5, 1637.0, 1602.1, 1438.4, 1312.6, 1168.4, 1135.3. MS (70 eV): *m/z* (%) 574 (4.7) [M⁺], 543 (39), 542 (100), 473 (6.1), 400 (5.7), 277 (6.9), 265 (12), 264 (21), 263 (18), 224 (9.4), 121 (6.0), 95 (9.0). HRMS (EI-TOF): *m/z* [M]⁺ calcd for C₃₇H₅₀O₅ 574.3658; found 574.3637.

(4R)-Methyl 4-((1R,3aS,3bR,11aS,11bS,13aR)-9-Formyl-10-hydroxy-11a,13a-dimethyl-8-phenyl-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,11,11a,11b,12,13,13a-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*c*]tetraphen-1-yl)pentanoate (17). The minor product is slightly more polar in toluene/*n*-hexane (1/1). Characteristic signals in ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.00 (dd, 1H, ³J(H,H) = 19.0 and 11.1 Hz), 3.21 (d, 1H, ³J(H,H) = 17.4 Hz), 3.63 (s, 3H), 12.36 (s, 1H).

(4R)-Methyl 4-((3R,3aR,5aS,5bR,13aS,13bS)-10-Formyl-11-hydroxy-3a,5b-dimethyl-9-phenyl-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,11b,12,13,13a,13b-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]chrysen-3-yl)pentanoate (18). Yield: 186 mg of a mixture of 18 + 17 (81% + 12% by ¹H NMR). The major product 18 was partially separated from 17 by flash chromatography. Amorphous white solid. [α]_D²⁰ = -43.6 (c = 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.68 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, ³J(H,H) = 6.3 Hz), 0.94 (s, 3H), 0.91–0.95 (s, 1H), 1.03–1.17 (m, 4H), 1.25–1.36 (m, 3H), 1.39–1.64 (m, 6H), 1.68–1.91 (m, 5H), 1.97–2.02 (m, 2H), 2.17–2.25 (m, 1H), 2.30–2.38 (m, 1H), 2.61–2.82 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 7.33–7.35 (m, 2H), 7.39–7.44 (m, 3H), 9.74 (s, 1H), 12.66 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 11.9, 18.3, 21.4, 21.8, 23.8, 24.2, 27.3, 28.1, 29.1, 31.04, 31.08, 31.11, 32.5, 34.1, 35.4, 39.9, 40.9, 42.5, 45.5, 51.4, 55.8, 57.6, 115.7, 122.0, 127.9, 128.2 (2C), 128.3, 130.0 (2C), 137.8, 143.5, 147.5, 162.9, 174.7, 196.7 ppm. IR (CHCl₃, cm⁻¹): 2938.4, 2872.3, 1731.4, 1628.4, 1610.2, 1438.0, 1397.1, 1370.6, 1313.5, 1292.4. MS (70 eV): *m/z* (%) 542 (100) [M⁺], 265 (11), 264 (21), 263 (16), 251 (12), 237 (5.1). HRMS (EI-TOF): *m/z* [M]⁺ calcd for C₃₆H₄₆O₄ 542.3396; found 542.3414.

(E)-Methyl 3-((1R,3aR,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a,5a,5b,8,11a-hexamethyl-9-(phenylethynyl)-1-(prop-1-en-2-yl)icosahydro-1H-cyclopenta[*a*]chrysen-9-yl)acrylate (22). Yield: 146 mg; 74%. Amorphous white solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.78 (s, 3H), 0.82–0.87 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.13–1.52 (m, 15H), 1.62–1.71 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.84 (dt, 1H, ³J(H,H) = 13.1 and 3.5 Hz), 1.88–1.94 (m, 1H), 2.02 (td, 1H, ³J(H,H) = 13.4 and 3.5 Hz), 2.38 (td, 1H, ³J(H,H) = 10.9 and 9.5 Hz), 3.68 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.38 (d, ³J(H,H) = 12.1, 1H), 7.32–7.36 (m, 3H), 7.46–7.48 (m, 2H), 8.15 (d, 1H, ³J(H,H) = 12.1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.5, 16.0, 16.5, 18.0, 18.1, 18.4, 19.3, 21.0, 25.1, 25.9, 27.5, 29.8, 30.6, 34.3, 35.6, 37.1, 37.8, 38.0, 40.0, 40.9, 42.3, 42.8, 43.0, 48.0, 48.4, 50.6, 50.9, 53.6, 87.2, 87.3, 91.0, 98.3, 109.4, 122.3, 128.4 (2C), 128.7, 131.7 (2C), 150.9, 159.5, 168.5 ppm. HRMS (ESI⁺): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₄₂H₅₈O₃Na 633.4284; found 633.4282.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

The Journal of Organic Chemistry

Article

(1R,3aR,5aR,5bR,7aR,13aS,13bR,15aR,15bR)-12-hydroxy-3a,5a,5b,8,13a-hexamethyl-10-phenyl-1-(prop-1-en-2-yl)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,13,13a,13b,14,15,15a,15b-octadecahydro-1H-indeno[4,5-c]tetraphene-11-carbaldehyde (23). Yield: 91.0 mg; 95%. Amorphous white solid. $[\alpha]_D^{20} = 52.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.81 (s, 6H), 0.79–1.76 (m, 19H), 1.00 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.88–1.96 (m, 2H), 2.43 (dt, 1H, ³J(H,H) = 11.1 and 5.8 Hz), 3.15 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.9 Hz), 4.59 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.35–7.38 (m, 2H), 7.40–7.46 (m, 3H), 9.74 (s, 1H), 12.33 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.6, 15.7, 16.0, 18.1, 19.3, 20.2, 21.6, 24.8, 25.3, 27.5, 29.8, 32.7, 33.5, 35.5, 35.6, 37.9, 38.2, 38.3, 40.0, 40.8, 42.95, 43.04, 48.0, 48.3, 49.2, 52.6, 109.5, 114.8, 120.2, 123.3, 127.8, 128.3 (2C), 130.2 (2C), 138.3, 143.5, 150.8, 155.5, 161.4, 196.5 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₄₁H₅₄O₂Na 601.4022; found 601.4023.

Synthesis of NP-Benzofuran 24.⁴⁶ NP-Sal 14 (100.9 mg, 0.207 mmol), chloroacetone (0.248 mmol), and K₂CO₃ (0.207 mmol) were heated in refluxing acetonitrile (2 mL) for 20 h. After that time, the solvent was removed at reduced pressure. The products were purified by flash column chromatography (silica gel, appropriate mixtures of ethyl acetate/*n*-hexane) to yield 24 (103.4 mg; 95%).

Synthesis of NP-Chromene 25.⁴⁷ NP-Sal 14 (162.21 mg, 0.333 mmol), *trans*-2-phenylvinylboronic acid (0.42 mmol), and benzylamine (0.42 mmol) were heated in water (3 mL) for 20 h. After that time, the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL), dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated. The products were purified by flash column chromatography (silica gel, appropriate mixtures of ethyl acetate/*n*-hexane) to yield two epimers of 25 (less polar, 30.3 mg, 16%; more polar, 140.4 mg, 73%).

Synthesis of NP-Coumarin 26.⁴⁸ NP-Sal 14 (107.4 mg, 0.2207 mmol), ethyl acetoacetate (0.44 mmol), and piperidine (0.022 mmol) were heated in refluxing EtOH (3 mL) for 20 h. After that time, the solvent was removed at reduced pressure. The products were purified by flash column chromatography (silica gel, appropriate mixtures of ethyl acetate/*n*-hexane) to yield 26 (98.6 mg; 81%).

Synthesis of NP-Coumarin 27.⁴⁸ NP-Sal 14 (486.6 mg, 1.0 mmol), Meldrum's acid (1.3 mmol), and piperidinium acetate (0.2 mmol) were heated in refluxing EtOH (3 mL) for 48 h. The solvent was removed at reduced pressure. The products were purified by flash column chromatography (silica gel, appropriate mixtures of dichloromethane/MeOH) to yield 27 (449.2 mg; 81%).

1-((1R,4aS,4bS,7S,12cS,14aS)-1,4a,7-Trimethyl-1-((methylperoxy)-12-methyl)-9-phenyl-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,13,14,14a-dodecahydro-7,12c-methanonaphtho[2',1':3,4]cyclohepta[1,2-g]benzofuran-11-yl)ethan-1-one (24). Amorphous white solid. Yield: 103.4 mg; 95%. $[\alpha]_D^{20} = -9.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.42 (s, 3H), 0.68–0.78 (m, 1H), 0.95 (td, 1H, ³J(H,H) = 13.5 and 4.1 Hz), 1.07 (td, 1H, ³J(H,H) = 13.5 and 4.1 Hz), 1.29 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.24–1.44 (m, 3H), 1.54–1.69 (m, 6H), 1.76–1.86 (m, 1H), 2.02 (dd, 1H, ³J(H,H) = 9.9 and 1.8 Hz), 2.12–2.21 (m, 2H), 2.31 (dt, 1H, ³J(H,H) = 13.7 and 3.1 Hz), 2.72 (s, 3H), 3.02 (qd, 1H, ³J(H,H) = 14.0 and 3.7 Hz), 3.68 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.60–7.62 (m, 2H), 7.66 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 11.8, 19.4, 21.0, 21.6, 24.1, 26.9, 29.2, 36.3, 36.8, 37.4, 38.2, 40.1, 43.8, 43.9, 47.2, 51.3, 55.9, 57.0, 64.5, 112.5, 116.5, 125.0, 127.5, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 130.0, 136.0, 139.7, 151.5, 152.5, 152.9, 177.7, 189.1 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₃H₄₀O₄Na 547.2824; found 547.2823.

(1R,4aS,4bS,7S,13cS,15aS)-1,4a,7-Trimethyl-1-((methylperoxy)-12-methyl)-9,12-diphenyl-1,3,4,4a,4b,5,6,7,12,14,15,15a-dodecahydro-2H-7,13c-methanonaphtho[2',1':3,4]-cyclohepta[1,2-h]chromene (25). Amorphous white solid. Yield: 89% of a mixture of two separable epimers (1:4.5), 170.7 mg. Data for the minor diastereomer are as follows. Yield: 30.3 mg; 15%. $[\alpha]_D^{20} = 23.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.41 (s, 3H), 0.81–0.92 (m, 2H), 0.97 (td, 1H, ³J(H,H) = 13.4 and 3.9 Hz), 1.05–1.08 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.22–1.26 (m, 1H), 1.34–1.39 (m, 1H), 1.42–1.55 (m, 4H), 1.58–1.80 (m, 4H), 1.97 (dd, 1H, ³J(H,H) = 10.2 and 2.0 Hz), 2.03–2.08 (m, 1H), 2.26–2.39 (m,

2H), 3.20 (s, 3H), 5.68 (t, 1H, ³J(H,H) = 2.6 Hz), 5.83 (dd, 1H, ³J(H,H) = 9.7 and 3.0 Hz), 6.57 (dd, 1H, ³J(H,H) = 9.7 and 2.2 Hz), 6.62 (s, 1H), 7.33–7.37 (m, 2H), 7.41–7.48 (m, 6H), 7.57–7.59 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 11.9, 19.5, 21.1, 22.3, 24.2, 29.2, 36.1, 37.1, 37.2, 38.3, 40.2, 43.0, 43.7, 47.2, 50.7, 57.0, 58.0, 65.4, 77.04, 114.8, 119.1, 123.9, 124.9, 127.0, 127.9 (2C), 128.0 (2C), 128.2, 128.6 (2C), 129.9 (2C), 133.0, 138.5, 140.1, 140.6, 150.1, 153.6, 177.2 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₄₀H₄₄O₃Na 595.3188; found 595.3184. Data for the major diastereomer are as follows. Yield: 140.4 mg, 54%. $[\alpha]_D^{20} = -175.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.67 (s, 3H), 0.81–0.94 (m, 2H), 0.97–1.06 (m, 1H), 1.14–1.24 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.34–1.57 (m, 5H), 1.61–1.77 (m, 3H), 1.82–1.97 (m, 3H), 2.13–2.16 (m, 1H), 2.66 (qd, 1H, ³J(H,H) = 13.7 and 4.0 Hz), 3.34 (s, 3H), 5.67 (dd, 1H, ³J(H,H) = 10.0 and 3.8 Hz), 5.98–6.00 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.54–6.57 (m, 1H), 7.30–7.44 (m, 8H), 7.50–7.52 (m, 2H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 11.7, 19.4, 21.1, 22.3, 23.9, 28.8, 35.8, 37.31, 37.33, 38.6, 40.3, 42.8, 43.9, 46.9, 50.6, 56.6, 57.4, 64.7, 75.2, 114.7, 117.5, 122.5, 123.7, 126.7 (2C), 126.9, 127.8, 128.0 (2C), 128.5 (2C), 129.9 (2C), 132.7, 138.7, 140.5, 140.7, 148.5, 153.8, 178.1 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₄₀H₄₄O₃Na 595.3188; found 595.3190.

(1R,4aS,4bS,7S,13cS,15aS)-11-Acetyl-1,4a,7-trimethyl-1-((methylperoxy)-12-methyl)-9-phenyl-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,14,15,15a-dodecahydro-12H-7,13c-methanonaphtho[2',1':3,4]cyclohepta[1,2-h]chromene-12-one (26). Amorphous white solid. Yield: 98.6 mg; 81%. $[\alpha]_D^{20} = -131.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.50 (s, 3H), 0.66–0.78 (m, 1H), 0.82–0.96 (m, 1H), 1.04 (td, 1H, ³J(H,H) = 13.3 and 3.9 Hz), 1.23–1.27 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.32–1.36 (m, 1H), 1.42–1.46 (m, 1H), 1.52–1.71 (m, 6H), 1.79–1.91 (m, 1H), 2.00–2.09 (m, 2H), 2.18–2.21 (m, 1H), 2.28–2.33 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.16 (qd, 1H, ³J(H,H) = 13.6 and 4.1 Hz), 3.76 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.34–7.36 (m, 2H), 7.43–7.51 (m, 3H), 8.53 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 11.6, 19.2, 20.8, 22.0, 23.6, 28.5, 30.5, 35.4, 36.7, 37.3, 38.7, 40.1, 43.95, 44.04, 47.6, 51.4, 56.4, 56.7, 64.5, 115.2, 118.9, 122.0, 128.4, 128.8 (2C), 129.9 (2C), 133.1, 138.0, 144.0, 147.1, 151.4, 158.7, 160.3, 178.3, 195.7 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₆H₄₀O₃Na 575.2773; found 575.2775.

(1R,4aS,4bS,7S,13cS,15aS)-1,4a,7-Trimethyl-1-((methylperoxy)-12-methyl)-12-oxo-9-phenyl-1,3,4,4a,4b,5,6,7,12,14,15,15a-dodecahydro-2H-7,13c-methanonaphtho[2',1':3,4]-cyclohepta[1,2-h]chromene-11-carboxylic acid (27). Amorphous white solid. Yield: 449.2 mg; 81%. $[\alpha]_D^{20} = -106.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 0.47 (s, 3H), 0.65–0.76 (m, 1H), 0.94 (td, 1H, ³J(H,H) = 13.4 and 4.0 Hz), 1.05 (td, 1H, ³J(H,H) = 13.5 and 4.1 Hz), 1.24–1.28 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.36–1.46 (m, 2H), 1.56–1.73 (m, 6H), 1.79–1.90 (m, 1H), 2.03–2.08 (m, 2H), 2.17–2.22 (m, 1H), 2.26–2.31 (m, 1H), 3.03 (qd, 1H, ³J(H,H) = 14.0 and 4.2 Hz), 3.72 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.34–7.36 (m, 2H), 7.46–7.53 (m, 3H), 8.92 (s, 1H), 12.39 (bs, 1H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 11.6, 19.2, 20.8, 21.9, 23.5, 28.6, 35.3, 36.6, 37.2, 38.6, 40.0, 44.0, 44.3, 47.9, 51.4, 56.2, 56.7, 64.5, 112.0, 115.6, 120.1, 128.8, 129.0 (2C), 129.8 (2C), 133.8, 137.3, 144.5, 150.6, 151.2, 162.2, 163.0, 163.9, 178.1 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M – H]⁺ calcd for C₃₅H₃₇O₆ 553.2590; found 553.2593.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.7b00654.

¹H and ¹³C NMR spectra of all new compounds (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail for D.T.: dtejedor@ipna.csic.es.

*E-mail for F.G.-T.: fgarcia@ipna.csic.es.

5334

DOI: 10.1021/acs.joc.7b00654
 J. Org. Chem. 2017, 82, 5328–5336

71

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:		Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

The Journal of Organic Chemistry

Article

ORCID 

Fernando García-Tellado: 0000-0001-6470-6289

Present Address

⁸On leave from the Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencia, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) and the European Regional Development Fund (CTQ2015-63894-P), the Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) (COOPB20088), and the Mexican CONACYT (CB-2013/22188). The authors thank technician Ms. Estefanía Gámez for her experimental assistance.

REFERENCES

- (1) (a) Kesavan, S.; Marcaurrelle, L. A. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 210–213. (b) Foley, D. J.; Nelson, A.; Marsden, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13650–13657. (c) Schreiber, S. L. *Nature* **2009**, *457*, 153–154.
- (2) (a) Ruben, A. J.; Kiso, Y.; Freire, A. J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, *67*, 2–4. (b) Hann, M. M.; Leach, A. R.; Harper, G. J. *Chem. Inf. Model.* **2001**, *41*, 856–6001.
- (3) Clemons, P. A.; Bodycombe, N. E.; Carrinski, H. A.; Wilson, J. A.; Shamji, A. F.; Wagner, B. K.; Koehler, A. N.; Schreiber, S. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 18787–18792.
- (4) Lovering, F. *MedChemComm* **2013**, *4*, 515–519.
- (5) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. J. *Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.
- (6) Nicholls, A.; McGaughey, G. B.; Sheridan, R. P.; Good, A. C.; Warren, G.; Mathieu, M.; Muchmore, S. W.; Brown, S. P.; Grant, J. A.; Haigh, J. A.; Nevins, N.; Jain, A. N.; Kelley, B. J. *Med. Chem.* **2010**, *53*, 3862–3886.
- (7) Sauer, W. H. B.; Schwarz, M. K. J. *Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 987–1003.
- (8) For selected examples, see: (a) García-Castro, M.; Zimmermann, S.; Sankar, M. G.; Kumar, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 7586–7605. (b) McLeod, M. C.; Singh, G.; Plampin, J. N., III; Rane, D.; Wang, J. L.; Day, V. W.; Aube, J. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 133–140. (c) MacLellan, P.; Nelson, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2383–2393. (d) Over, B.; Wetzel, S.; Grütter, C.; Nakai, Y.; Renner, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Nat. Chem.* **2012**, *5*, 21–28. (e) Hajduk, P. J.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Nature* **2011**, *470*, 42–43. (f) Hung, A. W.; Ramek, A.; Wang, Y.; Kaya, T.; Wilson, J. A.; Clemons, P. A.; Young, D. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 6799–6804. (g) Clemons, P. A.; Wilson, J. A.; Dančik, V.; Müller, S.; Carrinski, H. A.; Wagner, B. K.; Koehler, A. N.; Schreiber, S. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 6817–6822. (h) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347–361. (i) Shelat, A. A.; Guy, R. K. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 442–446.
- (9) (a) O' Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444–4456. (b) Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 46–58. (c) Schreiber, S. L. *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- (10) (a) van Hattum, H.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11853–11859. (b) Wetzel, S.; Bon, R. S.; Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10800–10826.
- (11) (a) Doveston, R.; Marsden, S.; Nelson, A. *Drug Discovery Today* **2014**, *19*, 813–819. (b) Nadin, A.; Hattotuwagama, C.; Churcher, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1114–1122. (c) MacLellan, P.; Nelson, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2383–2393.
- (12) Wender, P. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433–440.

(13) Morrison, K. C.; Hergenrother, P. J. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 6–14.

(14) For selected recent examples, see: (a) García, A.; Drown, B. S.; Hergenrother, P. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4852–4855. (b) Chen, Q.-F.; Wang, F.-P.; Liu, X.-Y. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 8946–8950. (c) Rafferty, R. J.; Hicklin, R. W.; Maloof, K. A.; Hergenrother, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 220–224. (d) Bauer, R. A.; Wenderski, T. A.; Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *9*, 21–29. (e) Huigens, R. W., III; Morrison, K. C.; Hicklin, R. W.; Flood, T. A., Jr.; Richter, M. F.; Hergenrother, P. J. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 195–202. (f) Ignatenko, V. A.; Han, Y.; Tochtrop, G. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 410–418. (g) Kopp, F.; Stratton, C. F.; Akella, L. B.; Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 358–365. (h) Balthaser, B. R.; Maloney, M. C.; Beeler, A. B.; Porco, J. A., Jr.; Snyder, J. K. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 969–973.

(15) (a) *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*; Andersen, O. M., Markham, K. R., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 2006. (b) *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action*; Kennedy, R. O., Thornes, R. D., Eds.; Wiley: New York, 1997. (c) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960–4992. (d) Pratap, R.; Ram, V. *J. Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476–10526. (e) For a recent example of the oxidative rearrangement of salicylaldehydes into catechols (Dakin rearrangement), see: Chen, S.; Hossain, M. S.; Foss, F. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2806–2809. (f) Bräse, S.; Encinas, A.; Keck, J.; Nising, C. F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3903–3990.

(16) (a) Bansal, Y.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 31–42. (b) Decker, M. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1464–1475. (c) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 324–334.

(17) With the term tertiary PVEs we refer to those propargyl vinyl ethers that bear two additional substituents at the propargylic position.

(18) (a) Tejedor, D.; Cotos, L.; Márquez-Arce, D.; Odrizola-Gimeno, M.; Torrent-Sucarrat, M.; Cossio, F. P.; García-Tellado, F. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 18280–18289. (b) Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; Cotos, L.; Ramírez, M. A.; García-Tellado, F. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 3318–3321. (c) Tejedor, D.; López-Tosco, S.; Méndez-Abt, G.; Cotos, L.; Ramírez, M. A.; García-Tellado, F. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 703–713.

(19) For selected examples, see: (a) Plaza, M.; Valdés, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12061–12064. (b) Bouloutakis-Arapinis, M.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1630–1633. (c) Hutt, O. E.; Doan, T. L.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1602–1605. (d) Nagase, H.; Fujii, H. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *299*, 187–237. (e) de la Torre, M. C.; García, I.; Sierra, M. A. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 3659–3667.

(20) Tejedor, D.; Álvarez-Méndez, S. J.; López-Soria, J. M.; Martín, V. S.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 198–205.

(21) Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; Cotos, G.; García-Tellado, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 458–471.

(22) In theory and in the absence of symmetry, each of the two methylene groups connected to the ketone should deliver a different topology.

(23) For biological annotations of this structure, see: (a) Garrido, M.; Bratoeff, E.; García-Lorenzana, M.; Heuze, Y.; Soriano, J.; Valencia, N.; Cortes, F.; Cabeza, M. *Arch. Pharm.* **2013**, *346*, 62–70. (b) Torres, N. I.; Castilla, V.; Bruttomesso, A. C.; Eiras, J.; Galagovsky, L. R.; Wachsmann, M. B. *Antiviral Res.* **2012**, *95*, 37–48. (c) Pedersen, N.; North, T.; Rigg, R.; Reading, C.; Higgins, J.; Leutenegger, C.; Henderson, G. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **2003**, *94*, 133–148. (d) Van Vollenhoven, R. *Expert Opin. Pharmacother.* **2002**, *3*, 23–31.

(24) For other benzannulation strategies to this core, see: (a) Skoda-Földes, R.; Jeges, G.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1326–1332. (b) Skoda-Földes, R.; Jeges, G.; Kollár, L.; Horváth, J.; Tuba, Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2085–2088. (c) Levine, S. G.; Wall, M. E.; Eudy, N. H. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1936–1938.

(25) (a) Uchida, R.; Yokota, S.; Tomoda, H. *J. Antibiot.* **2014**, *67*, 783–786. (b) Penicooke, N.; Walford, K.; Badal, S.; Delgoda, R.; Williams, L. A. D.; Joseph-Nathan, P.; Gordillo-Roman, B.; Gallimore,

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying Complexity by Domino Benzannulation of Polycyclic Natural Products

The Journal of Organic Chemistry

Article

W. *Phytochemistry* **2013**, *87*, 96–101. (c) Sabry, O. M. M.; Andrews, S.; McPhail, K. L.; Goeger, D. E.; Yokochi, A.; LePage, K. T.; Murray, T. F.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1022–1030. (d) Abatis, D.; Vagias, C.; Galanakis, D.; Norris, J. N.; Moreau, D.; Roussakis, C.; Roussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8525–8529.

(26) All of the PVEs used in this study were generated following the experimental procedure described in ref 20.

(27) The stereogenic information associated with this center is lost during the domino process; thus, both diastereoisomers afford the same allene intermediate.

(28) Fischer, D. S.; Allan, G. M.; Bubert, C.; Vicker, N.; Smith, A.; Tutill, H. J.; Purohit, A.; Wood, L.; Packham, G.; Mahon, M. F.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5749–5770.

(29) (a) Anstead, G. M.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *Steroids* **1997**, *62*, 268–303. (b) Bull, J. R.; Hoardley, C.; Mountford, P. G.; Steer, L. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, *1*, 1179–1192.

(30) Maurya, H. K.; Hasanain, M.; Kumar, C. P.; Vasudeva, P. G.; Sarkar, J.; Chandrasekharan, M.; Gupta, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 68843–68851.

(31) For previous syntheses of this polycyclic core, see: (a) Maurya, H. K.; Hasanain, M.; Kumar, C. P.; Vasudeva, P. G.; Sarkar, J.; Chandrasekharan, M.; Gupta, A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 68843–68851. (b) Erben, F.; Specowius, V.; Woelfling, J.; Schneider, G.; Langer, P. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 924–930. (c) Watanabe, M.; Matsumoto, T.; Mataka, S.; Thiemann, T. *Centr. Eur. J. Chem.* **2006**, *4*, 375–402. (d) Gupta, A. K.; Yadav, K. M.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synthesis* **1995**, *1995*, 841–844.

(32) (a) Lohelster, C.; Weckbecker, M.; Waldvogel, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5539–5554. (b) Moons, N.; De Borggraeve, W.; Dehaen, W. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2731–2741.

(33) (a) Khaybullin, R. N.; Liang, X.; Cisneros, K.; Qi, X. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 2419–2428. (b) Khaybullin, R. N.; Zhang, M.; Fu, J.; Liang, X.; Li, T.; Katritzky, A. R.; Okunieff, P.; Qi, X. *Molecules* **2014**, *19*, 18676–18689. (c) Wu, Y.; Liu, C.-J.; Liu, X.; Dai, G.-F.; Do, J.-Y.; Tao, J.-C. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 2052–2069. (d) Wu, Y.; Dai, G.-F.; Yang, J.-H.; Zhang, Y.-X.; Zhu, Y.; Tao, J.-C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1818–1821.

(34) Lohelster, C.; Brutschy, M.; Lubczyk, D.; Waldvogel, S. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2821–2833.

(35) For a recent example of construction of D-ring-modified isosteviol scaffolds using a Beckmann rearrangement, see: Hutt, O. E.; Doan, T. L.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1602–1605.

(36) Although diastereoselectivity is not an issue in these studies (stereogenicity is lost during the domino rearrangement), it is remarkable that these PVEs are formed with 100% diastereoselectivity.

(37) (a) Elmegeed, G. A.; Wardakhan, W. W.; Younis, M.; Louca, N. A. *Arch. Pharm.* **2004**, *337*, 140–147 and references cited therein. (b) Drach, S. V.; Litvinovskaya, R. P.; Khripach, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 233–255 and references cited therein.

(38) (a) Priya, K. S.; Satyavathi, K.; Bhojaraju, P.; Kumari, Y. R.; Prasad, D. V.; Durga, M. S. S.; Preeti, P. M.; Lovaraju, K. P.; Kanthal, L. K. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2014**, *5*, 1914–1918. (b) Gogoi, P.; Bezboruah, P.; Boruah, R. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5032–5035. (c) Simoneit, B. R.T.; Otto, A.; Wilde, V. *Org. Geochem.* **2003**, *34*, 121–129. (d) Pascal, R. A., Jr.; Mathai, M. S.; Shen, X.; Ho, D. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4746–4748. (e) Ruzicka, L.; Prelog, V.; Battegay, J. *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1296–1301.

(39) For other examples of this steroidal core, see: (a) Barthakur, M. G.; Hasib, A.; Gogoi, J.; Boruah, R. C. *Steroids* **2010**, *75*, 445–449. (b) Ruzicka, L.; Prelog, V.; Battegay, J. *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 1296–1301.

(40) (a) Sobukawa, M.; Nakaïjima, M.; Koga, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 295–298. (b) Abul-Hajj, Y. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1479–1481.

(41) (a) Siddique, H. R.; Saleem, M. *Life Sci.* **2011**, *88*, 285–293. (b) Chaturvedi, P. K.; Bhui, K.; Shukla, Y. *Cancer Lett.* **2008**, *263*, 1–13.

(42) We obtained this ketone in gram amounts by hydrolysis/oxidation of the 3-acetate derivative of lupanol, which was isolated in

high yield from the seedless dried fruits of the tropical tree *Chrysophyllum cainito*.

(43) For selected examples, see: (a) Papi Reddy, K.; Singh, A. B.; Puri, A.; Srivastava, A. K.; Narender, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4463–4466. (b) Fotie, J.; Bohle, D. S.; Leimanis, M. L.; Georges, E.; Rukunga, G.; Nkengfack, A. E. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 62–67. (c) Srinivasan, T.; Srivastava, G. K.; Pathak, A.; Batra, S.; Raj, K.; Singh, K.; Puri, S. K.; Kundu, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2803–2806.

(44) For selected examples, see: (a) Gutiérrez-Nicolás, F.; Gordillo-Román, B.; Oberti, J. C.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Joseph-Nathan, P. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 669–676. (b) Kazakova, O. B.; Medvedeva, N. I.; Suponitskii, K. Y. *Chem. Nat. Compd.* **2011**, *47*, 408–410.

(45) de Carvalho, T. C.; Polizeli, A. M.; Turatti, I. C. C.; Severiano, M. E.; de Carvalho, C. E.; Ambrosio, S. R.; Crotti, A. E. M.; de Figueiredo, U. S.; Vieira, P. C.; Furtado, N. *Molecules* **2010**, *15*, 6140–6151.

(46) Johnston, E. V.; Bogár, K.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4596–4599.

(47) Petasis, N. A.; Butkevich, A. N. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1747–1753.

(48) Tejedor, D.; Cotos, L.; García-Tellado, F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8853–8858.

5336

DOI: 10.1021/acs.joc.7b00654
J. Org. Chem. 2017, 82, 5328–5336

73

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Supporting Information

Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products.

David Tejedor,^{a*} Samuel Delgado-Hernández,^a Rubén M. Carballo,^b
Rosina Dapuzo^{a†} Gonzalo J. Mena-Rejón,^b and Fernando García-Tellado^{a*}

- a) *Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38 206 La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, Spain.*
- b) *Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, C. 43 No. 613 x C. 90 Col. Inalámbrica. C.P. 97069. Mérida, Yucatán, México.*

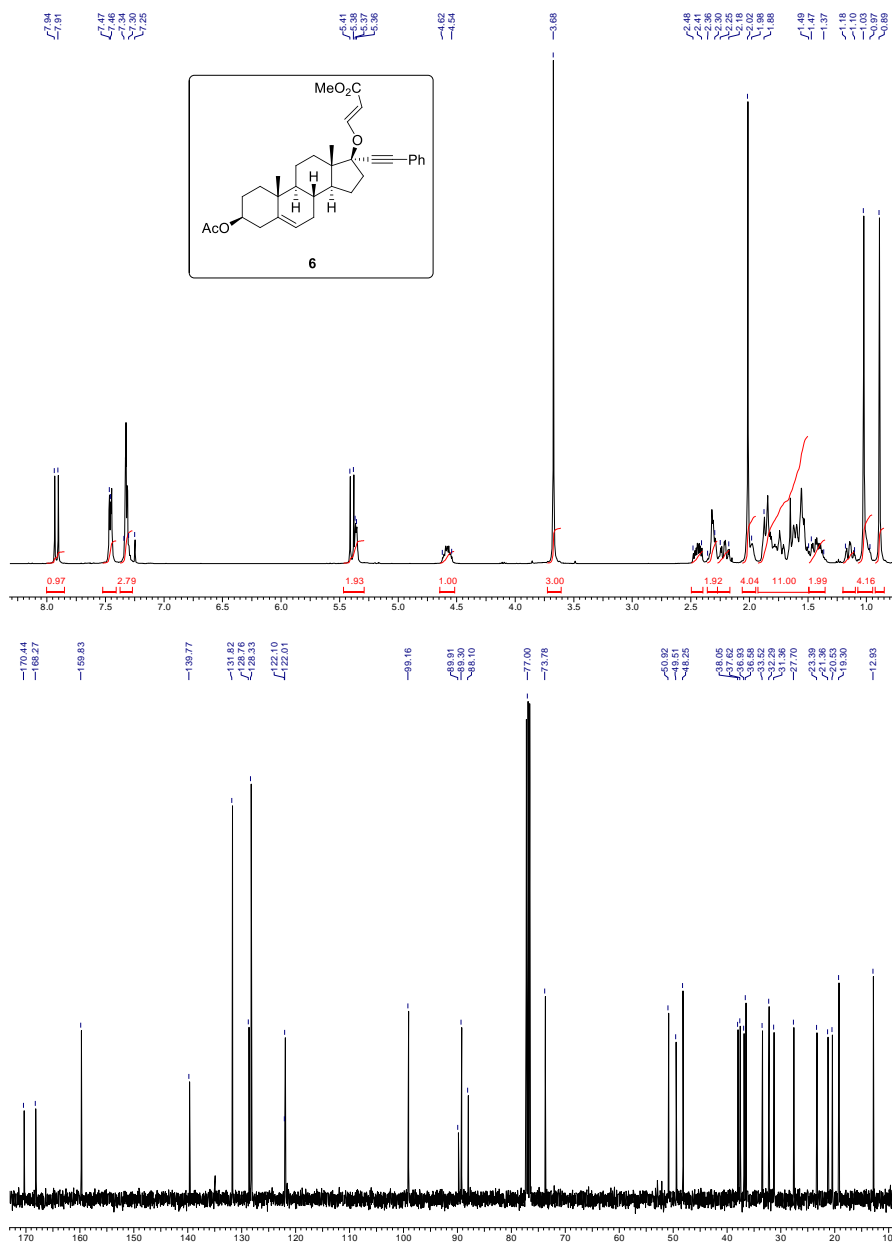
† On leave from the Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencia, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products



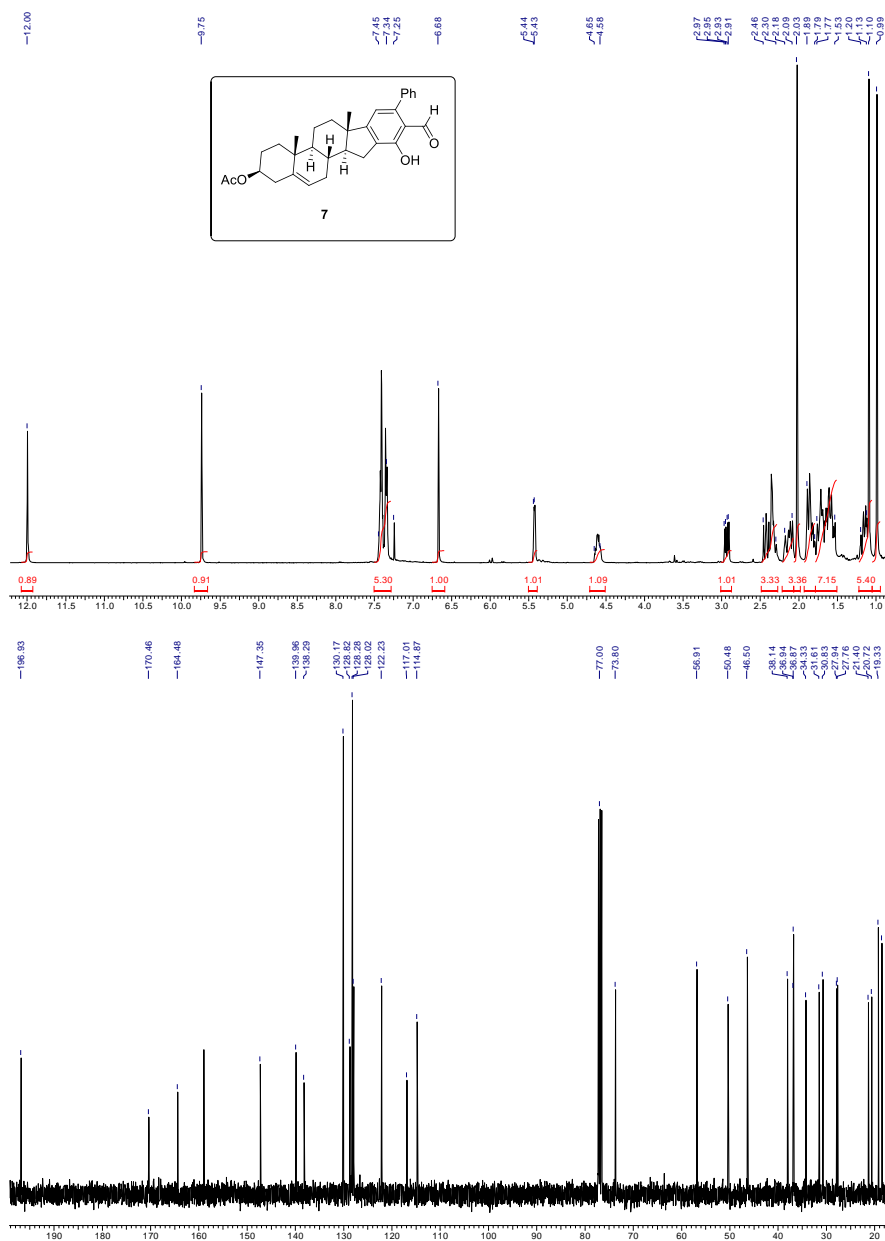
76

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products



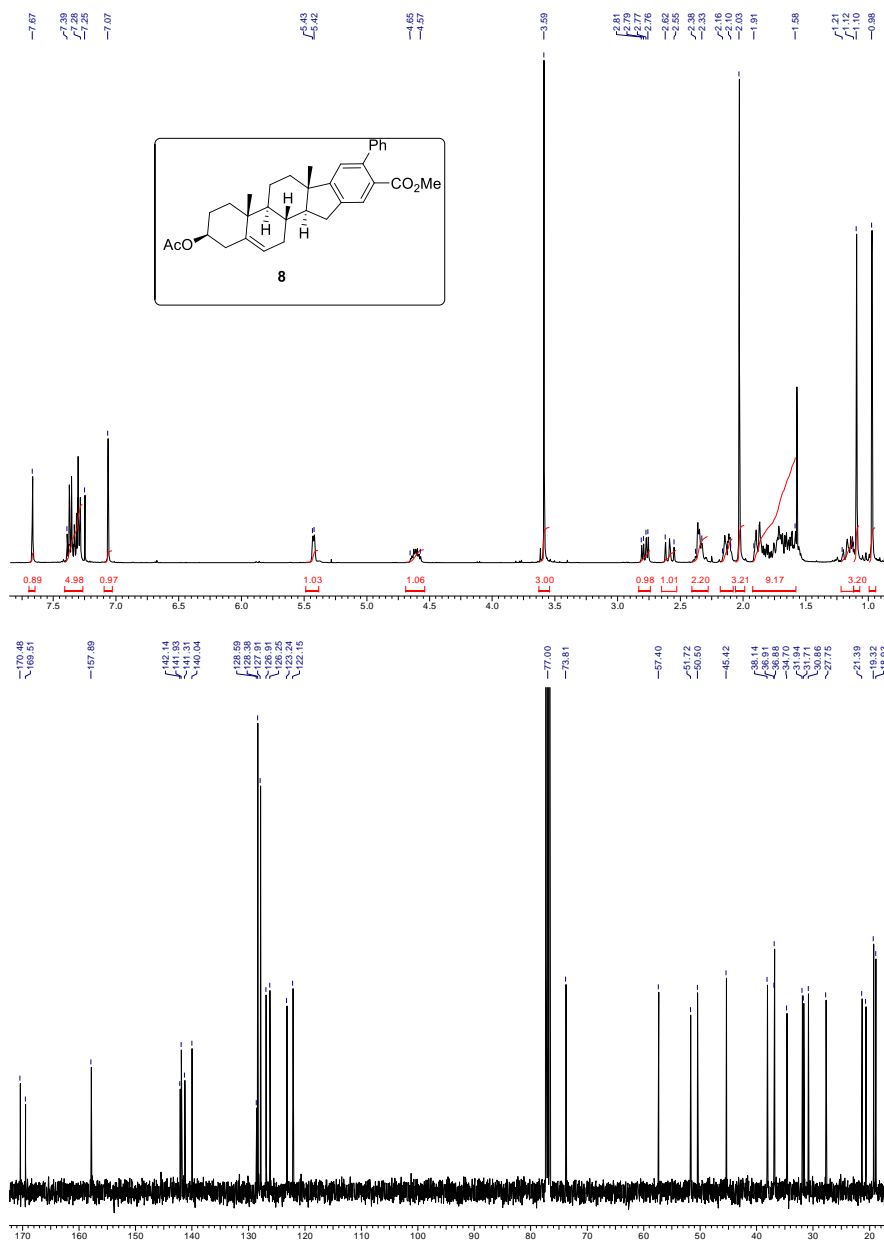
77

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products



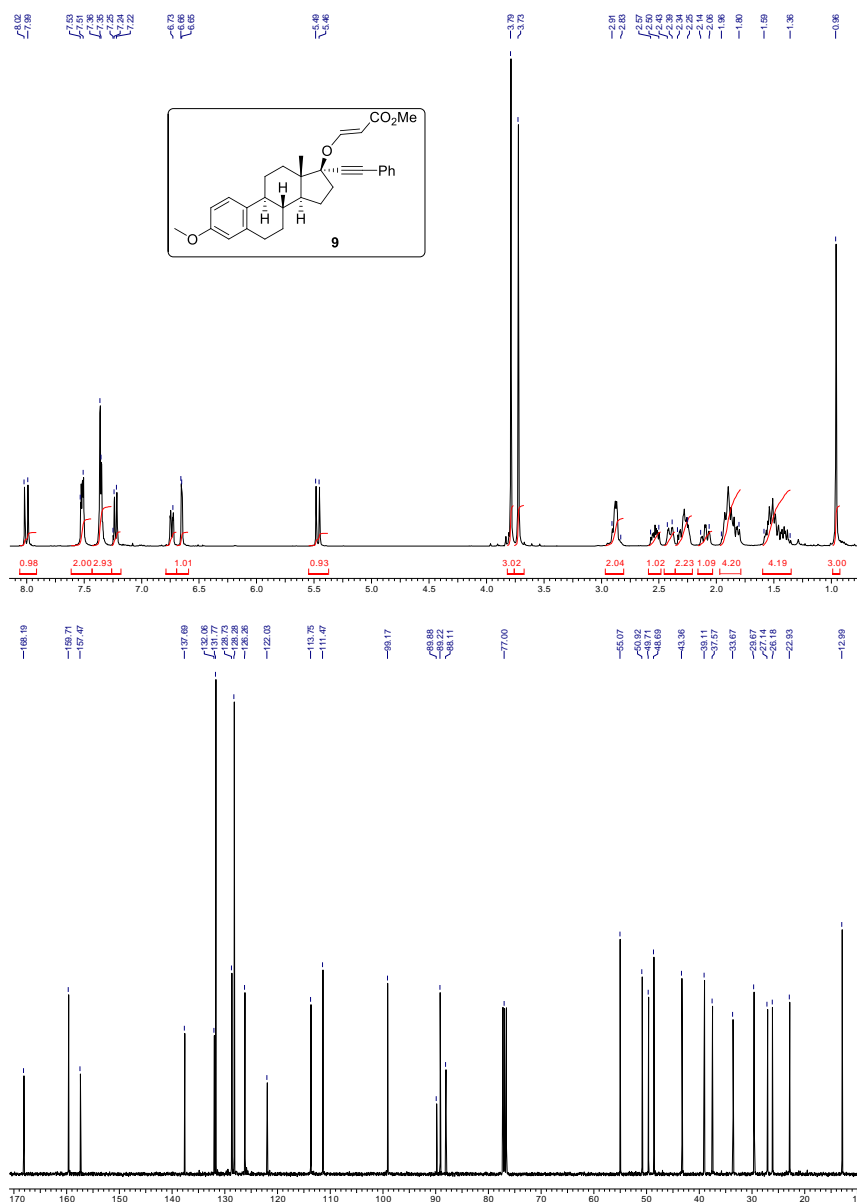
78

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: l14EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

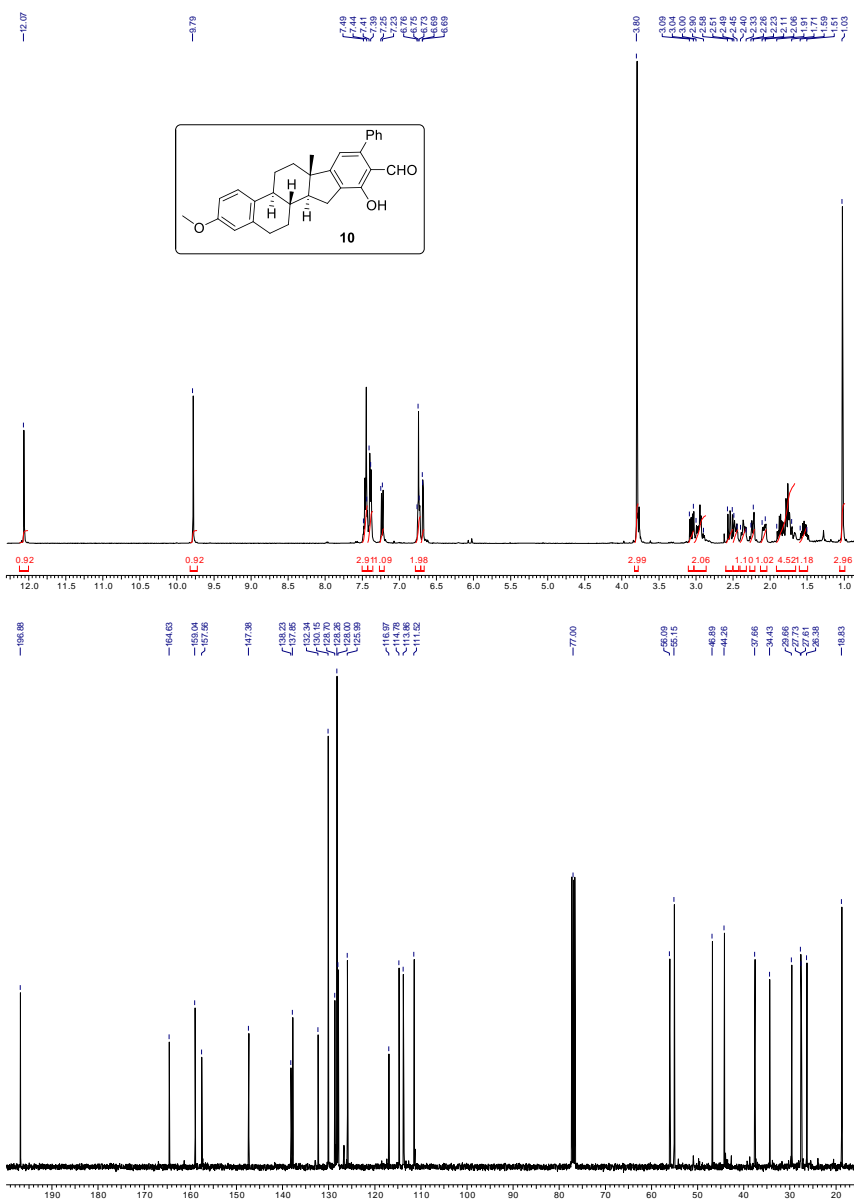


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: l14EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

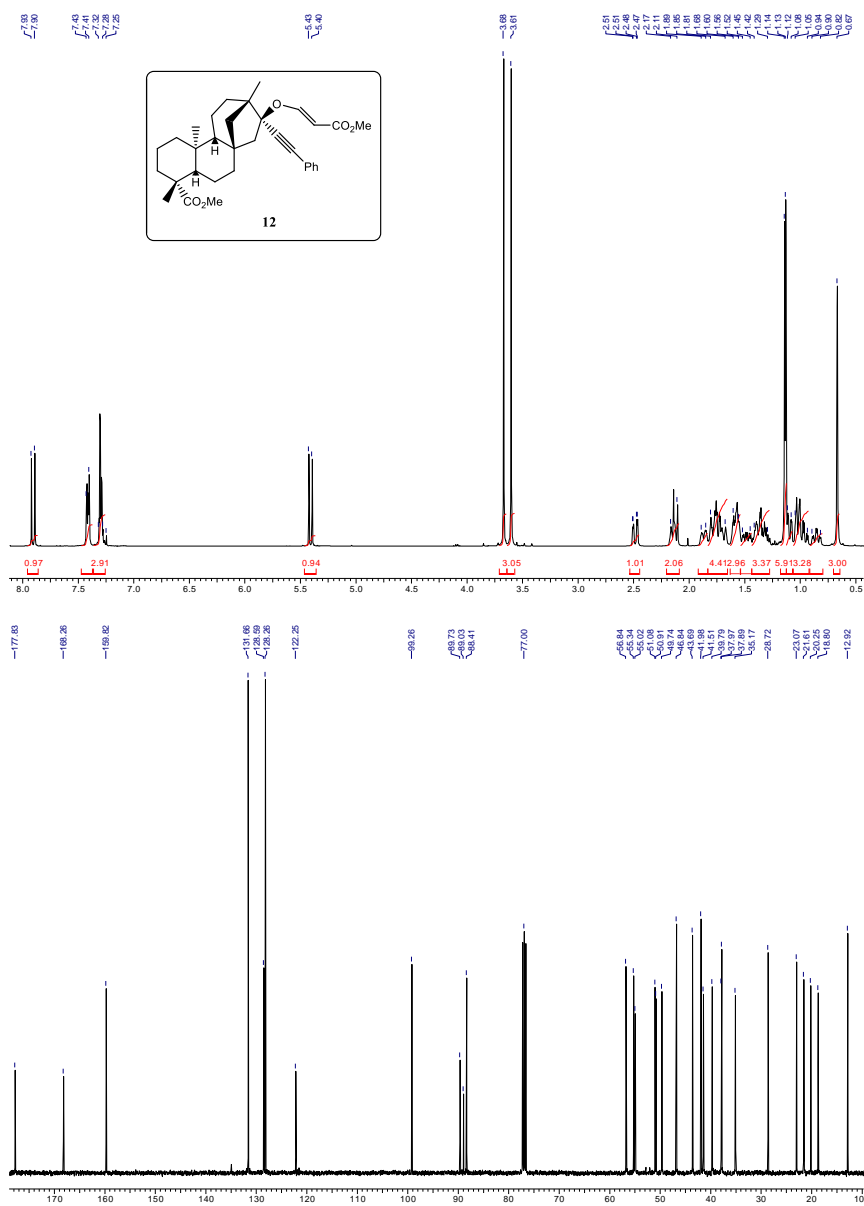


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products



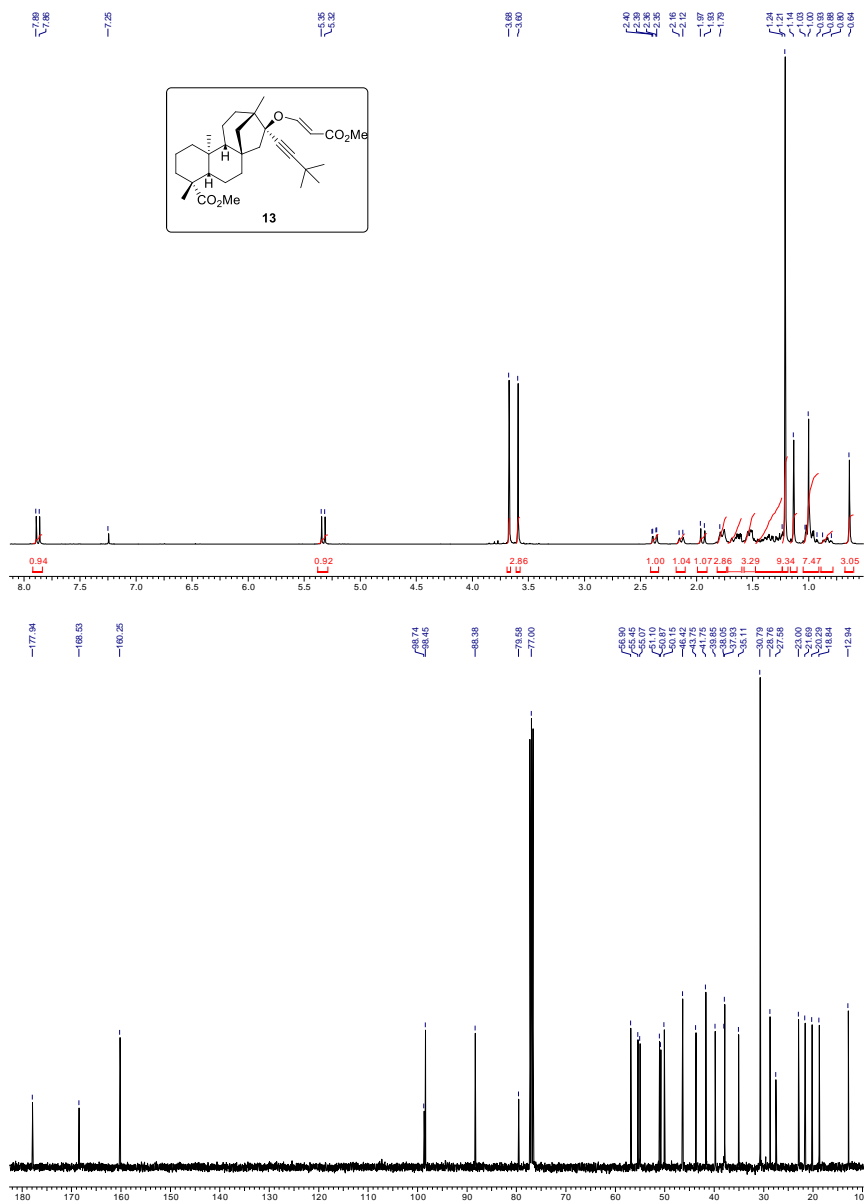
82

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

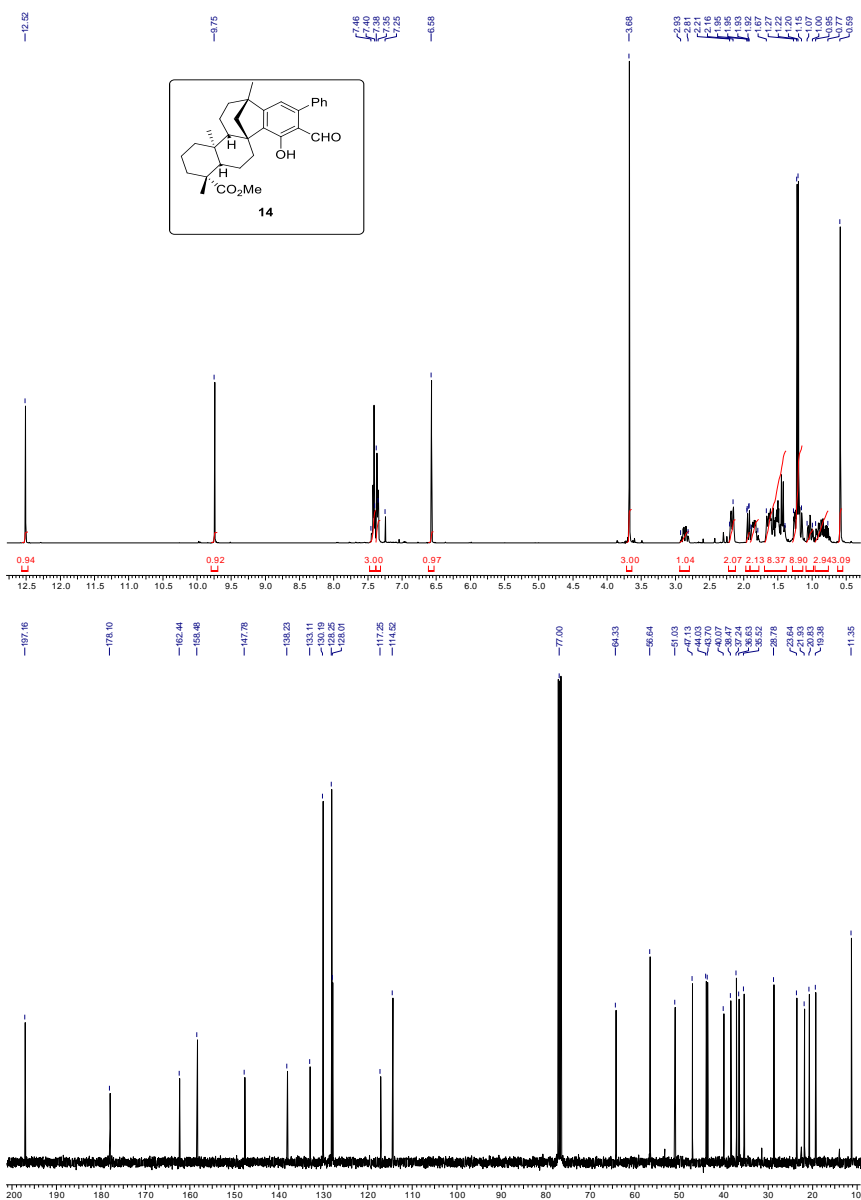


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

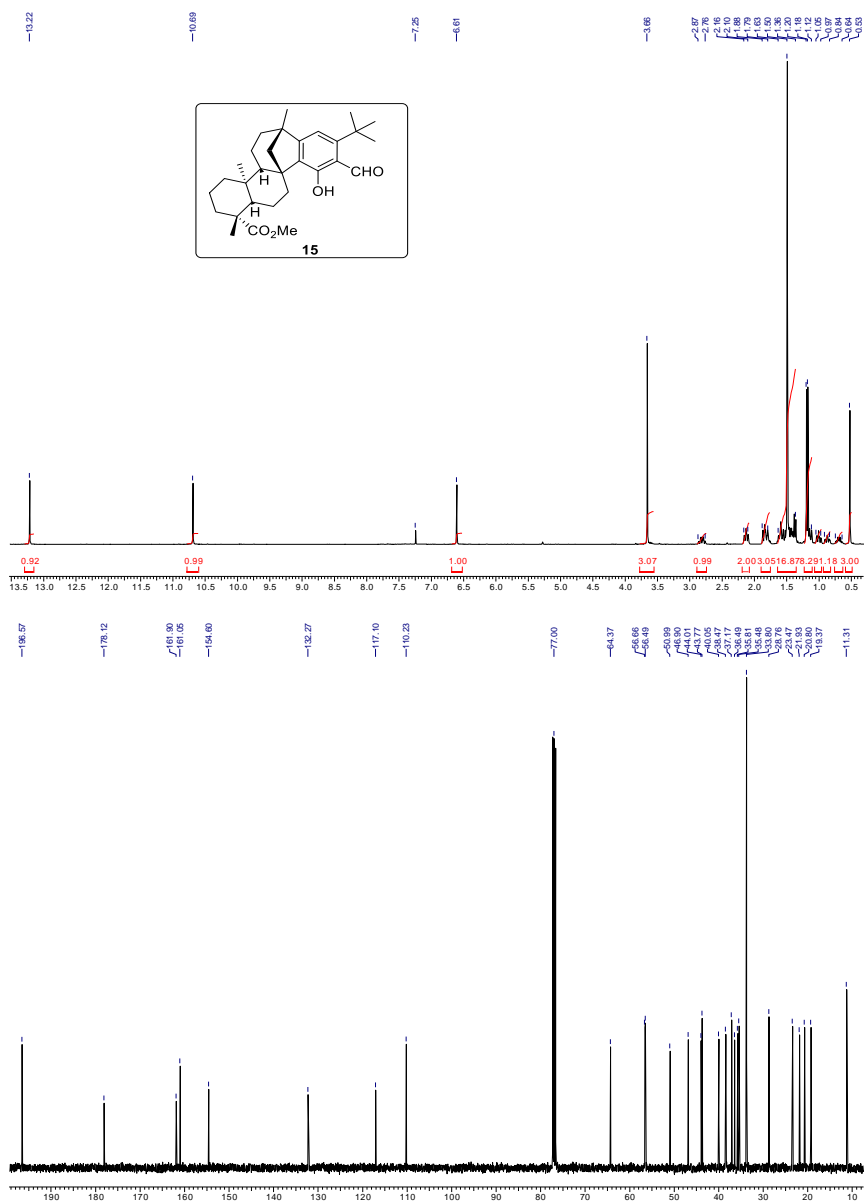


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

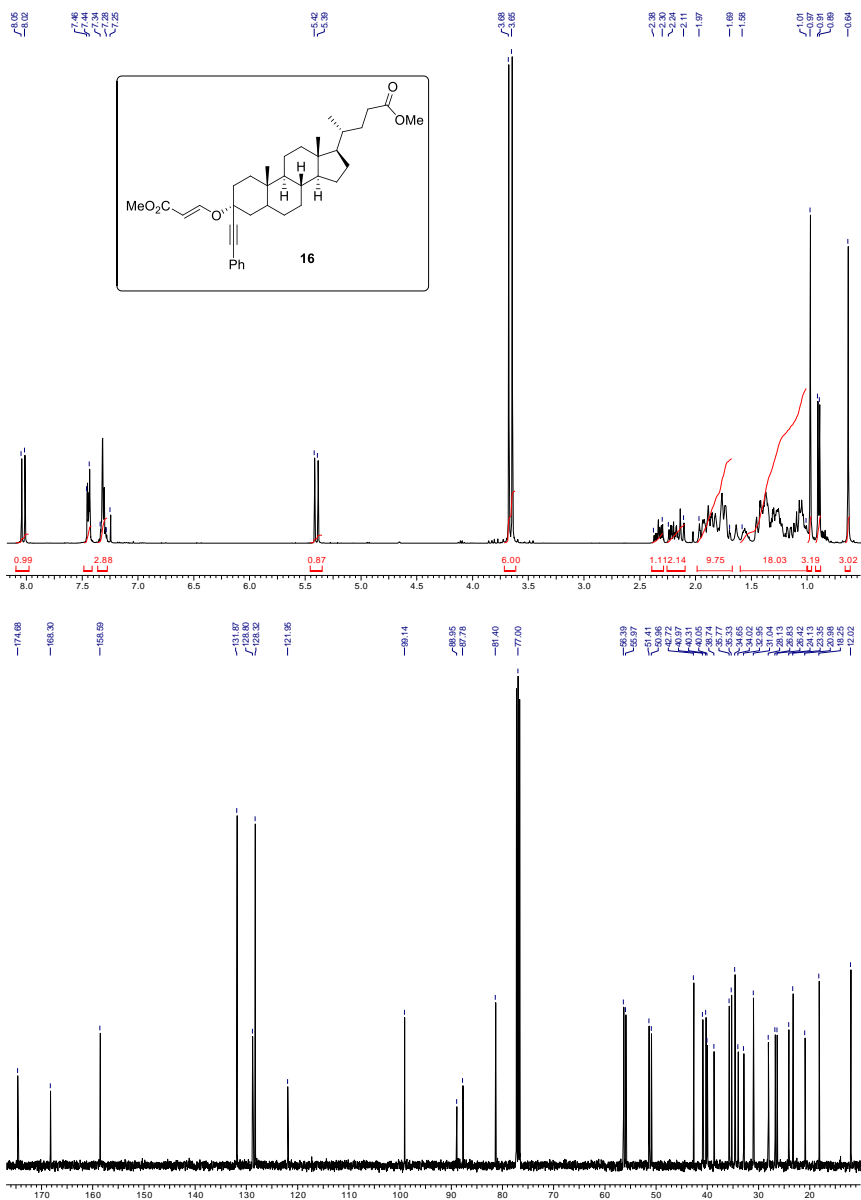


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products



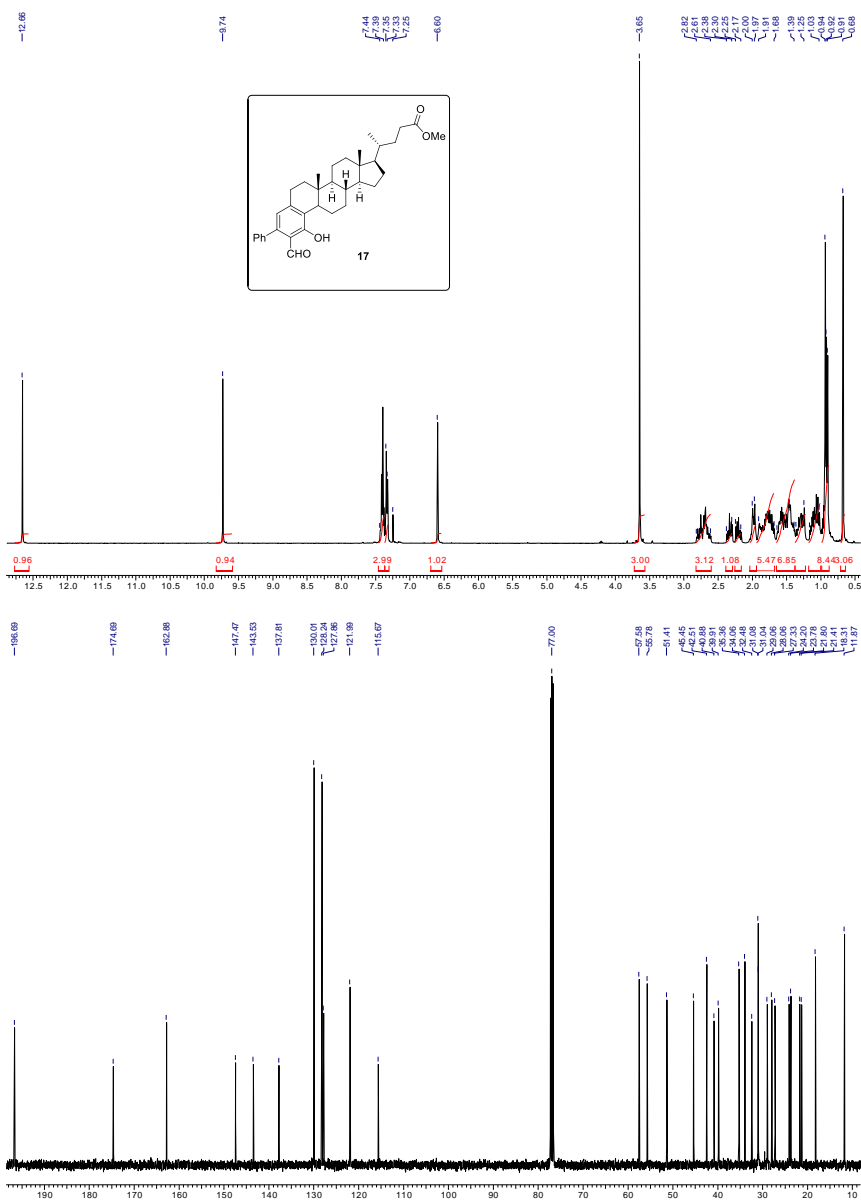
86

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products



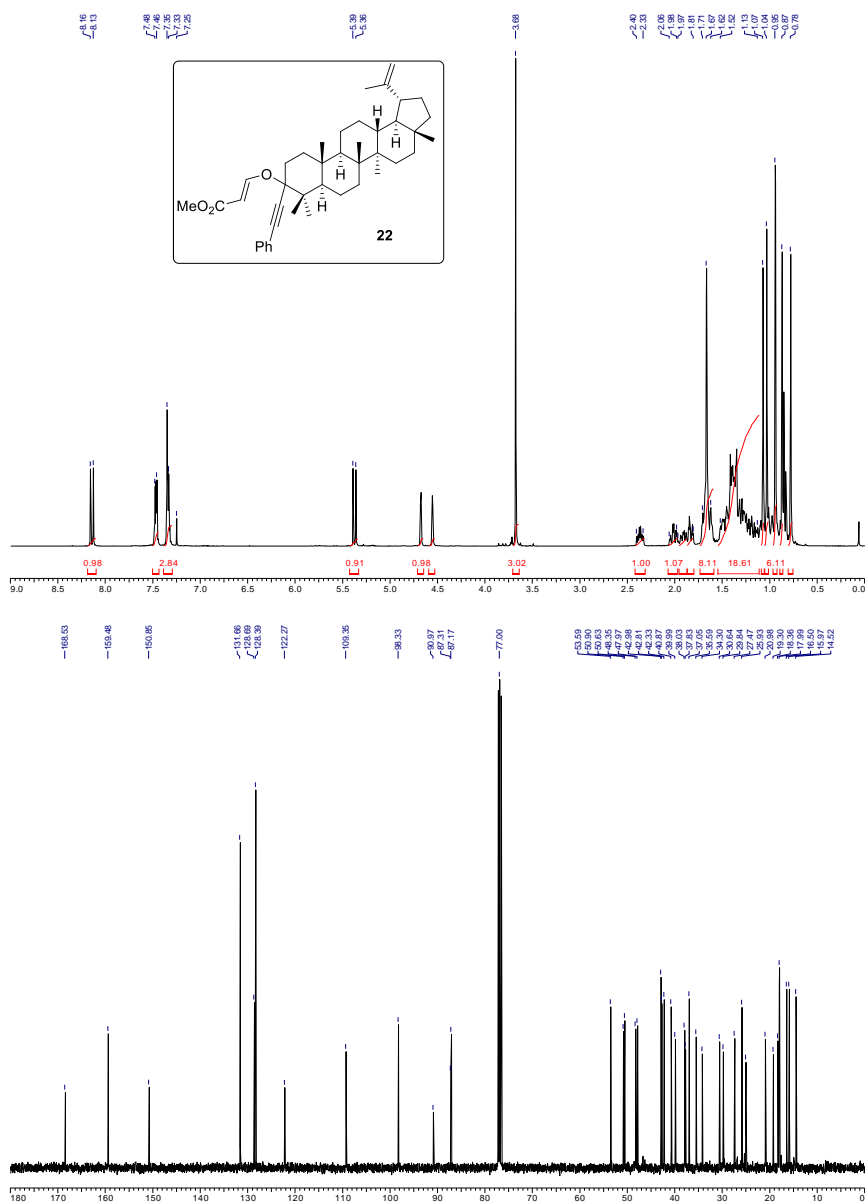
87

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

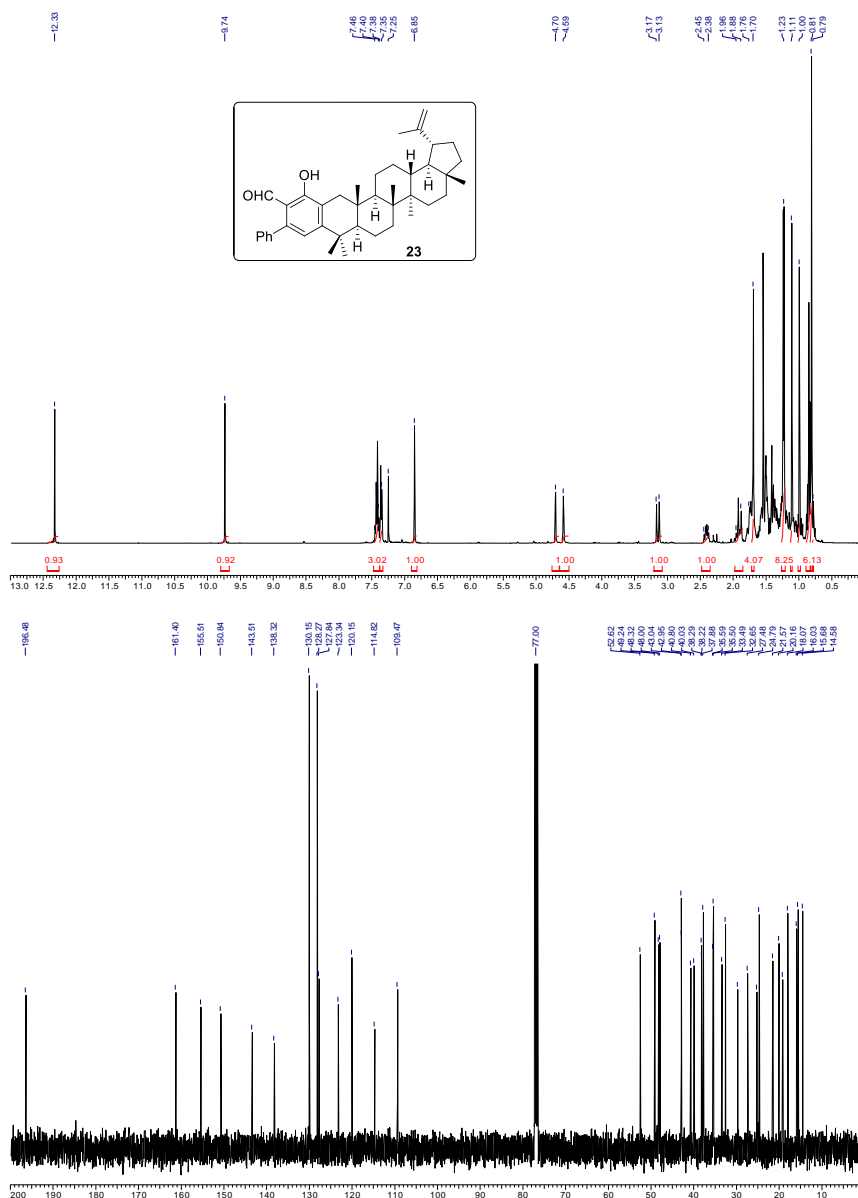


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

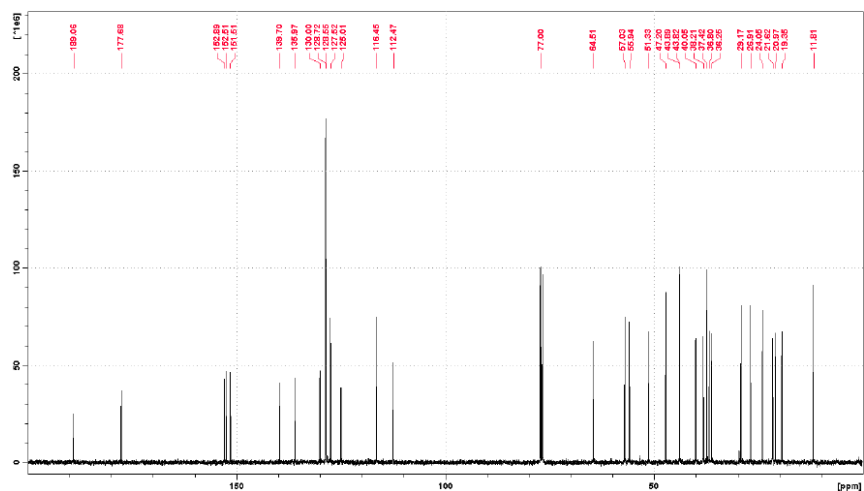
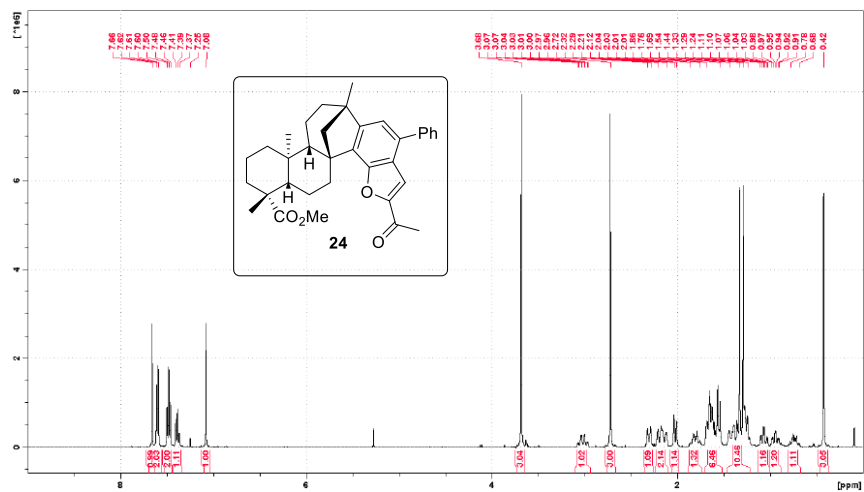


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

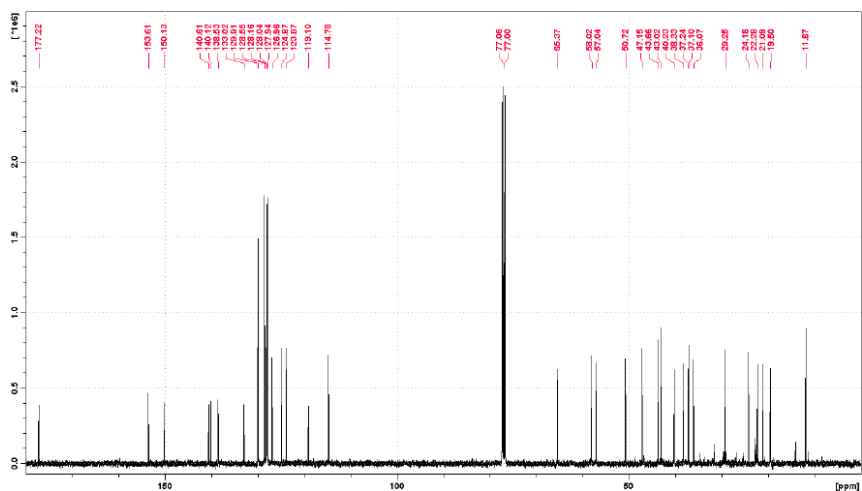
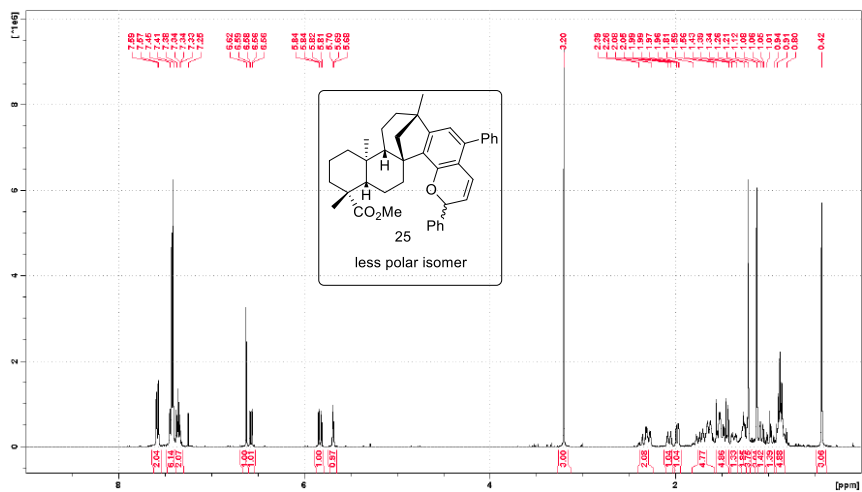


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

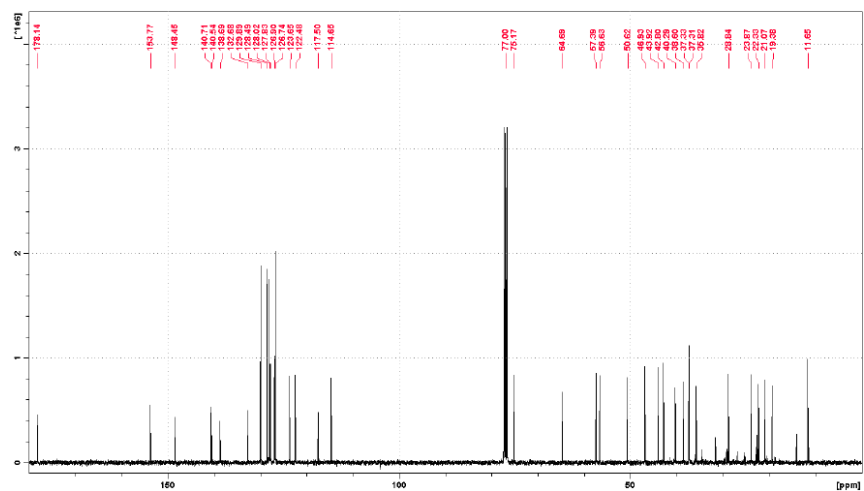
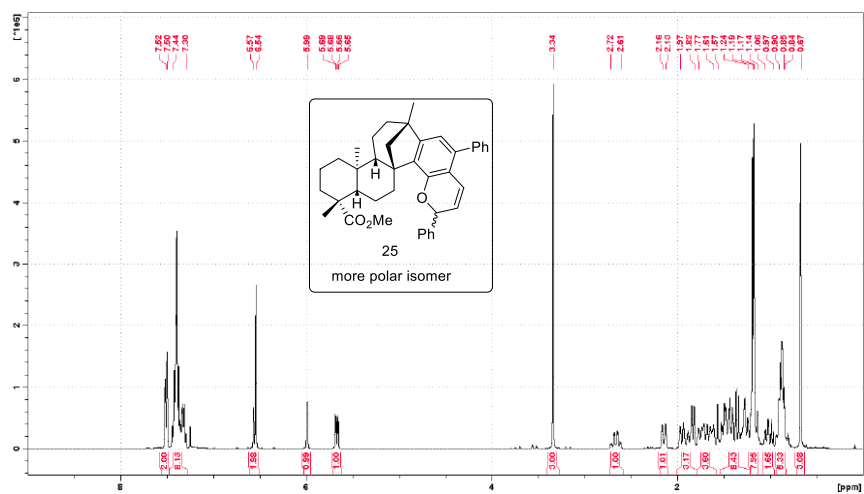


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

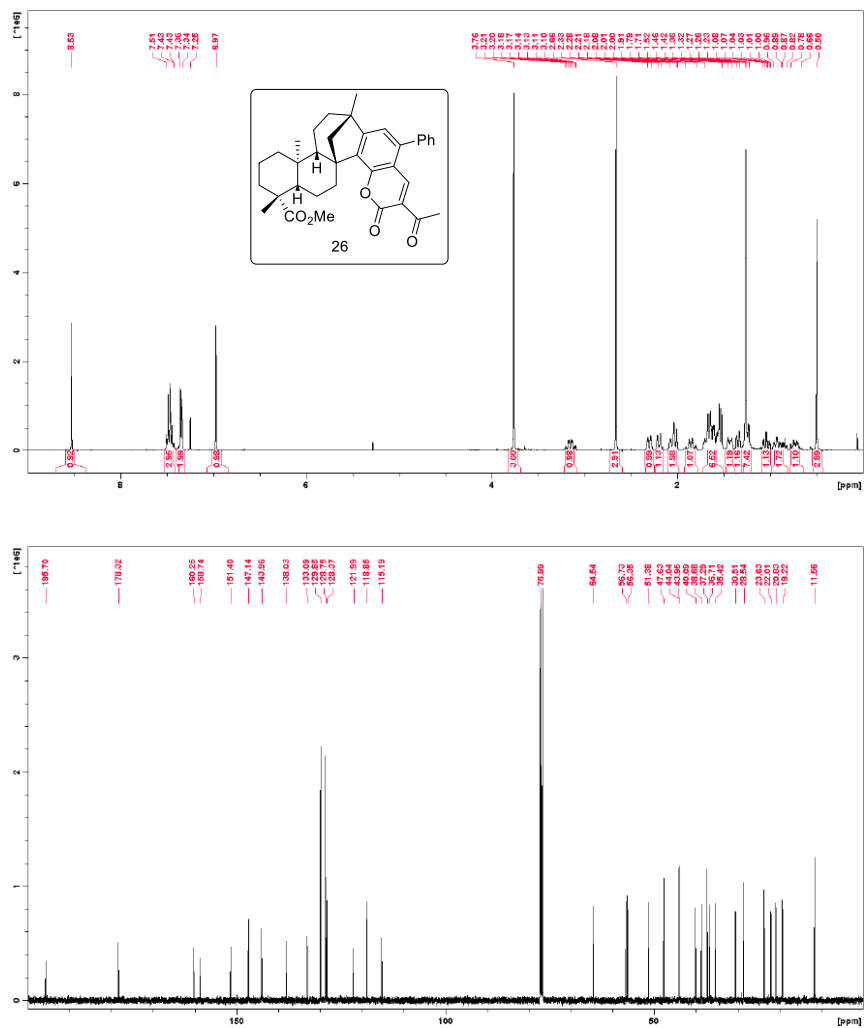


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: l14EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products

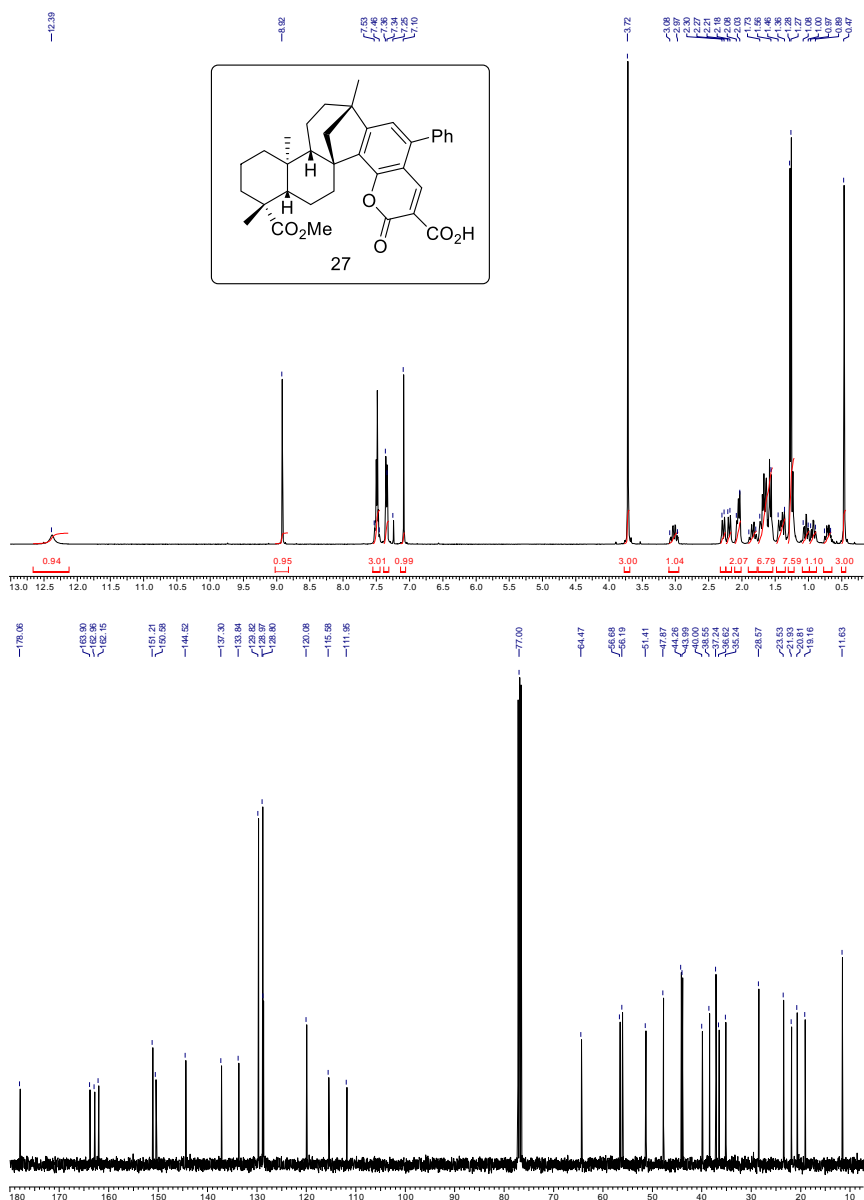


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.2. Diversifying complexity by domino benzannulation of polycyclic natural products



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

ChemComm



COMMUNICATION

View Article Online
 View Journal | View Issue



Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes†

David Tejedor,^{a*} Samuel Delgado-Hernández,^{ab} Blanca Santamaría-Peláez^a and Fernando García-Tellado^{*,a}

Cite this: *Chem. Commun.*, 2020, 56, 4019

Received 28th January 2020,
 Accepted 2nd March 2020

DOI: 10.1039/d0cc00738b

rsc.li/chemcomm

In this study, we describe a novel strategy that allows the obtention of all 15 possible substitution geometries of perarylated salicylaldehydes with total control of the regioselectivity. This strategy entails the formation of the salicylaldehyde core via a Claisen rearrangement of propargyl vinyl ethers, followed by bromination and Pd-catalyzed aryl–aryl cross-coupling reactions.

Multiply arylated π -electron systems constitute important molecular components in materials science.¹ Propeller-shaped hexa-arylbzenes (HABs)² constitute a good example of this class of molecular structures, with important applications in the field of molecular-scale devices.³ The regioselective access to fully arylated π -electron systems featuring tailor-made peripheral substitution patterns constitutes a current challenge in organic synthesis. Significant progress to this end has been achieved by the groups of Yamaguchi^{4a} and Jux^{4b} with the synthesis of perarylated benzenes endowed with six different aryl substituents. These methodologies have allowed the exploration of large areas of the chemical space of HABs hitherto inaccessible by classical methodologies.² The chemical space of perarylated π -extended systems based on ring cores other than benzene systems remains scarcely explored. The access to these systems should allow the mapping of their chemical spaces, bringing new opportunities to the design and applications of novel molecular devices. A handful number of synthetic methodologies to access perarylated nicotines,^{5a} indazoles,^{5b} pyridines^{5c–e} and indoles^{5f} have been recently reported.⁵ They use either consecutive sp^2 – sp^2 Suzuki cross-coupling reactions on the core ring,^{5c} a combination of condensation/halogenation/cross-coupling reactions,^{5a,b,d} an enamine–ketone condensation^{5e} or a programmed coupling/ring transformation strategy.^{5f} The condensation reaction allows using

two arylated fragments to generate the core ring and install the peripheral aromatic rings at specific positions of the ring. A similar strategy has been recently reported for the synthesis of multiarylated salicylaldehyde,⁶ through the Rh(m)-catalyzed C–H [4+2]C annulation of vinyl enaminones with diaryl alkynes (Scheme 1a). The reaction manifold generates the salicylaldehyde ring endowed with three peripheral aromatic rings, two identical (Ar^1) and one distinct (Ar^2). Although the reaction is efficient and selective, it delivers salicylaldehydes endowed with a limited peripheral diversity and a diminished reactivity toward halogenation for the subsequent introduction of the fourth aryl substituent (perarylation). The only available position for halogenation is electronically deactivated, *i.e.* it is *meta* to the hydroxyl group. The importance of the salicylaldehyde motif in different areas of chemistry and related sciences,⁷ and the absence of a real-world methodology for the perarylation of these motifs prompted us to face the challenge. At this end, we designed the strategy outlined in Scheme 1b, which took advantage of our experience in the modular synthesis of salicylaldehydes⁸ to get a short (5 steps from the ketone **1**) and regioselective access to all 15 possible substitution geometries of the salicylaldehyde core, spanning from the all-the same A₄-TASA to the all-different ABCD-TASA (Fig. 1). In this study, we describe this strategy using cheap and commercially available benzylarylketoones **1**, arylacetylenes **2**, methyl propiolate (**3**) and aryl boronic acids **7** as the building blocks (Scheme 1c). Last but not least, the strategy was designed to be independent of the electronic nature of the aromatic substituents, with the only restrictions coming from the own reactivity demands of the aromatic bromination⁹ or Suzuki coupling.¹⁰

As previously identified by others, one of the main difficulties associated with the construction of perarylated aromatic ring systems is regioselectivity.² It is a real challenge to achieve the regioselective installation of an aromatic group independent of the stereoelectronics of the other existing peripheral substituents. Our strategy overcomes this difficulty by relying on a modular approach for the construction of the salicylaldehyde ring, which utilizes a non-symmetrical ketone (aryl and benzyl substituents) and a terminal arylacetylene. Additionally, the key to the success

^a Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, CSIC, Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife, Spain. E-mail: fgarcia@ipna.csic.es, dtejedor@ipna.csic.es

^b Doctoral and Postgraduate School, Universidad de La Laguna,

Avda. Astrofísico Francisco Sánchez s/n, 38200 La Laguna, Tenerife, Spain

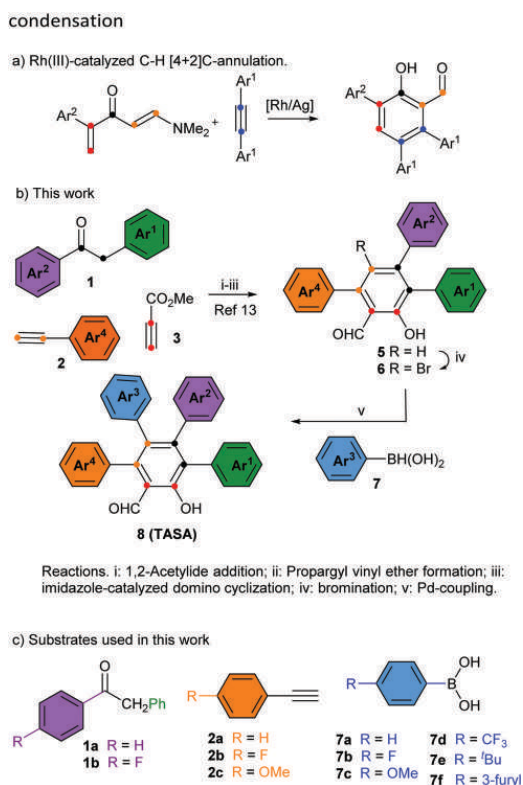
† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures and spectral data for all new compounds 5–8. See DOI: 10.1039/d0cc00738b



Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

ChemComm



Scheme 1 Strategy for the synthesis of tetraarylsalicylaldehydes (TASAs).

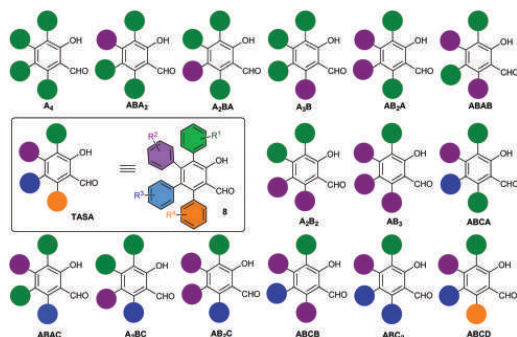


Fig. 1 All possible substitution geometries of tetraarylsalicylaldehydes. The ABCD nomenclature follows an anti-clockwise orientation starting from the hydroxyl group and in the order of A to D.

of this strategy is that the appending of the last aryl group takes place at the only unsubstituted position of the ring which is conveniently located at the para position with respect to the hydroxyl group (and *meta* with respect to the formyl group).

4020 | Chem. Commun., 2020, 56, 4019–4022

We began this study investigating the synthesis of the triphenyl salicylaldehyde derivative **5aa** ($\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ar}^3 = \text{Ph}$), because although we had previous experience synthesizing di- and trisubstituted salicylaldehydes,⁸ we had never tackled specifically the synthesis of the triarylated substrate (Table 1). Fortunately, we were able to obtain the desired product **5aa** with a slight modification of our previous synthetic protocol (see the ESI† for full details). Thus, 2-phenylacetophenone (**1a**) reacted with phenylacetylene (**2a**) under standard reaction conditions to deliver the corresponding propargylic alcohol. This was subsequently treated with methyl propiolate (**3**) and a catalytic amount of DABCO to obtain the propargyl vinyl ether (PVE) **4aa**.¹¹ Because of the high propensity of highly substituted PVEs to rearrange at room temperature (propargyl Claisen rearrangement),¹² product **4aa** was not isolated and it was engaged in the next reaction. In this manner, the reaction mixture was heated under microwave irradiation to successfully deliver the desired 3,4,6-triphenyl salicylaldehyde (**5aa**) (50% yield in 3 steps) (Table 1, entry 1).¹³ Following this standardized reaction sequence, we were able to prepare the five trisubstituted salicylaldehyde derivatives **5** needed for the purpose of completing all possible substitution geometries of TASAs (**8**) (Scheme S1, ESI† and Table 1, entries 1, 5, 9, 12 and 15).

We next explored the bromination step, taking into account that we anticipated that the desired salicylaldehyde ring would be more prone to electrophilic aromatic substitution than the appended aromatic rings. Indeed, while bromination of **5aa** delivered bromine **6aa** in 90% yield (Table 1, entry 1), the remaining triarylated salicylaldehydes were brominated with yields ranging from 84% to 95% (Table 1, entries 5, 9, 12 and 15). We could only appreciate overbromination of the electron-rich aromatic substituents when larger excesses of Br_2 were used (see the ESI† for details).

Finally, we explored the Suzuki coupling of substrate **6aa** with different boronic acids using typical coupling conditions ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ as the catalyst and Na_2CO_3 as the base in dimethylformamide at 90 °C). To our delight, the first A_1 -TASA (**8aaa**) was easily isolated in a satisfactory 64% yield when using phenyl boronic acid (**7a**) as the coupling partner (Table 1, entry 1).¹⁴ Similarly, to prove the robustness of the coupling step, three more boronic acids were used to prepare three different A_2 BA-TASAs (**8aab**, **8aae** and **8aaf**) in moderate to good yields (76%, 50% and 79%, respectively) (Table 1, entries 2–4).¹⁴ Overall, 3,4,6-triphenyl salicylaldehyde (**5aa**) enabled us to form 2 of the 15 possible substitution geometries of TASAs depicted in Fig. 1.

Next, we continued with the Suzuki coupling of substrate **6ac** which would allow us to prepare three more substitution geometries of TASAs. By choosing the appropriate aryl boronic acids, TASAs A_3B (**8aca**), A_2B_2 (**8acc**) and two A_2BC (**8acb** and **8acf**) were easily prepared under the same reaction conditions (Table 1, entries 5–8). Likewise, the brominated salicylaldehyde **6ba** gave rise to three substitution geometries: ABA_2 (**8baa**), AB_2A (**8bab**) and ABCA (**8bad**) (Table 1, entries 9–11). The brominated derivative **6bb** gave rise to the geometries: ABAB (**8bba**), AB_3 (**8bbb**) and ABCB (**8bbc**) (Table 1, entries 12–14). Finally, **6bc** delivered the last set of possible geometries including

This journal is © The Royal Society of Chemistry 2020

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

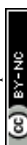
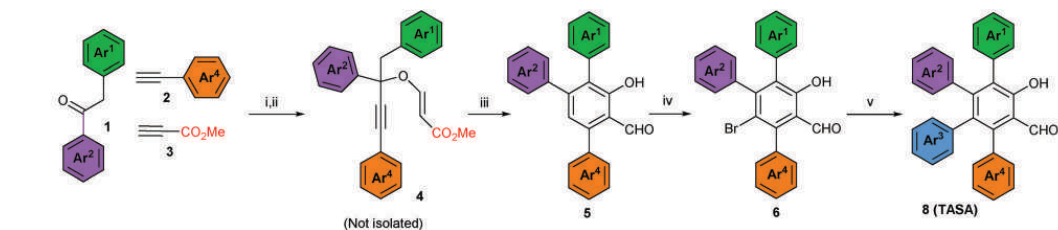


Table 1 Synthesis of all 15 different substitution geometries of tetra-aryl salicylaldehydes



Conditions: i: t -BuLi, -50°C, THF, $Ar^1C=CH$; ii: DABCO (10 mol%), $HC=CCO_2Me$, RT, 1h; iii: Imidazole (10 mol%), xylene, MW, 200 W, 190 °C; iv: Br_2 , CH_2Cl_2 RT; v: Na_2CO_3 , $Pd(Ph_3)_4$, $Ar^3-B(OH)_2$ (7), DMF, 90 °C.

Entry	Ar^1	Ar^2	Ar^3	Ar^4	5 ^a (%)	6 (%)	8 (%)	Type
1	Ph	Ph	Ph	Ph	5aa (50%)	6aa (90%)	8aaa (64%)	A ₁
2	Ph	Ph	4-FC ₆ H ₄	Ph			8aab (76%)	A ₂ BA
3	Ph	Ph	4- ^t BuC ₆ H ₄	Ph			8aac (50%)	
4	Ph	Ph	3-Furanyl	Ph			8aaf (79%)	
5	Ph	Ph	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	5ac (47%)	6ac (93%)	8aca (40%) ^b	A ₃ B
6	Ph	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄			8acc (43%) ^c	A ₂ B ₂
7	Ph	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄			8acb (44%) ^d	A ₂ BC
8	Ph	Ph	3-Furanyl	4-MeOC ₆ H ₄			8acf (53%)	
9	Ph	4-FC ₆ H ₄	Ph	Ph	5ba (35%)	6ba (92%)	8baa (57%)	ABA ₂
10	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	Ph			8bab (41%) ^e	AB ₂ A
11	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-CF ₃ C ₆ H ₄	Ph			8bad (46%) ^f	ABCA
12	Ph	4-FC ₆ H ₄	Ph	4-FC ₆ H ₄	5bb (40%)	6bb (95%)	8bba (37%) ^g	ABAB
13	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄			8bbb (33%) ^h	AB ₃
14	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄			8bbf (84%)	ABCB
15	Ph	4-FC ₆ H ₄	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	5bc (49%)	6bc (84%)	8bca (85%)	ABAC
16	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄			8bcb (52%)	AB ₂ C
17	Ph	4-FC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄			8bce (50%)	ABC ₂
18	Ph	4-FC ₆ H ₄	3-Furanyl	4-MeOC ₆ H ₄			8bcf (73%)	ABCD

^a Overall yield for three steps from ketone 1. ^b 58% brsm. ^c 69% brsm. ^d 78% brsm. ^e 81% brsm. ^f 70% brsm. ^g 46% brsm. ^h 81% brsm. See the ESI for experimental conditions and procedures.

ABAC (8bca), AB₂C (8bcb), ABC₂ (8bcc) and the all-different ABCD (8bcf) (Table 1, entries 15–18). This last example is worth mentioning as it highlights that the all-different ABCD-TASA was synthesized as any other member of the set of TASAs in five synthetic steps using the commercially available building blocks.

The solutions of these perarylated salicylaldehydes **8** exhibited yellow-green fluorescence (486–573 nm) under visible irradiation (403–424 nm) (see the ESI† for the emission spectra). Because the strategy depicted in this study allows access to an immense number of perarylated derivatives, multiple batteries of potential emitters for use in materials science should be available by design. In addition, the presence of fluorine atoms in the peripheral aromatic rings should allow further diversification by reaction with different nucleophiles (SNAr), which in turn, should allow the chemomodulation of the optical properties of these π -extended motifs.

In summary, we have developed a modular and regioselective synthetic strategy to access all 15 different geometrical variants of perarylated salicylaldehydes **8** (TASAs) using cheap and commercially available benzylarylketones **1**, arylacetylenes **2**, methyl propiolate (**3**) and aryl boronic acids **7** as the building blocks. This strategy entitles the formation of the salicylaldehyde core *via* a Claisen rearrangement of the corresponding propargyl vinyl ether, followed by bromination and Suzuki cross-coupling reactions. To demonstrate the efficacy of this strategy we have synthesised at least one example of each one of the 15 possible

substitution geometries using the minimum number of benzylarylketone and arylacetylene building blocks, and only five key 3,4,6-triarylated salicylaldehyde intermediates. In all, we built a small library of 18 different TASAs by using a small set of representative aryl boronic acids for the last Suzuki coupling step.

This research was supported by the European Regional Development Funds (ERDF) and the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO; CTQ2015-63894-P), the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities (MICINN) and the Agencia Estatal de Investigación (AEI) (PGC2018-094503-B-C21). The authors acknowledge support of the publication fee by the CSIC Open Access Publication Support Initiative through its Unit of Information Resources for Research (URICI). The authors thank Ms Estefanía Gámez and Mr Jesús Peyrac for experimental assistance and La Laguna University for the use of SEGAL. S. D. H. thanks La Laguna University and Cajasiere for a pre-doctoral contract. The authors thank Dr Verónica Pino for her assistance in the fluorescence experiments, and Dr Romen Carrillo and Prof. Uwe Pitschel for critical comments on this work.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Notes and references

- For selected examples, see: (a) X. Wang, S. Wang, J. Lv, S. Shao, L. Wang, X. Jing and F. Wang, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 2915; (b) B. Traber, J. J. Wolff, F. Rominger, T. Oeser, R. Gleiter, M. Goebel and R. Wortmann, *Chem. – Eur. J.*, 2004, **10**, 1227; (c) Z. Zeng, Z. Guan, Q. H. Xu and J. Wu, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 3837; (d) G. Kodis, Y. Terazono, P. A. Liddell, J. Andréasson, V. Garg, M. Hambourger, T. A. Moore, A. L. Moore and D. Gust, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 1818; (e) K. R. J. Thomas, M. Velusamy, J. T. Lin, S. S. Sun, Y. T. Tao and C. H. Chuen, *Chem. Commun.*, 2004, 2328.
- V. Vij, V. Bhalla and M. Kumar, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 9565.
- For selected examples, see: (a) Y. Geng, A. Fechtenkötter and K. Müllen, *J. Mater. Chem.*, 2001, **11**, 1634; (b) J. D. Badjic, V. Balzani, A. Credi, J. N. Lowe, S. Silvi and J. F. Stoddart, *Chem. – Eur. J.*, 2004, **10**, 1926; (c) V. Balzani, M. Clemente-Leon, A. Credi, J. N. Lowe, J. D. Badjic, J. F. Stoddart and D. J. Williams, *Chem. – Eur. J.*, 2003, **9**, 5348; (d) S. Hiraoka, T. Nakamura, M. Shiro and M. Shionoya, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 13223; (e) S. Hiraoka, Y. Hisanaga, M. Shiro and M. Shionoya, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 1669; (f) M. Steeger and C. Lambert, *Chem. – Eur. J.*, 2012, **18**, 11937; (g) Y. Tanaka, T. Koike and M. Akita, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 4529; (h) R. Shulka, S. V. Lindeman and R. Rathore, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 5328.
- (a) S. Suzuki, Y. Segawa, K. Itami and J. Yamaguchi, *Nat. Chem.*, 2015, **7**, 227; (b) D. Lungerich, D. Reger, H. Hölzel, R. Riedel, M. M. J. C. Martin, F. Hampel and N. Jux, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 5602.
- (a) S. Hirai, Y. Horikawa, H. Ashara and N. Nishiwaki, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 2390; (b) O. S. Kim, J. H. Jang, H. T. Kim, S. J. Han, G. C. Tsui and J. M. Joo, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 1450; (c) T. Asako, W. Hayashi, K. Amaike, S. Suzuki, K. Itami, K. Muto and J. Yamaguchi, *Tetrahedron*, 2017, **73**, 3669; (d) C. Doebelin, P. Wanger, F. Bihel, N. Humbert, C. A. Kenfack, Y. Mely, J.-J. Bourguignon and M. Schmitt, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 908; (e) M. Arita, S. Yokoyama, H. Asahara and N. Nishiwaki, *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, 466; (f) S. Suzuki, T. Asako, K. Itami and J. Yamaguchi, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 3771; (g) R. Ronzi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini and L. A. Perego, *Synthesis*, 2014, 283.
- Y. Zhao, Q. Zheng, C. Yu, Z. Liu, D. Wang, J. You and G. Gao, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 2875.
- For selected reviews, see: (a) A. Sebastian, V. Srinivasulu, I. A. Abu-Yousef, O. Gorka and T. Al-Tel, *Chem. – Eur. J.*, 2019, **25**, 15710; (b) L. Pu, *Acc. Chem. Res.*, 2017, **50**, 1032; (c) C. R. Nayar and R. Ravikumar, *J. Coord. Chem.*, 2014, **67**, 1; (d) M. Bazarnik, B. Bugenhagen, M. Elsebach, E. Sierda, A. Frank, M. H. Prosenec and R. Wiesendanger, *Nano Lett.*, 2016, **16**, 577; (e) C. J. Whiteoak, G. Salassa and A. W. Kleij, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 622; (f) S. J. Wezenberg and A. W. Kleij, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 2354; (g) T. P. Yoon and E. N. Jacobsen, *Science*, 2003, **299**, 1691.
- (a) D. Tejedor, L. Cotos, D. Márquez-Arce, M. Odriozola-Gimeno, M. Torrent-Sucarrat, F. P. Cossío and F. Garcia-Tellado, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 18280; (b) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, M. A. Ramírez and F. Garcia-Tellado, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 3318; (c) D. Tejedor, S. López-Tosco, G. Méndez-Abt, L. Cotos and F. Garcia-Tellado, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 703.
- I. Saikia, A. J. Borah and P. Phukan, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 6837.
- J. J. Lennox and J. G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 412.
- D. Tejedor, S. J. Alvarez-Méndez, J. M. López-Soria, V. S. Martín and F. Garcia-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 198.
- D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos and F. Garcia-Tellado, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 458.
- See Scheme S2 in the ESI† for the synthesis of propargyl vinyl ethers **4** from terminal alkynes **2** and ketones **1**, and their microwave-assisted imidazole-catalyzed domino transformation into salicylaldehydes **5**.
- Because the aim of this communication was to show the power of this methodology to delivery each one of the 15 different peripheral geometries, the yields of the Suzuki couplings were found convenient at this stage and they were not optimized.

Open Access Article. Published on 05 March 2020. Downloaded on 4/28/2020 10:41:49 AM.
 This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported Licence.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:		Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

Electronic Supporting Information for

Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

David Tejedor,^{*a} Samuel Delgado-Hernández,^{a,b} Blanca Santamaría-Peláez^a and Fernando García-Tellado^{*a}

^a *Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife (Spain).*

^b *Doctoral and Postgraduate School Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez s/n, apdo.456, 38200 La Laguna, Santa Cruz de Tenerife (Spain).*

Table of Contents

1. General remarks	100
2. Synthesis of salicylaldehydes from ketones and terminal alkynes	101
3. General procedure for the synthesis of salicylaldehydes 5	101-103
4. General procedure for the synthesis of bromine derivatives 6	103-105
5. General procedure for the synthesis of tetraarylsalicylaldehydes 8	105-110
6. Fluorescence spectra of tetraarylsalicylaldehydes 8	111-119
7. ¹ H and ¹³ C NMR spectra	120-147

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

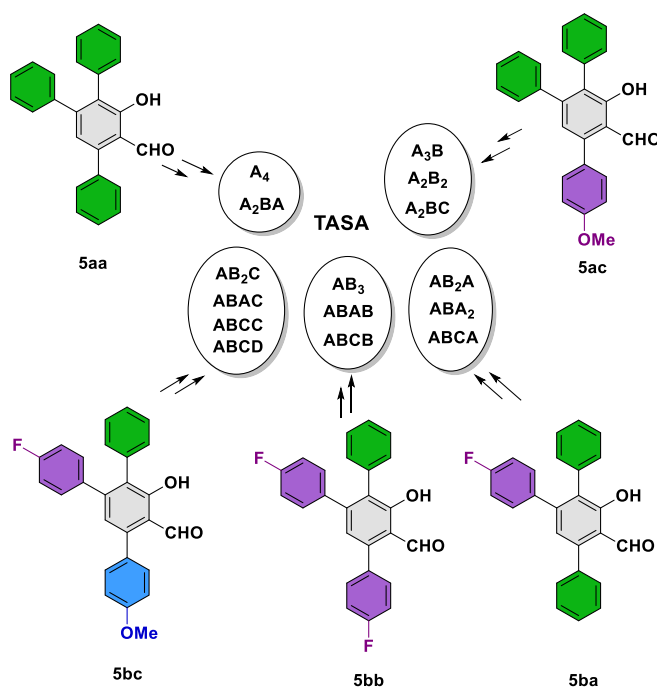
Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

1 General remarks

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra of CDCl_3 solutions were recorded either at 400 and 100 MHz or at 500 and 125 MHz (Bruker Ac 200 and AMX2-500), respectively. Microwave reactions were conducted in sealed glass vessels (capacity 10 mL) using a CEM Discover microwave reactor. Mass spectra (low resolution) (EI/CI) were obtained with a Hewlett-Packard 5995 gas chromatograph/mass spectrometer. High-resolution mass spectra were recorded with a Micromass Autospec mass spectrometer. Microanalyses were performed with a Fisons Instruments EA 1108 carbon, hydrogen, and nitrogen analyzer. Analytical thin-layer chromatography plates used were E. Merck Brinkman UV-active silica gel (Kieselgel 60 F254) on aluminum. Flash column chromatography was carried out with E. Merck silica gel 60 (particle size less than 0.020 mm) using appropriate mixtures of ethyl acetate and hexanes, or hexanes and dichloromethane as eluents. All reactions were performed in oven-dried glassware. All materials were obtained from commercial suppliers and used as received. The fluorescence spectroscopic studies were performed on a Cary Eclipse Varian spectrofluorimeter (Mulgrave, Victoria, Australia), according to the following protocol: 1 mg of TASA was weighed using a digital scale and dissolved into 1 mL of MeCN. The slit width was fixed to 5 nm for both excitation and emission experiments using a quartz cell for the measurements.



Scheme S1. All possible substitution geometries of tetraarylsalicylaldehydes (TASAs) and their salicylaldehyde precursors.

100

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

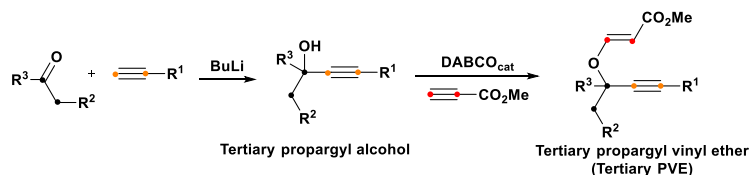
Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

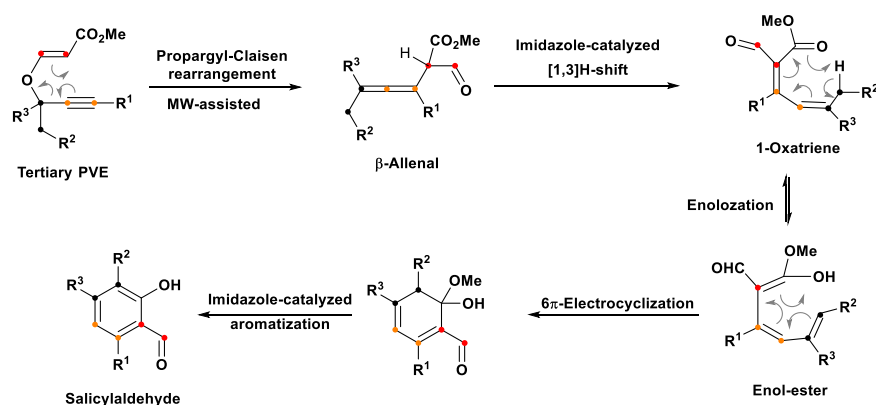
3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

2 Three-step synthesis of salicylaldehydes from ketones and terminal alkynes.

a) Synthesis of tertiary propargyl vinyl ethers from ketones and terminal alkynes

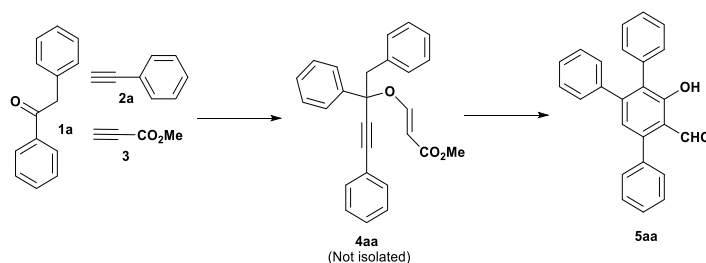


b) Imidazole-catalyzed domino transformation of tertiary propargyl vinyl ethers into salicylaldehydes



Scheme S2.

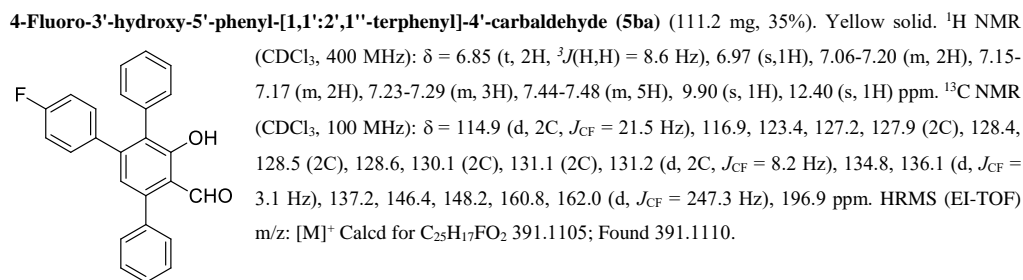
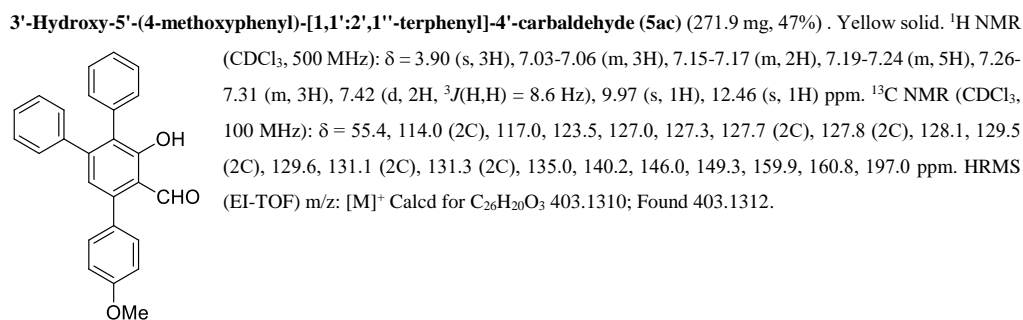
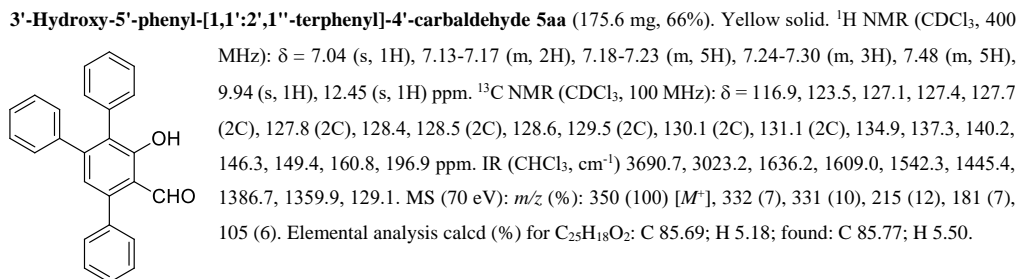
3 General procedure for the synthesis of salicylaldehydes 5.



Phenylacetylene (**2a**) (204 mg, 2.0 mmol) was dissolved in 10 mL of dry THF in a round-bottomed flask. After the mixture was cooled to -40°C , a 1.6M solution of BuLi in hexanes (1.54 mL, 2.0 mmol) was added dropwise. The temperature was maintained for 1 hr with stirring of the solution. 2-Phenylacetophenone (**1a**) (196 mg, 1.0 mmol) was then added slowly (dissolved in THF) and the stirring was continued overnight allowing the reaction mixture to warm up to room temperature slowly without additional cooling. After completion, the reaction was quenched with saturated NH_4Cl solution, extracted with CH_2Cl_2 , dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (silica gel, eluent: n-hexane/EtOAc 90/10 v/v) to yield the corresponding

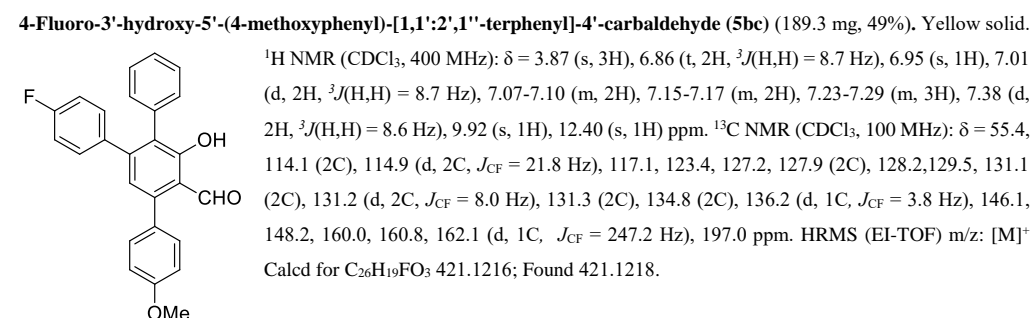
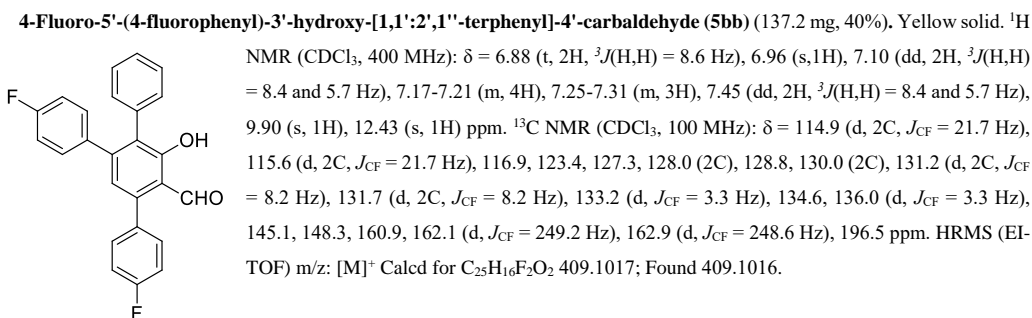
3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

propargyl alcohol (226 mg, 76%) and **1a** (49 mg, 24%). To a solution of propargyl alcohol (226 mg, 0.76 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5 mL) was added DABCO (8.5 mg, 0.076 mmol) and methyl propiolate (**3**) (96 mL, 1.14 mmol) (dropwise addition, 10 minutes) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 min (TLC control). The solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was placed into a sealed microwave vial using dry xylene (1 mL). Imidazole (5.2 mg, 0.076 mmol) was added and the reaction mixture was irradiated for 1 hour in a single-mode microwave oven (200 W, 190 °C). The solvent was evaporated and the crude residue was flash chromatographed (silica gel, eluent: n-hexane/EtOAc, 97/3 v/v) to yield pure salicylaldehyde **5aa** (175.6 mg, 66%).

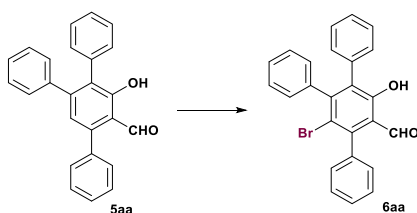


Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



4 General procedure for the synthesis of Bromines 6.



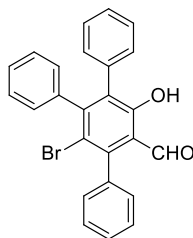
To a stirred solution of Br₂ (227 mg, 1.43 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) 1 at 0 °C was added dropwise a solution of salicylaldehyde **5aa** (200 mg, 0.57 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). After stirring at room temperature for 12 h, the reaction mixture was washed with saturated Na₂SO₃ solution until it became colorless, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated. Flash chromatography of the crude reaction residue (silica gel, eluent: *n*-hexane/EtOAc, 97/3 v/v) yielded pure bromine **6aa** as yellow solid (221 mg, 90%).

Note: In the case of salicylaldehydes **5ac** and **5bc**, which have an electron rich aromatic substituent, only a slight excess of Br₂ (1.3 equiv.) was used to avoid overbromination.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

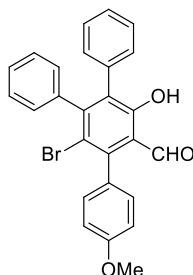
3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

6'-Bromo-3'-hydroxy-5'-phenyl-[1,1':2'',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyde (6aa). Yield: 221 mg (90%). Yellow solid. ¹H



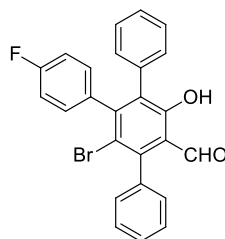
NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.10-7.14 (m, 4H), 7.19-7.25 (m, 6H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 3H), 9.61 (s, 1H), 12.34 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 116.0, 119.3, 127.0, 127.3, 127.4 (2C), 127.5 (2C), 128.3 (2C), 128.5, 129.5 (2C), 130.0 (2C), 130.4 (2C), 132.2, 134.7, 137.0, 139.9, 146.2, 150.7, 159.3, 197.1 ppm. IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3062.7, 3010.1, 2893.4, 1640.9, 1594.0, 1494.6, 1443.9, 1384.0, 1355.6, 1279.3, 1010.3. MS (70 eV): *m/z* (%): 431 (98), 428 (100) [M⁺], 349 (20), 331 (39), 289 (28), 215 (30), 213 (13), 165 (19), 151 (16), 150 (10). Elemental analysis calcd (%) for C₂₅H₁₇O₂Br: C 69.94; H 3.99; found: C 69.69; H 4.33.

6'-Bromo-3'-hydroxy-5'-(4-methoxyphenyl)-[1,1':2'',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyde (6ac) Yield: 184 mg (93%). Yellow



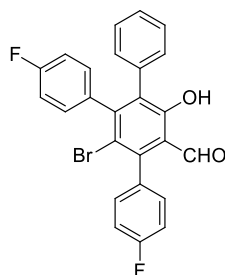
solid. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.88 (s, 3H), 7.03-7.09 (m, 6H), 7.14-7.21 (m, 6H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 9.61 (s, 1H), 12.27 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 55.3, 113.8 (2C), 116.6, 119.7, 127.1, 127.3, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 129.2, 129.6 (2C), 130.5 (2C), 131.4 (2C), 132.1, 134.9, 140.1, 146.1, 150.7, 159.4, 159.7, 197.50 ppm. HRMS (EI-TOF) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₆H₁₉O₃Br 481.0415; Found 481.0411.

6'-Bromo-4-fluoro-3'-hydroxy-5'-phenyl-[1,1':2'',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyde (6ba). Yield: 420 mg (92%). Yellow



solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.87 (t, 2H, ³J(H,H) = 8.6 Hz), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.05 (d, 2H, ³J(H,H) = 7.0 Hz), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.36 (d, 2H, ³J(H,H) = 7.0 Hz), 7.47-7.52 (m, 3H), 9.55 (s, 1H), 12.25 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 114.7 (d, 2C *J*_{CF} = 21.7 Hz), 116.2, 119.5, 127.3, 127.8 (2C), 128.5 (2C), 128.6, 130.1 (2C), 130.4 (2C), 131.4 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.6 Hz), 132.5, 134.7, 135.8, (d, 1C *J*_{CF} = 3.5 Hz), 137.1, 146.3, 149.7, 159.4, 159.7, 161.9 (d, 1C, *J*_{CF} = 247.3 Hz), 197.2 ppm. HRMS (EI-TOF) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₅H₁₆BrFO₂ 469.0215; Found 469.0232.

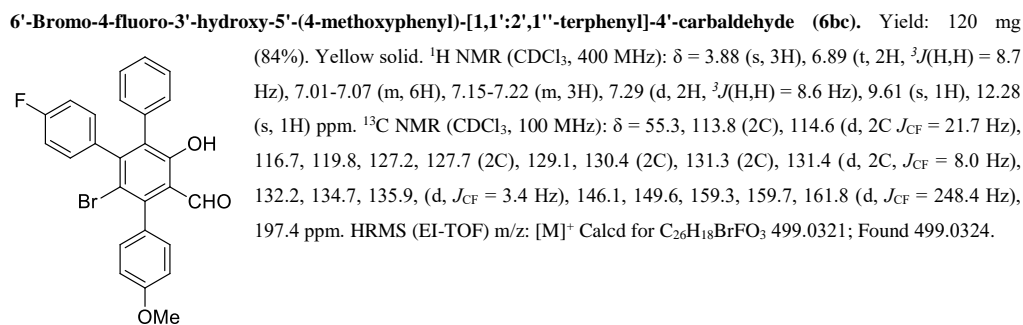
6'-Bromo-4-fluoro-5'-(4-fluorophenyl)-3'-hydroxy-[1,1':2'',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyde (6bb). Yield: 264 mg (95%).



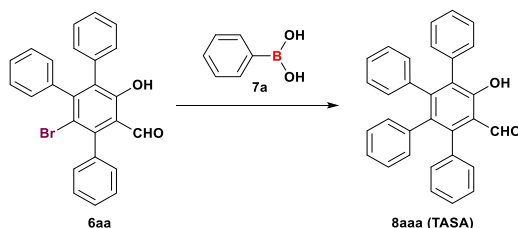
Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.88 (t, 2H, ³J(H,H) = 8.7 Hz), 7.00 (dd, 2H, ³J(H,H) = 8.4 and 5.73 Hz), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.17-7.24 (m, 5H), 7.35 (dd, 2H, ³J(H,H) = 8.4 and 5.3 Hz), 9.57 (s, 1H), 12.25 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 114.7 (d, 2C *J*_{CF} = 22.3 Hz), 115.6 (d, 2C *J*_{CF} = 21.7 Hz), 116.4, 119.6, 127.3, 127.8 (2C), 130.3 (2C), 131.3 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.6 Hz), 131.9 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.6 Hz), 132.7, 132.9 (d, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 134.6, 135.7 (d, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 145.2, 149.8, 159.5, 161.9 (d, *J*_{CF} = 247.3 Hz), 162.7 (d, *J*_{CF} = 249.1 Hz), 196.9 ppm. HRMS (EI-TOF) *m/z*: [M]⁺ Calcd for C₂₅H₁₅BrF₂O₂ 487.0121; Found 487.0121.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

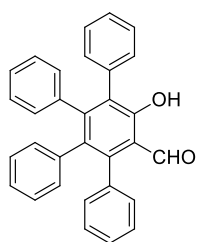


5 General procedure for the synthesis of tetraarylsalicylaldehydes 8



An oven-dried, N₂-filled, round bottomed flask was charged with bromine **6aa** (100 mg, 0.23 mmol), phenylboronic acid (**7a**) (84.8 mg, 0.70 mmol), Na₂CO₃ (901 mg, 8.5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (107 mg, 93 μmol) and DMF (6 mL). The reaction mixture was heated at 90 °C for 16 h under a nitrogen atmosphere. After cooling to 25 °C, water was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. Flash chromatography of the crude reaction residue (silica gel, eluent: *n*-hexane/EtOAc, 95/5 v/v) delivered pure **8aaa (A₄)** as a yellow solid (63 mg, 64%, 70% brsm).

4'-Hydroxy-5',6'-diphenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8aaa). Yield: 76.4 mg (64%, 70% brsm). Yellow solid.

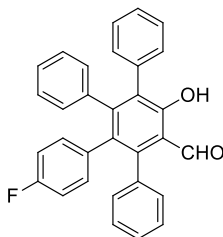


¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.72-6.74 (m, 2H), 6.76-6.78 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 6H), 7.14-7.16 (m, 5H), 7.19-7.22 (m, 5H), 9.70 (s, 1H), 12.42 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 117.8, 125.6, 126.1, 126.7, 126.8 (4C), 127.3, 127.5 (2C), 127.6 (2C), 130.0, 130.4 (2C), 130.8 (2C), 131.0 (2C), 131.5 (2C), 133.4, 135.4, 136.2, 138.5, 139.0, 145.2, 149.8, 159.4, 197.7 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₃₁H₂₂O₂ 449.1517; Found 449.1509. Elemental analysis calcd (%) for C₃₁H₂₂O₂: C 87.30; H 5.20; found: C 87.30; H 5.36.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

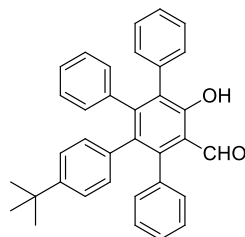
3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

4-Fluoro-4'-hydroxy-5',6'-diphenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8aab). Yield: 48.8 mg (76%, 97% brsm).



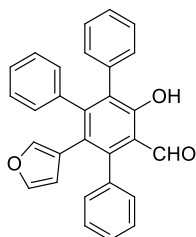
Yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.44 (t, 2H, $^3J(\text{H,H})$ = 8.7 Hz), 6.56-6.59 (m, 2H), 6.63-6.65 (m, 2H), 6.77-6.79 (m, 3H), 7.02-7.14 (m, 10H), 9.58 (s, 1H), 12.30 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 113.9 (d, 2C, J_{CF} = 21.1 Hz), 117.8, 126.2, 126.8, 127.0 (2C), 127.5, 127.6 (2C), 127.7 (2C), 130.1, 130.4 (2C), 130.8 (2C), 130.9 (2C), 132.3, 132.9 (d, 2C, J_{CF} = 7.5 Hz), 134.5 (d, J_{CF} = 3.3 Hz), 135.3, 136.1, 138.9, 145.3, 149.9, 159.6, 160.7 (d, J_{CF} = 245.1 Hz), 197.7 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{F}$ 467.1423; Found 467.1425.

4-(tert-Butyl)-4'-hydroxy-5',6'-diphenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8aae). Yield: 76.4 mg (50%). Yellow solid.



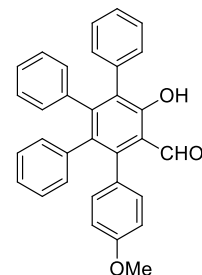
Yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.09 (s, 9H), 6.58-6.60 (m, 2H), 6.72-6.74 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 5H), 7.11-7.15 (m, 5H), 7.17-7.21 (m, 5H), 9.69 (s, 1H), 12.40 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 31.1 (3C), 34.1, 117.8, 123.6 (2C), 125.9, 126.7 (3C), 127.2, 127.4 (2C), 127.5 (2C), 129.8, 130.5 (2C), 130.9 (2C), 131.0 (2C), 131.1 (2C), 133.5, 135.3, 135.6, 136.4, 139.1, 145.3, 148.4, 150.0, 159.3, 197.8, ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 439.1310; Found 439.1305.

6'-(Furan-3-yl)-3'-hydroxy-5'-phenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyde (8aaf). Yield: 76.6 mg (79%). Yellow solid.



Yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 5.65-5.66 (m, 1H), 6.56-6.57 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 6.88 (t, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 1.7 Hz), 6.97-7.00 (m, 3H), 7.11-7.13 (m, 3H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.20-7.22 (m, 2H), 7.27-7.28 (m, 3H), 9.67 (s, 1H), 12.31 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 113.0, 118.0, 122.1, 124.0, 126.5, 126.8, 127.1 (2C), 127.6 (2C), 127.7, 127.8 (2C), 130.1 (2C), 130.3, 130.6 (2C), 130.8 (2C), 135.3, 136.5, 139.2, 141.2, 141.7, 145.9, 150.4, 159.5, 197.7 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 505.2144; Found 505.2142.

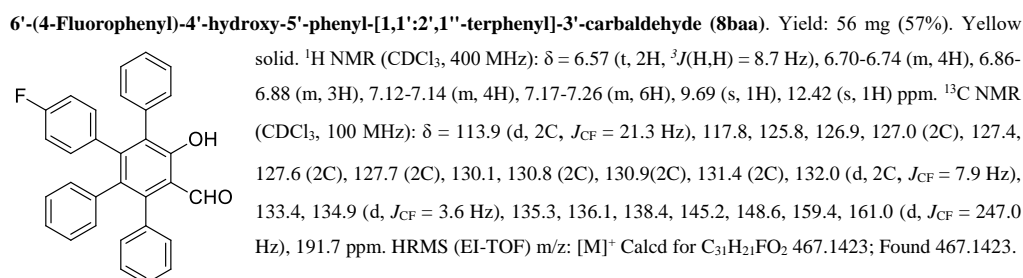
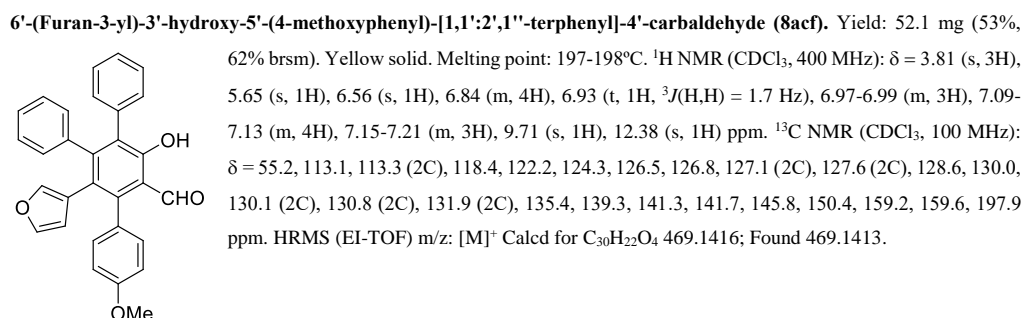
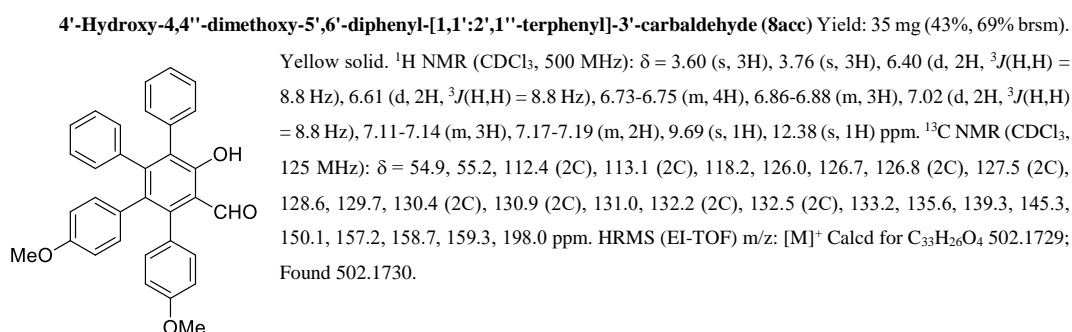
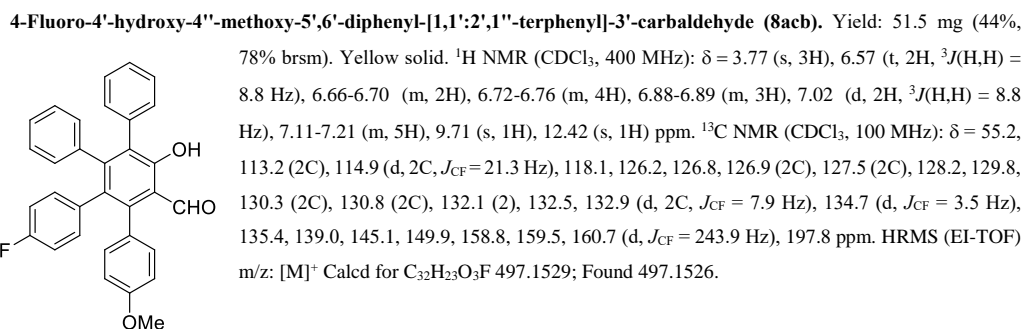
4'-Hydroxy-4''-methoxy-5',6'-diphenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8aca). Yield: 53 mg (40%, 58% brsm).



Yellow solid. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 3.74 (s, 3H), 6.72-6.76 (m, 6H), 6.86-6.88 (m, 6H), 7.03 (d, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 8.3 Hz), 7.12-7.15 (m, 3H), 7.18-7.21 (m, 3H), 9.71 (s, 1H), 12.42 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 55.2, 113.1 (2C), 118.2, 125.6, 126.1, 126.7, 126.8 (2C), 126.9 (2C), 127.6 (2C), 128.4, 129.8, 130.5 (2C), 130.9 (2C), 131.6 (2C), 132.2 (2C), 133.7, 135.6, 135.7, 139.1, 145.0, 149.8, 158.8, 159.5, 198.0 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: $[\text{M}]^+$ Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{O}_3$ 479.1623; Found 479.1617.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

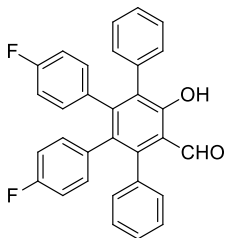
3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



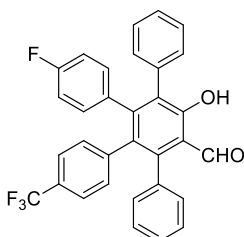
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

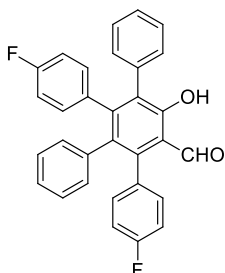
4-Fluoro-6'-(4-fluorophenyl)-4'-hydroxy-5'-phenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8bab). Yield: 40 mg (41%, 81% brsm). Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.55-6.62 (m, 4H), 6.65-6.72 (m, 4H), 7.10-7.12 (m, 4H), 7.17-7.23 (m, 6H), 9.68 (s, 1H), 12.41 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 114.0 (d, 2C, *J*_{CF} = 21.3 Hz), 114.1 (d, 2C, *J*_{CF} = 21.2 Hz), 117.9, 126.9, 127.5, 127.7 (2C), 127.8 (2C), 130.2, 130.7 (2C), 130.8 (2C), 131.9 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.1 Hz), 132.3, 132.8 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.1 Hz), 134.3 (d, *J*_{CF} = 3.7 Hz), 134.8 (d, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 135.1, 135.9, 145.4, 148.7, 159.5, 160.8 (d, *J*_{CF} = 245.4 Hz), 161.0 (d, *J*_{CF} = 246.0 Hz), 197.6 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₃₁H₂₀F₂O₂ 485.1329; Found 485.1328.



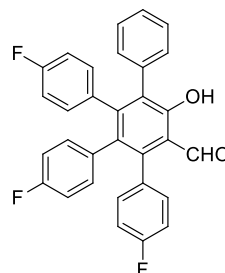
6'-(4-Fluorophenyl)-4'-hydroxy-5'-phenyl-4-(trifluoromethyl)-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8bad). Yield: 50 mg (46%, 70% brsm). Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.59 (t, 2H, ³*J*(H,H) = 8.7 Hz), 6.68-6.71 (m, 2H), 6.84 (d, 2H, ³*J*(H,H) = 8.1 Hz), 7.09-7.15 (m, 6H), 7.17-7.22 (m, 6H), 9.68 (s, 1H), 12.44 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 114.2 (d, 2C, *J*_{CF} = 21.5 Hz), 117.9, 123.9 (q, 2C, *J*_{CF} = 3.6 Hz), 124.0 (q, *J*_{CF} = 270.3 Hz), 127.0, 127.7 (q, 2C, *J*_{CF} = 31.4 Hz), 127.8, 127.9 (2C), 132.0 (d, *J*_{CF} = 8.1 Hz), 130.5, 130.7 (2C), 130.8 (2C), 131.8 (2C), 132.0 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.1 Hz), 134.5 (d, *J*_{CF} = 3.5 Hz), 135.0, 135.5, 142.5, 145.2, 148.3, 159.9, 161.2 (d, *J*_{CF} = 246.5 Hz), 197.5 ppm. One carbon signal buried under the aromatic region. HRMS (EI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₃₂H₂₀F₄O₂ 535.1297; Found 535.1293.



4''-Fluoro-6'-(4-fluorophenyl)-4'-hydroxy-5'-phenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8bba). Yield: 37.5 mg (37%, 46% brsm). Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.57 (t, 2H, ³*J*(H,H) = 8.6 Hz), 6.68-6.72 (m, 4H), 6.68-6.92 (m, 5H), 7.08-7.12 (m, 4H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 9.69 (s, 1H), 12.39 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 113.9 (d, 2C, *J*_{CF} = 21.1 Hz), 114.7 (d, 2C, *J*_{CF} = 21.8 Hz), 117.9, 125.9, 126.9, 127.1 (2C), 127.7 (2C), 127.8, 130.4 (d, *J*_{CF} = 4.3 Hz), 130.8 (2C), 131.4 (2C), 132.0 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.2 Hz), 132.5 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.0 Hz), 133.7, 134.9 (d, *J*_{CF} = 3.4 Hz), 135.2, 138.2, 144.0, 148.8, 159.5, 161.0 (d, *J*_{CF} = 245.3 Hz), 161.9 (d, *J*_{CF} = 248.5 Hz), 197.3 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₃₁H₂₀F₂O₂ 485.1329; Found 485.1329.



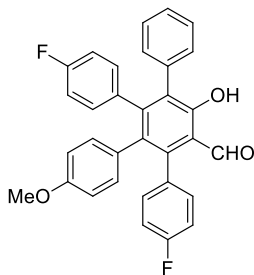
4,4''-Difluoro-6'-(4-fluorophenyl)-4'-hydroxy-5'-phenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8bbb). Yield: 26 mg (33%, 81% brsm). Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 6.58-6.62 (m, 4H), 6.63-6.66 (m, 2H), 6.67-6.70 (m, 2H), 6.93 (t, 2H, ³*J*(H,H) = 8.5 Hz), 7.07-7.10 (m, 4H), 7.17-7.23 (m, 3H), 9.68 (s, 1H), 12.39 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 114.2 (d, 2C, *J*_{CF} = 21.5 Hz), 114.3 (d, 2C, *J*_{CF} = 21.5 Hz), 114.9 (d, 2C, *J*_{CF} = 21.5 Hz), 118.0, 127.0, 127.8 (2C), 130.6, 130.7 (2C), 131.9, 132.0 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.2 Hz), 132.5 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.2 Hz), 132.6, 132.8 (d, 2C, *J*_{CF} = 8.2 Hz), 134.3 (d, *J*_{CF} = 3.4 Hz), 134.8 (d, *J*_{CF} = 4.1 Hz), 135.0 (d, *J*_{CF} = 6.0 Hz), 144.2, 148.9, 159.7, 160.9 (d, *J*_{CF} = 247.5 Hz), 161.1 (d, *J*_{CF} = 247.5 Hz), 162.0 (d, *J*_{CF} = 248.5 Hz), 197.3 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₃₁H₁₉F₃O₂ 503.1235; Found 503.1230.



Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

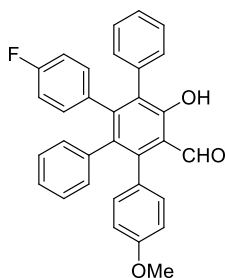
3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

4''-Fluoro-6'-(4-fluorophenyl)-4'-hydroxy-4-methoxy-5'-phenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8bbc). Yield:



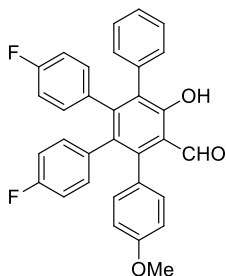
63 mg (84%). Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.63 (s, 3H), 6.44 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.6 Hz), 6.57-6.61 (m, 4H), 6.70 (dd, 2H, ³J(H,H) = 8.6 and 5.5 Hz), 6.92 (t, 2H, ³J(H,H) = 8.6 Hz), 7.08-7.12 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 3H), 9.68 (s, 1H), 12.39 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 54.9, 112.6 (2C), 114.0 (d, 2C, J_{CF} = 21.6 Hz), 114.7 (d, 2C, J_{CF} = 21.6 Hz), 117.9, 126.9, 127.7 (2C), 130.3, 130.4, 130.7 (2C), 131.9 (d, 2C, J_{CF} = 8.1 Hz), 132.2 (d, J_{CF} = 3.4 Hz), 132.4 (2C), 132.5 (d, 2C, J_{CF} = 8.0 Hz), 133.3, 135.0 (d, J_{CF} = 3.4 Hz), 135.3, 144.3, 149.1, 157.4, 159.4, 161.0 (d, J_{CF} = 246.2 Hz), 161.9 (d, J_{CF} = 247.9 Hz), 197.4 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₃₂H₂₂F₂O₃ 515.1435; Found 515.1436.

6'-(4-Fluorophenyl)-4'-hydroxy-4''-methoxy-5'-phenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8bca). Yield: 25.9 mg



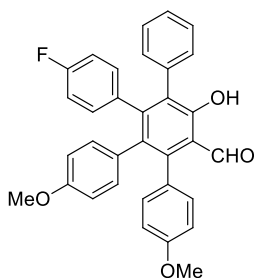
(85%). Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.74 (s, 3H), 6.56 (t, 2H, ³J(H,H) = 8.8 Hz), 6.68-6.73 (m, 6H), 6.87-6.90 (m, 3H), 7.02 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.5 Hz), 7.10-7.11 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 3H), 9.70 (s, 1H), 12.40 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 55.1, 113.1 (2C), 113.9 (d, 2C, J_{CF} = 21.7 Hz), 118.2, 125.7, 126.8, 127.0 (2C), 127.7 (2C), 128.2, 129.9, 130.8 (2C), 131.5 (2C), 132.0 (d, 2C, J_{CF} = 8.0 Hz), 132.2 (2C), 133.7, 135.1 (d, J_{CF} = 3.2 Hz), 135.4, 138.6, 145.1, 148.6, 158.8, 159.4, 161.0 (d, J_{CF} = 246.4 Hz), 197.9 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₃₂H₂₃FO₃ 497.1529; Found 497.1523.

4-Fluoro-6'-(4-fluorophenyl)-4'-hydroxy-4''-methoxy-5'-phenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3' carbaldehyde (8bcb). Yield:



39 mg (52%, 90% brsm). Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.77 (s, 3H), 6.57-6.62 (m, 4H), 6.65-6.71 (m, 4H), 6.75 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.2 Hz), 7.01 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.5 Hz), 7.09-7.11 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 9.71 (s, 1H), 12.41 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 55.2, 113.2 (2C), 114.0 (d, 2C, J_{CF} = 21.6 Hz), 114.1 (d, 2C, J_{CF} = 21.1 Hz), 118.2, 126.9, 127.7 (2C), 128.0, 130.0, 130.8 (2C), 131.9 (d, 2C, J_{CF} = 8.2 Hz), 132.1 (2C), 132.6, 132.9 (d, 2C, J_{CF} = 7.9 Hz), 134.5 (d, J_{CF} = 3.4 Hz), 134.9 (d, J_{CF} = 3.4 Hz), 135.2, 145.2, 148.7, 158.9, 159.6, 160.8 (d, J_{CF} = 245.7 Hz), 161.1 (d, J_{CF} = 246.4 Hz), 197.8 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₃₂H₂₂F₂O₄ 515.1435; Found 515.1440.

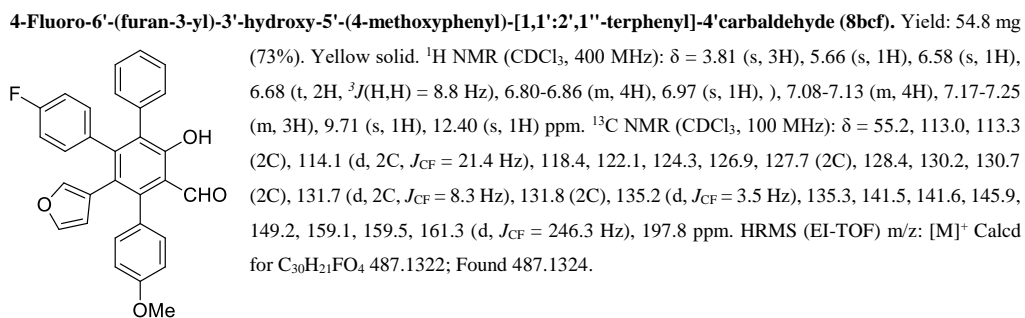
6'-(4-Fluorophenyl)-4'-hydroxy-4,4''-dimethoxy-5'-phenyl-[1,1':2',1''-terphenyl]-3'-carbaldehyde (8bcc). Yield: 33 mg



(50%). Yellow solid. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.62 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.43 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.7 Hz), 6.55-6.60 (m, 4H), 6.68-6.71 (m, 2H), 6.74 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.7 Hz), 7.02 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.7 Hz), 7.08-7.11 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 3H), 9.96 (s, 1H), 12.38 (s, 1H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 54.9, 55.2, 112.5 (2C), 113.1 (2C), 114.0 (d, 2C, J_{CF} = 21.5 Hz), 118.2, 126.8, 127.6 (2C), 128.4, 129.8, 130.8 (3C), 132.0 (d, 2C, J_{CF} = 8.1 Hz), 132.1 (2C), 132.4 (2C), 133.3, 135.2 (d, J_{CF} = 3.4 Hz), 135.5, 145.3, 149.0, 157.3, 158.7, 159.3, 161.0 (d, J_{CF} = 244.5 Hz), 197.9 ppm. HRMS (EI-TOF) m/z: [M]⁺ Calcd for C₃₃H₂₅FO₄ 527.1635; Found 527.1637.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

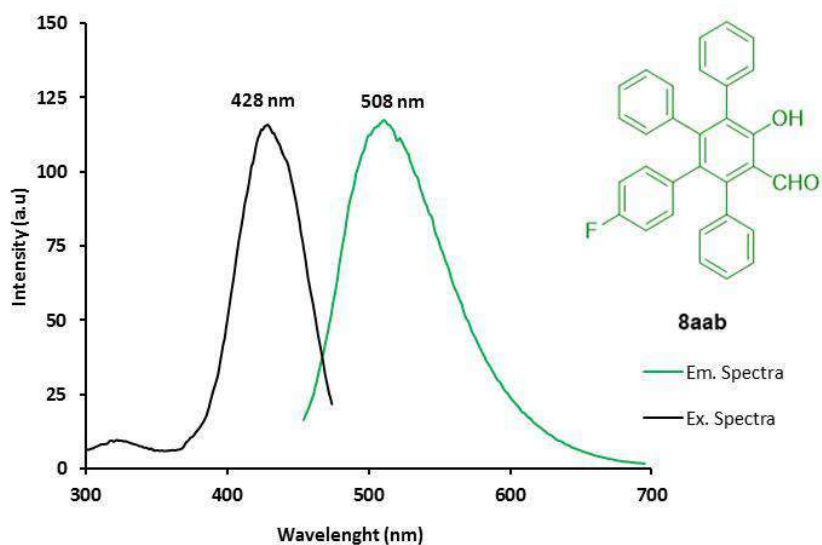
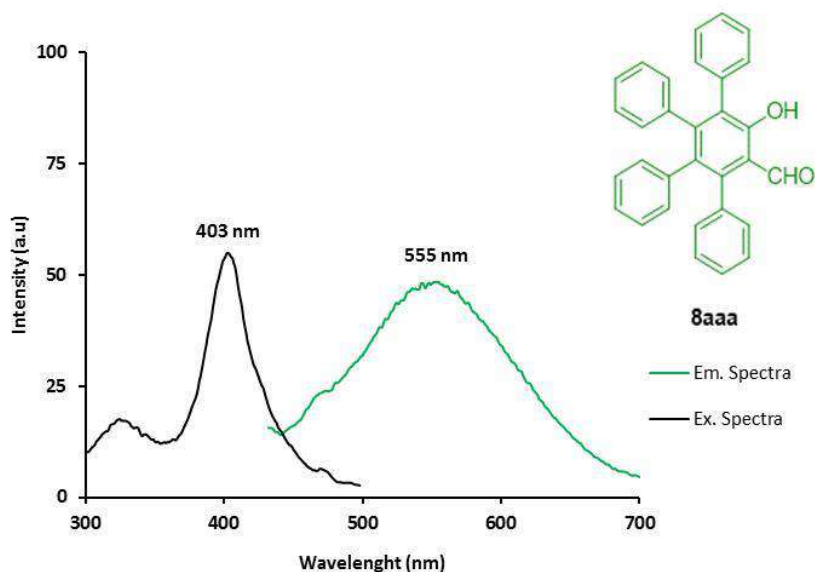
3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

6 Fluorescence spectra of tetraarylsalicylaldehydes 8

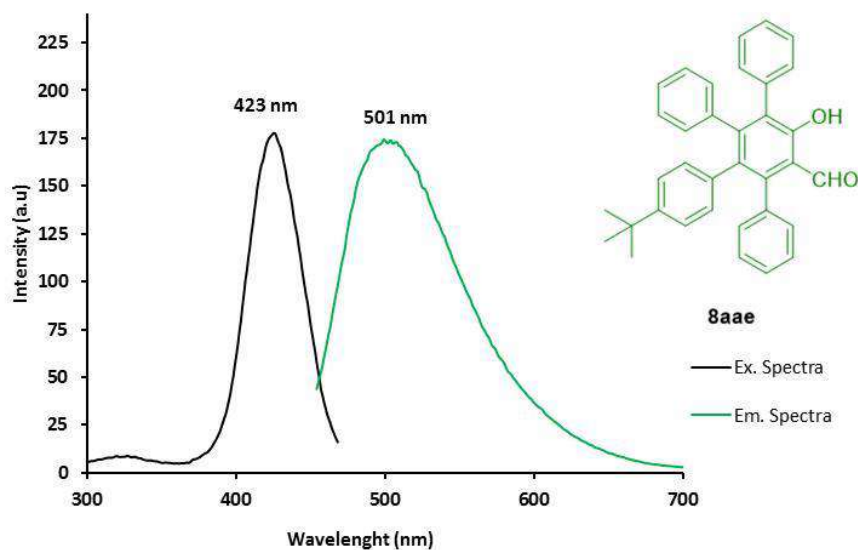
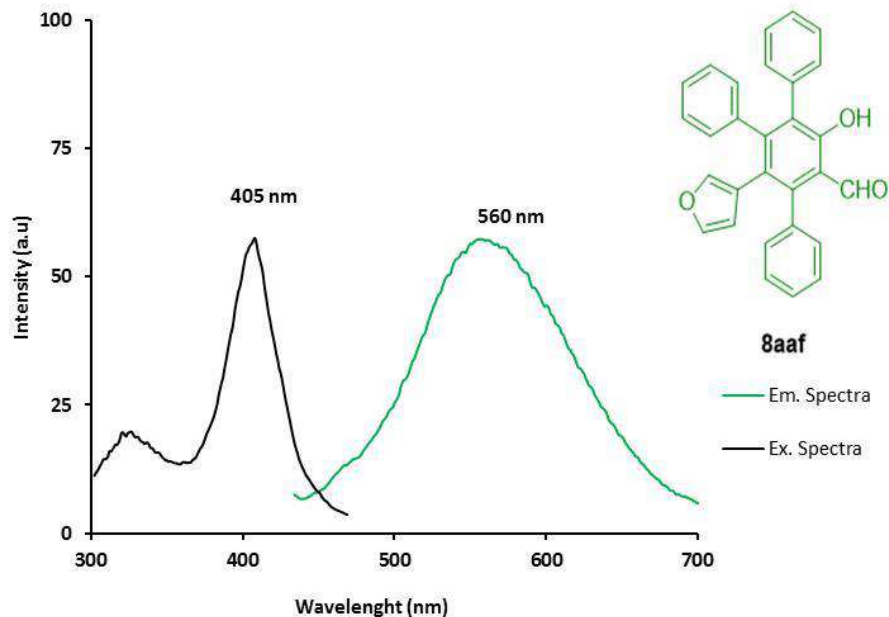


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



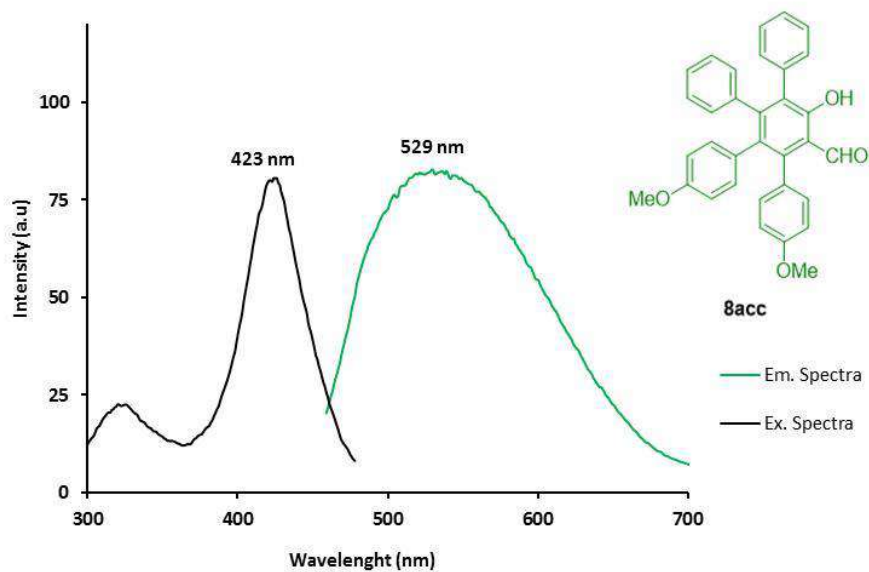
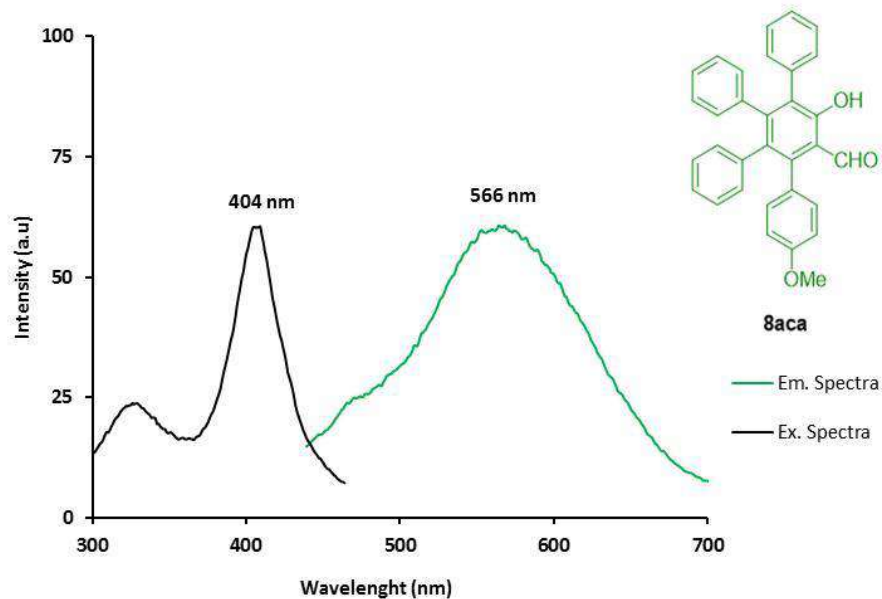
112

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

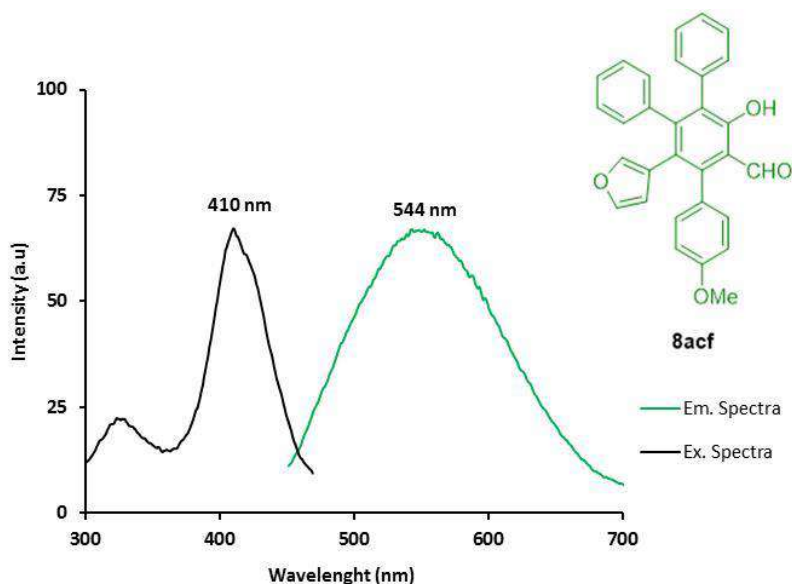
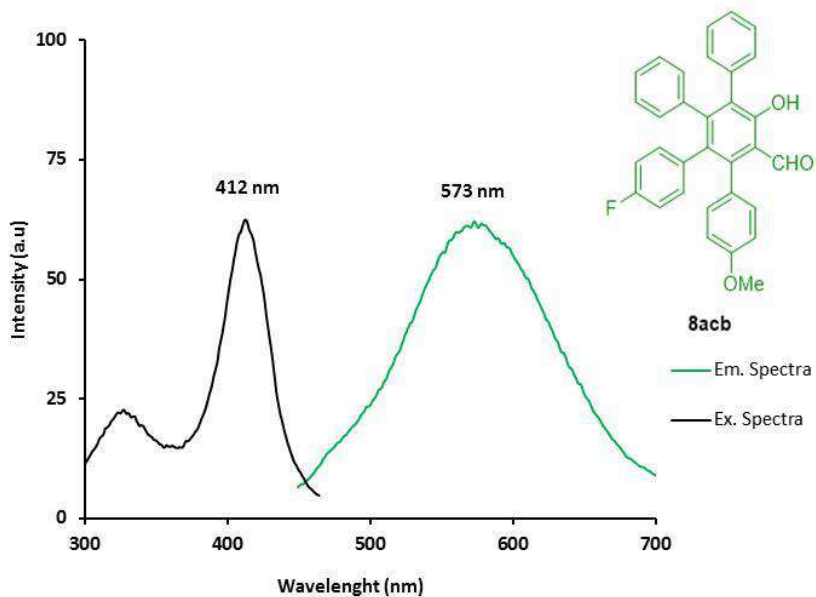


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

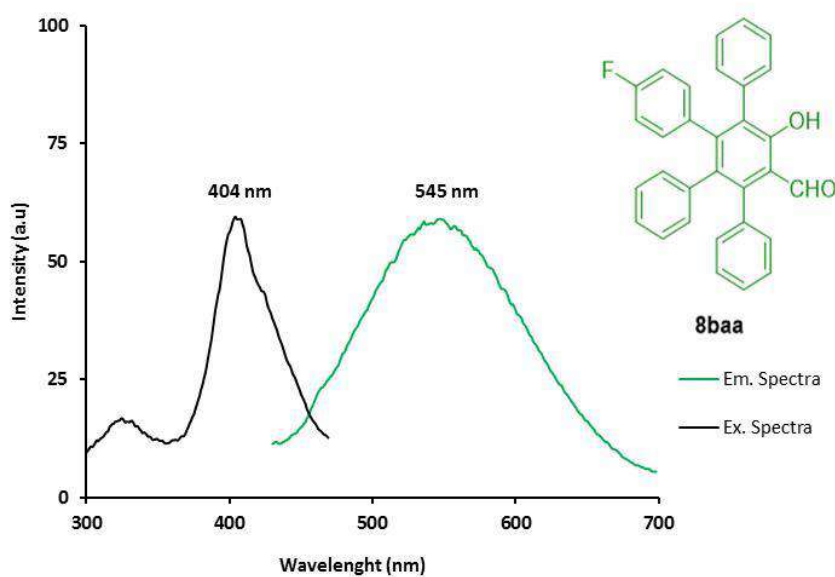
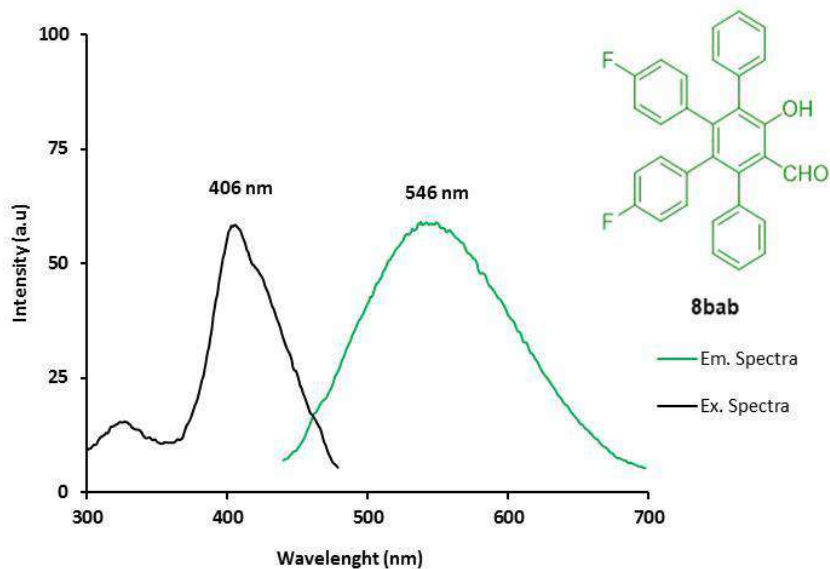


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

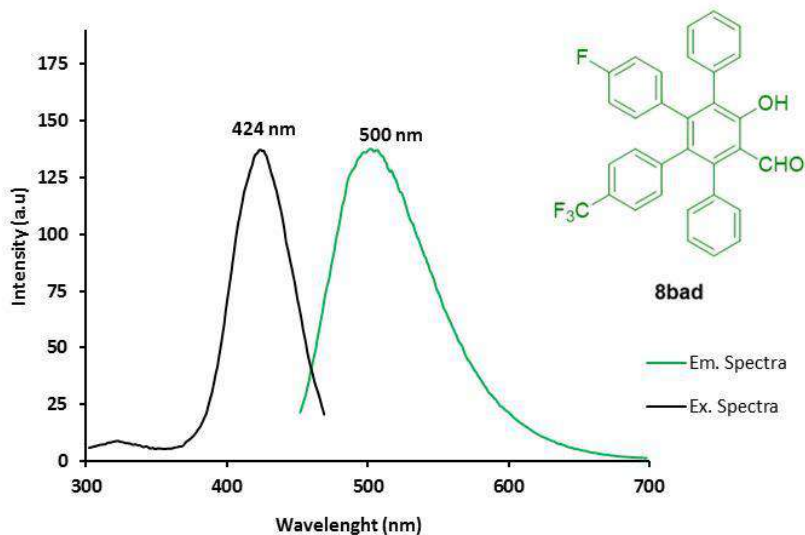
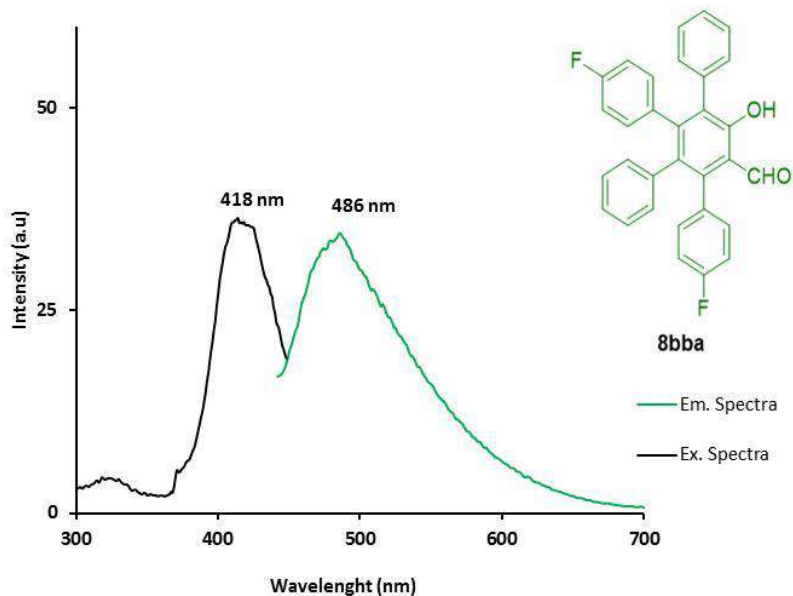


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

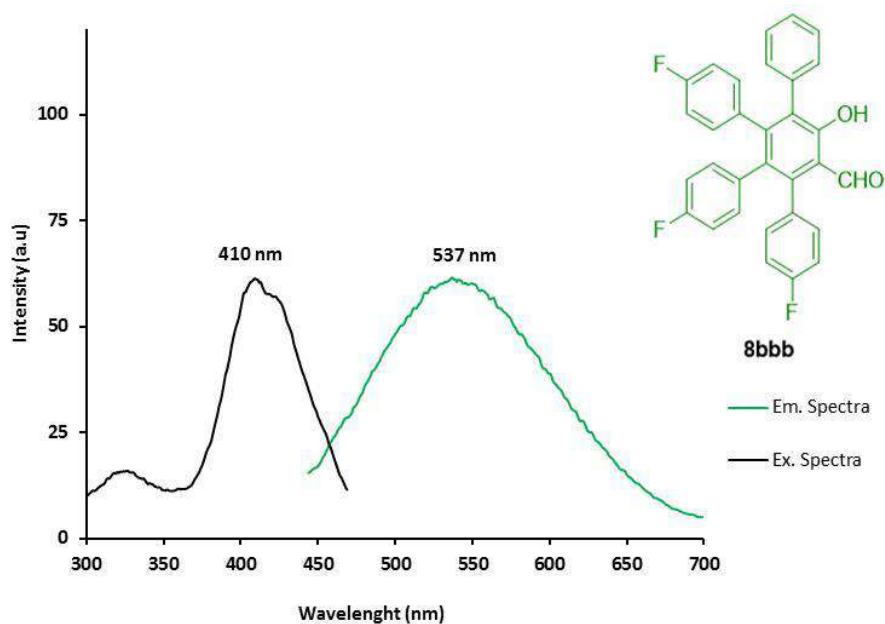
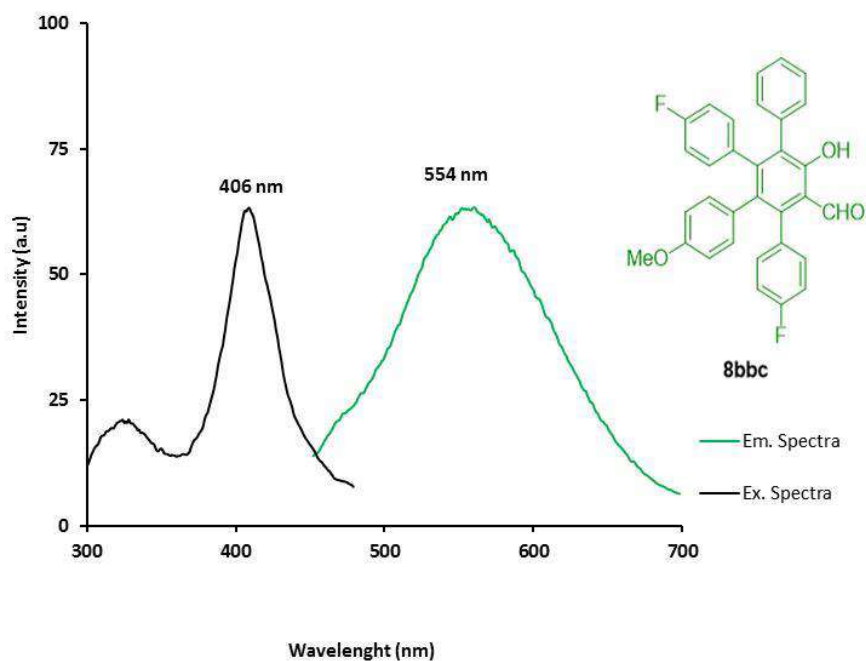


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



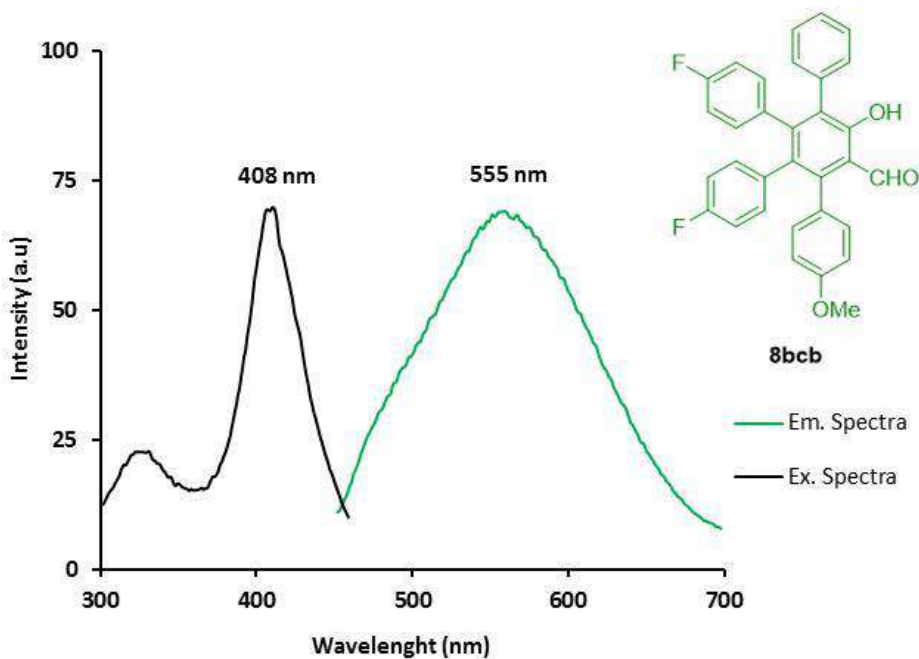
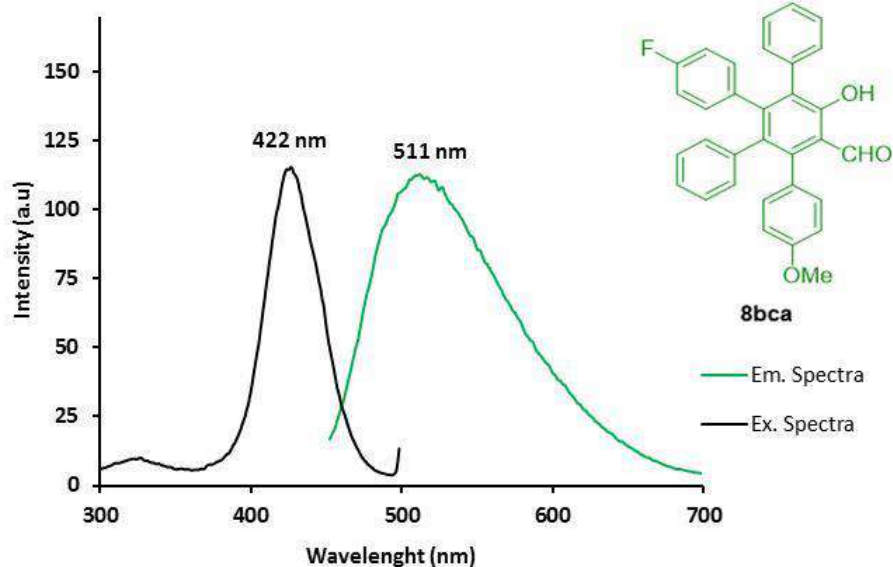
117

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



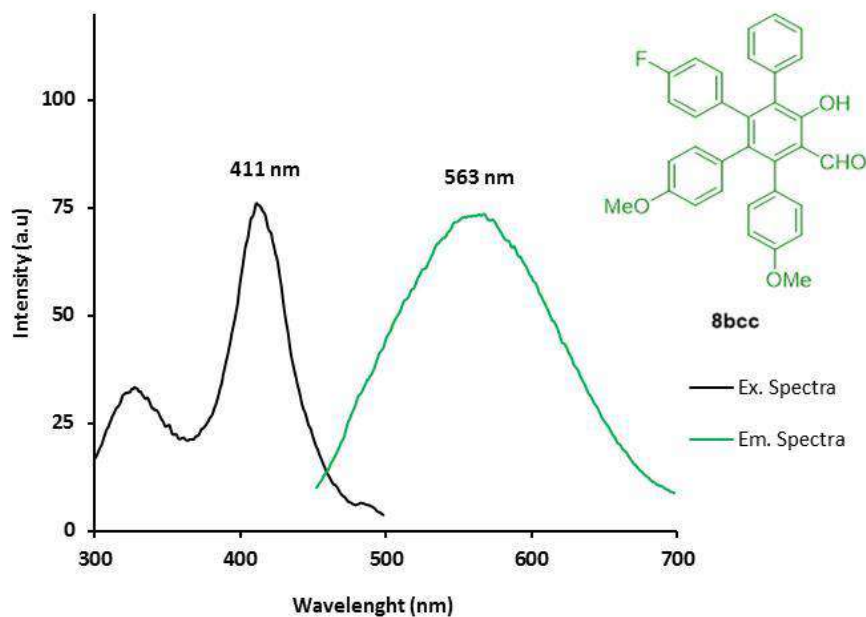
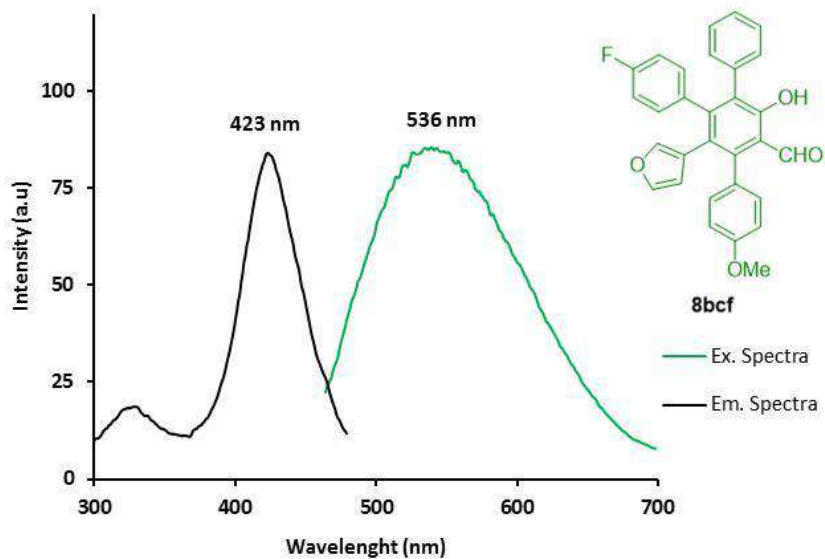
118

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



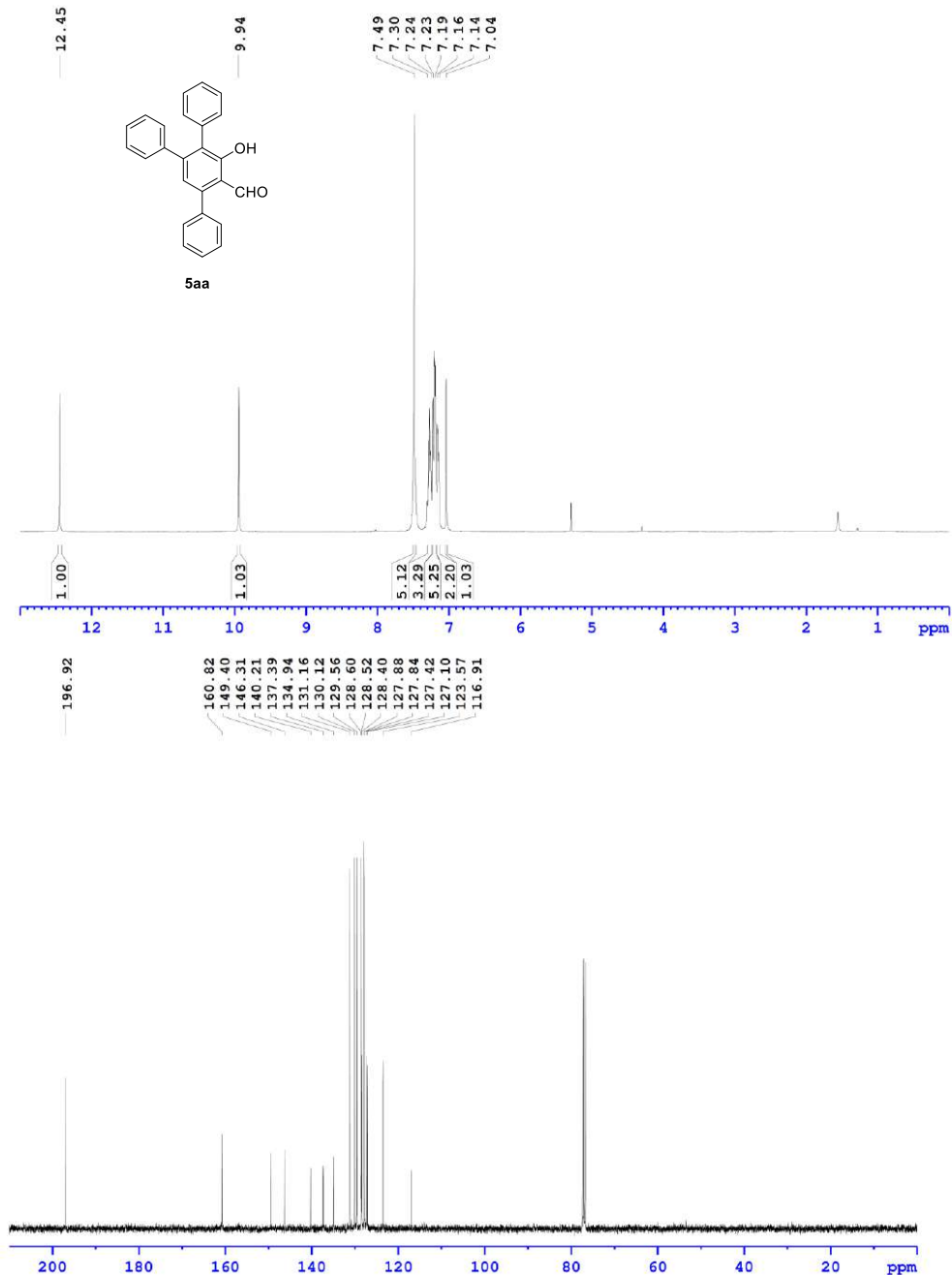
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

7 ¹H and ¹³C NMR spectra



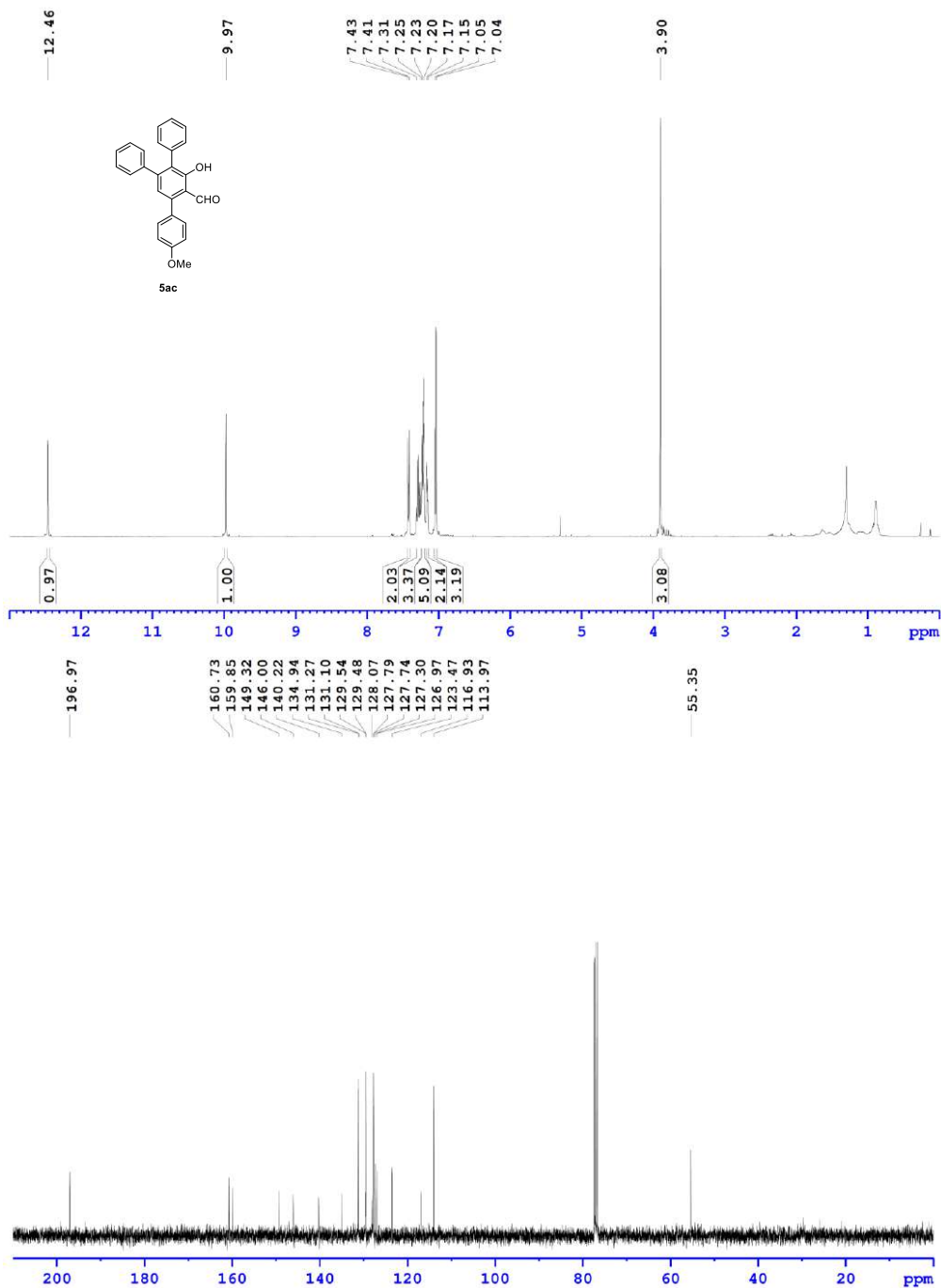
120

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



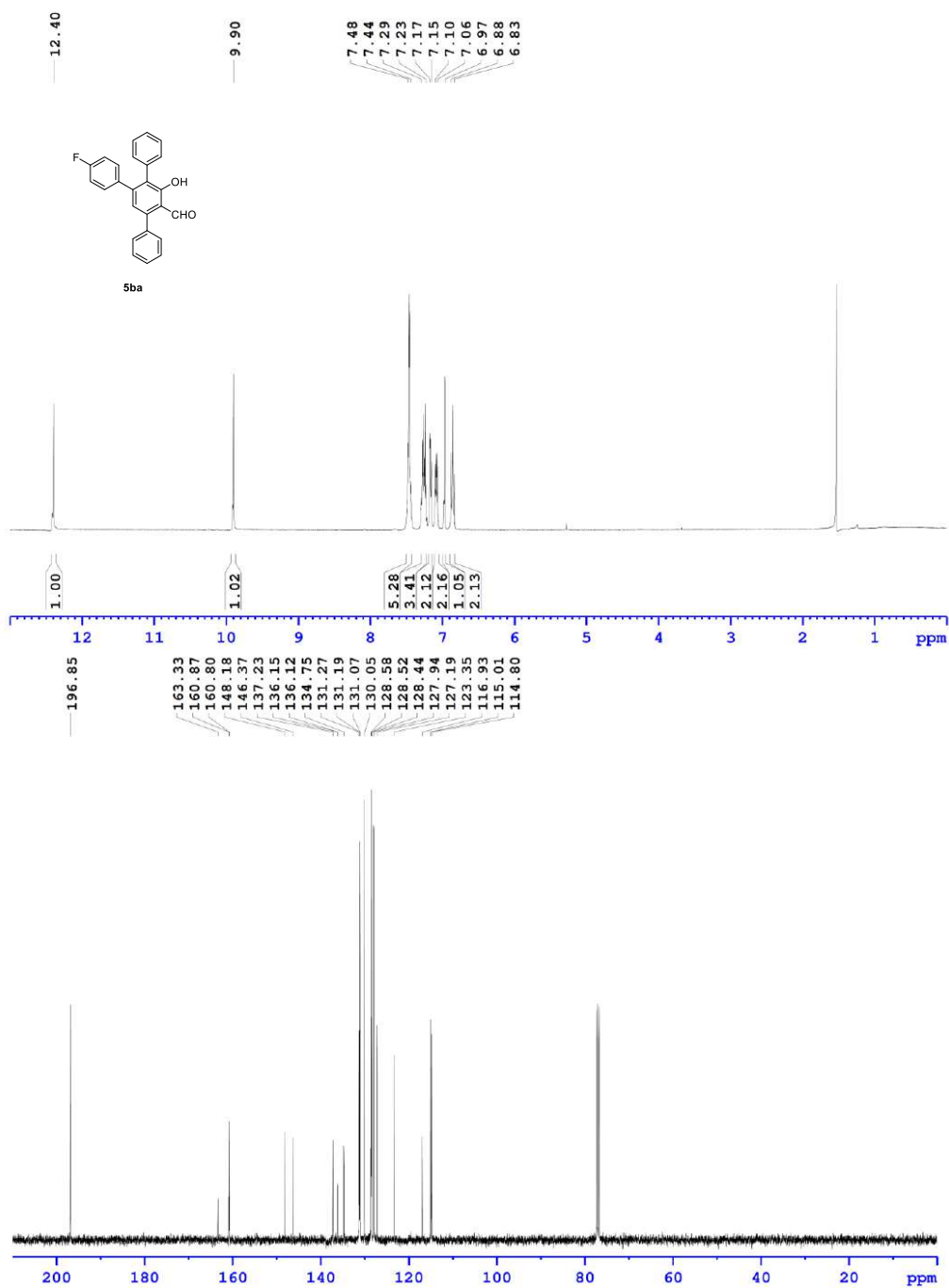
121

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



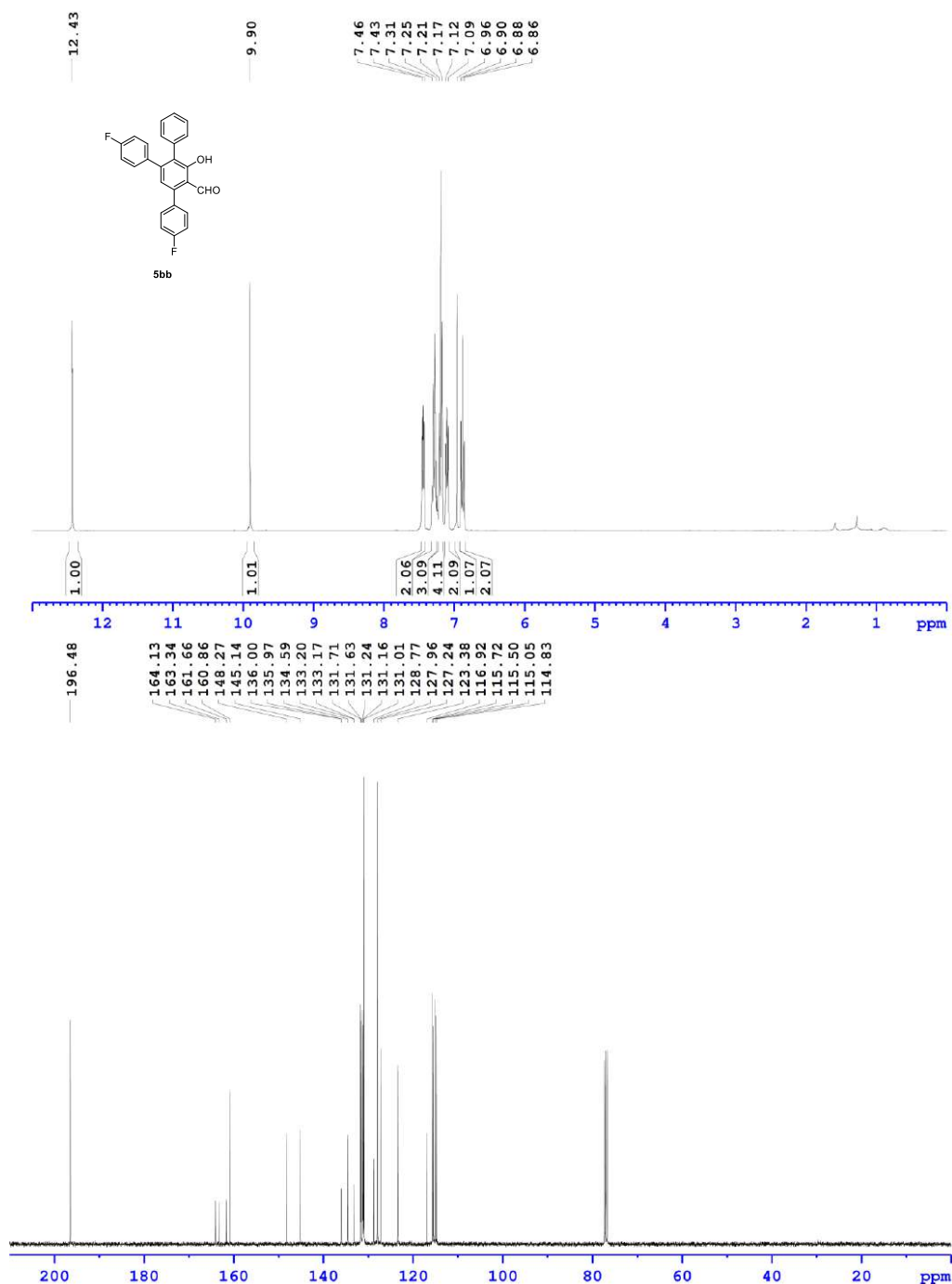
122

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



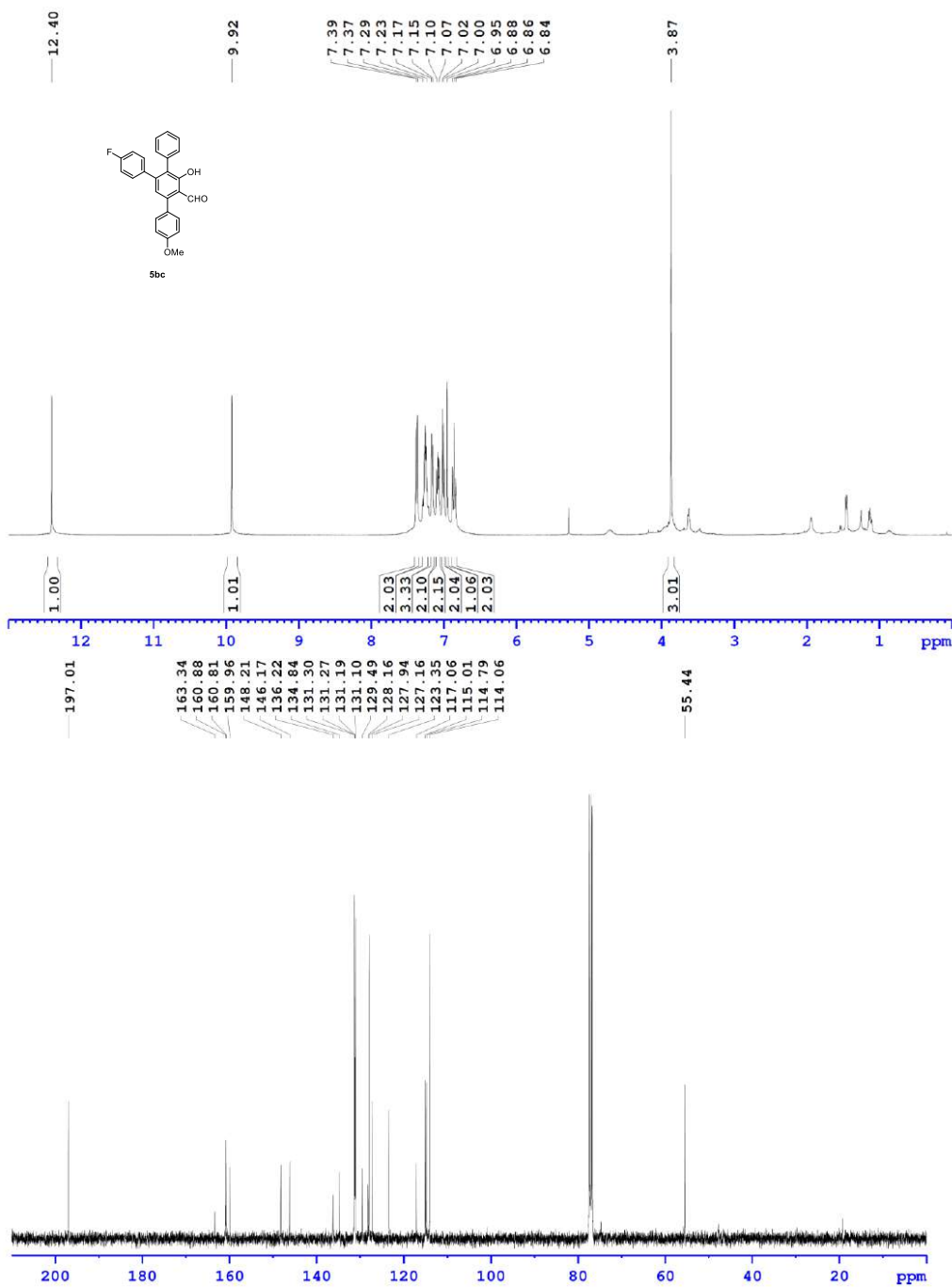
123

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



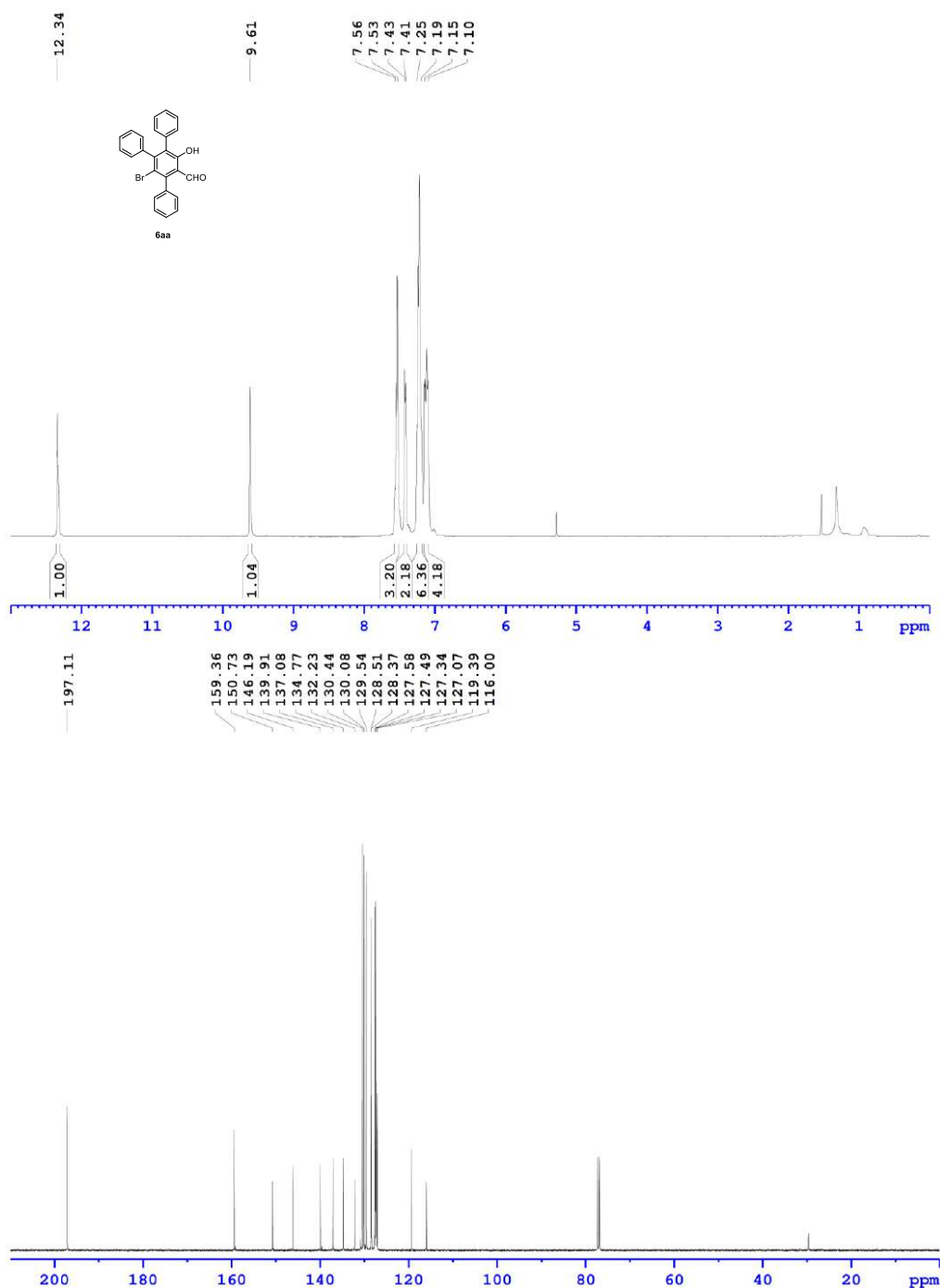
124

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



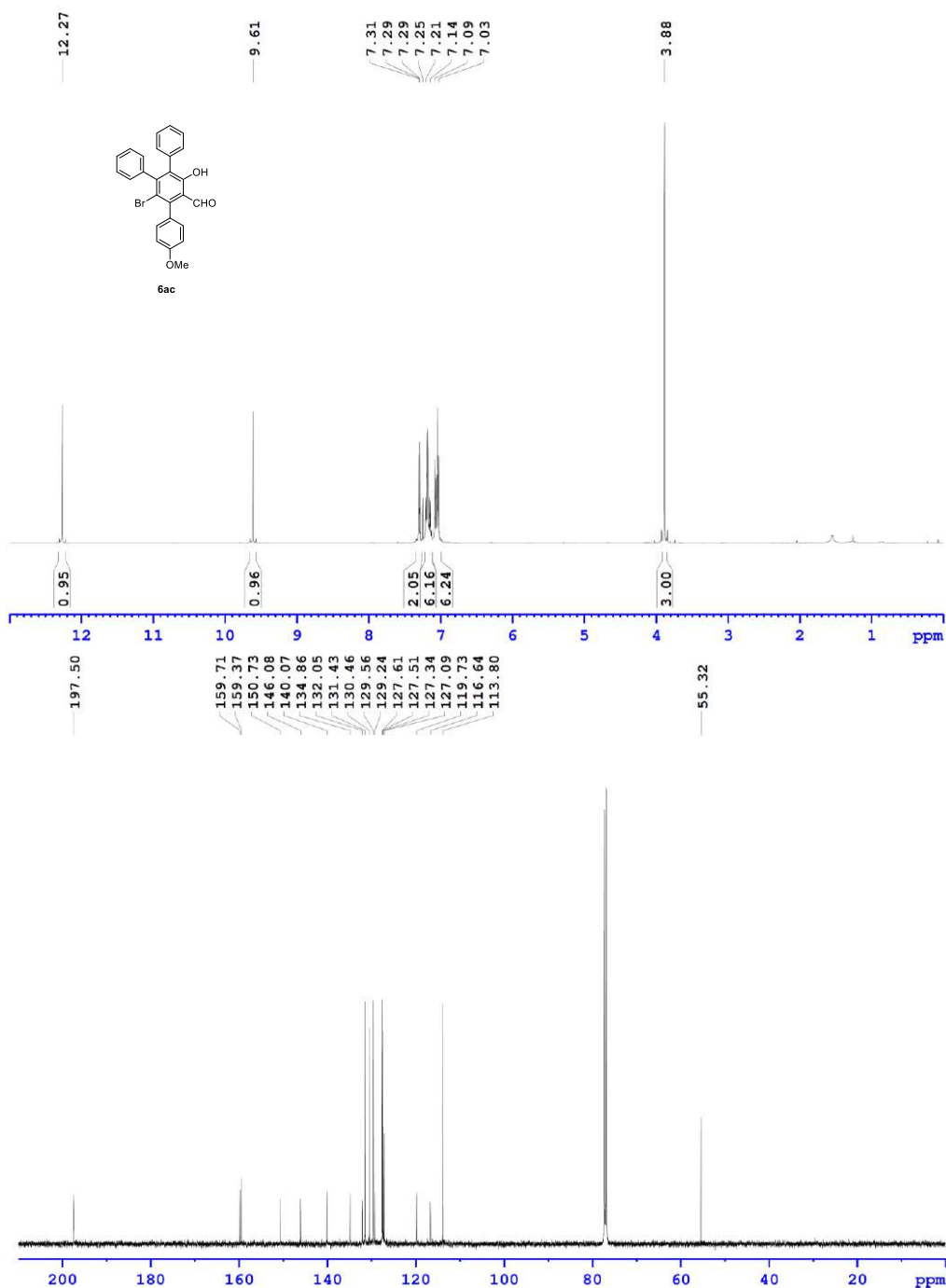
125

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



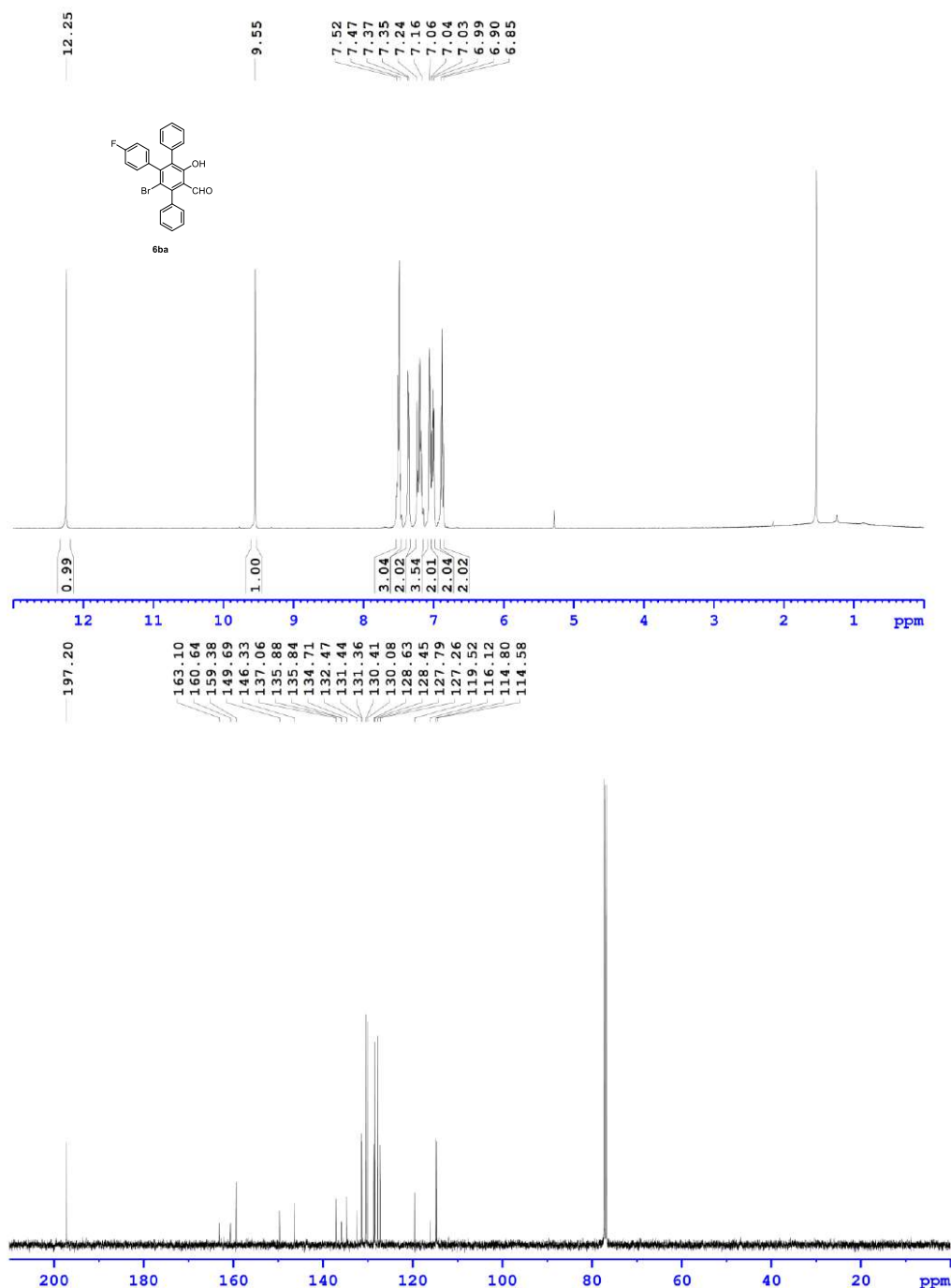
126

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



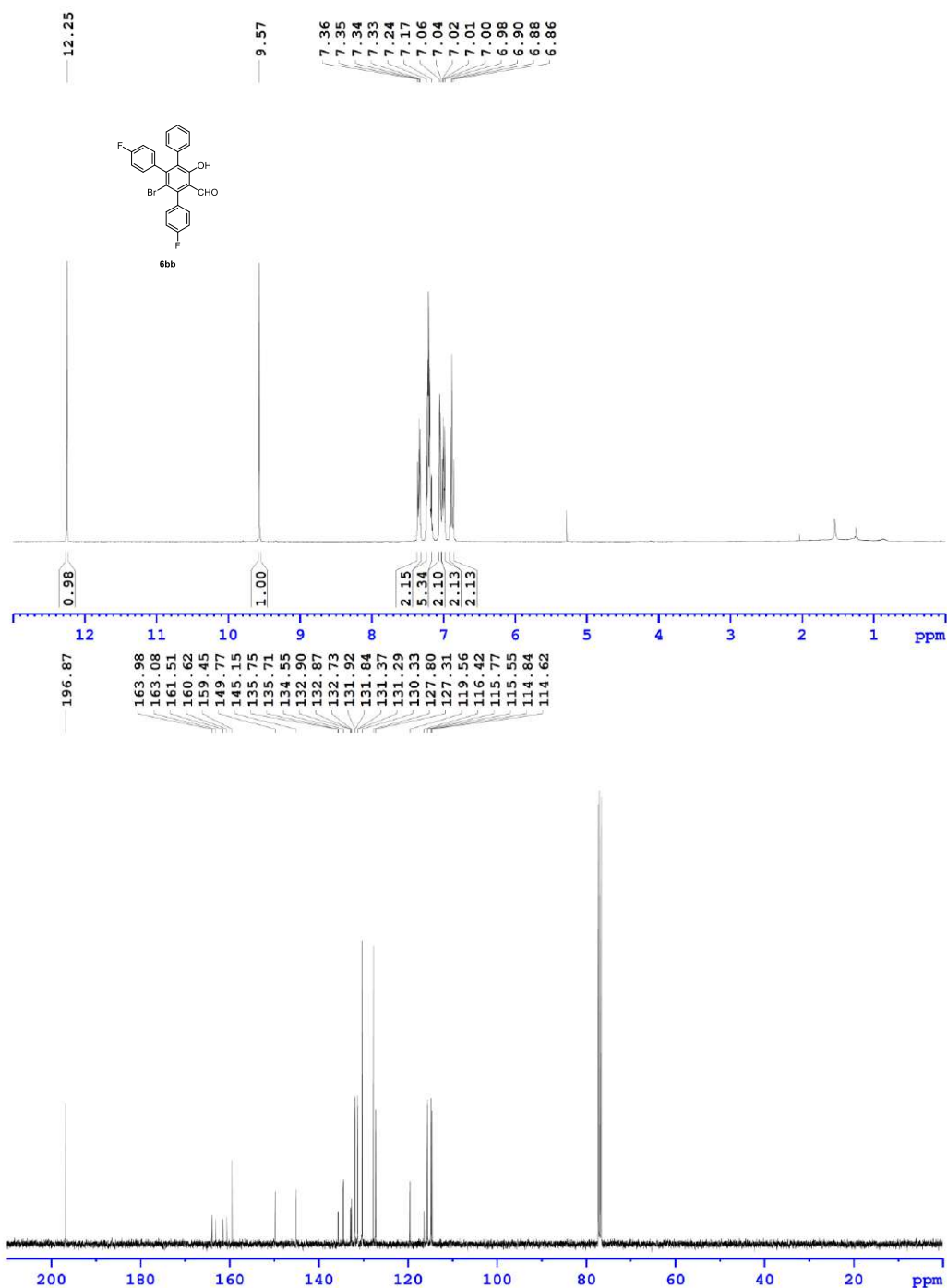
127

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



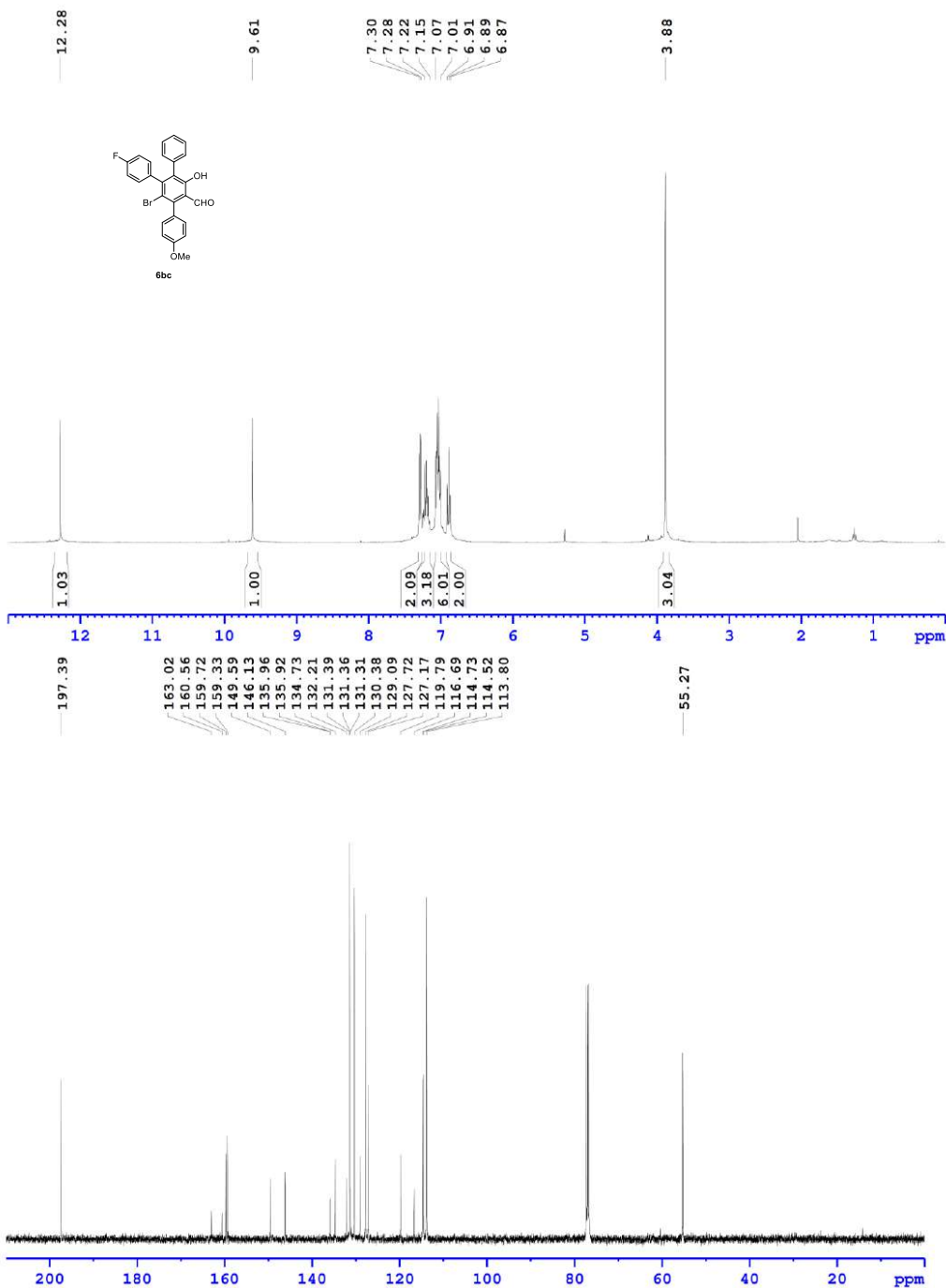
128

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



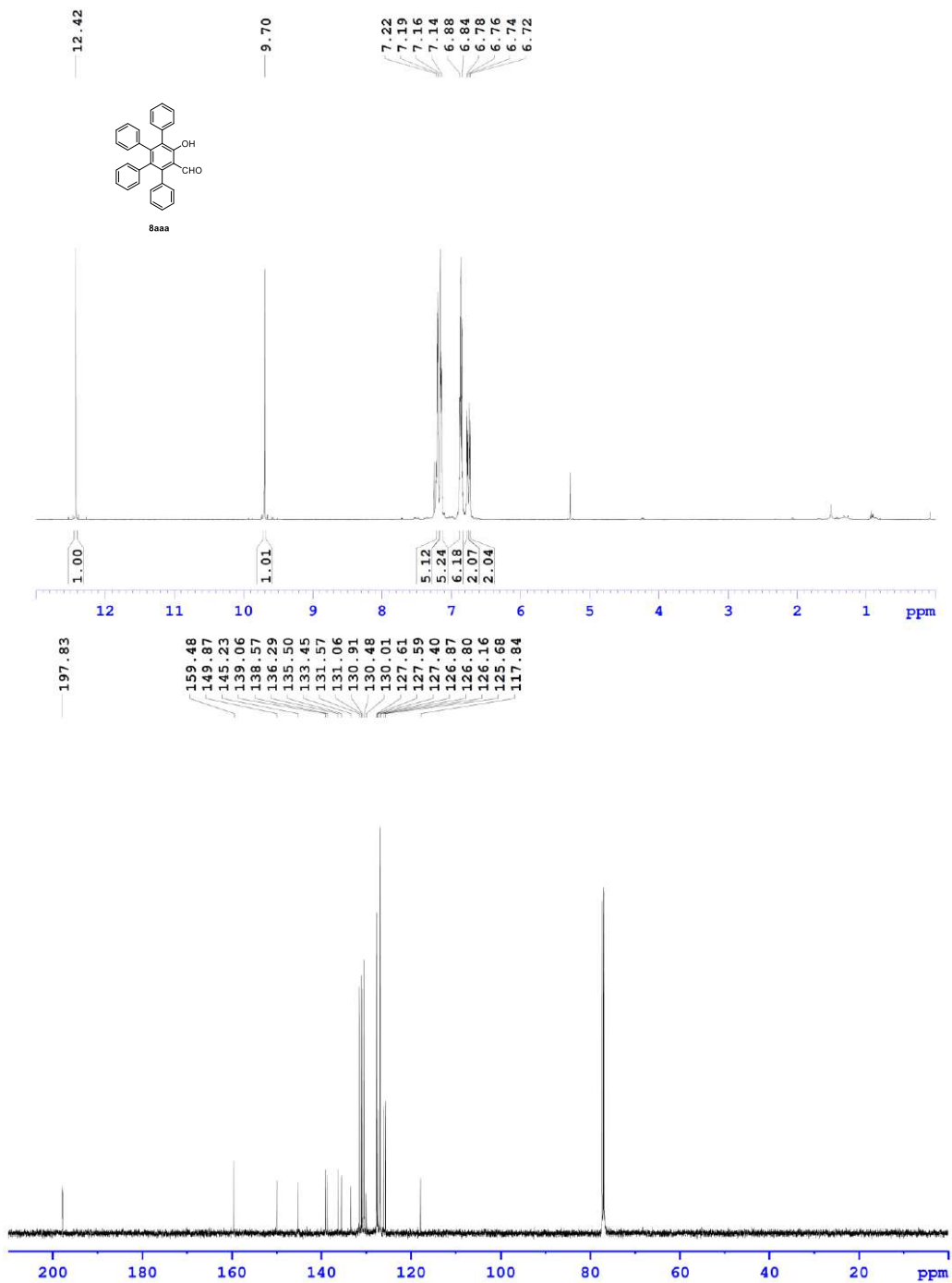
129

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



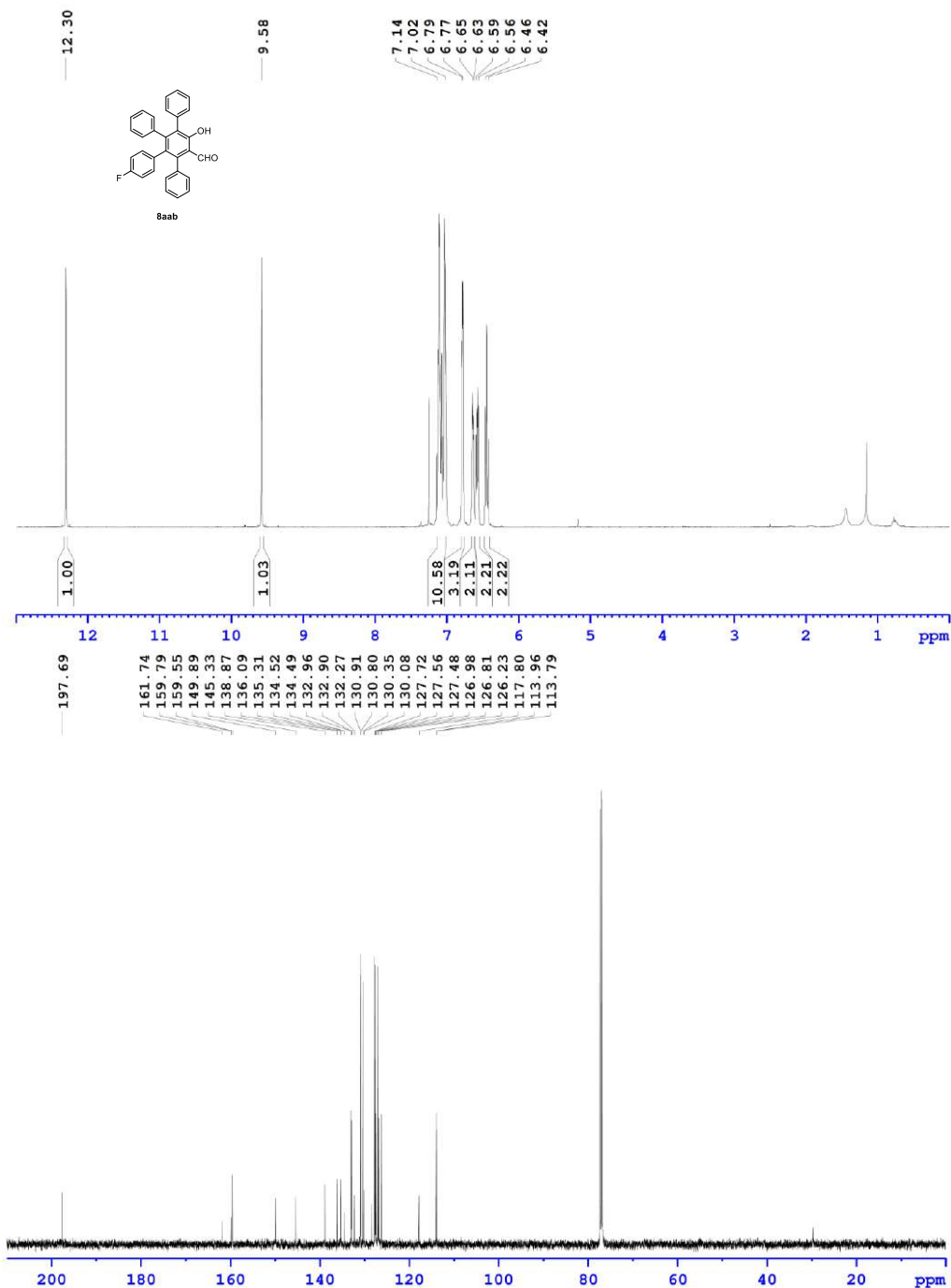
130

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



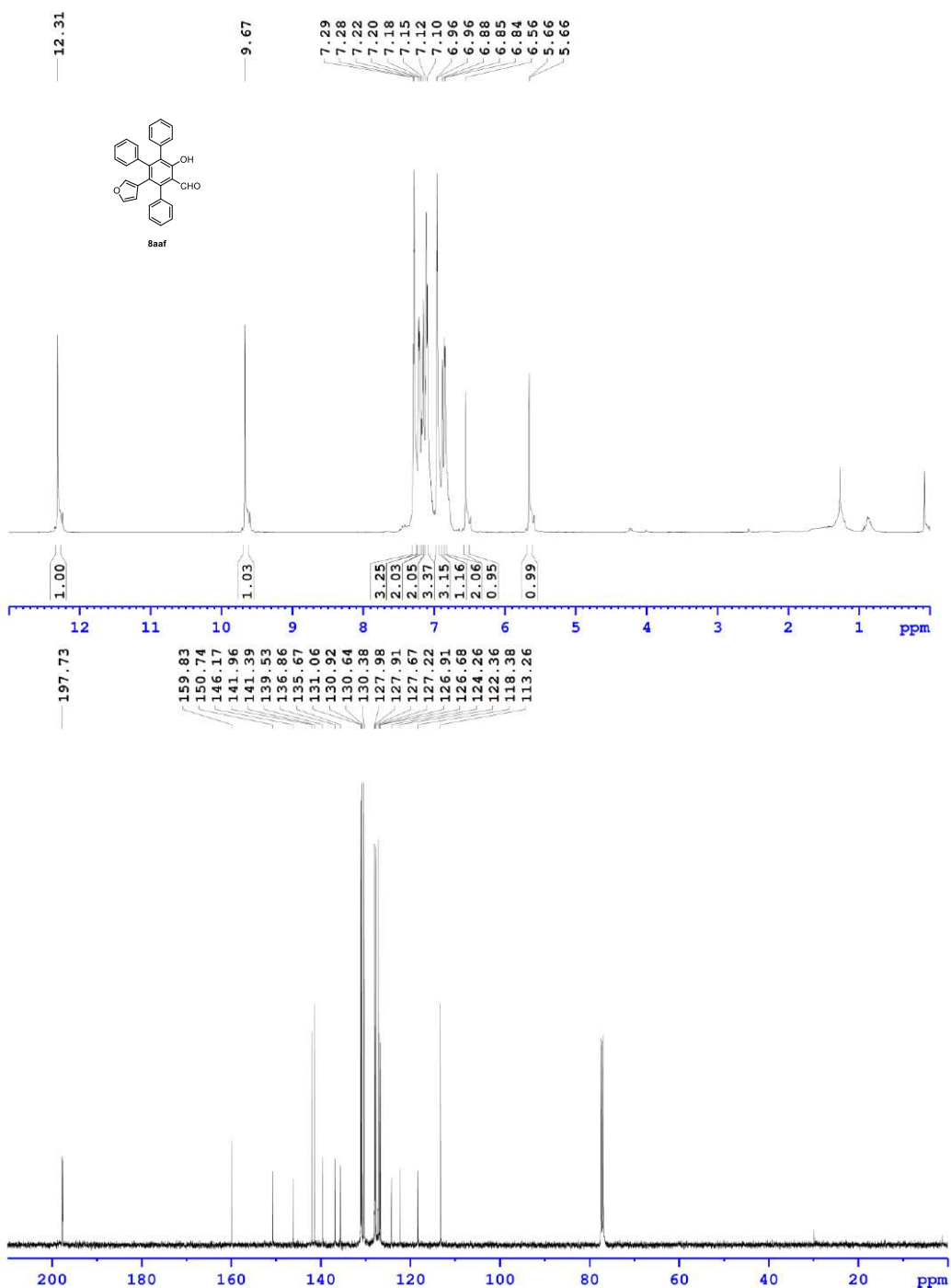
131

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



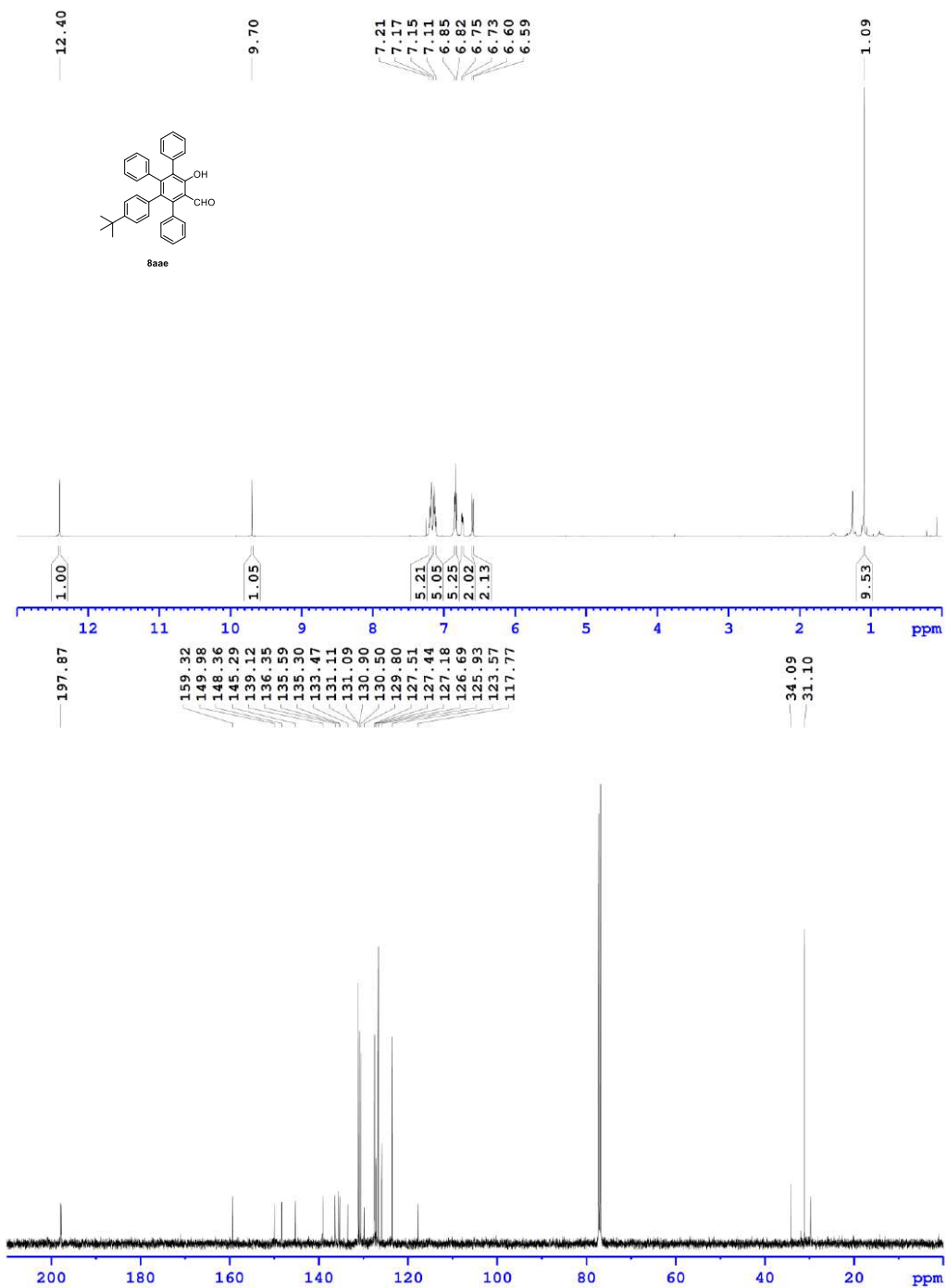
132

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



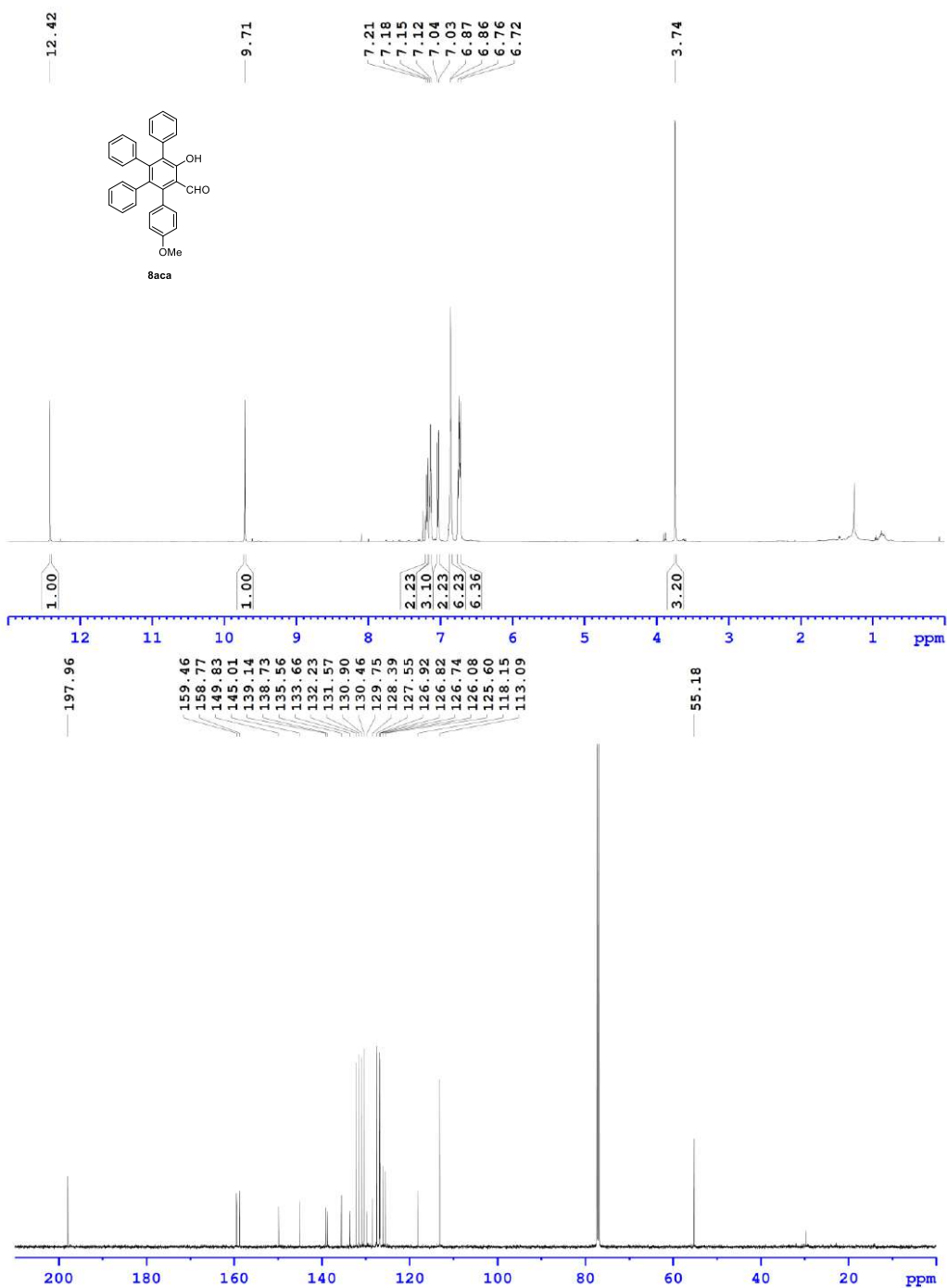
133

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



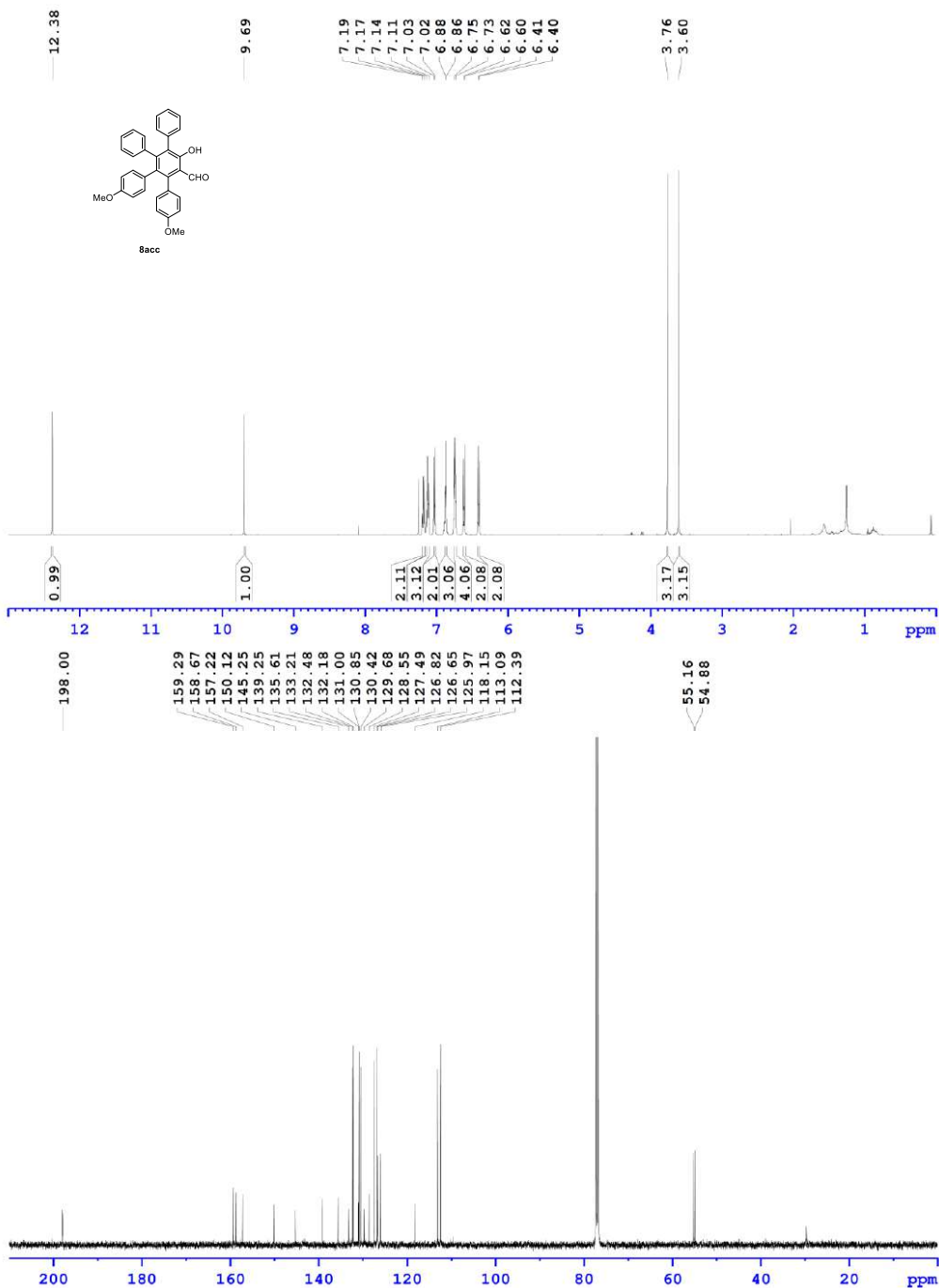
134

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes

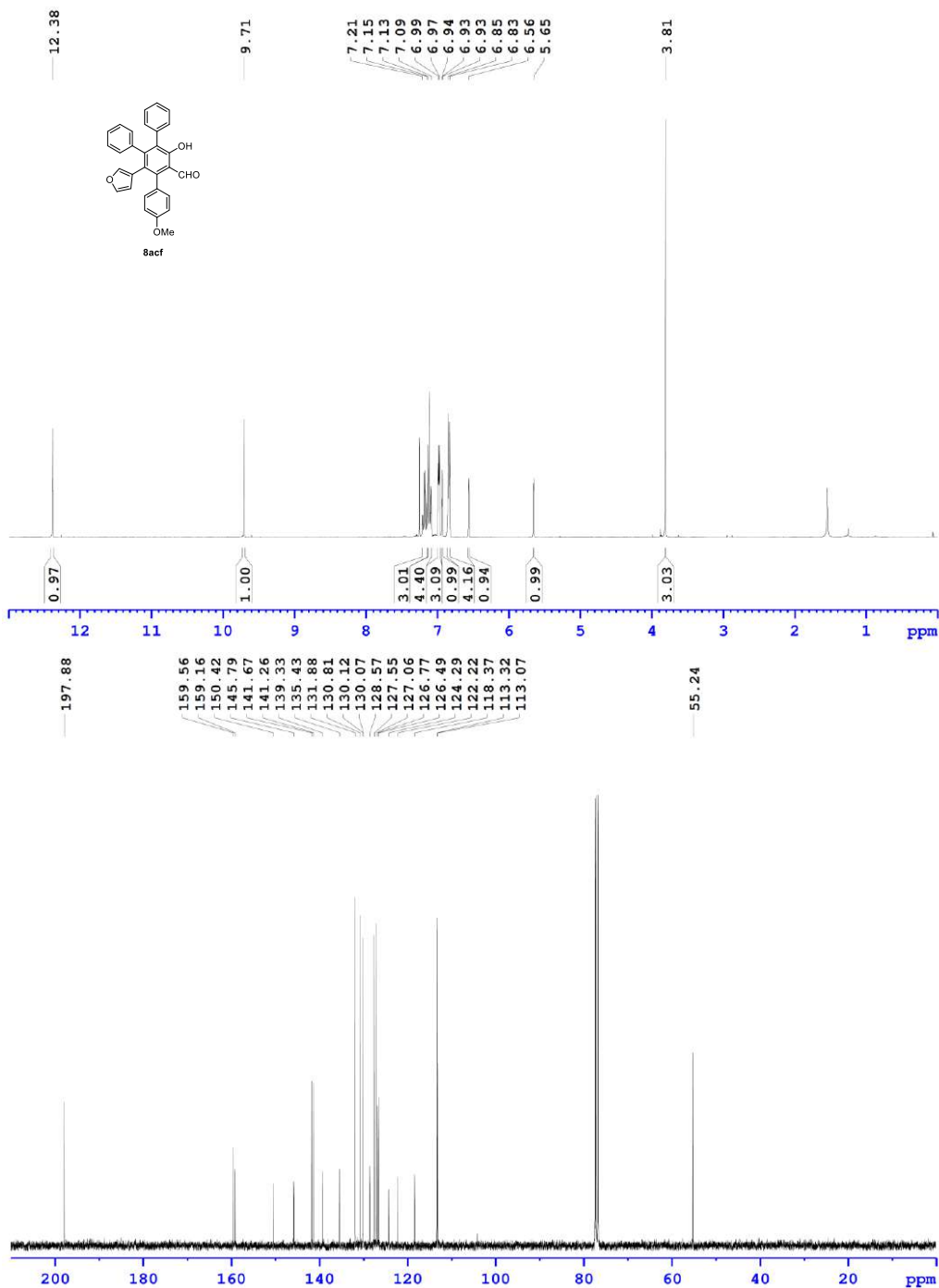


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



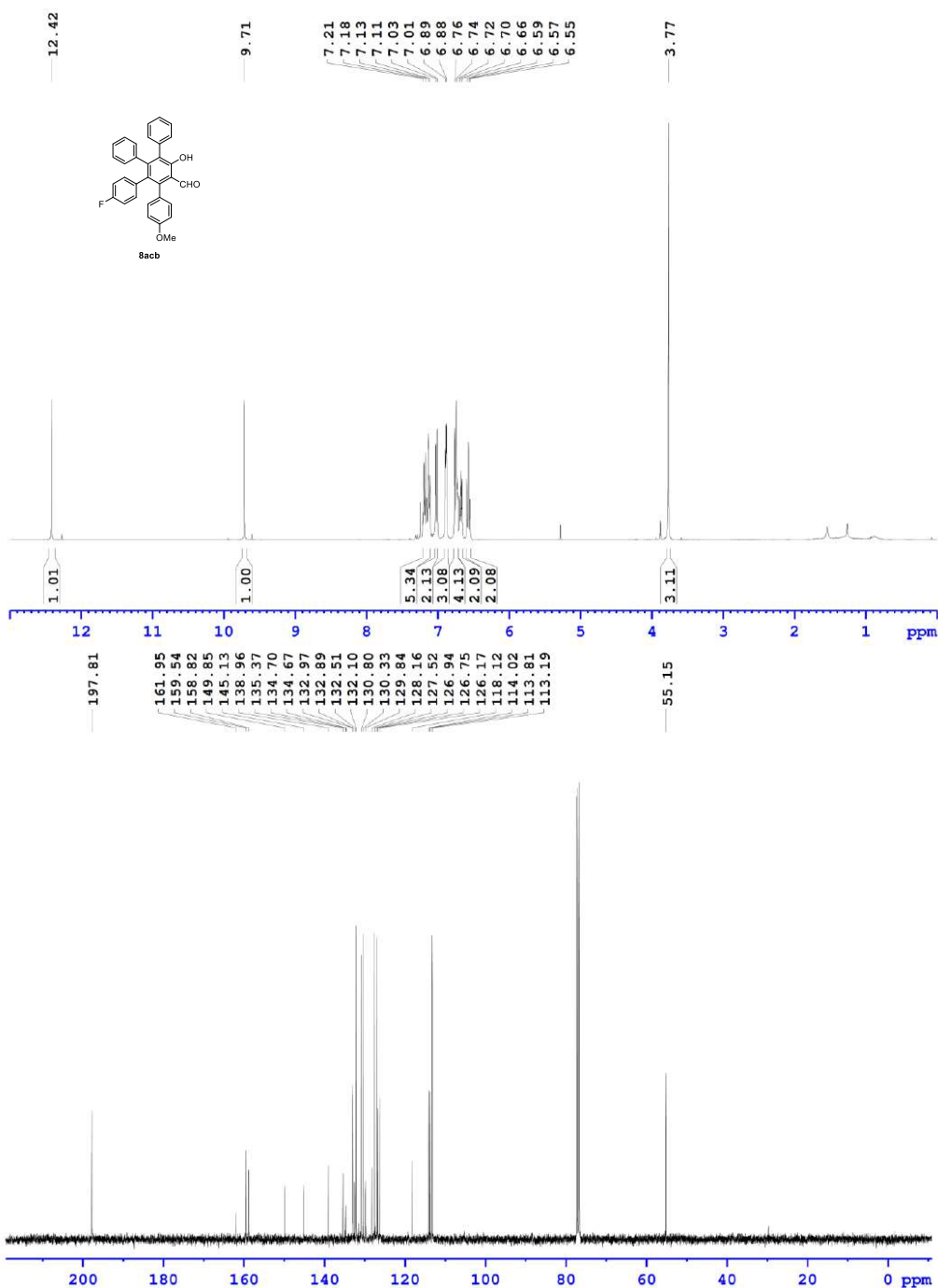
136

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



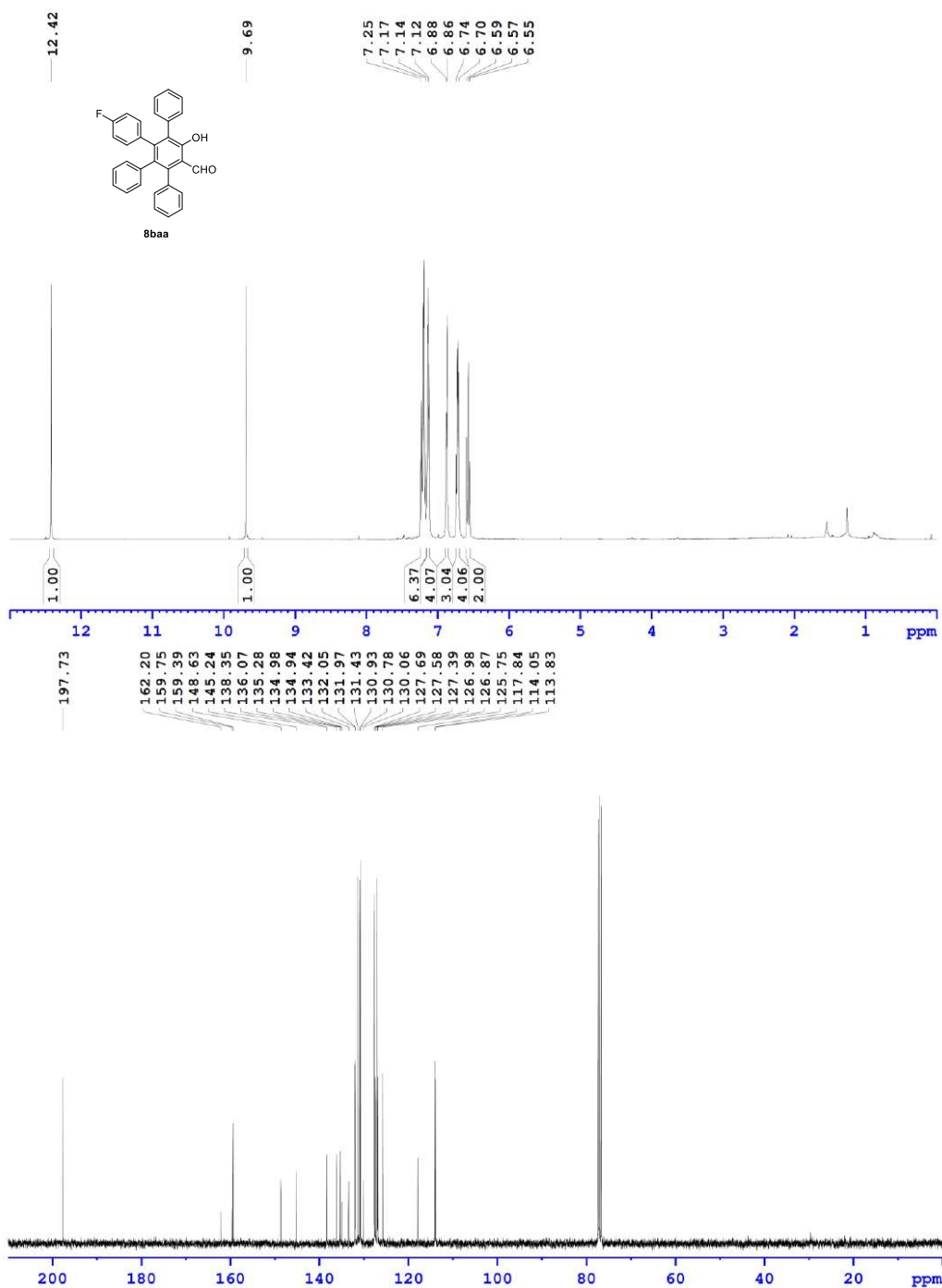
137

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



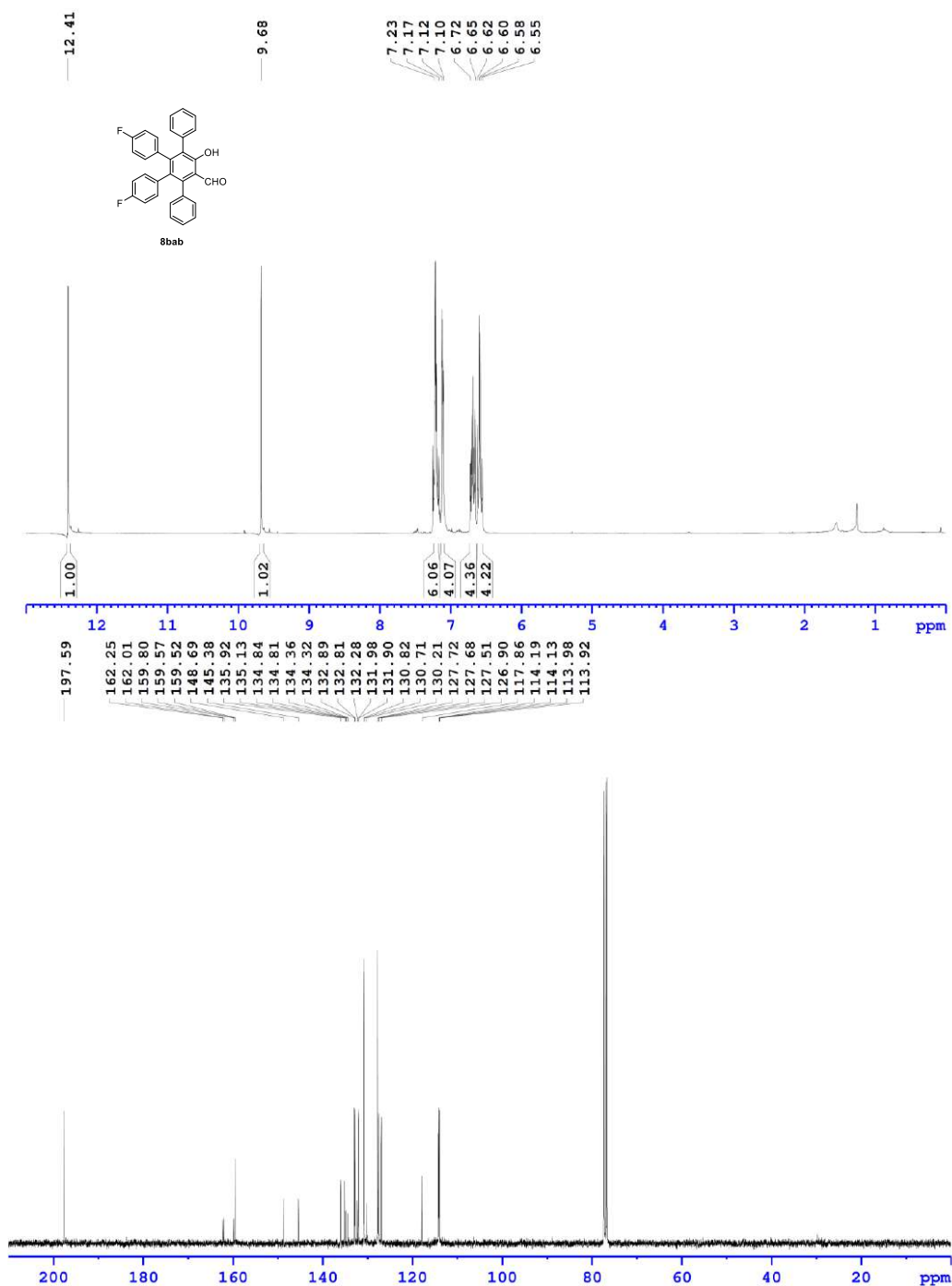
138

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



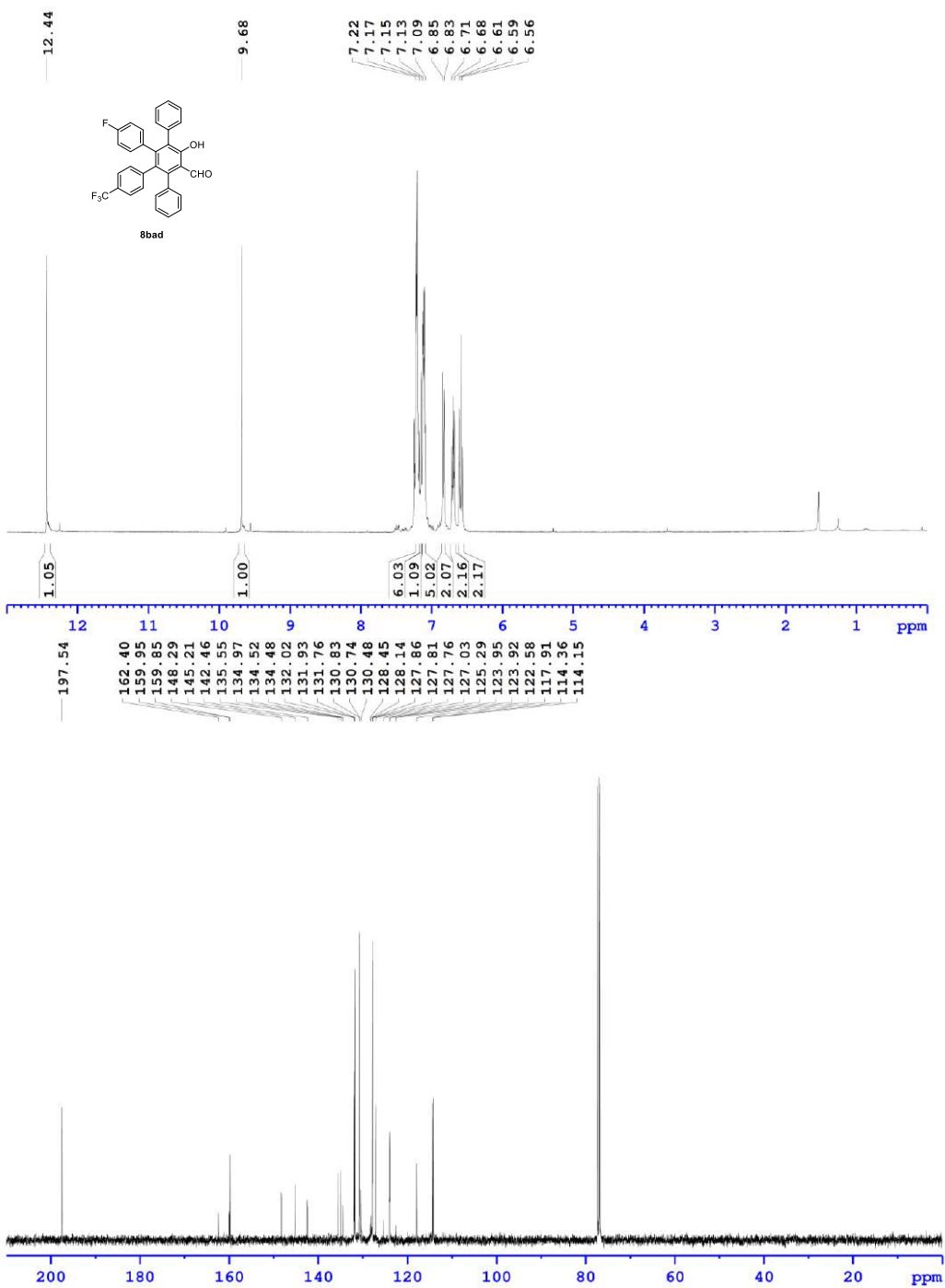
139

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



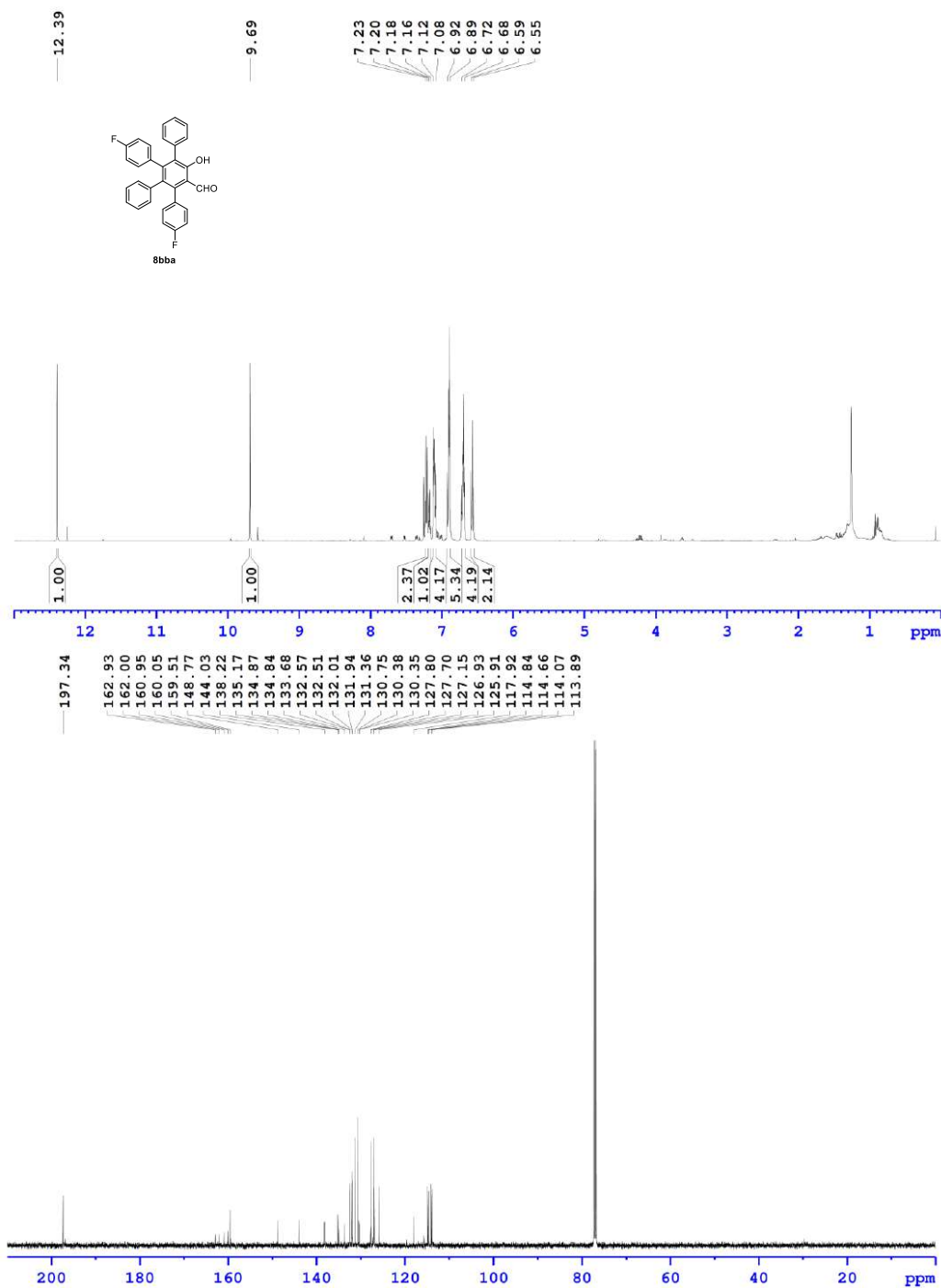
140

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



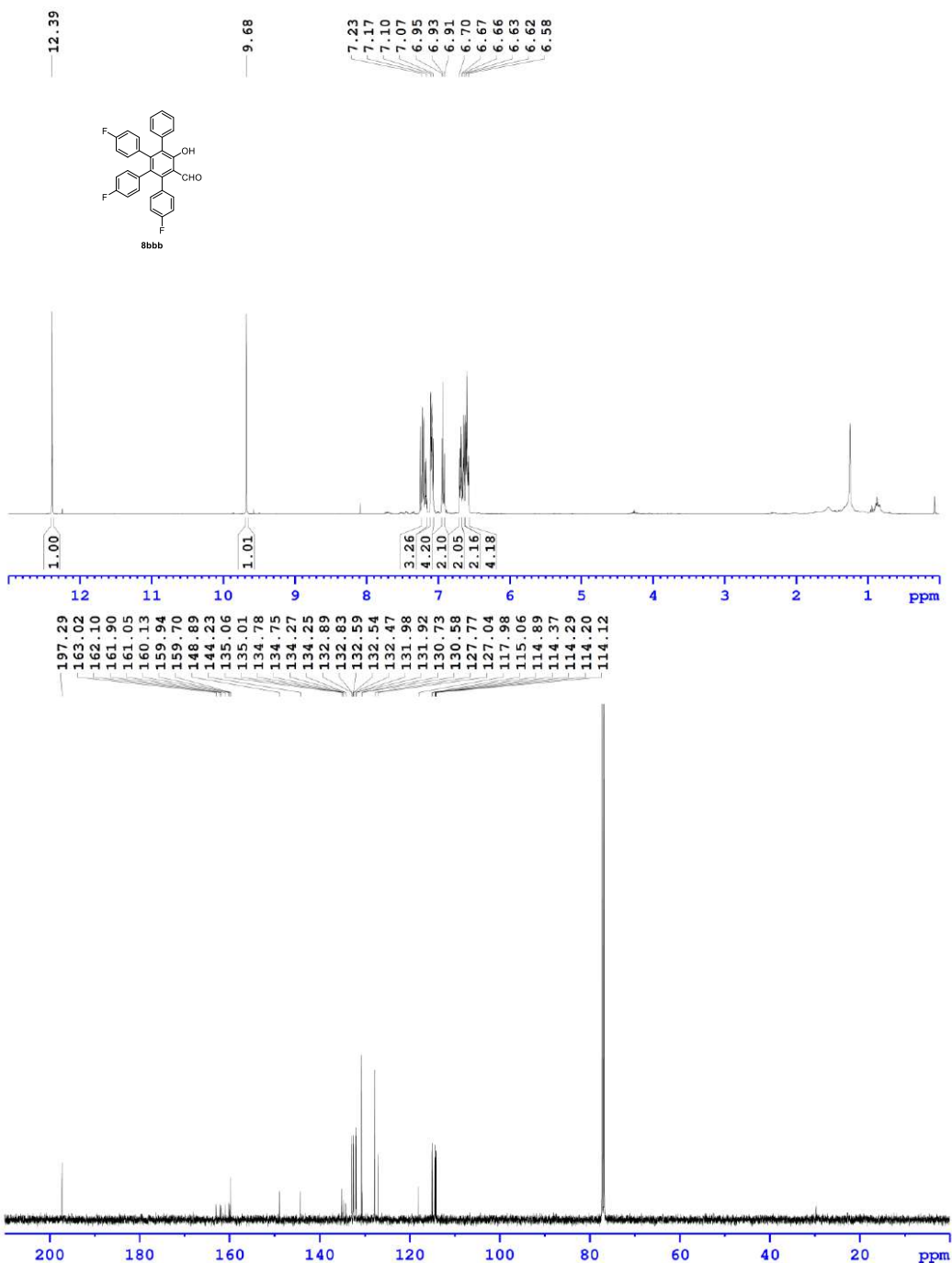
141

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



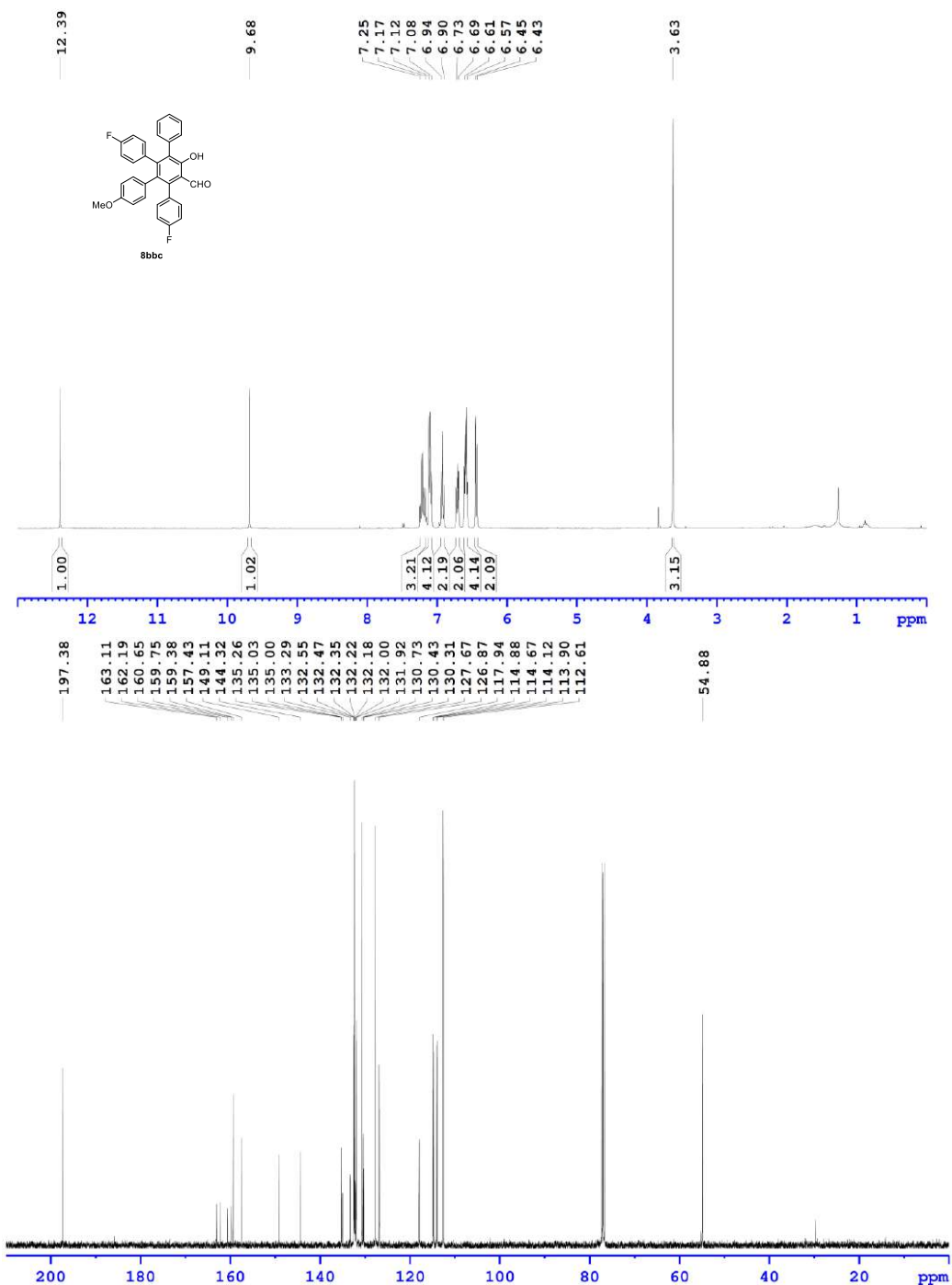
142

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



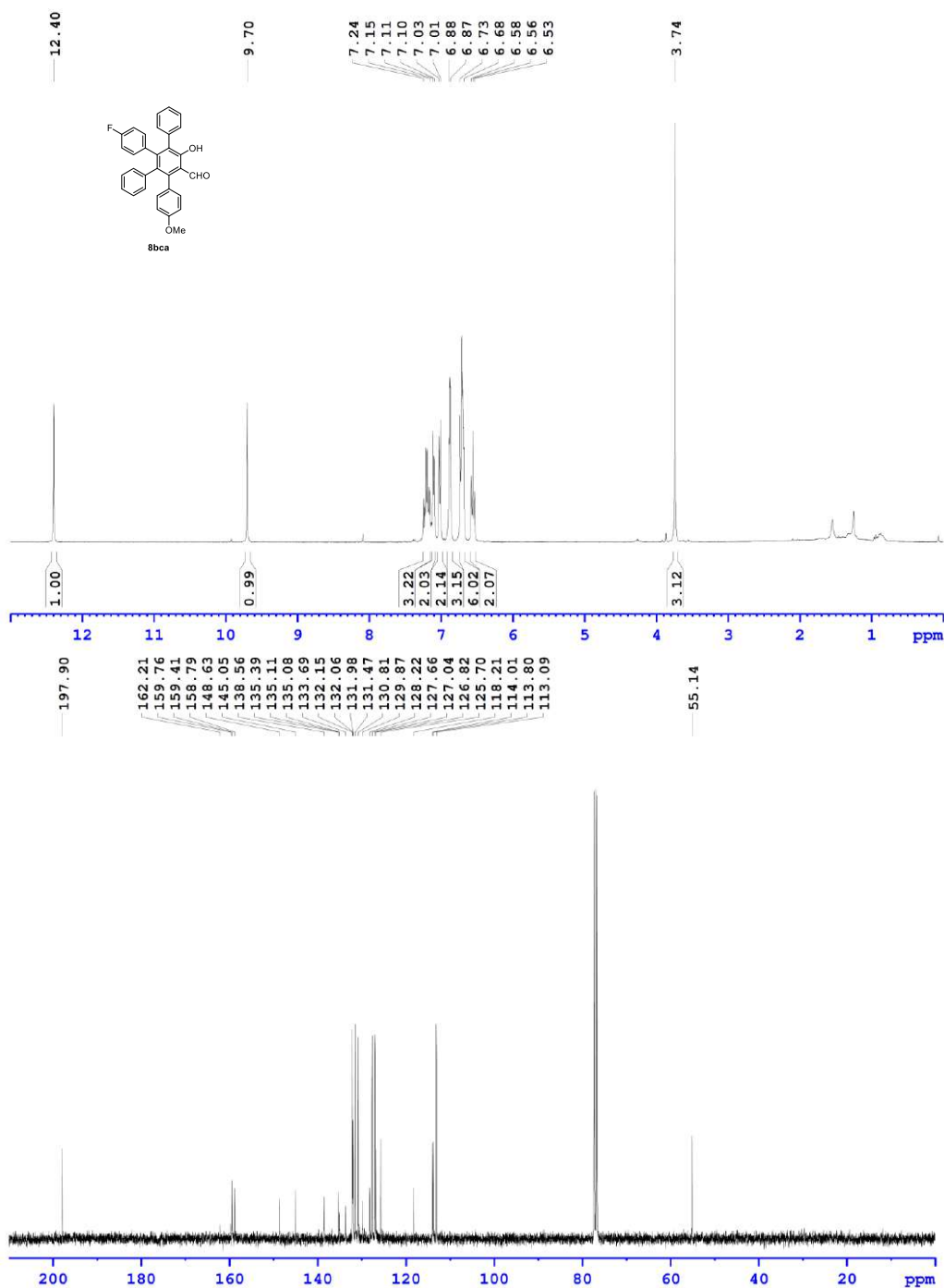
143

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



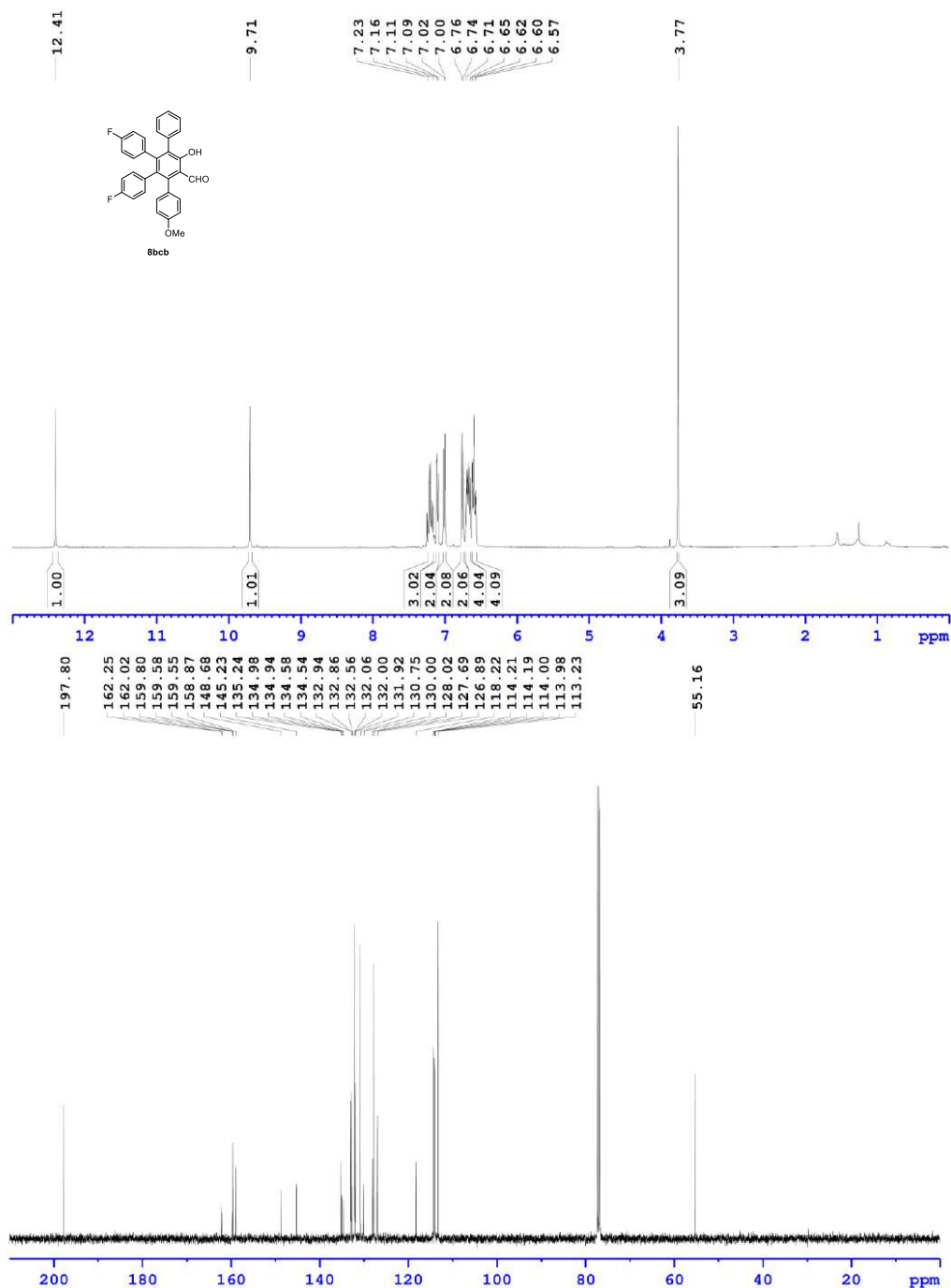
144

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



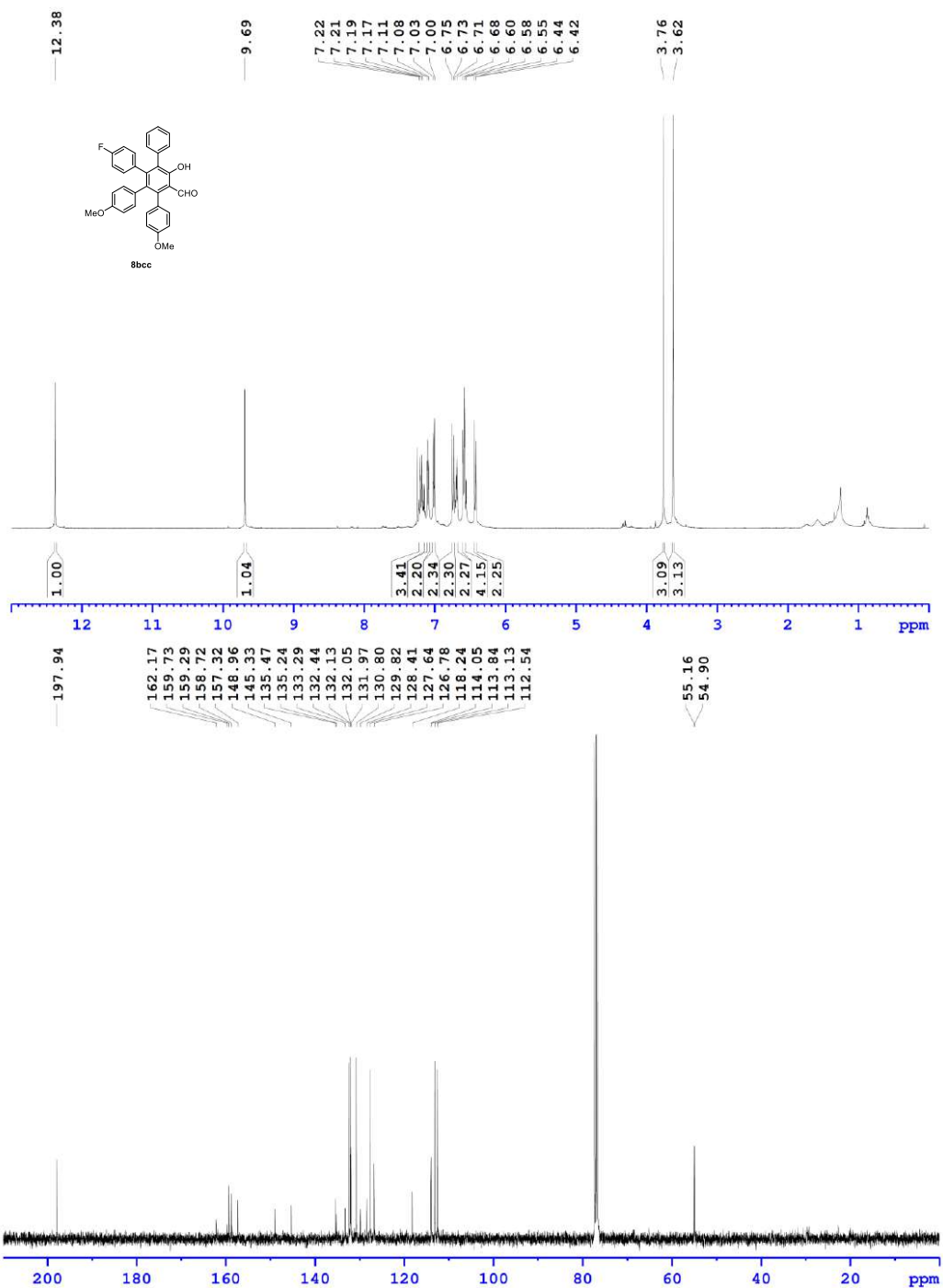
145

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



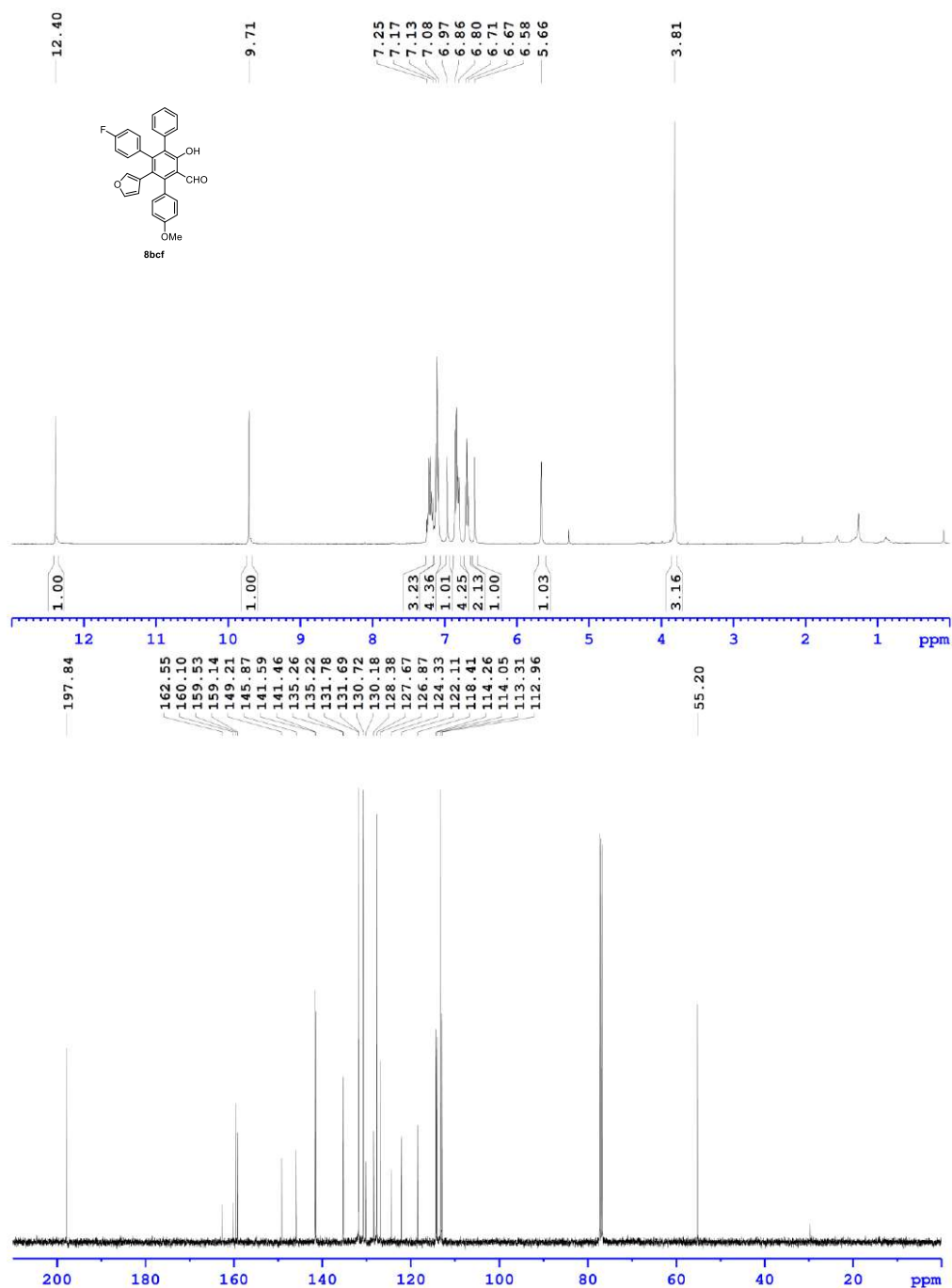
146

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

3.3. Short and modular synthesis of tetraarylsalicylaldehydes



147

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

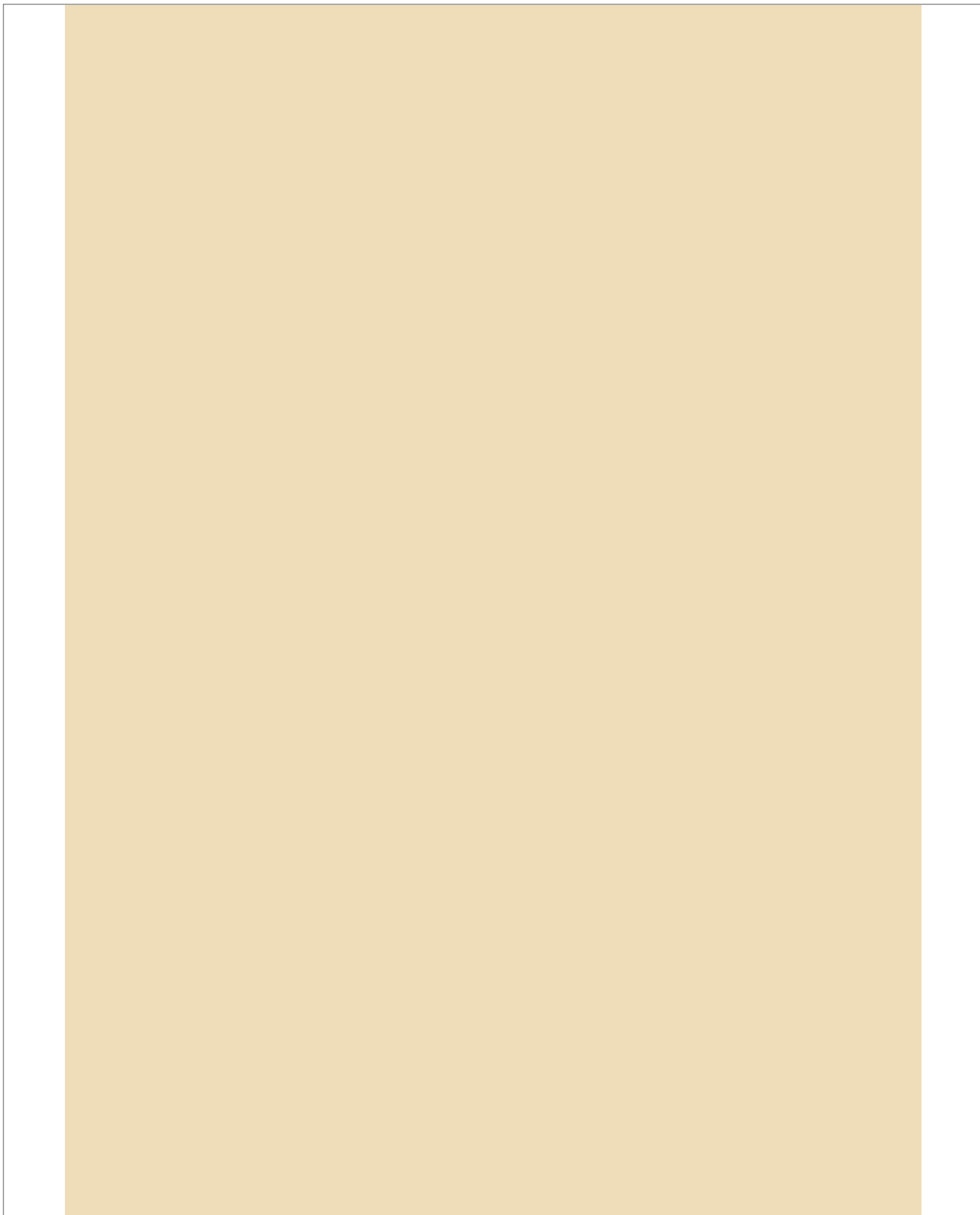
Capítulo 2

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economic, Multi C–C Bond-Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economic,
 Multi C–C Bond-Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



DOI: 10.1002/chem.201702667

CHEMISTRY
 A European Journal
 Communication

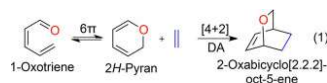
Polycycles

Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economic, Multi C–C Bond-Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

David Tejedor,^{*,[a]} Samuel Delgado-Hernández,^[a] Jesús Peyrac,^[a] Javier González-Platas,^[b] and Fernando García-Tellado^{*,[a]}

Abstract: An all-pericyclic manifold is developed for the construction of topologically diverse, structurally complex and natural product-like polycyclic chemotypes. The manifold uses readily accessible tertiary propargyl vinyl ethers as substrates and imidazole as a catalyst to form up to two new rings, three new C–C bonds, six stereogenic centers and one transannular oxo-bridge. The manifold is efficient, scalable and instrumentally simple to perform and entails a propargyl Claisen rearrangement–[1,3]H shift, an oxa-6 π -electrocyclization, and an intramolecular Diels–Alder reaction.

Diels–Alder reaction (DA) reaction have found interesting applications in the biomimetic synthesis of natural products (Equation (1)).^[3c] An important hindrance to overcome in these cascades is the reversible character of the electrocyclization and the predominance of the opened form (1-oxatriene). It has been shown that steric interactions between substituents (steric crowding)^[4] and/or specific electronic effects of the π -conjugated system allow to reverse this tendency,^[3c] allowing the cycloaddition to take place to generate the 2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ene scaffold.



The scalable construction of architectural complexity from simple raw materials using atom-, step-, pot- and labor-economical processes remains as a great challenge in organic synthesis and drug discovery. Nature does it using an eon-perfected biosynthetic weaponry through perfectly orchestrated continuous processes (enzyme catalysis). This biosynthetic machinery delivers myriads of intricate molecular structures endowed with wide arrays of functionalities and biological annotations. Cascade (domino) processes^[1] have emerged as a practical approach to this Nature's molecular construction blueprint.^[2] Among the different and distinct cascade processes described to date, those integrating pericyclic reactions have proven to be unique in their capacity to generate complex structures with predictive stereochemical outcome.^[3] Within the numerous pericyclic-integrative cascade manifolds, those involving a tandem oxa-6 π -electrocyclization/[4+2] cy-

We envisioned that this cascade process could be a convenient synthetic manifold for the construction of different molecular scaffolds hosting this structural motif.^[5] Key to this idea was the design of a simple, and direct access to highly substituted 2H-pyrans (or their 1-oxatriene precursors^[6]) accommodating maximal functional and topological diversity. We hypothesized that this issue could be conveniently satisfied incorporating in the pericyclic manifold a tandem propargyl Claisen/imidazole-catalyzed [1,3]H-shift rearrangement^[7a] of tertiary propargyl vinyl ethers (PVEs)^[8] (Scheme 1 a). The use of readily accessible tertiary PVEs as starting materials offers important advantages in terms of: 1) diversity: they accommodate wide and diverse substitution patterns; 2) configurational control: the Claisen rearrangement determines the configuration of the 1-oxatriene intermediate and thus the structure (substituents' configuration) of the cycloadduct; and 3) scalability: they are accessible in gram amounts, which means the manifold can be performed on multigram scales.

The main concern with our design stemmed from the possible branching of the pericyclic manifold through the enol ester form of the 1-oxatriene intermediate (Scheme 1 a). In the absence of additional elements of reactivity, this is a favored reaction pathway. When the PVE bears a methylene ($R^2 = \text{CH}_2R^4$) or a methine (CHR^4R^2) group at the homopropargylic position, it affords the corresponding 6 π -electrocyclization products (i.e., salicylaldehydes^[7a] in the former case and 2,4-cyclohexadienones^[9] in the latter). Mindful of these considerations, we decided to incorporate the alkene moiety into the starting ketone to transform the DA reaction in its intramolecular version (IMDA) and thus reduce its energy barrier.^[10] Additionally,

[a] Dr. D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, J. Peyrac, Dr. F. García-Tellado
 Instituto de Productos Naturales y Agrobiología
 Consejo Superior de Investigaciones Científicas
 Astrofísico Francisco Sánchez 3
 38206 La Laguna, Tenerife (Spain)
 E-mail: dtejedor@ipna.csic.es
 fgarcia@ipna.csic.es

[b] Dr. J. González-Platas
 Servicio de Difracción de Rayos X, Departamento de Física,
 Universidad de La Laguna,
 Astrofísico Francisco Sánchez 2
 38204 La Laguna, Tenerife (Spain)

Supporting Information and ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under <https://doi.org/10.1002/chem.201702667>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

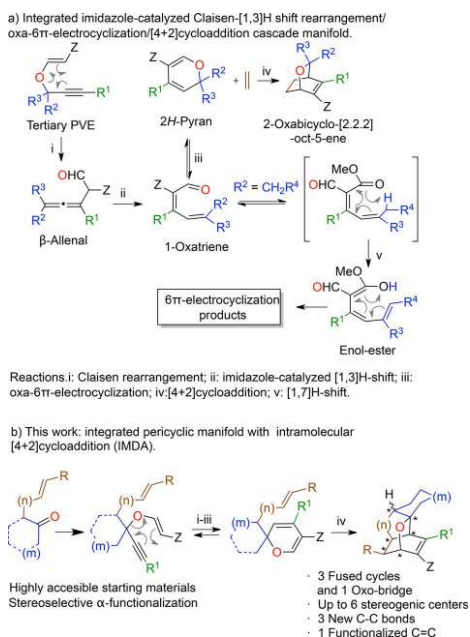
Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economic, Multi C-C Bond-Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



CHEMISTRY
 A European Journal
 Communication



Scheme 1. Integrated pericyclic cascade manifold.

the transformation of the latter DA into its IMDA version would introduce a higher degree of topological complexity into the final structures (Scheme 1b). We report herein the proof of concept of this cascade design and its preparative application to the generation of a series of architecturally complex scaffolds sharing a 2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-ene core. The generated structures represent examples of regular natural product (NP)-like scaffolds incorporating defined topologies, three-dimensionality, sp^3 -richness and stereogenicity. Thus, they constitute uncharted chemotypes to populate the chemical space in search for new biological annotations.

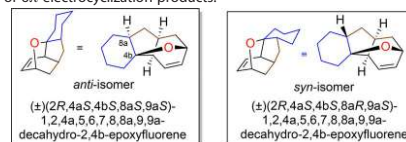
We began this work studying the cascade reactivity of PVE **3aa** (Table 1, R=Ph) which was readily synthesized in two steps from commercially available 2-allylcyclohexanone (**1a**), phenylacetylene (**2a**) and methyl propiolate.^[11] Based on our previous studies on the rearrangement of PVEs to salicylaldehydes,^[7a] we knew that the [1,3]H-shift rearrangement needed heat and imidazole (basic catalyst) to proceed, thus we performed the pericyclic cascade reaction using thermal conditions (toluene, reflux) and imidazole as a catalyst (10 mol%). Under these conditions, we were pleased to observe that the reaction manifold delivered the tetracyclic product **4aa** after 7 h in excellent yield (91%) and as a mixture of two separable epimers **4aa-anti** and **4aa-syn** (6.3:1.0 d.r.),^[12] delivering only trace amounts of the undesired 6 π -electrocyclization products (Table 1). (For additional early experiments, see Supporting Information). These tetracyclic structures represent the first ex-

Table 1. Implementation of a cascade manifold to access 1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene structural motifs.

Conditions: i: *n*BuLi, -50°C, THF, RC=CH (**2a-e**); ii: DABCO (10 mol%), HC=CO₂Me, RT, 1h; iii: Imidazole (10 mol%), toluene or xylenes, reflux.

Entry	R	Exp. Cond.	Prod.	Yield [%]	anti/syn
1	Ph	toluene, 7 h	4aa ^(a)	91 ^(b)	6.3/1
2	Me ₂ Si	toluene, 48 h	4ab	97	7.8/1
3	Me ₂ Si	xylenes, 8 h	4ab	94	5.3/1
4	<i>t</i> Bu	toluene, 96 h	4ac	93 ^(b)	7/1
5	<i>t</i> Bu	xylenes, 16 h	4ac	92 ^(b)	6.4/1
6	Me	toluene, 24 h	4ad	87 ^(b)	7.3/1
7	H	toluene, 16 h	4ae	87 ^(b)	6.4/1

[a] Scaled up to 1.4 g: 86% yield, same diastereoselectivity. [b] Less than 5% of 6 π -electrocyclization products.



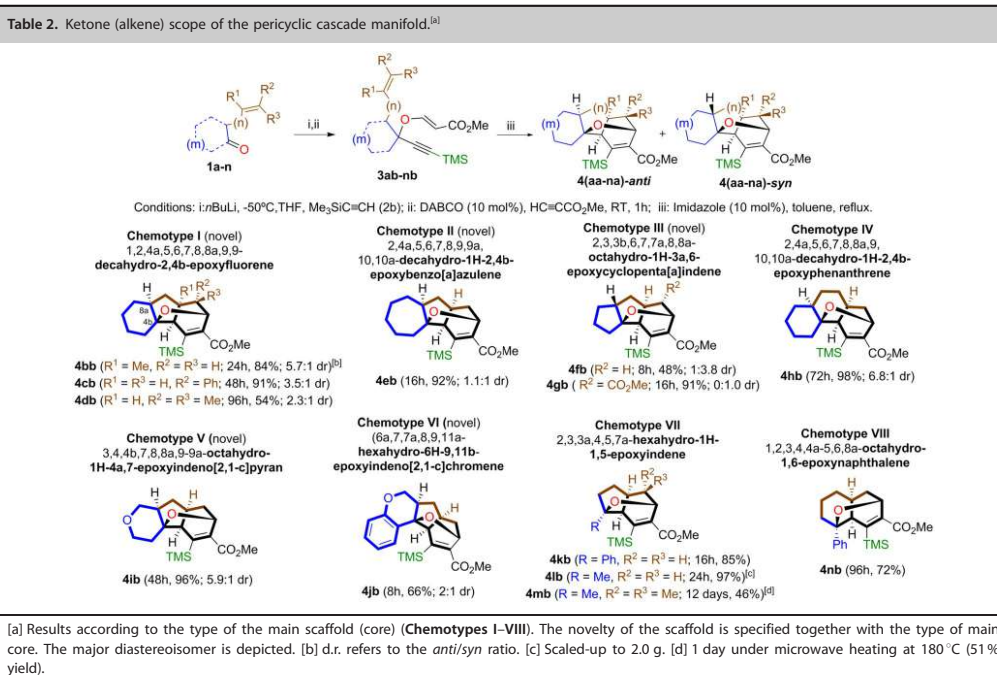
ample of two NP-like scaffolds stemmed from a novel and unprecedented 1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene scaffold.^[13] The preparative power of this manifold was further demonstrated by performing the reaction on a 5 mmol scale to deliver 1.4 g of the desired products (86% yield, 6.3:1.0 d.r.) under similar reaction conditions (Table 1, entry 1). We next studied the tolerance of the pericyclic manifold with regard to the alkyne component using 2-allylcyclohexanone (**1a**) as the ketone component. The reaction regularly delivered the tetracyclic products **4ab-4ae** in excellent yields (87–97%) and good diastereoselectivity (5.3–7.8:1.0 d.r.). Remarkably, the use of trimethylsilylacetylene (**2b**) as the alkyne component (R = TMS; Table 1, entry 3) totally suppressed the formation of the 6 π -electrocyclization products. This fact together the versatile reactivity of the TMS-vinyl group^[14] (chemical handle incorporated into the final structure) prompted us to use it as a universal alkyne component for this manifold.

Once the alkyne tolerance was established, we next studied the scope with regarding to the ketone. Table 2 outlines a selection of examples showing the wide diversity and topological complexity that can be generated from simple cyclic or acyclic ketones using this integrative pericyclic manifold (additional examples are depicted in Table S1). These topological patterns include different bridged fused ring systems (named chemotypes I–VIII), all of which except chemotype IV represent novel structures with uncharted biological profiles.^[13]

Chemotype I could be constructed using different alkynes (Table 1, **4aa-ae**) and different substitution patterns on the olefin (which is the dienophile, Table 2, **4bb-db**). As expected

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economic,
 Multi C-C Bond-Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



for a Diels–Alder cycloaddition, the stereochemistry of the substituents at the double bond is translated to the final polycyclic product. For instance, PVE **3 cb**, which contains a double bond with *E* stereochemistry (R² = Ph), delivers the desired product **4 cb** as a separable mixture of epimers with a well-defined relative stereochemistry at the carbon atom bearing the phenyl group. It can also be highlighted that even the PVE **3 db** bearing a doubly substituted terminal olefin (R² = R³ = Me) reacted to give the expected decahydro-2,4b-epoxyfluorene scaffold **4 db** in 54% yield albeit a longer reaction time was needed (96 h). Chemotypes I–III illustrate the influence of the ketone ring size in the manifold outcome. Thus, whereas the PVEs generated from 2-allyl-cyclohexanone and cycloheptanone were well-tolerated and delivered the corresponding tetracycles **4 ab** and **4 eb** in 97 and 92% yield, respectively, the PVE derived from 2-allyl-cyclopentanone delivered product **4 fb** in a significant lower yield (48%). In this case, olefin activation was required to obtain chemotypes III **4 gb** in excellent yield (91%). The ring size influence was ascribed to the ease of enolization of the 1-oxatriene intermediate (see Scheme 1A), which leads to the undesired 6 π -electrocyclizations products. The formation of an endocyclic double bond within a five membered ring is energetically less demanding than within six and seven membered rings.^[15] It must also be highlighted that the size of the ketone ring has also an influence on the epimeric distribution. While the *anti*-6,5-fused cycloadduct is preferred (7.8:1 for **4 ab**) when 2-allyl-cyclohexanone is used, the

syn-5,5-fused cycloadduct is preferred when a cyclopentanone is used (1:3.8 for **4 fb** or exclusive formation of the *syn* fused for **4 gb**). On the other hand, when 2-allyl-cycloheptanone is used there is little preference for the *anti*- or *syn*-7,5-fused cycloadduct (1.1:1 for **4 eb**).

Chemotype IV, which is embedded in the backbone of biologically relevant molecules as the potent neurotoxin batrachotoxin^[16] and the angucyclinones gephyromycin^[17] and grisemycin,^[18] required the use of 2-homoallylcyclohexanone. The 6,6,6-fused pattern of **4 hb** is easily constructed by simply altering the length of the sidechain containing the alkene functionality. On the other hand, the use of 2-bishomoallylcyclohexanone did not lead to the 6,7,6-fused cycloadduct, and shows, that chemotypes with internal ring size over six cannot be accessible using this strategy. Chemotypes V and VI illustrate how the use of readily available heterocyclic ketones can easily deliver other interesting bridged fused ring systems. Finally, chemotypes VII and VIII are constructed from simple acyclic ketones. The nature of the ketone and the substituents on the double bond determine the substitution patterns on the desired products, while the distance between the carbonyl group and the double bond determines the ring size of the bridged fused ring system (5,6-fused or 6,6-fused). Interestingly, chemotype VII mimics the oxabicyclic core of several abyssomicin polyketides,^[19] whereas the *cis*-dehydrodecalin core of chemotype VIII is present in several natural sesquiterpenes as the antibiotic nargenicin A₁ and related.^[20] Product **4 lb** was synthe-

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economic, Multi C-C Bond-Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



CHEMISTRY
 A European Journal
 Communication

sized in a 2.0 g scale proving again the preparative power of this manifold.

With regard to the observed *anti*-preference of the pericyclic manifold, it can be rationalized according to the equilibrium outlined in Equation (2). The reversible 6π -electrocyclization of the 1-oxatriene generates the two diastereomeric (eq, ax) and (eq, eq)-2*H*-pyrans (considering the allyl chain and the C–O bond, respectively), which provide the corresponding isomeric tetracyclic scaffolds. Molecular models show that the allyl chain in the (eq, ax)-diastereomer is better positioned for the IMDA reaction than in the (eq, eq) one, and accordingly, the energy barrier for this reaction should be lower such as it is experimentally observed.



In the case of the cyclopentanone, the geometrical requirements for the IMDA reaction favour the formation of the *syn*-isomer. Last but not least, although we have performed the manifold using racemic materials, we have also demonstrated that the manifold provides chiral scaffolds if chiral ketones are used (See Supporting Information for details).

In summary, we have shown the synthetic utility of a *de novo* designed all-pericyclic-domino manifold based on the imidazole-catalyzed rearrangement of tertiary PVEs endowed with an alkene chain in their structures. The manifold has proved to be an excellent synthetic platform for the direct generation of structural complexity because it is general (functional diversity), scalable (preparative) and instrumentally simple to perform (bench-friendly). The manifold is able to deliver at least eight different polycyclic chemotypes with the formation of up to three fused cycles, one transannular oxo-bridge, six stereogenic centers and three new C–C bonds.

Experimental Section

Representative procedure for the synthesis of polycyclic compounds (4): PVE **3aa** 1.60 g (4.93 mmol) and imidazole 34 mg (0.50 mmol) were heated in refluxing toluene (10 mL) for 8 hours. After removing the solvent at reduced pressure, the products were purified by flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane/ EtOAc 90/10) to yield 1.198 g **4aa-anti** (75%) and 177 mg **4aa-syn** (11%).

4aa-anti: White crystalline solid; m.p.: 119–120 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 1.11–1.21 (m, 3H), 1.46–1.72 (m, 8H), 1.83 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 12.4$ and 5.3 Hz, 1H), 2.14–2.19 (m, 1H), 2.29–2.36 (m, 1H), 2.73 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.1$, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.91 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.3$, 1H), 7.23–7.25 (m, 2H), 7.27–7.36 ppm (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 21.2, 26.0, 27.4, 29.7, 34.7, 38.7, 42.9, 45.0, 51.2, 54.6, 66.3, 82.5, 127.6 (2C), 127.79, 127.83 (2C), 131.6, 140.0, 151.5, 164.8 ppm; HRMS (ESI⁺): m/z [$M + \text{Na}$]⁺ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$: 347.1623; found: 347.1631; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C 77.75; H 7.46; found: C 77.76; H 7.44.

4aa-syn: Light-yellow oil; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 0.96–1.07 (m, 1H), 1.09–1.25 (m, 2H), 1.36 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 13.6$ and 4.6 Hz, 1H), 1.54–1.75 (m, 6H), 1.84 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 12.9$, 4.8 and 1.3 Hz, 1H), 1.88–1.99 (m, 2H), 2.20–2.25 (m, 1H), 3.12 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.6$, 1H), 7.24–7.26 (m, 2H), 7.29–7.38 ppm (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 23.4, 25.3, 30.7, 34.0, 34.8, 40.9, 41.0, 43.1, 48.6, 51.2, 66.4, 84.5, 127.5 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 132.1, 140.0, 151.4, 164.9 ppm; HRMS (ESI⁺): m/z [$M + \text{Na}$]⁺ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$: 347.1623; found: 347.1621; elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$: C 77.75; H 7.46; found: C 77.85; H 7.53.

Acknowledgements

This research was supported by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad and ERDF (CTQ2015-63894-P). Authors thank Ms. Estefanía Gámez for her experimental assistance and the ULL for SEGAI-ULL facilities.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: domino · molecular complexity · pericyclic reactions · polycycles · propargyl vinyl ethers.

- S.-C. Düfert, J. Hierold, L. F. Tietz, *Domino Reactions in the Total Synthesis of Natural Products in Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis* (Ed.: L. F. Tietze), Wiley-VCH, Weinheim, 2014; Chapter 14, pp. 523–578.
- A. Bruggink, R. Schoevaart, T. Kieboom, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 622–640.
- a) A. C. Jones, J. A. May, R. Sarpong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2556–2591; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2590–2628; b) J. Poulin, C. M. Grisé-Bard, L. Barriault, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3092–3101; c) C. M. Beaudry, J. P. Malerich, D. Trauner, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4757–4778.
- H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4795–4797 and references cited therein.
- J. P. Malerich, T. J. Maimone, G. I. Elliot, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6276–6283.
- 1-Oxotrienes are usually synthesized by the transition metal-catalysed cross-coupling reaction of stereodefined vinyl derivatives. For selected examples: a) D. V. Vidhani, M. E. Krafft, I. V. Alabugin, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 352–364; b) D. V. Vidhani, M. E. Krafft, I. V. Alabugin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4462–4465; c) T. Sakaguchi, Y. Okuno, Y. Tsutsumi, H. Tsuchikawa, S. Katsumura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4292–4295.
- The catalysis by imidazole allows the otherwise energy-forbidden [1,3]H-shift. a) D. Tejedor, L. Cotos, D. Márquez-Arce, M. Odriozola-Gimeno, M. Torrent-Sucarrat, F. P. Cossío, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18280–18289; b) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3468–3472; c) D. Tejedor, S. López-Tosco, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 703–713; for a general review on the Claisen propargyl rearrangement: d) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 458–471.
- Tertiary PVEs refer to PVEs bearing two substituents at the propargylic position.
- D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, M. Ingold, F. García-Tellado, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10099–10105.
- A value of 27.5 kcal/mol activation energy has been experimentally found for the reaction of butadiene and ethylene. We assumed that the 2*H*-pyrane-IMDA reaction would have a lower energy barrier. K. N. Houk, Y. Li, J. D. Evanseck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 682–708; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 711–739.

Chem. Eur. J. **2017**, *23*, 10048–10052

www.chemeurj.org

10051

© 2017 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

152

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economic,
Multi C-C Bond-Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



CHEMISTRY
A European Journal
Communication

- [11] D. Tejedor, S. J. Álvarez-Méndez, J. M. López-Soria, V. S. Martín, F. García-Tellado, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 198–205.
- [12] The structures of both diastereomers were further confirmed by x-ray diffraction analysis of derivatives **4aa-anti** and **4jb-syn** (see Supporting Information for details).
- [13] A structure-guided search for these chemotypes (with and without substituents) in the SciFinder did not yield any results.
- [14] T. H. Chan, I. Fleming, *Synthesis* **1979**, 761–786.
- [15] C. T. Mortimer in *Reactions heats and bond strengths*, Pergamon Press: Oxford, **1962**, pp. 36.
- [16] J. W. Daly, B. Witkop, P. Bommer, K. Biemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 124–126.
- [17] G. Bringmann, G. Lang, K. Maksimenka, A. Hamm, T. A. M. Gulder, A. Dieter, A. T. Bull, J. E. M. Stach, N. Kocher, W. E. G. Müller, H.-P. Fiedler, *Phytochemistry* **2005**, 66, 1366–1373.
- [18] Z. Xie, L. Zhou, L. Guo, X. Yang, G. Qu, C. Wu, S. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1402–1405.
- [19] Q. Wang, F. Song, X. Xiao, P. Huang, L. Li, A. Monte, W. M. Abdel-Mageed, J. Wang, H. Guo, W. He, F. Xie, H. Dai, M. Liu, C. Chen, H. Xu, M. Liu, A. M. Piggott, X. Liu, R. J. Capon, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1231–1234; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 1269–1272.
- [20] J. Kallmerten, *The Chemistry of the Nargenicin Macrolides in Studies in Natural Products Chemistry* (Ed.: Atta-ur-Rahman), **1995**, Volume 17, Part D, pp. 283–310.

Manuscript received: June 9, 2017

Accepted manuscript online: June 16, 2017

Version of record online: July 11, 2017

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

Supporting Information

Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

David Tejedor,* Samuel Delgado-Hernández, Jesús Peyrac, Javier González-Platas and Fernando García-Tellado*

Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife, Islas Canarias, Spain and Servicio de Difracción de Rayos X, Departamento de Física, Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38204 La Laguna, Tenerife, Spain

Contents:	Page
General remarks	155
Effect of the PVE relative stereochemistry on the course of the reaction:	156
Effect of the imidazole additive on the course of the reaction:	156
Table S1. Ketone (alkene) scope of the pericyclic cascade manifold from substrates synthesized using phenylacetylene as the alkyne component.	157-158
Synthesis of enantioenriched 4aa	158
Experimental section	159
Description of products 3aa-3nb and 4aa-4nb	160-181
Determination optical purity 3aa and 4aa-anti	182-185
References	186
¹ H and ¹³ C spectra of products 3aa-3nb and 4aa-4nb	187-255
X-ray Crystallography for compounds 4aa-anti and 4jb-syn	256-257

General remarks. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra of CDCl₃ solutions were recorded either at 400 and 100 MHz or at 500 and 125 MHz (Bruker Ac 200 and AMX2-500), respectively. Microwave reactions were conducted in sealed glass vessels (capacity 10 mL) using a CEM Discover microwave reactor. FT-IR spectra were measured in chloroform solutions using a Perkin Elmer FT-IR Spectrum BX spectrophotometer. Mass spectra (low resolution) (EI/CI) were obtained with a Hewlett-Packard 5995 gas chromatograph/mass spectrometer. High-resolution mass spectra were recorded with a Micromass Autospec mass spectrometer. Microanalyses were performed with a Fisons Instruments EA 1108 carbon, hydrogen, and nitrogen analyzer. Analytical thin-layer chromatography plates used were E. Merck Brinkman UV-active silica gel (Kieselgel 60 F254) on aluminum. Flash column chromatography was carried out with E. Merck silica gel 60 (particle size less than 0.020 mm) using appropriate mixtures of ethyl acetate and hexanes, or hexanes and dichloromethane as eluents. All reactions were performed in oven-dried glassware. All materials were obtained from commercial suppliers and used as received.

155

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

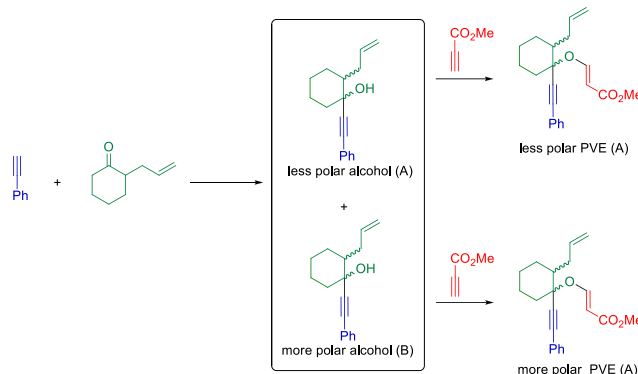
Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

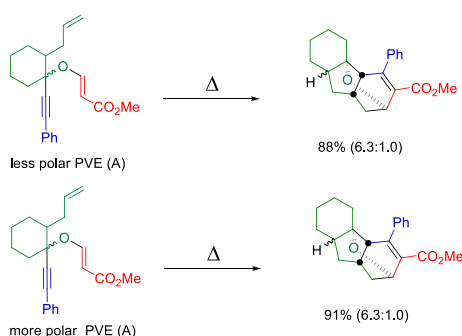
Effect of the PVE relative stereochemistry on the course of the reaction:

Each PVE **3aa-3jb** derived from any of the cyclic ketones used exists as two separable diastereomers.



We could not identify each diastereomer of **3aa** (*syn* or *anti*) even after extensively studying 2D NMR experiments of each independent isomer isolated as “less polar” or “more polar”. We thus identified each isomer as “less polar” (A) or “more polar” (B).

As anticipated, early experiments showed that the relative stereochemistry of the PVEs (*syn* or *anti*) was not important because both diastereomers of **3aa** evolve to the same epimeric mixture of products **4aa-anti** and **4aa-syn**. The stereochemistry information at the propargylic position is lost during the isomerization of the β -allene to the 1-oxatriene intermediate (Scheme 1, main text). Thus the synthesis of any polycyclic product **4** can be achieved starting from either PVE diastereomer or mixtures of them.



Effect of the imidazole additive on the course of the reaction:

As observed in our previous research, and as stated in reference 7a of the main text, the catalysis by imidazole allows the otherwise energy-forbidden [1,3]H shift. (Tejedor, D.; Cotos, L.; Márquez-Arce, D.; Odriozola-Gimeno, M.; Torrent-Sucarrat, M.; Cossío, F. P.; García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18280-18289). The beneficial role of the imidazole was demonstrated by running the reaction with and without imidazole under otherwise identical reaction conditions.

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

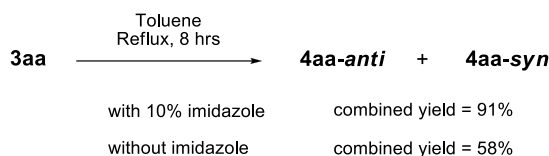


Table S1. Ketone (alkene) scope of the pericyclic cascade manifold, from substrates synthesized using phenylacetylene as the alkyne component.

Entry	Starting Ketone	Product	% yield (epimer ratio)	Reaction conditions (refluxing)
1			47 (5.7:1.0)	Tol 24 hr
2			80 (4.0:1.0)	Tol 8 hr
3			4	Tol 8 hr
4			62 (5.3:1.0) 81 (6.6:1.0)	Tol 16 hr Ben 7d
5			19 (2.0:1.0)	Tol 8 hr
6			62	Tol 18 hr
7			91	Tol 16 hr

Conclusion remarks: In general, the activation energy for the propargyl Claisen rearrangement AND, more importantly, the enolization of 1-oxatriene (Scheme 1) leading to the unwanted 6π -electrocyclization products are both lower. This latter observation explains why the yields of the desired polycyclic products drop when the Ph substituent is present as the alkyne component.

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

Entry 1: Comparing this result with that obtained for **4bb** (84%; TMS instead of Ph) and **4aa** (91%; lacking vinylic methyl substituent) evidences that the Diels-Alder reaction rate is slower due to the presence of a richer and more crowded dienophile. Hence, the yield of the desired product **4ba** drops to 47% due to the competition of 6π -electrocyclization products (Scheme 1) which were not isolated but identified from the ^1H NMR of the crude reaction mixture.

Entry 2: See entry 1. Because the Diels-Alder reaction rate is comparable to that for **4aa** (Toluene, reflux, 8 hrs) the competition of 6π -electrocyclization products (Scheme 1) is low, and the yield of the desired product **4ca** stays high.

Entry 3: This is the worst possible scenario because the enolization of the 1-oxatriene is particularly prone to occur. It involves the formation of an endocyclic double bond within a 5-membered ring (which is for instance much easier to form than in a 6-membered ring).

Entry 4: Because the dihydropyran intermediate of PVE **3ha** has a longer carbon chain than PVE **3aa** (one more carbon; homoallylic substituent instead of allylic substituent), the Diels-Alder reaction slows down due to a higher activation energy. For this reason the reaction requires overnight heating in refluxing toluene instead of only 8 hrs, and the yield drops to 62% due to the competition of 6π -electrocyclization products. In order to make the reaction more selective toward the desired products, the reaction was run in refluxing benzene instead of toluene. Although it was significantly slower (7 days) as expected, the yield improved to 81% due to less competition of 6π -electrocyclization products.

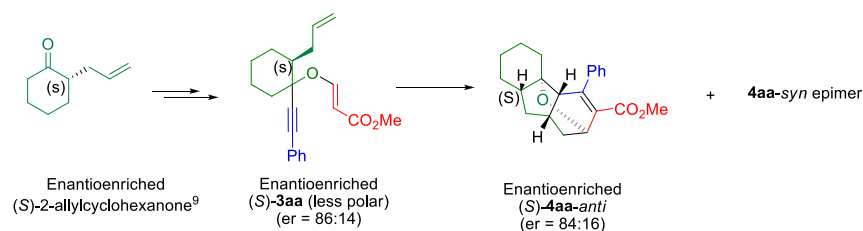
Entry 5: As in entry 3, the enolization of the 1-oxatriene is particularly prone to occur, and hence the yield of the desired products **4ja** falls to 19%.

Entry 6: The yield of the desired product **4ka** (62%) is lower than that of product **4kb** (85%, Table 2) due to the general conclusion remark previously stated.

Entry 7: The yield of the desired product **4la** (91%) is only slightly lower than that of product **4ka** (97%, Table 2) and it is also due to the general conclusion remark previously stated.

Synthesis of enantioenriched polycyclic product 4aa:

Because the C-C bond of the 2-substituted cycloalkane remains unaltered, a chiral starting material should deliver chiral products. To demonstrate this, we used enantioenriched 2-allylcyclohexanone⁹ to prepare the enantioenriched PVE **3aa** (86:14 er). Treatment of this PVE under standard reaction condition afforded enantioenriched desired products **4aa** with similar levels of enantiomeric ratios (84:16 er).



158

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

Experimental Section

The propargyl alcohols were prepared by addition of the lithium acetylides or ethynylmagnesium bromide or propynylmagnesium bromide onto the appropriate ketones following the standard procedures (see below for a general procedure).

The propargyl vinyl ethers were prepared according to our previous experimental procedure (see below for a general procedure).¹

General procedure for the synthesis of propargyl alcohols: A terminal alkyne (13 mmol) was dissolved in 25 mL of dry THF in a round-bottom flask. After the mixture was cooled to -50°C, a 1.6M solution of BuLi in hexanes (13 mmol) was added dropwise. The temperature was maintained for 1 hr with stirring of the solution. The ketone was then added slowly (if solid, dissolved in THF) and the stirring was continued overnight allowing the reaction mixture to warm up to room temperature slowly without additional cooling. After completion, the reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution and extracted with CH₂Cl₂. This was followed by isolation of the corresponding products (one or two separate diastereomers depending on the starting ketone used) by flash column chromatography (silica gel, appropriate mixtures of *n*-hexane/EtOAc) Yields of the desired propargyl alcohols usually exceeded a combined 90%.

Representative procedure for the synthesis of Propargyl Vinyl Ethers (3) from tertiary alcohols:¹

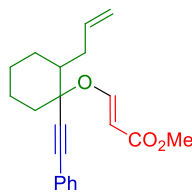
Methyl propiolate (3.0 mmol) was added dropwise (time of addition 10 minutes. More if needed, until completion) to a solution of 2-allyl-1-(phenylethynyl)cyclohexanol (2.0 mmol) and DABCO (0.20 mmol) in a 1:9 mixture of dry CH₂Cl₂ and hexane (10 mL). The reaction mixture was stirred for 5 min (TLC control). The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; *n*-hexane/EtOAc, 90:10) to give **3aa** (95%).

Representative procedure for the synthesis of polycyclic compounds (4): PVE **3aa** 1.60g (4.93 mmol) and imidazole 34 mg (0.50 mmol) were heated in refluxing toluene (10 mL) for 8 hours. After removing the solvent at reduced pressure the products were purified by flash column chromatography (silica gel, *n*-hexane/EtOAc 90/10) to yield 1.198 g **4aa-anti** (75%) and 177 mg **4aa-syn** (11%).

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

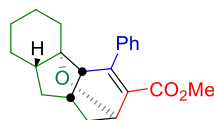
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-Methyl 3-(2-allyl-1-(phenylethynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3aa): The product was synthesized in



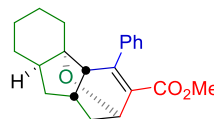
two steps from commercially available 2-allylcyclohexanone following the general procedures described above. Two diastereomers synthesized independently from each propargyl alcohol. **Isomer A** synthesized in 95% yield from the less polar propargyl alcohol. Yield: 609 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.24-1.62 (m, 4H), 1.67-1.82 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.20 (dt, ³J_(H,H) = 14.1 and 3.5 Hz, 1H), 2.65-2.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.00-5.07 (m, 2H), 5.45 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 5.73-5.83 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.99 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 20.8, 24.3, 25.8, 34.9, 35.5, 45.7, 51.0, 80.5, 88.2, 88.5, 99.2, 116.2, 121.9, 128.3 (2C), 128.8, 131.8 (2C), 137.2, 158.7, 168.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₄O₃Na: 347.1623. Found: 347.1626. **Isomer B** synthesized in 94% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 556 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.19-1.34 (m, 2H), 1.60-1.79 (m, 5H), 1.86-2.03 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.00-5.07 (m, 2H), 5.42 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 5.73-5.83 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.47-7.49 (m, 2H), 8.08 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 23.7, 24.8, 28.5, 35.0, 38.9, 46.3, 50.9, 83.7, 85.1, 91.3, 98.7, 116.2, 121.8, 128.3 (2C), 128.9, 131.8 (2C), 136.8, 158.9, 168.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₄O₃Na: 347.1623. Found: 347.1627. Elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₂₄O₃: C 77.75; H 7.46; found: C 77.87; H 7.23.

(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aS,9aS)-4-phenyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4aa-anti): Major isomer. It was synthesized independently



from either of the two corresponding PVE diastereomers following the general procedure described above. Yield: 1.20 g (76%). White crystalline solid. Melting point: 119-120°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.11-1.21 (m, 3H), 1.46-1.72 (m, 8H), 1.83 (dd, ³J_(H,H) = 12.4 and 5.3 Hz, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.73 (d, ³J_(H,H) = 5.1, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.91 (d, ³J_(H,H) = 5.3, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 21.2, 26.0, 27.4, 29.7, 34.7, 38.7, 42.9, 45.0, 51.2, 54.6, 66.3, 82.5, 127.6 (2C), 127.79, 127.83 (2C), 131.6, 140.0, 151.5, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₄O₃Na: 347.1623. Found: 347.1631. Elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₂₄O₃: C 77.75; H 7.46; found: C 77.76; H 7.44.

(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aR,9aS)-4-phenyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4aa-syn): Minor isomer. It was synthesized independently

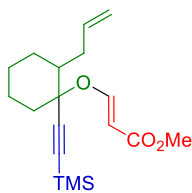


from either of the two corresponding PVE diastereomers following the general procedure described above. Yield: 177 mg (11%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.96-1.07 (m, 1H), 1.09-1.25 (m, 2H), 1.36 (td, ³J_(H,H) = 13.6 and 4.6 Hz, 1H), 1.54-1.75 (m, 6H), 1.84 (ddd, ³J_(H,H) = 12.9, 4.8 and 1.3 Hz, 1H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.20-2.25 (m, 1H), 3.12 (d, ³J_(H,H) = 4.8, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.90 (d, ³J_(H,H) = 4.6, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 23.4, 25.3, 30.7, 34.0, 34.8, 40.9, 41.0, 43.1, 48.6, 51.2, 66.4, 84.5, 127.5 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 132.1, 140.0, 151.4, 164.9. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₄O₃Na: 347.1623. Found: 347.1621. Elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₂₄O₃: C 77.75; H 7.46; found: C 77.85; H 7.53.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-Methyl 3-(2-allyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3ab): The product was

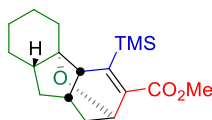


synthesized in two steps from commercially available 2-allylcyclohexanone, ethynyltrimethylsilane and methyl propiolate following the general procedures described above. Two diastereomers synthesized independently from each propargyl alcohol. **Isomer A** synthesized in 98% yield from the less polar propargyl alcohol. Yield: 638 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 1.20-1.51 (m, 4H), 1.61-1.69 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.04-2.08 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.97-5.03 (m, 2H),

5.38 (d, ³J_(H,H) = 12.3, 1H), 5.79-5.78 (m, 1H), 7.92 (d, ³J_(H,H) = 12.3, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.3 (3C), 20.8, 24.3, 25.6, 34.8, 37.5, 45.4, 50.9, 80.4, 94.0, 99.0, 104.5, 116.1, 137.2, 158.8, 168.3.

Isomer B synthesized in 94% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 853 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 0.21 (s, 9H), 1.13-1.24 (m, 2H), 1.46-1.73 (m, 5H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.97-5.02 (m, 2H), 5.34 (d, ³J_(H,H) = 12.3, 1H), 5.69-5.77 (m, 1H), 8.01 (d, ³J_(H,H) = 12.3, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.2 (3C), 23.6, 24.8, 28.4, 34.9, 38.8, 45.9, 50.9, 83.7, 97.2, 98.5, 101.4, 116.2, 136.8, 159.0, 168.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₈O₃SiNa: 343.1705. Found: 343.1707. Elemental analysis calcd (%) for C₁₈H₂₈O₃Si: C 67.46; H 8.81; found: C 67.64; H 8.73.

(±)-Methyl

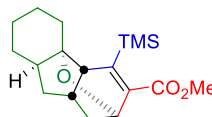


(2R,4aR,4bS,8aS,9aS)-4-(trimethylsilyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ab-anti): Major isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 276.5 mg (86%).

White solid. Melting point: 88-89°C. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 0.16 (s, 9H), 1.01-1.18 (m, 3H), 1.22-1.27 (m, 1H), 1.39-1.54 (m, 5H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 1H), 2.78 (d,

³J_(H,H) = 5.4, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.79 (d, ³J_(H,H) = 5.4, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.3 (3C), 21.8, 26.7, 28.1, 29.9, 35.2, 39.5, 42.9, 45.7, 51.8, 52.0, 66.0, 82.6, 146.9, 157.8, 165.5. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₈O₃SiNa: 343.1705. Found: 343.1709. Elemental analysis calcd (%) for C₁₈H₂₈O₃Si: C 67.46; H 8.81; found: C 67.41; H 8.76.

(±)-Methyl



(2R,4aR,4bS,8aR,9aS)-4-(trimethylsilyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ab-syn): Minor isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 34.4 mg (11%).

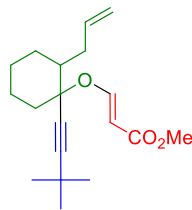
White solid. Melting point: 66-67°C. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 0.19 (s, 9H), 0.99-1.06 (m, 1H), 1.11-1.19 (m, 3H), 1.30-1.34 (m, 1H), 1.45-1.59 (m, 4H), 1.70 (dd, ³J_(H,H) = 12.6 and 5.0, 1H), 1.84-1.93 (m, 4H), 3.20 (d,

³J_(H,H) = 4.7, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.75 (d, ³J_(H,H) = 4.7, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.9 (3C), 23.5, 25.4, 30.1, 34.0, 35.1, 40.0, 41.1, 43.2, 44.7, 51.3, 65.3, 83.7, 146.6, 157.0, 164.7. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₈O₃SiNa: 343.1705. Found: 343.1708. Elemental analysis calcd (%) for C₁₈H₂₈O₃Si: C 67.46; H 8.81; found: C 67.39; H 8.88.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

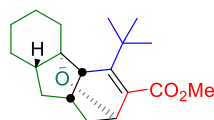
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-Methyl 3-(2-allyl-1-(3,3-dimethylbut-1-ynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3ac): The product was



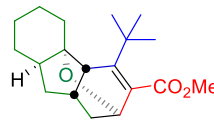
synthesized in two steps from commercially available 2-allylcyclohexanone, 3,3-dimethyl-1-butyne and methyl propiolate following the general procedures described above with a slight change. The formation of the PVE was carried out in hexanes only using an excess of methyl propiolate (5 eq). **Isomer B** synthesized in 80% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 366 mg. White amorphous solid. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ = 1.13-1.18 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.48-1.70 (m, 5H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.97-1.99 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.97-5.01 (m, 2H), 5.32 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 12.3$, 1H), 5.70-5.78 (m, 1H), 8.04 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 12.3$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125MHz): δ = 23.7, 24.9, 27.7, 28.6, 30.8 (3C), 35.0, 39.2, 46.2, 50.9, 74.7, 83.9, 97.8, 101.4, 116.0, 137.0, 159.4, 168.6. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$: 327.1936. Found: 327.1939. Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C 74.96; H 9.27; found: C 74.85; H 9.07.

(±)-Methyl



(2R,4aS,4bS,8aS,9aS)-4-(tert-butyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ac-anti): Major isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 250.8 mg (83%). White solid. Melting point: 85-86°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.03-1.16 (m, 3H), 1.11 (s, 9H), 1.34-1.50 (m, 5H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.90-1.95 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.57 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 5.3$, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.31 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 4.8$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125MHz): δ = 21.2, 26.1, 27.3, 28.6 (3C), 29.9, 34.7, 35.5, 38.4, 43.5, 45.0, 47.7, 51.6, 68.1, 81.5, 130.7, 149.4, 169.9. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$: 327.1936. Found: 327.1936. Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C 74.96; H 9.27; found: C 75.05; H 9.07.

(±)-Methyl

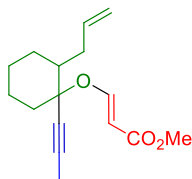


(2R,4aS,4bS,8aR,9aS)-4-(tert-butyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ac-syn): Minor isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 39.3 mg (13%). White solid. Melting point: 102-103°C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ = 0.98-1.05 (m, 1H), 1.15 (s, 9H), 1.15-1.19 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 1H), 1.48-1.69 (m, 7H), 1.80-1.93 (m, 3H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.96 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 5.0$, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.31 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125MHz): δ = 23.5, 25.3, 28.8 (3C), 31.1, 33.9, 35.1, 35.8, 40.7, 41.2, 41.7, 43.2, 51.6, 68.1, 83.4, 131.2, 149.6, 169.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$: 327.1936. Found: 327.1942. Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$: C 74.96; H 9.27; found: C 74.81; H 9.14.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

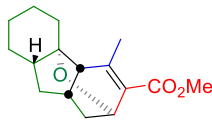
(E)-Methyl 3-(2-allyl-1-(prop-1-ynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3ad): The product was synthesized in



two steps from commercially available 2-allylcyclohexanone, propynylmagnesium bromide and methyl propiolate following the general procedures described above with a slight change. The formation of the PVE was carried out in hexanes only using an excess of methyl propiolate (5 eq).

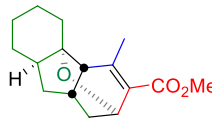
Isomer A synthesized from the less polar propargyl alcohol. Yield: 256 mg. Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.20-1.49 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.97-5.02 (m, 2H), 5.37 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 12.1$, 1H), 5.67-5.78 (m, 1H), 7.90 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 12.1$, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ = 3.6, 20.8, 24.4, 25.6, 34.8, 37.8, 45.7, 51.0, 78.6, 80.4, 84.8, 98.6, 116.0, 137.3, 159.1, 168.6. HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SiNa}$: 285.1467. Found: 285.1461.

(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aS,9aS)-4-methyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ad-anti): Major isomer. It was synthesized following the



general procedure described above. Yield: 159.0 mg (76%). Colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.05-1.16 (m, 3H), 1.31-1.34 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 5H), 1.57-1.61 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 5.1$, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.82 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 5.3$, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ = 21.0, 21.1, 26.0, 27.3, 29.2, 34.1, 38.7, 43.1, 45.1, 51.1, 55.0, 65.6, 82.1, 130.4, 153.1, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SiNa}$: 285.1467. Found: 285.1466.

(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aR,9aS)-4-methyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ad-syn): Minor isomer. It was synthesized following the

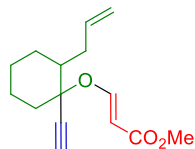


general procedure described above. Yield: 22.2 mg (11%). White solid. Melting point: 50-51°C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.99-1.05 (m, 1H), 1.12-1.27 (m, 3H), 1.36-1.41 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 4H), 1.71 (dd, $^3J_{\text{(H,H)}} = 12.4$ and 5.1, 1H), 1.83-1.93 (m, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.78 (d, $^3J_{\text{(H,H)}} = 4.8$, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.80 (m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz): δ = 21.0, 23.5, 25.4, 30.0, 33.8, 34.8, 41.14, 41.16, 43.1, 48.6, 51.1, 65.7, 84.1, 130.8, 152.9, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SiNa}$: 285.1467. Found: 285.1466.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

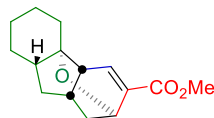
(E)-Methyl 3-(2-allyl-1-ethynylcyclohexyloxy)acrylate (3ae): The product was synthesized in two steps



from commercially available 2-allylcyclohexanone, ethynylmagnesium bromide and methyl propiolate following the general procedures described above with a slight change. The formation of the PVE was carried out in hexanes only using an excess of methyl propiolate (5 eq). **Isomer B** synthesized from the more polar propargyl alcohol. Yield: 183 mg (80%).

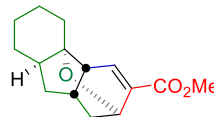
Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.13-1.25 (m, 2H), 1.48-1.76 (m, 5H), 1.80-1.93 (m, 2H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.98-5.03 (m, 2H), 5.37 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H), 5.67-5.77 (m, 1H), 7.95 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 23.4, 24.6, 28.2, 34.7, 38.6, 45.8, 51.0, 79.3, 80.0, 82.9, 99.1, 116.3, 136.6, 158.5, 168.2. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₀O₃SiNa: 271.1310. Found: 271.1306.

(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aS,9aS)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ae-anti): Major isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 270 mg (76%). White solid.



Melting point: 99-100°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.04-1.19 (m, 3H), 1.31-1.35 (m, 1H), 1.38-1.53 (m, 5H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.75 (dd, ³J_(H,H)= 12.7 and 5.4, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.60 (dd, ³J_(H,H)= 7.0 and 5.0, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.83 (dd, ³J_(H,H)= 5.4 and 1.4, 1H), 7.21 (dd, ³J_(H,H)= 7.1 and 1.8, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 21.1, 26.0, 27.5, 29.5, 34.5, 38.6, 42.8, 45.2, 47.4, 51.5, 64.5, 82.7, 138.7, 140.8, 163.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₀O₃SiNa: 271.1310. Found: 271.1311.

(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aR,9aS)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ae-syn): Minor isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 39 mg (11%). Colorless oil.

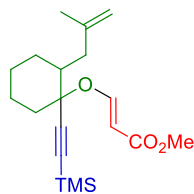


¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.95-1.05 (m, 1H), 1.12-1.24 (m, 3H), 1.42-1.46 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 4H), 1.76 (dd, ³J_(H,H)= 12.9 and 5.2, 1H), 1.86-1.94 (m, 3H), 2.00-2.05 (m, 1H), 3.03 (dd, ³J_(H,H)= 7.2 and 4.9, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.80 (dd, ³J_(H,H)= 4.9 and 1.5, 1H), 7.22 (dd, ³J_(H,H)= 7.2 and 1.8, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 23.4, 25.3, 30.3, 34.0, 34.8, 40.7, 41.10 (2C), 43.2, 51.6, 64.6, 84.8, 139.1, 140.8, 163.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₀O₃SiNa: 271.1310. Found: 271.1306.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

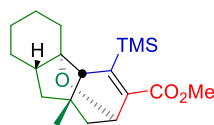
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-methyl 3-(2-(2-methylallyl)-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3bb): The product



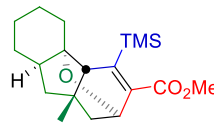
was synthesized in two steps from 2-(2-methylallyl)cyclohexanone² following the general procedures described above. **Isomer A** synthesized in 98% yield from the less polar propargyl alcohol. Yield: 296 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 1.19-1.34 (m, 2H), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.58-1.75 (m, 7H), 1.93 (dd, ³J_(H,H)= 13.6 and 11.0, 1H), 2.09 (dt, ³J_(H,H)= 14.3 and 3.3, 1H), 2.50 (d, ³J_(H,H)= 13.8, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.39 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H), 7.92 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.3 (3C), 20.8, 22.1, 24.4, 25.6, 37.5, 38.9, 43.6, 50.9, 80.6, 93.9, 99.0, 104.6, 112.2, 143.7, 158.9, 168.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1853.

(±)-Methyl (2R,4aR,4bS,8aS,9aS)-9a-methyl-4-(trimethylsilyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4bb-anti): Major isomer. It was



synthesized following the general procedure described above. Yield: 130.0 mg (72%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.16 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 1.02-1.22 (m, 4H), 1.33 (dd, ³J_(H,H)= 12.9, and 8.2, 1H), 1.41-1.68 (m, 6H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.78 (d, ³J_(H,H)= 5.3, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -1.1 (3C), 21.1, 26.1, 27.1, 28.4, 34.7, 37.3, 44.9, 46.4, 48.7, 51.3, 58.0, 66.0, 82.6, 145.8, 157.2, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1866.

(±)-Methyl (2R,4aR,4bS,8aR,9aS)-9a-methyl-4-(trimethylsilyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4bb-syn): Minor isomer. It was

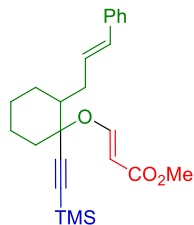


synthesized following the general procedure described above. Yield: 22.3 mg (12.3%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.20 (s, 9H), 0.94 (s, 3H), 1.05-1.31 (m, 6H), 1.55-1.61 (m, 3H), 1.80-1.88 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.03 (dd, ³J_(H,H)= 13.0, and 8.4, 1H), 3.01 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.76 (d, ³J_(H,H)= 4.8, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -1.0 (3C), 23.4, 25.3, 28.7, 34.3, 35.3, 37.9, 43.5, 46.1, 49.2, 51.3, 51.4, 66.1, 84.3, 146.1, 157.3, 164.7. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1870.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

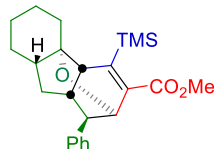
(E)-Methyl 3-(2-cinnamyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3cb): The product was



synthesized in two steps from 2-cinnamylcyclohexanone³ following the general procedures described above. **Isomer A** synthesized in 80% yield from the less polar propargyl alcohol. Yield: 168 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.2 (s, 9H), 1.20-1.30 (m, 1H), 1.35-1.78 (m, 7H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.42 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H), 6.13-6.20 (m, 1H), 6.38 (d, ³J_(H,H)= 15.9, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 4H), 7.95 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.2 (3C), 20.7, 24.3, 25.9, 34.0, 37.6, 45.9, 51.0, 80.4, 94.2, 99.1, 104.5, 125.9 (2C), 126.9, 128.5 (2C),

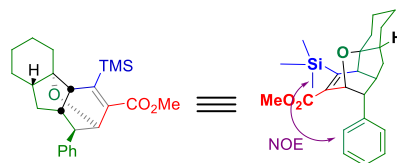
129.1, 131.5, 137.6, 158.8, 168.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₂O₃SiNa: 419.2018. Found: 419.2012.

(±)-Methyl (1R,2R,4aR,4bS,8aS,9aS)-1-phenyl-4-(trimethylsilyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4cb-anti): Major isomer. It was

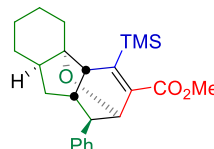


synthesized following the general procedure described above. Yield: 119 mg (71%). White solid. Melting point: 109-110°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.22 (s, 9H), 1.07-1.28 (m, 4H), 1.46-1.73 (m, 6H), 2.30-2.33 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.97 (d, ³J_(H,H)= 4.8, 1H), 3.21 (d, ³J_(H,H)= 5.3, 1H), 3.38 (s, 3H), 4.90 (d, ³J_(H,H)= 5.6, 1H), 6.81-6.84 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -1.0 (3C), 21.2, 26.0, 27.4, 34.4, 37.2, 39.2, 45.4, 50.9, 51.4, 58.2, 70.3, 81.9, 126.0, 127.6 (2C), 128.5 (2C), 140.9, 142.9, 158.1, 164.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₂O₃SiNa: 419.2018. Found: 419.2021.

The proposed configuration of the phenyl group (which is governed by the *E* stereochemistry of the cinnamyl functionality in the PVE) was supported by a NOESY experiment.



(±)-Methyl (1R,2R,4aR,4bS,8aR,9aS)-1-phenyl-4-(trimethylsilyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4cb-syn): Minor isomer. It was

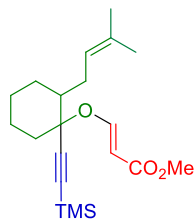


synthesized following the general procedure described above. Yield: 33.6 mg (20%). White solid. Melting point: 101-102°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.26 (s, 9H), 1.18-1.34 (m, 5H), 1.61-1.66 (m, 3H), 1.95-2.05 (m, 3H), 2.34 (t, ³J_(H,H)= 5.3, 1H), 3.18 (d, ³J_(H,H)= 4.8, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.37-3.39 (m, 1H), 4.81 (d, ³J_(H,H)= 4.8, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.9 (3C), 23.6, 25.3, 34.0, 35.2, 38.5, 41.4, 43.4, 45.2, 51.0, 56.2, 70.4, 83.7, 126.1, 127.7 (2C), 128.4 (2C), 141.0, 144.0, 158.0, 164.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₃₂O₃SiNa: 419.2018. Found: 419.2011.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

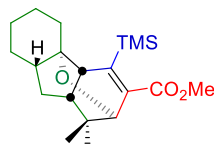
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-Methyl 3-(2-(3-methylbut-2-enyl)-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3db): The



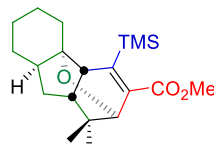
product was synthesized in two steps from 2-(3-methylbut-2-enyl)cyclohexanone⁴ following the general procedures described above. **Isomer A** synthesized in 92% yield from the less polar propargyl alcohol. Yield: 275 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 1.20-1.50 (m, 5H), 1.52-1.68 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.83-1.93 (m, 1H), 2.06 (dt, ³J_(H,H)= 14.1 and 3.3, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.39 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H), 7.94 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.3 (3C), 17.7, 20.8, 24.5, 25.75, 25.80, 28.8, 37.6, 46.5, 50.9, 80.6, 93.7, 98.8, 104.7, 122.8, 132.7, 159.0, 168.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₂O₃SiNa: 371.2018. Found: 371.2021.

(±)-Methyl (2R,4aR,4bS,8aS,9aR)-1,1-dimethyl-4-(trimethylsilyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4db-anti): Major isomer. It was



synthesized following the general procedure described above. Yield: 47.6 mg (37.3%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 0.51 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.04-1.22 (m, 3H), 1.36-1.49 (m, 4H), 1.51-1.68 (m, 4H), 1.80-1.88 (m, 1H), 2.76 (d, ³J_(H,H)= 4.8, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.18 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -1.1 (3C), 21.2, 24.7, 26.1, 26.5, 27.7, 29.6, 34.2, 39.7, 42.6, 46.3, 51.3, 52.8, 75.4, 81.2, 144.0, 157.1, 165.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₂O₃SiNa: 371.2018. Found: 371.2013.

(±)-Methyl (2R,4aR,4bS,8aR,9aR)-1,1-dimethyl-4-(trimethylsilyl)-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4db-syn): Minor isomer. It was

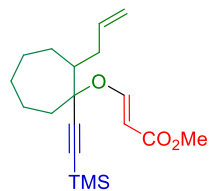


synthesized following the general procedure described above. Yield: 20.9 mg (16.4%). White solid. Melting point: 89-90°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.21 (s, 9H), 0.54 (s, 3H), 0.98-1.05 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.09-1.19 (m, 4H), 1.30-1.36 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.94-1.99 (m, 1H), 2.10 (dd, ³J_(H,H)= 14.0 and 8.4, 1H), 3.14 (d, ³J_(H,H)= 4.6, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.16 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -1.0 (3C), 23.7, 23.8, 25.3, 28.0, 34.1, 34.4, 35.7, 38.4, 42.7, 44.1, 46.7, 51.3, 75.3, 82.7, 145.1, 156.7, 165.2. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₃₂O₃SiNa: 371.2018. Found: 371.2020.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

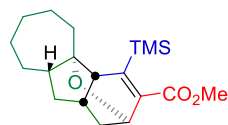
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-Methyl 3-(2-allyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cycloheptyloxy)acrylate (3eb): The product was



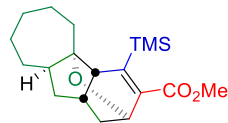
synthesized in two steps from 2-allylcycloheptanone⁵ following the general procedures described above. **Isomer A** synthesized in 90% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 150 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 1.29-1.37 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 3H), 1.58-1.81 (m, 5H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.46-2.52 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.98-5.02 (m, 2H), 5.33 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H), 5.70-5.78 (m, 1H), 7.96 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.3 (3C), 21.0, 25.5, 26.5, 28.0, 35.4, 39.9, 49.4, 50.9, 84.3, 93.7, 98.5, 105.5, 116.2, 137.6, 159.2, 168.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1871.

(±)-Methyl (2R,4aR,4bS,9aS,10aS)-4-(trimethylsilyl)-2,4a,5,6,7,8,9,9a,10,10a-decahydro-1H-2,4b-epoxybenzo[a]azulene-3-carboxylate (4eb-anti): It was synthesized



following the general procedure described above. It is the less polar of the two epimers. Yield: 155.7 mg (49%). Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.17 (s, 9H), 1.08 (dd, ³J_(H,H)= 12.8 and 4.6, 1H), 1.12-1.17 (m, 1H), 1.24-1.51 (m, 5H), 1.54-1.71 (m, 6H), 1.74-1.79 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.80 (d, ³J_(H,H)= 4.3, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.78 (dd, ³J_(H,H)= 4.2 and 1.0, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.9 (3C), 25.9, 26.0, 27.6, 29.6, 31.2, 38.4, 38.5, 40.2, 44.2, 51.2, 53.7, 64.9, 85.1, 146.7, 158.2, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1859.

(±)-Methyl (2R,4aR,4bS,9aR,10aS)-4-(trimethylsilyl)-2,4a,5,6,7,8,9,9a,10,10a-decahydro-1H-2,4b-epoxybenzo[a]azulene-3-carboxylate (4eb-syn): It was synthesized

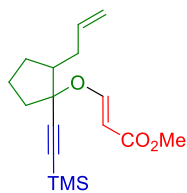


following the general procedure described above from a mixture of the two corresponding diastereomeric propargyl alcohols. It is the more polar of the two epimers. Yield: 138.0 mg (43%). White crystalline solid. Melting point: 90-91°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 1.13-1.50 (m, 9H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 3H), 1.89 (dd, ³J_(H,H)= 12.3 and 8.6, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.73 (d, ³J_(H,H)= 4.0, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.78 (dd, ³J_(H,H)= 4.2 and 1.0, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.9 (3C), 22.9, 30.8, 31.7, 31.9, 33.8, 35.0, 38.0, 40.0, 51.0, 51.3, 51.4, 65.6, 86.1, 146.2, 158.1, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1866.

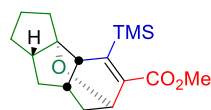
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

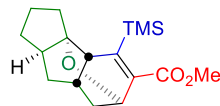
(E)-methyl 3-(2-allyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclopentyl)oxyacrylate (3fb): The product was synthesized in two steps from 2-allylcyclopentanone⁵ following the general procedures described above. **Isomer B** synthesized in 92% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 898 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 1.37-1.46 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 3H), 2.42-2.48 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.97-5.04 (m, 2H), 5.34 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 7.85 (d, ³J_(H,H) = 12.0, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.3 (3C), 21.0, 28.4, 36.1, 39.5, 49.1, 50.9, 88.2, 96.0, 99.3, 102.1, 116.0, 136.7, 159.0, 168.2. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₆O₃SiNa: 329.1549. Found: 329.52.



(±)-Methyl (3aS,3bR,6R,7aS,8aS)-4-(trimethylsilyl)-2,3,3b,6,7,7a,8,8a-octahydro-1H-3a,6-epoxycyclopenta[a]indene-5-carboxylate (4fb-anti): It was synthesized following the general procedure described above. It is the less polar of the two epimers. Yield: 10.0 mg (10%). Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 1.04-1.10 (m, 1H), 1.19-1.29 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.90 (dd, ³J_(H,H) = 12.6 and 5.6, 1H), 1.94-2.13 (m, 3H), 2.16-2.21 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.97 (d, ³J_(H,H) = 5.2, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.89 (d, ³J_(H,H) = 5.6, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.9 (3C), 24.6, 27.9, 30.2, 34.6, 36.6, 43.0, 46.9, 51.3, 51.9, 65.8, 95.0, 146.0, 157.2, 164.7. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₆O₃SiNa: 329.1549. Found: 329.1541.



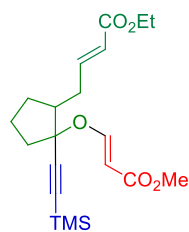
(±)-Methyl (3aS,3bR,6R,7aS,8aR)-4-(trimethylsilyl)-2,3,3b,6,7,7a,8,8a-octahydro-1H-3a,6-epoxycyclopenta[a]indene-5-carboxylate (4fb-syn): It was synthesized following the general procedure described above. It is the more polar of the two epimers. Yield: 38.5 mg (38%). Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.19 (s, 9H), 1.24-1.43 (m, 4H), 1.49-1.67 (m, 3H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.81 (d, ³J_(H,H) = 3.5, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.78 (dd, ³J_(H,H) = 4.0 and 1.6, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.8 (3C), 25.0, 31.6, 34.4, 34.7, 35.0, 38.8, 49.0, 49.2, 51.3, 66.3, 92.1, 147.8, 157.8, 164.7. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₆O₃SiNa: 329.1549. Found: 329.1546.



Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

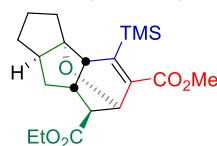
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-Ethyl 4-(2-((E)-3-methoxy-3-oxoprop-1-enyloxy)-2-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclopentyl)but-2-

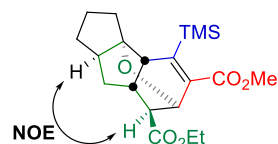


enoate (3gb): The product was synthesized in three steps from 2-allylcyclopentanone⁵ following the general procedures described above plus a standard olefin cross metathesis using Grubbs second-generation catalyst. Yield: 105.3 mg (85% from propargyl alcohol). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 1.26 (t, ³J_(H,H) = 7.1, 3H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.89-2.22 (m, 5H), 2.55-2.61 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.16 (q, ³J_(H,H) = 7.1, 2H), 5.35 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 5.83 (d, ³J_(H,H) = 15.8, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 7.82 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.3 (3C), 14.2, 21.0, 28.6, 34.4, 39.4, 48.5, 51.0, 60.2, 87.8, 96.6, 99.7, 101.7, 122.8, 146.8, 158.7, 166.3, 168.1. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₃₀O₅SiNa: 401.1760. Found: 401.1762.

(±)-7-Ethyl 5-methyl (3aS,3bR,6R,7S,7aS,8aR)-4-(trimethylsilyl)-2,3,3b,6,7,7a,8,8a-octahydro-1H-



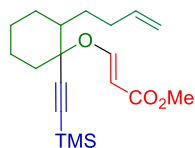
3a,6-epoxycyclopenta[a]indene-5,7-dicarboxylate (4gb-syn): It was synthesized following the general procedure described above. Only epimer detected. Yield: 76.3 mg (91%). White solid. Melting point: 79-80°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.19 (s, 9H), 1.16 (t, ³J_(H,H) = 7.1, 3H), 1.27-1.35 (m, 2H), 1.39-1.467 (m, 2H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.35-2.38 (m, 1H), 2.72 (dd, ³J_(H,H) = 3.8 and 2.9, 1H), 2.88 (d, ³J_(H,H) = 3.8, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.97-4.05 (m, 2H), 5.07 (d, ³J_(H,H) = 4.0, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -1.0 (3C), 14.1, 25.0, 31.6, 34.2, 38.2, 39.7, 48.7, 48.9, 51.3, 51.4, 60.7, 67.2, 92.0, 145.1, 158.4, 164.5, 171.6. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₃₀O₅SiNa: 401.1760. Found: 401.1756. The stereochemistry of this isomer was established based on 2D NMR experiments.



Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

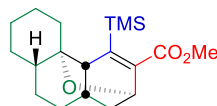
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-methyl 3-(2-(but-3-enyl)-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3hb): The product



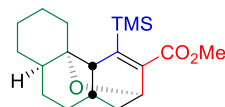
was synthesized in two steps from 2-(but-3-enyl)cyclohexanone⁶ following the general procedures described above. Two diastereomers synthesized independently from each propargyl alcohol. **Isomer A** synthesized in 99% from the less polar propargyl alcohol. Yield: 347 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.18 (s, 9H), 1.20-1.42 (m, 4H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.92-4.96 (m, 1H), 5.01 (d pseudo q, ³J_(H,H)= 17.2, 1H), 5.37 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H), 5.72-5.82 (m, 1H), 7.92 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.3 (3C), 20.7, 24.3, 25.9, 29.1, 31.4, 37.4, 44.7, 50.9, 80.8, 93.8, 98.8, 104.8, 114.6, 138.7, 159.0, 168.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1875. **Isomer B** synthesized in 97% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 581 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.20 (s, 9H), 1.14-1.28 (m, 3H), 1.45-1.58 (m, 3H), 1.62-1.84 (m, 4H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.92-5.03 (m, 2H), 5.34 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H), 5.73-5.83 (m, 1H), 8.00 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.3 (3C), 23.5, 24.7, 28.6, 29.3, 31.2, 38.8, 45.4, 50.8, 84.0, 96.9, 98.4, 101.7, 114.4, 138.7, 159.1, 168.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1873.

(±)-Methyl (2R,4aR,4bS,8aS,10aS)-4-(trimethylsilyl)-2,4a,5,6,7,8,8a,9,10,10a-decahydro-1H-2,4b-



epoxyphenanthrene-3-carboxylate (4hb-anti): Major isomer. It was synthesized independently from either of the two corresponding PVE diastereomers following the general procedure described above. Yield: 719.0 mg (83%). White crystalline solid. Melting point: 97-98°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.17 (s, 9H), 0.85 (td, ³J_(H,H)= 13.1, and 4.6 Hz, 1H), 1.10-1.26 (m, 4H), 1.28-1.43 (m, 5H), 1.51-1.64 (m, 5H), 1.70 (dt, ³J_(H,H)= 13.1 and 3.7 Hz, 1H), 2.44 (d, ³J_(H,H)= 2.7, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.84 (d, ³J_(H,H)= 3.8, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -1.0 (3C), 21.4, 24.0, 26.0, 26.3, 29.3, 29.8, 31.2, 36.9, 42.6, 48.9, 51.3, 66.7, 74.0, 143.8, 162.9, 165.2. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1868.

(±)-Methyl (2R,4aR,4bS,8aR,10aS)-4-(trimethylsilyl)-2,4a,5,6,7,8,8a,9,10,10a-decahydro-1H-2,4b-

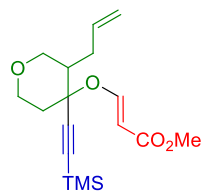


epoxyphenanthrene-3-carboxylate (4hb-syn): Minor isomer. It was synthesized independently from either of the two corresponding PVE diastereomers following the general procedure described above. Yield: 105.4 mg (12%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.20 (s, 9H), 0.87 (td, ³J_(H,H)= 13.3, and 4.1 Hz, 1H), 1.13-1.30 (m, 4H), 1.31-1.54 (m, 4H), 1.55-1.71 (m, 5H), 1.83 (dt, ³J_(H,H)= 13.1 and 3.5 Hz, 1H), 2.22 (tt, ³J_(H,H)= 13.7 and 4.7 Hz, 1H), 3.06 (d, ³J_(H,H)= 2.8, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.84 (d, ³J_(H,H)= 4.0, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.9 (3C), 22.9, 23.6, 24.9, 26.2, 26.5, 28.9, 31.1, 38.4, 39.7, 41.0, 51.3, 67.2, 75.6, 144.3, 162.0, 165.2. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₉H₃₀O₃SiNa: 357.1862. Found: 357.1868.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

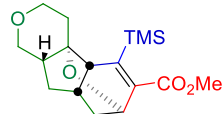
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-Methyl 3-(3-allyl-4-((trimethylsilyl)ethynyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)acrylate (3ib): The



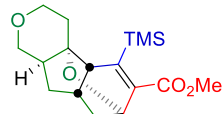
product was synthesized in two steps from 3-allyldihydro-2H-pyran-4(3H)-one⁶, ethynyltrimethylsilane and methyl propiolate following the general procedures described above. **Isomer B** synthesized in > 80% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 410 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.22 (s, 9H), 1.80-1.91 (m, 3H), 2.00 (dt, ³J_(H,H) = 13.0 and 2.8, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.61 (td, ³J_(H,H) = 11.3 and 2.5, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.85-3.94 (m, 2H), 5.01-5.05 (m, 2H), 5.40 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 5.67-5.77 (m, 1H), 7.96 (d, ³J_(H,H) = 12.3, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.3 (3C), 30.9, 38.5, 44.8, 51.0, 65.1, 68.4, 80.6, 98.2, 99.5, 100.2, 116.9, 135.5, 158.0, 168.1. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₆O₄SiNa: 345.1498. Found: 345.1496.

(±)-Methyl (4aS,4bR,7R,8aS,9aR)-5-(trimethylsilyl)-3,4,4b,7,8,8a,9,9a-octahydro-1H-4a,7-epoxyindeno[2,1-c]pyran-6-carboxylate (4ib-anti): Major isomer. It was



synthesized following the general procedure described above. Yield: 311.5 mg (82%). White solid. Melting point: 96-97°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.17 (s, 9H), 1.07 (dd, ³J_(H,H) = 12.9 and 8.9, 1H), 1.16 (d, ³J_(H,H) = 12.4, 1H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.72 (dd, ³J_(H,H) = 12.7 and 5.6, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.27 (ddd, ³J_(H,H) = 18.3, 10.9 and 8.0, 1H), 2.84 (d, ³J_(H,H) = 5.3, 1H), 3.51-3.61 (m, 2H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.83 (dd, ³J_(H,H) = 10.3 and 4.3, 1H), 4.83 (d, ³J_(H,H) = 5.5, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -1.0 (3C), 28.8, 34.6, 35.9, 42.2, 44.1, 50.7, 51.4, 62.9, 65.4, 68.5, 79.3, 146.5, 156.1, 164.7. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₆O₄SiNa: 345.1498. Found: 345.1495.

(±)-Methyl (4aS,4bR,7R,8aS,9aS)-5-(trimethylsilyl)-3,4,4b,7,8,8a,9,9a-octahydro-1H-4a,7-epoxyindeno[2,1-c]pyran-6-carboxylate (4ib-syn): Minor isomer. It was



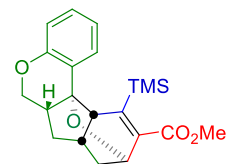
synthesized following the general procedure described above. Yield: 52.8 mg (14%). Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.19 (s, 9H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.52-1.77 (m, 5H), 1.93-1.98 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 1H), 2.99 (t, ³J_(H,H) = 11.6, 1H), 3.25 (d, ³J_(H,H) = 4.6, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.87 (dd, ³J_(H,H) = 11.6 and 5.6, 1H), 4.02 (dd, ³J_(H,H) = 12.2 and 7.4, 1H), 4.79 (d, ³J_(H,H) = 4.8, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.9 (3C), 30.7, 33.8, 35.2, 39.2, 42.8, 44.0, 51.4, 65.1, 65.5, 73.1, 80.8, 147.4, 155.8, 164.5. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₆O₄SiNa: 345.1498. Found: 345.1492.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

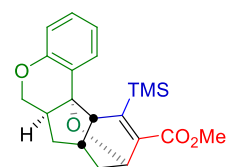
The PVE **3jb** was synthesized in two steps from commercially available 3-allylchroman-4-one⁷, ethynyltrimethylsilane and methyl propiolate following the general procedures described above. Upon isolation the PVE partially rearranges to the corresponding dihydropyran. The mixture is therefore heated with 10% imidazole additive in refluxing toluene (10 mL) for 8 hours.

(±)-Methyl (6aR,7aS,9R,11aR,11bS)-11-(trimethylsilyl)-6a,7,7a,8,9,11a-hexahydro-6H-9,11b-epoxyindeno[2,1-c]chromene-10-carboxylate (**4jb-anti**): Major isomer. It



was synthesized following the general procedure described above. Yield: 200.1 mg (44%). White solid. Melting point: 152-153°C. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 0.31 (s, 9H), 1.25-1.31 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.85 (dd, ³J_(H,H) = 12.9 and 5.4, 1H), 2.14-2.18 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 2H), 3.28 (d, ³J_(H,H) = 5.0, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.33-4.36 (m, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 4.95 (d, ³J_(H,H) = 5.4, 1H), 6.73 (dt, ³J_(H,H) = 7.9 and 1.3, 1H), 6.80 (dd, ³J_(H,H) = 8.2 and 1.0, 1H), 6.99 (dd, ³J_(H,H) = 7.9 and 1.6, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.6 (3C), 31.6, 33.3, 42.68 (2C), 48.5, 51.4, 65.8, 67.0, 78.8, 117.1, 119.4, 125.5, 126.5, 129.3, 149.4, 154.7, 157.5, 164.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₆O₄SiNa: 393.1498. Found: 393.1498. Elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₂₆O₄Si: C 68.07; H 7.07; found: C 67.89; H 7.03.

(±)-Methyl (6aS,7aS,9R,11aR,11bS)-11-(trimethylsilyl)-6a,7,7a,8,9,11a-hexahydro-6H-9,11b-epoxyindeno[2,1-c]chromene-10-carboxylate (**4jb-syn**): Minor isomer. It



was synthesized following the general procedure described above. Yield: 100.0 mg (22%). White crystalline solid. Melting point: 154-155°C. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 0.0 (s, 9H), 1.48 (dt, ³J_(H,H) = 12.3 and 5.7, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.80 (ddd, ³J_(H,H) = 13.6, 4.4 and 1.9, 1H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.98 (dd, ³J_(H,H) = 12.9 and 8.8, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 3.11 (d, ³J_(H,H) = 3.8, 1H), 3.70 (t, ³J_(H,H) = 11.0, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.23 (dd, ³J_(H,H) = 11.3 and 6.0, 1H), 4.99 (d, ³J_(H,H) = 4.4, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 6.95 6.99 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -1.1 (3C), 31.3, 34.8, 37.1, 42.3, 51.5, 51.8, 66.1, 70.7, 78.3, 116.3, 120.8, 126.9, 128.5, 129.0, 148.0, 155.2, 156.9, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₆O₄SiNa: 393.1498. Found: 393.1493. Elemental analysis calcd (%) for C₂₁H₂₆O₄Si: C 68.07; H 7.07; found: C 67.95; H 6.96.

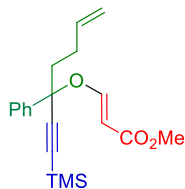
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

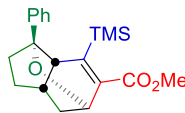
Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

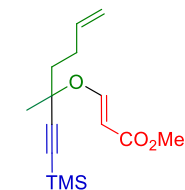
(E)-Methyl 3-(3-phenyl-1-(trimethylsilyl)hept-6-en-1-yn-3-yloxy)acrylate (3kb): The product was synthesized in two steps from 1-phenylpent-4-en-1-one⁸ following the general procedures described above (89%). Yield: 562.5 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 0.25 (s, 9H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.92-5.00 (m, 2H), 5.42 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 5.72-5.80 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.63 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -0.3 (3C), 28.8, 43.6, 50.9, 83.4, 96.4, 100.0, 102.4, 114.9, 126.3 (2C), 128.48, 128.50 (2C), 137.3, 140.5, 159.2, 167.9. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₆O₃SiNa: 365.1549. Found: 365.1548.



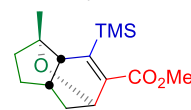
(±)-Methyl (1S,3aS,5R,7aR)-1-phenyl-7-(trimethylsilyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-1,5-epoxyindene-6-carboxylate (4kb): It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 344.4 mg (85%). White crystalline solid. Melting point: 87-88°C. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = -0.19 (s, 9H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.83 (ddd, ³J_(H,H) = 13.2, 4.7 and 1.6, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 1H), 3.19 (d, ³J_(H,H) = 4.1, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.02 (d, ³J_(H,H) = 4.7, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = -1.5 (3C), 31.2, 32.5, 37.6, 39.1, 51.3, 54.4, 65.4, 84.0, 125.4 (2C), 126.3, 127.7 (2C), 144.3, 145.8, 157.2, 164.7. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₆O₃SiNa: 365.1549. Found: 365.1541.



(E)-Methyl 3-(3-methyl-1-(trimethylsilyl)hept-6-en-1-yn-3-yloxy)acrylate (3lb): The product was synthesized in two steps from commercially available 5-hexen-2-one following the general procedures described above (90%). Yield: 2.042 g. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.19 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.96 (dd, ³J_(H,H) = 10.3 and 1.7, 1H), 5.03 (dd, ³J_(H,H) = 17.0 and 1.7, 1H), 5.35 (d, ³J_(H,H) = 12.0, 1H), 5.76-5.86 (m, 1H), 7.93 (d, ³J_(H,H) = 12.0, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.3 (3C), 27.6, 28.6, 41.0, 51.0, 78.6, 94.0, 99.0, 103.7, 112.0, 137.5, 158.8, 168.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₄O₃SiNa: 303.1392. Found: 303.1393.



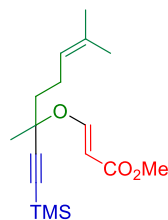
(±)-Methyl (1S,3aS,5R,7aR)-1-methyl-7-(trimethylsilyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-1,5-epoxyindene-6-carboxylate (4lb): It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 1.978 g (97%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = -0.18 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.63 (ddd, ³J_(H,H) = 13.2, 4.5 and 1.4, 1H), 1.71-1.80 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 3H), 2.72 (d, ³J_(H,H) = 3.9, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.73 (d, ³J_(H,H) = 4.2, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.9 (3C), 24.5, 30.5, 32.5, 37.0, 37.4, 51.3 (2C), 65.1, 81.2, 146.3, 157.7, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₄O₃SiNa: 303.1392. Found: 303.1397.



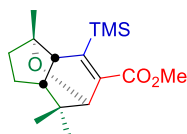
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-Methyl 3-(3,7-dimethyl-1-(trimethylsilyl)oct-6-en-1-yn-3-yloxy)acrylate (3mb): The product was synthesized in two steps from commercially available 6-methyl-5-hepten-2-one following the general procedures described above (89%). Yield: 1.248 g. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.19 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.66-1.81 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 5.07-5.12 (m, 1H), 5.35 (d, ³J_(H,H) = 12.0, 1H), 7.94 (d, ³J_(H,H) = 12.0, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.3 (3C), 17.6, 23.1, 25.6, 27.5, 41.9, 50.9, 78.8, 93.8, 98.9, 103.9, 123.0, 132.4, 158.9, 168.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₈O₃SiNa: 331.1705. Found: 331.1705.

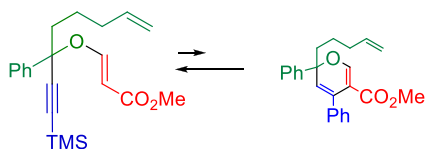


(±)-Methyl (1S,3aR,5R,7aR)-1,4,4-trimethyl-7-(trimethylsilyl)-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-1,5-epoxyindene-6-carboxylate (4mb): It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 96.8 mg (46%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = -0.19 (s, 9H), 0.57 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.63 (t, ³J_(H,H) = 4.8, 1H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.69-1.80 (m, 3H), 2.71 (d, ³J_(H,H) = 4.2, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.16 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -1.0 (3C), 23.5, 24.2, 25.0, 28.4, 38.2, 38.4, 44.0, 51.3, 53.0, 75.3, 80.7, 145.4, 156.8, 165.2. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₇H₂₈O₃SiNa: 331.1705. Found: 331.1703.

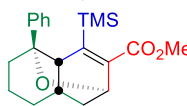


Alternatively, the product was synthesized by microwave irradiation of a solution of PVE **3mb** in toluene with 10% imidazole additive (24hrs at 180°C, closed vessel). Yield: 52.4 mg (51%).

(E)-Methyl 3-(3-phenyl-1-(trimethylsilyl)oct-7-en-1-yn-3-yloxy)acrylate (3nb): The product was synthesized in two steps from 1-phenylhex-5-en-1-one⁸ following the general procedures described above (89%). Yield: 1.30 g. Upon purification and isolation it partially rearranges to the dihydropyran intermediate. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.25 (s, 9H), 1.32-1.43 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.91-4.99 (m, 2H), 5.41 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 5.67-5.79 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.64 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -0.3 (3C), 23.6, 33.2, 43.9, 50.9, 83.7, 96.1, 99.8, 102.7, 114.9, 126.3 (2C), 128.4, 128.5 (2C), 138.1, 140.7, 159.3, 168.0. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₈O₃SiNa: 379.1705. Found: 379.1700.



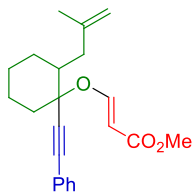
(±)-Methyl (1S,4aS,6R,8aR)-1-phenyl-8-(trimethylsilyl)-1,2,3,4,4a,5,6,8a-octahydro-1,6-epoxynaphthalene-7-carboxylate (4nb): It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 183.9 mg (72%). White crystalline solid. Melting point: 82-83°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = -0.24 (s, 9H), 1.39-1.46 (m, 1H), 1.54-1.61 (m 1H), 1.65 (dt, ³J_(H,H) = 13.9, and 3.9, 1H), 1.70-1.83 (m, 4H), 1.91 (dt, ³J_(H,H) = 13.1, and 3.5, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 3.00 (d, ³J_(H,H) = 2.8, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.13 (d, ³J_(H,H) = 4.0, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = -1.5 (3C), 16.6, 26.0, 29.1, 31.2, 36.7, 48.3, 51.2, 67.1, 75.5, 125.4 (2C), 126.0, 127.7 (2C), 143.4, 147.8, 162.2, 165.0. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₁H₂₈O₃SiNa: 379.1705. Found: 379.1705.



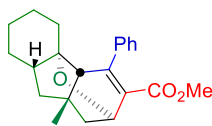
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

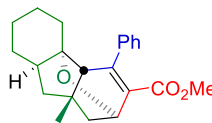
(E)-Methyl 3-(2-(2-methylallyl)-1-(phenylethynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3ba): The product was synthesized in two steps from 2-(2-methylallyl)cyclohexanone² following the general procedures described above. **Isomer A** synthesized in >90% yield from the less polar propargyl alcohol. Yield: 341.1 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.21-1.56 (m, 3H), 1.65-1.91 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 2.03 (dd, ³J_(H,H) = 13.5 and 11.0, 1H), 2.21 (dt, ³J_(H,H) = 14.3 and 3.3, 1H), 2.59 (d, ³J_(H,H) = 13.6, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 5.45 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.41-7.47 (2H), 7.98 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 20.9, 22.2, 24.4, 25.7, 37.6, 38.9, 43.7, 51.0, 80.7, 88.29, 88.32, 99.2, 112.2, 121.9, 128.3 (2C), 128.8, 131.8 (2C), 143.6, 158.8, 168.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₆O₃Na: 361.1780. Found: 361.1776.



(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aS,9aS)-9a-methyl-4-phenyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ba-anti): Major isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 136.2 mg (40%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 1.13 (s, 3H), 1.16-1.23 (m, 2H), 1.36 (d, ³J_(H,H) = 12.6, 1H), 1.42 (dd, ³J_(H,H) = 12.9 and 8.3, 1H), 1.48-1.60 (m, 5H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.05 (dd, ³J_(H,H) = 12.6 and 5.4, 1H), 2.52 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.94 (d, ³J_(H,H) = 5.4, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 21.2, 26.1, 27.1, 28.3, 35.0, 37.8, 44.9, 46.3, 49.5, 51.2, 61.3, 66.8, 83.4, 127.5 (2C), 127.7, 127.9 (2C), 131.1, 140.2, 151.5, 164.9. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₆O₃Na: 361.1780. Found: 361.1785.



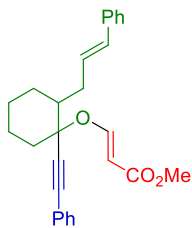
(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aR,9aS)-9a-methyl-4-phenyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ba-syn): Minor isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 24.0 mg (7.0%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 1.11 (s, 3H), 1.02-1.20 (m, 3H), 1.24-1.38 (m, 3H), 1.55-1.64 (m, 3H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.03 (dd, ³J_(H,H) = 12.8 and 4.9, 1H), 2.11 (dd, ³J_(H,H) = 13.1 and 8.0, 1H), 2.89 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.89 (d, ³J_(H,H) = 4.6, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 23.2, 25.2, 28.7, 34.3, 35.0, 38.3, 43.3, 47.1, 49.1, 51.2, 55.0, 66.9, 85.1, 127.5 (2C), 127.8, 128.0 (2C), 131.6, 140.2, 151.4, 164.9. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₆O₃Na: 361.1780. Found: 361.1790.



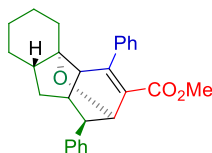
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

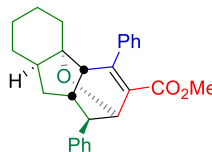
(E)-Methyl 3-(2-cinnamyl-1-(phenylethynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3ca): The product was synthesized in two steps from 2-cinnamylcyclohexanone³ following the general procedures described above. **Isomer B** synthesized in 78% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 120 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.18-1.41 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 3H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.44 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H), 6.21 (ddd, ³J_(H,H)= 15.2, 8.3 and 6.1, 1H), 6.41 (d, ³J_(H,H)= 15.9, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 7H), 7.49-7.51 (m, 2H), 8.11 (d, ³J_(H,H)= 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 23.7, 24.8, 28.8, 34.2, 39.0, 46.8, 51.0, 83.8, 85.1, 91.5, 98.8, 121.8, 125.9 (2C), 126.9, 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.7, 129.0, 131.7, 131.9 (2C), 137.6, 158.9, 168.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₈O₃Na: 423.1936. Found: 423.1935.



(±)-Methyl (1R,2R,4aS,4bS,8aS,9aS)-1,4-diphenyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ca-anti): Major isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 64.9 mg (64%). White solid. Melting point: 57-58°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.19-1.35 (m, 3H), 1.55-1.78 (m, 7H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.92 (d, ³J_(H,H)= 5.1, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.32 (d, ³J_(H,H)= 5.3, 1H), 5.05 (d, ³J_(H,H)= 5.3, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 21.3, 26.0, 27.4, 34.7, 37.7, 39.1, 45.4, 50.8, 54.8, 58.8, 71.0, 82.4, 126.1, 127.86 (2C), 127.88 (2C), 127.91 (2C), 128.0, 128.2 (2C), 128.3, 139.6, 141.0, 151.9, 164.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₈O₃Na: 423.1936. Found: 423.1932.



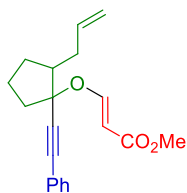
(±)-Methyl (1R,2R,4aS,4bS,8aR,9aS)-1,4-diphenyl-1,2,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-decahydro-2,4b-epoxyfluorene-3-carboxylate (4ca-syn): Minor isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 16.8 mg (16%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.06-1.11 (m, 1H), 1.18-1.27 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 5H), 2.00-2.11 (m, 3H), 2.64 (pseudo t, ³J_(H,H)= 5.6, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.28-3.29 (m, 1H), 4.95 (d, ³J_(H,H)= 4.7, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 23.6, 25.2, 33.9, 35.0, 39.0, 41.4, 43.3, 48.9, 50.9, 57.1, 71.3, 84.2, 126.3, 127.8 (2C), 129.0 (2C), 128.1 (2C), 128.19, 128.21 (2C), 129.3, 139.7, 141.1, 151.8, 164.5. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₈O₃Na: 423.1936. Found: 423.1939.



Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

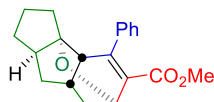
(E)-Methyl 3-(2-allyl-1-(phenylethynyl)cyclopentyl)oxyacrylate (3fa): The product was synthesized in



two steps from 2-allylcyclopentanone⁵ following the general procedures described above. Two diastereomers synthesized independently from each propargyl alcohol. Mixture of **Isomers A and B** synthesized in 92% yield from a mixture of both propargyl alcohols. Yield: 898 mg. Light yellowish oil.

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): The only characteristic signal for isomer **A** is $\delta = 7.96$ (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H). **Isomer B** synthesized in 91% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 330 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): $\delta = 1.46-1.54$ (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 5.02 (d, ³J_(H,H) = 10.1, 1H), 5.08 (dd, ³J_(H,H) = 17.0 and 1.6, 1H), 5.42 (d, ³J_(H,H) = 12.0, 1H), 5.77-5.85 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.94 (d, ³J_(H,H) = 12.0, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): $\delta = 21.1, 28.5, 36.3, 39.6, 49.5, 51.0, 86.0, 88.3, 90.3, 99.6, 116.1, 121.9, 128.3$ (2C), 128.9, 131.8 (2C), 136.7, 159.1, 168.2. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₂O₃Na: 333.1467. Found: 333.1468. Elemental analysis calcd (%) for C₂₀H₂₂O₃: C 77.39; H 7.14; found: C 77.36; H 7.01.

(±)-Methyl



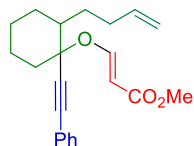
(3aS,3bS,6R,7aS,8aR)-4-phenyl-2,3,3b,6,7,7a,8,8a-octahydro-1H-3a,6-epoxycyclopenta[a]indene-5-carboxylate (4fa-syn): It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 11.1 mg (4%).

Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): $\delta = 1.28-1.79$ (m, 8H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.74 (d, ³J_(H,H) = 3.5, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.93 (pseudo t, ³J_(H,H) = 2.8, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): $\delta = 25.1, 31.8, 34.9, 35.3, 35.9, 38.5, 49.2, 51.2, 53.0, 67.4, 92.8, 127.6$ (2C), 127.90, 127.93 (2C), 133.1, 140.0, 152.4, 164.7. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₂O₃Na: 333.1467. Found: 333.1476.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

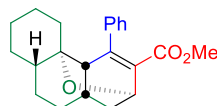
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

(E)-Methyl 3-(2-(but-3-enyl)-1-(phenylethynyl)cyclohexyloxy)acrylate (3ha): The product was



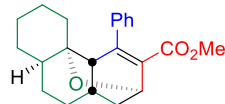
synthesized in two steps from 2-(but-3-enyl)cyclohexanone⁶ following the general procedures described above. Two diastereomers synthesized independently from each propargyl alcohol. **Isomer A** synthesized in 93% yield from the less polar propargyl alcohol. Yield: 553 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.25-1.59 (m, 5H), 1.67-1.81 (m, 4H), 1.92-2.07 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.94-5.06 (m, 2H), 5.43 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 5.76-5.86 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.99 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 20.8, 24.3, 25.9, 29.2, 31.5, 37.5, 45.0, 51.0, 80.9, 88.2, 88.4, 99.1, 114.7, 122.0, 128.3 (2C), 128.89, 131.8 (2C), 138.7, 158.9, 168.4. **Isomer B** synthesized in 93% yield from the more polar propargyl alcohol. Yield: 201 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.21-1.38 (m, 3H), 1.59-1.77 (m, 5H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.15-2.23 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.94-5.05 (m, 2H), 5.40 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H), 5.76-5.86 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 8.08 (d, ³J_(H,H) = 12.1, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 23.6, 24.8, 28.7, 29.5, 31.3, 38.9, 45.9, 51.0, 84.1, 85.4, 91.1, 98.6, 114.5, 121.9, 128.4 (2C), 128.9, 131.9 (2C), 138.8, 159.0, 168.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₆O₃Na: 361.1780. Found: 361.1778.

(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aS,10aS)-4-phenyl-2,4a,5,6,7,8,8a,9,10,10a-decahydro-1H-2,4b-



epoxyphenanthrene-3-carboxylate (4ha-anti): Major isomer. It was synthesized independently from either of the two corresponding PVE diastereomers following the general procedure described above. Yield: 146.8 mg (70%). White crystalline solid. Melting point: 173-174°C. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.02 (td, ³J_(H,H) = 12.9, and 4.3 Hz, 1H), 1.12-1.23 (m, 2H), 1.26-1.47 (m, 4H), 1.48-1.70 (m, 7H), 1.85 (dt, ³J_(H,H) = 13.1 and 3.9 Hz, 1H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.41 (d, ³J_(H,H) = 3.0, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.99 (d, ³J_(H,H) = 4.0, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 21.4, 23.8, 26.0, 27.2, 29.0, 29.8, 32.2, 37.3, 42.4, 51.2, 52.3, 68.0, 74.4, 127.6 (2C), 127.9 (2C), 128.0, 129.4, 139.4, 155.7, 165.4. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₆O₃Na: 361.1780. Found: 361.1785.

(±)-Methyl (2R,4aS,4bS,8aR,10aS)-4-phenyl-2,4a,5,6,7,8,8a,9,10,10a-decahydro-1H-2,4b-



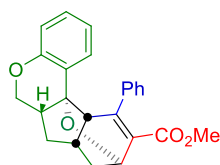
epoxyphenanthrene-3-carboxylate (4ha-syn): Minor isomer. It was synthesized independently from either of the two corresponding PVE diastereomers following the general procedure described above. Yield: 23.7 mg (11%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.94-1.08 (m, 2H), 1.17-1.25 (m, 2H), 1.40-1.53 (m, 3H), 1.56-1.750 (m, 6H), 1.97 (dt, ³J_(H,H) = 13.2, and 3.9 Hz, 1H), 2.10 (dt, ³J_(H,H) = 11.0 and 3.5 Hz, 1H), 2.27 (tt, ³J_(H,H) = 14.0, and 5.0 Hz, 1H), 3.01 (d, ³J_(H,H) = 3.1, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.01 (d, ³J_(H,H) = 4.0, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 22.7, 23.5, 24.6, 26.0, 27.3, 28.7, 32.3, 38.6, 40.7, 43.6, 51.3, 68.6, 76.5, 127.2 (2C), 127.9, 128.0 (2C), 130.3, 139.7, 155.8, 165.1. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₆O₃Na: 361.1780. Found: 361.1776.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

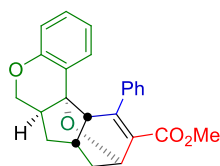
The PVE **3ja** was synthesized in two steps from commercially available 3-allylchroman-4-one⁷, phenylacetylene and methyl propiolate following the general procedures described above. Upon isolation the PVE partially rearranges to the corresponding dihydropyran. The mixture is therefore heated with 10% imidazole additive in refluxing toluene (10 mL) for 8 hours.

(±)-Methyl



(6aR,7aS,9R,11aS,11bR)-11-phenyl-6a,7,7a,8,9,11a-hexahydro-6H-9,11b-epoxyindeno[2,1-c]chromene-10-carboxylate (4ja-anti): Major isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 12.4 mg (12.4 %). White solid. Melting point: 170-171°C. ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 1.31-1.38 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.98 (dd, ³J_(H,H) = 12.6 and 5.1, 1H), 2.42-2.50 (m, 3H), 3.32 (d, ³J_(H,H) = 5.1, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.36 (dd, ³J_(H,H) = 9.5 and 3.8, 1H), 4.43-4.48 (m, 1H), 5.06 (d, ³J_(H,H) = 5.1, 1H), 6.73 (dt, ³J_(H,H) = 7.6 and 1.3, 1H), 6.82 (dd, ³J_(H,H) = 8.2 and 1.0, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.23 (dd, ³J_(H,H) = 7.9 and 1.6, 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ = 32.2, 33.2, 42.8, 43.3, 51.2, 51.5, 66.7, 67.1, 78.8, 117.2, 119.9, 125.3, 126.2, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 128.7, 129.5, 134.4, 138.2, 149.9, 154.7, 165.0. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₂O₄Na: 397.1416. Found: 397.1408.

(±)-Methyl

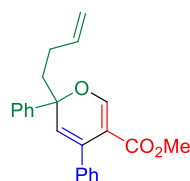


(6aS,7aS,9R,11aS,11bR)-11-phenyl-6a,7,7a,8,9,11a-hexahydro-6H-9,11b-epoxyindeno[2,1-c]chromene-10-carboxylate (4ja-syn): Minor isomer. It was synthesized following the general procedure described above. Yield: 6.2 mg (6.2%). White solid. Melting point: 152-153. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.44-1.49 (m, 1H), 1.90-1.92 (m, 2H), 2.05 (dd, ³J_(H,H) = 12.9 and 8.5, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 3.09 (d, ³J_(H,H) = 4.4, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.27 (dd, ³J_(H,H) = 11.4 and 5.7, 1H), 5.09 (pseudo t, ³J_(H,H) = 2.5, 1H), 6.81 (dd, ³J_(H,H) = 8.2 and 1.0, 1H), 6.85 (dt, ³J_(H,H) = 7.8 and 1.3, 1H), 7.08-7.14 (m, 3H), 7.24-7.30 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 31.9, 34.6, 38.0, 41.6, 51.5, 55.0, 66.9, 70.3, 78.8, 116.5, 121.3, 126.3, 127.85 (2C), 127.89 (2C), 128.1, 128.9, 129.1, 133.3, 138.9, 150.5, 155.2, 165.0. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₄H₂₂O₄Na: 397.1416. Found: 397.1414.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

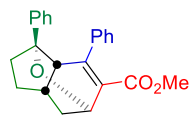
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

Methyl 2-(but-3-enyl)-2,4-diphenyl-2H-pyran-5-carboxylate (10g): The product was synthesized in



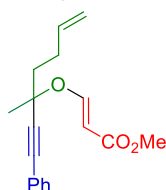
two steps from 1-phenylpent-4-en-1-one⁸ following the general procedures described above (65%). The rearranged dihydropyran is isolated instead of the PVE. Yield: 770 mg. Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 2.05-2.10 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 4.92-5.00 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 8H), 7.48-7.49 (m, 2H), 7.72 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 28.5, 41.4, 51.0, 83.9, 109.5, 114.8, 121.1, 125.2 (2C), 127.1 (2C), 127.4, 127.7, 127.8 (2C), 128.2 (2C), 134.3, 137.6, 139.4, 143.8, 156.2, 165.5. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₂O₃Na: 369.1467. Found: 369.1468.

(±)-Methyl (1S,3aS,5R,7aS)-1,7-diphenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-1,5-epoxyindene-6-carboxylate (4ka): It was synthesized following the general procedure



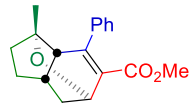
described above using the dihydropyran described above. Yield: 138.9 mg (62%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.77-1.97 (m, 3H), 2.11-2.27 (m, 2H), 2.36-2.43 (m, 2H), 3.10 (d, ³J_(H,H) = 4.3, 1H), 3.58 (s, 3H), 5.16 (d, ³J_(H,H) = 3.6, 1H), 6.62-6.64 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 4H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 31.0, 33.3, 38.2, 39.2, 51.3, 57.7, 66.4, 84.8, 125.5 (2C), 126.6, 127.1 (2C), 127.5, 127.6 (2C), 128.0 (2C), 131.8, 139.5, 144.1, 151.6, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₂O₃Na: 369.1467. Found: 369.1463.

(E)-Methyl 3-(3-methyl-1-phenylhept-6-en-1-yn-3-yloxy)acrylate (3la): The product was synthesized



in two steps from commercially available 5-hexen-2-one following the general procedures described above. Yield: 673.3 mg (91%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.64 (s, 3H), 1.87-2.03 (m, 2H), 2.23-2.37 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.99 (dd, ³J_(H,H) = 10.4 and 1.6, 1H), 5.06 (dd, ³J_(H,H) = 17.1 and 1.6, 1H), 5.40 (d, ³J_(H,H) = 12.0, 1H), 5.80-5.90 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.44-7.46 (m, 2H), 8.00 (d, ³J_(H,H) = 12.0, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 27.7, 28.7, 41.2, 51.1, 78.8, 87.5, 88.4, 99.3, 115.1, 121.7, 128.4 (2C), 129.0, 131.9 (2C), 137.4, 158.7, 168.3. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₀O₃Na: 307.1310. Found: 307.1305.

(±)-Methyl (1S,3aS,5R,7aS)-1-methyl-7-phenyl-2,3,3a,4,5,7a-hexahydro-1H-1,5-epoxyindene-6-carboxylate (4la): It was synthesized following the general procedure



described above. Yield: 249.1 mg (91%). Light yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.15 (s, 3H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 3H), 1.87-1.99 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.69 (d, ³J_(H,H) = 4.3, 1H), 3.60 (s, 3H), 4.88 (psedot, ³J_(H,H) = 2.3, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 24.7, 30.4, 33.1, 37.3, 37.9, 51.2, 54.8, 66.1, 81.9, 127.6 (2C), 127.88 (2C), 127.91, 131.7, 139.8, 152.0, 164.8. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₀O₃Na: 307.1310. Found: 307.1308.

Firmado por:		Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA		30/09/2021 08:50:53

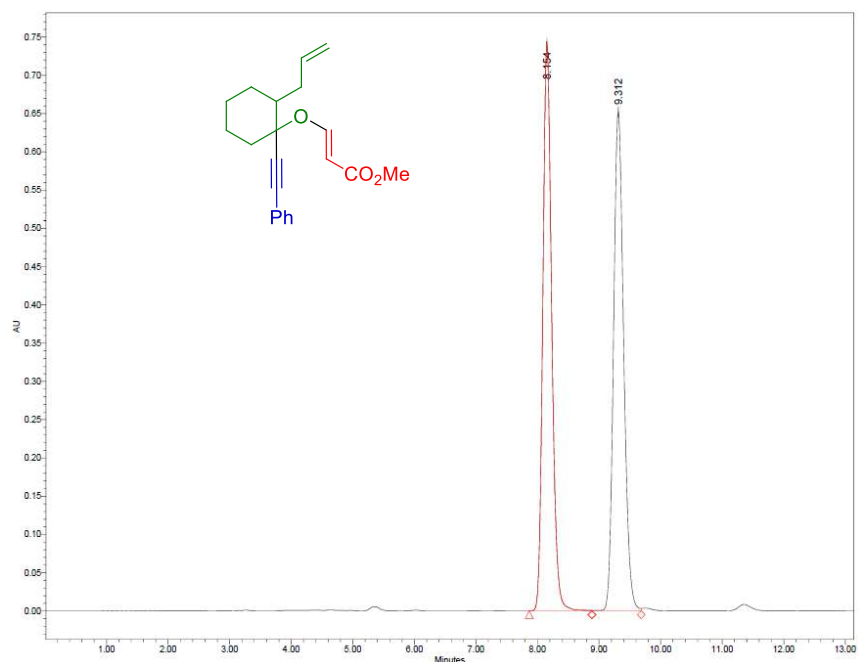
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

Determination of the optical purities of 3aa and 4aa-anti

Analysis of 3aa

Chiral stationary phase: CHIRALPAK IC-3, 1 mL/min, *n*-Hex/*i*-prOH = 99:1.
 Detection at 254 nm

Racemic 3aa (less polar)



Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	8.154	7473273	50.06	744196	BV			Unknown	
2	9.312	7456458	49.94	653323	VV			Unknown	

182

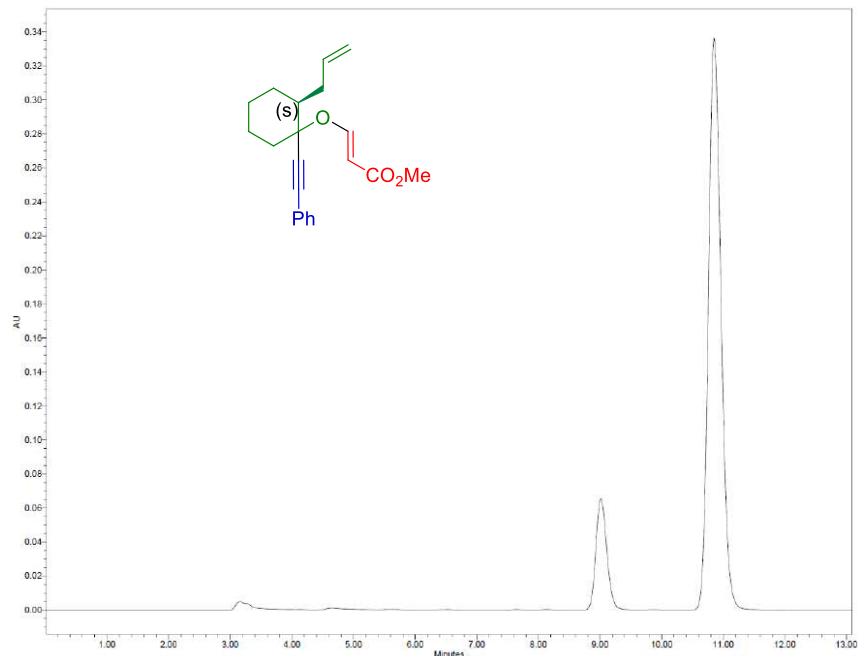
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

Enantioenriched (S)-3aa (less polar) (er = 86:14)
 Synthesized from enantioenriched (S)-2-allylcyclohexanone⁹



Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	9.015	794876	14.32	65386	BB			Unknown	
2	10.854	4755836	85.68	336413	BB			Unknown	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

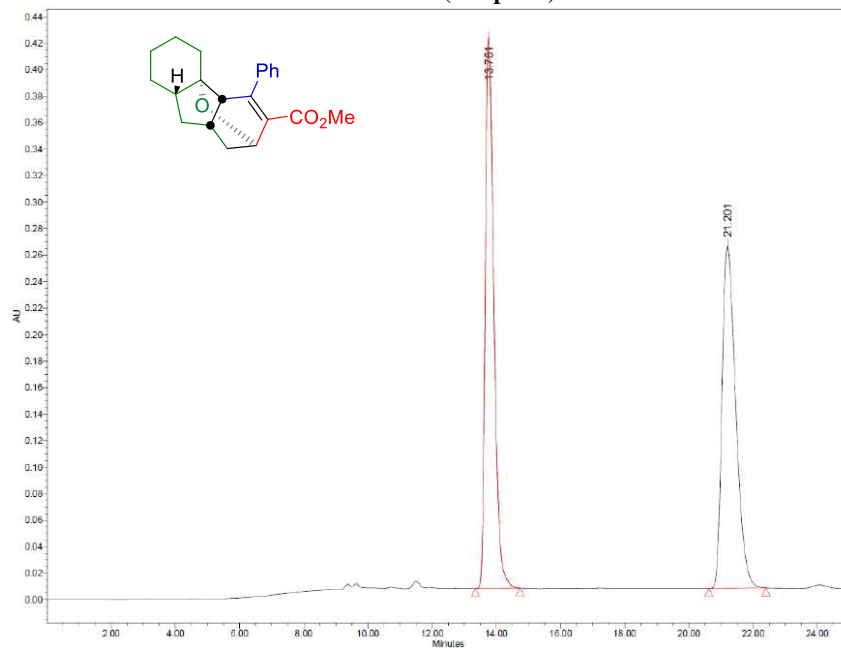
4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

Analysis of 4aa-anti

Chiral stationary phase: CHIRALPAK IC-3, 1 mL/min, *n*-Hex/*i*-prOH = 99:1.

Detection at 254 nm

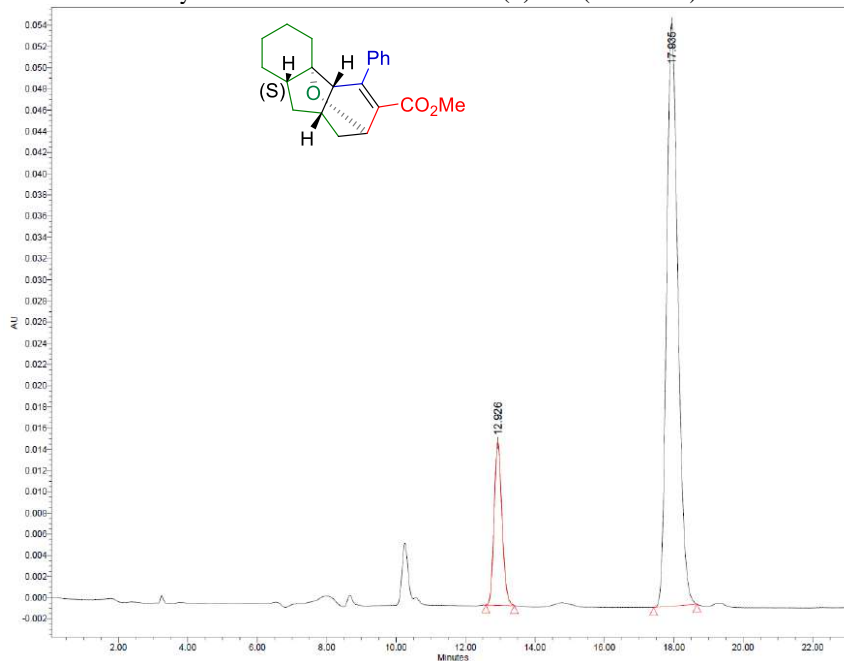
Racemic 4aa (less polar)



Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	13.761	7728624	50.31	416225	BB			Unknown	
2	21.201	7633379	49.69	258807	BB			Unknown	

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

Enantioenriched (S)-4aa-anti (er = 84:16)
 Synthesized from enantioenriched (S)-3aa (er = 86:14)



Name	Retention Time (min)	Area (μV*sec)	% Area	Height (μV)	Int Type	Amount	Units	Peak Type	Peak Codes
1	12.926	242288	16.36	15349	BB			Unknown	
2	17.935	1238270	83.64	55010	BB			Unknown	

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

BIBLIOGRAPHY:

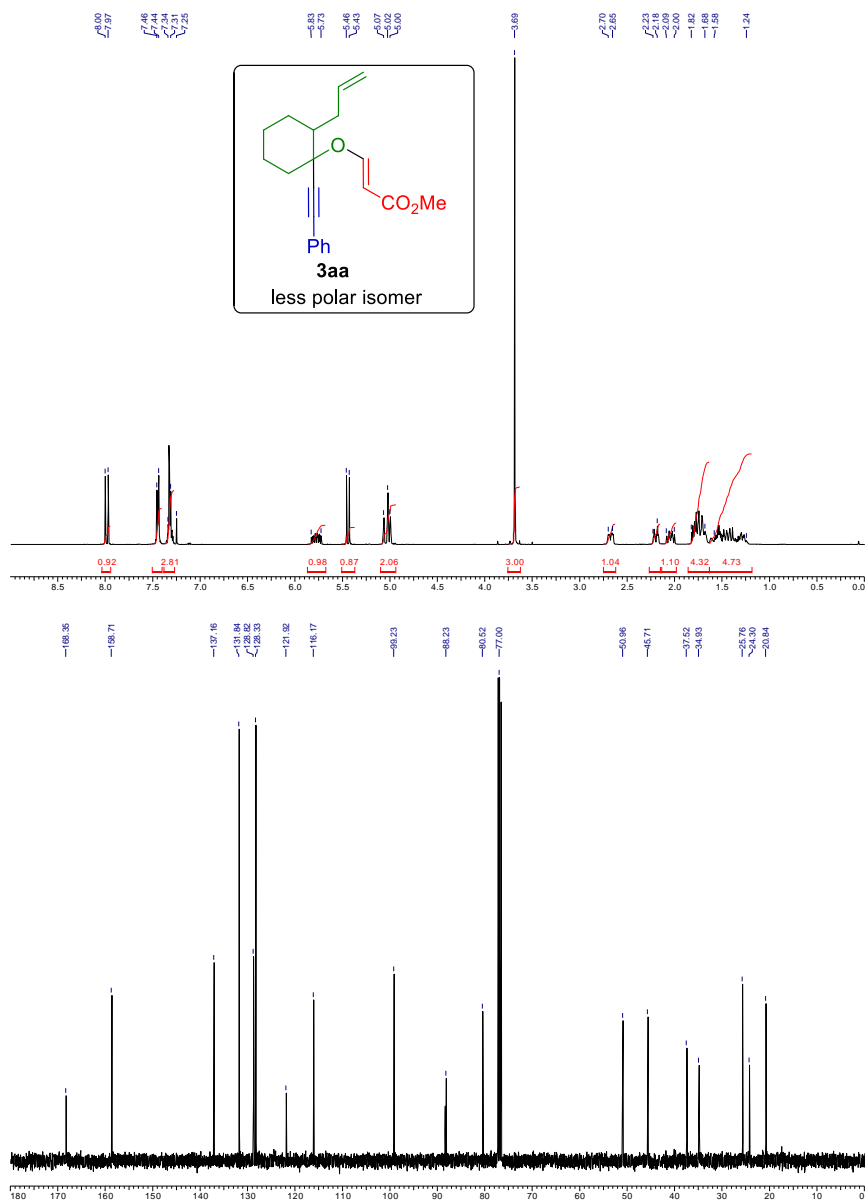
- 1) Tejedor, D.; Álvarez-Méndez, S. J.; López-Soria, J. M.; Martín, V. S.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 198-205.
- 2) Huo, X.; Quan, M.; Yang, G.; Zhao, X.; Liu, D.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1570-1573.
- 3) Yang, C.; Zhang, K.; Wu, Z.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5332-5335.
- 4) Huo, X.; Yang, G.; Liu, D.; Liu, Y.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6776.
- 5) Percy, J. M.; McCarter, A. W.; Sewell, A. L.; Sloan, N.; Kennedy, A. R.; Hirst, D. J. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 19119-19127.
- 6) Liu, R.; Gutierrez, O.; Tantillo, D. J.; Aube, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6528-6531.
- 7) Cid, J. M.; Romera, J. L.; Trabanco, A. A., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1133-1136.
- 8) Cai, S.-H., Xie, J.-H., Song, H.; Ye, L.; Feng, C.; Loh, T.-P., *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5571-5576.
- 9) Braun, M.; Meier, T.; Laicher, F.; Meletis, P.; Fidan, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 303-314.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



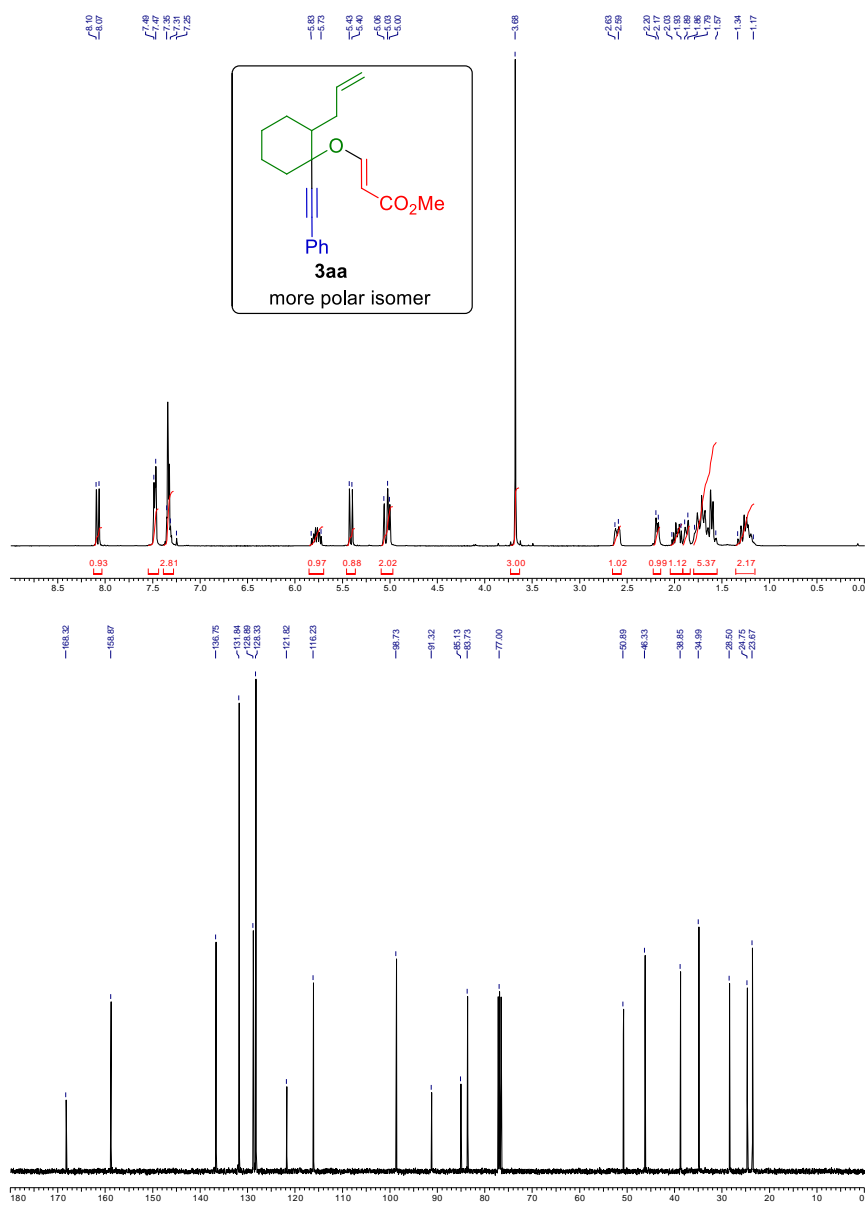
187

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



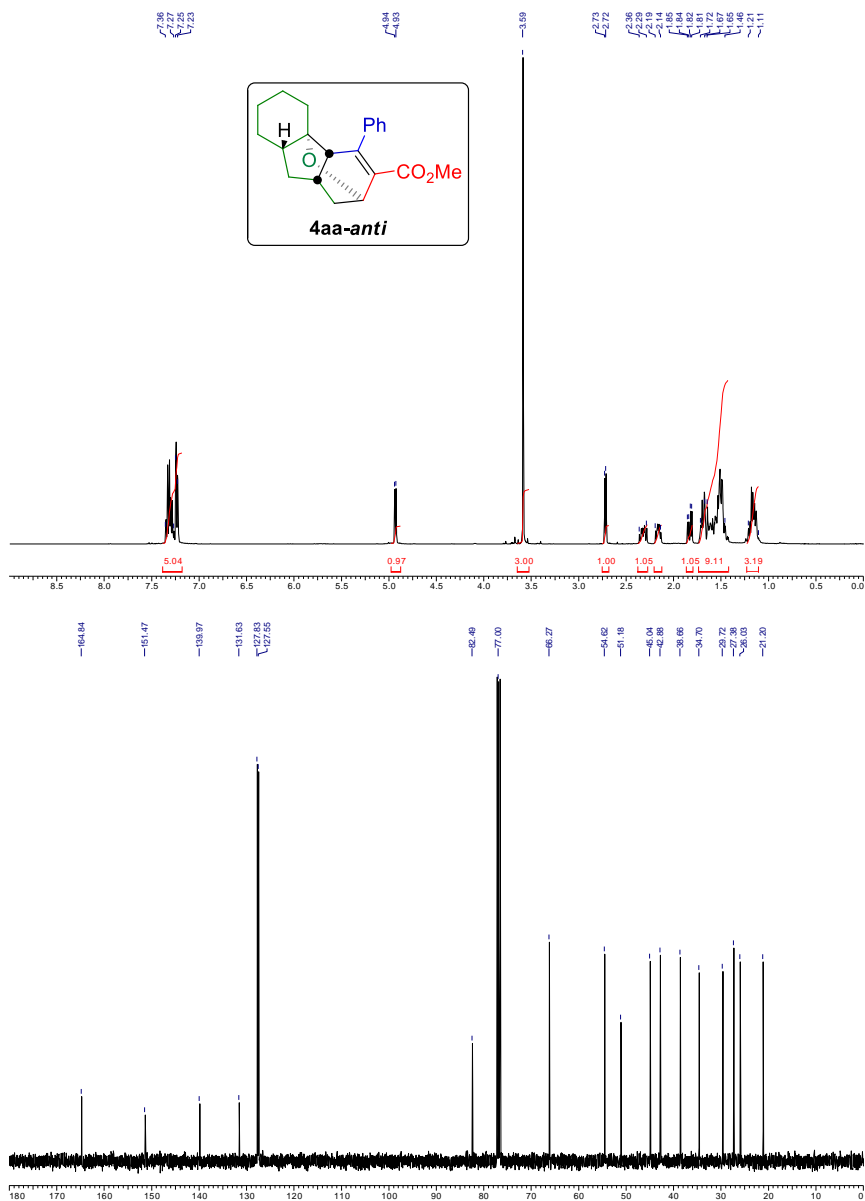
188

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



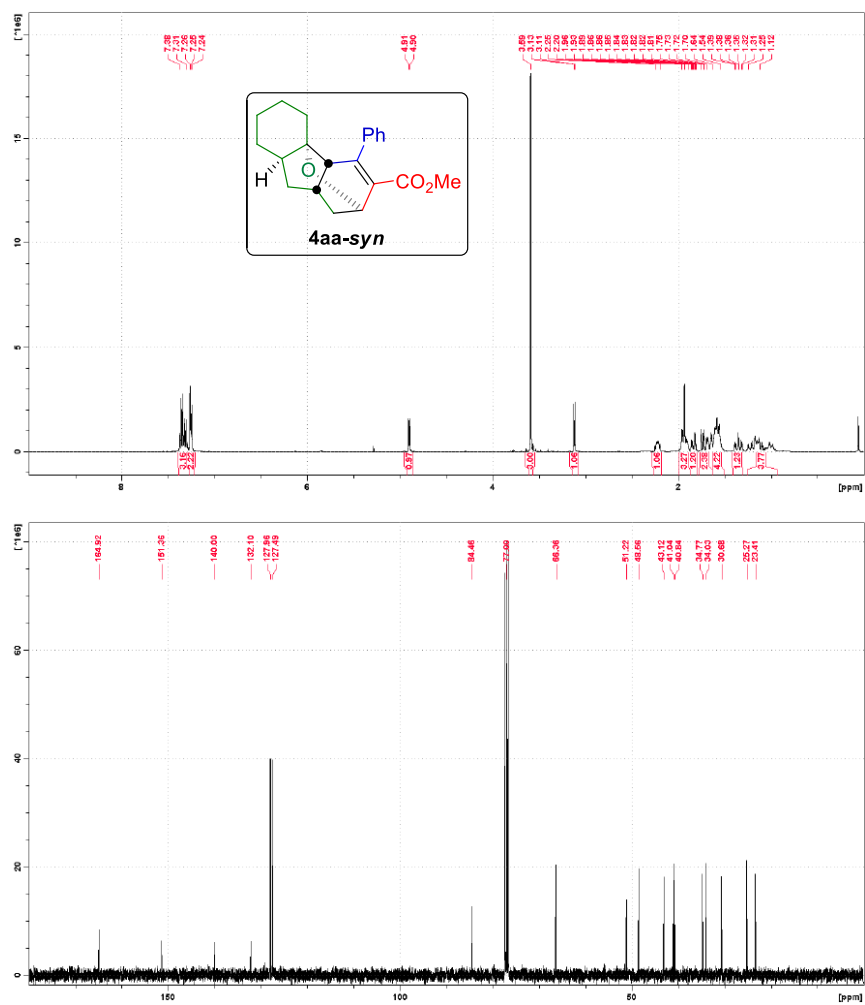
189

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



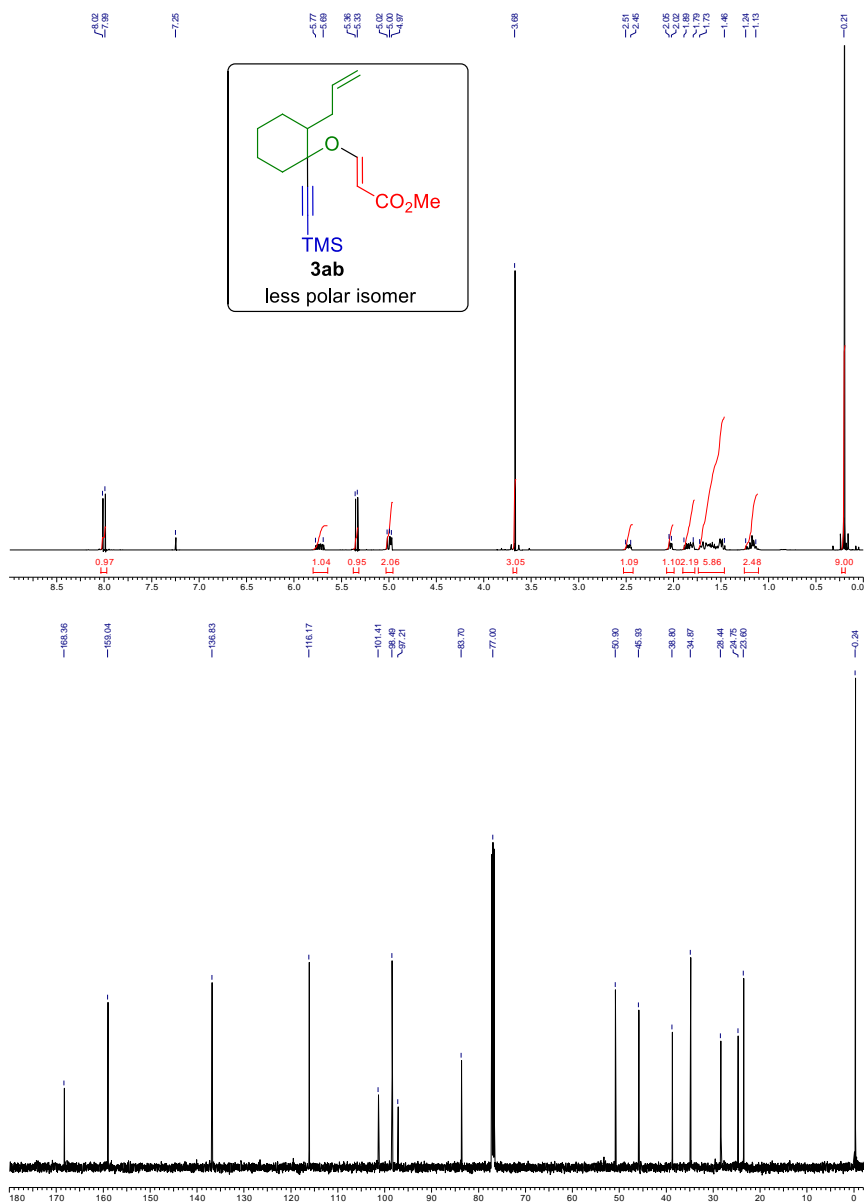
190

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



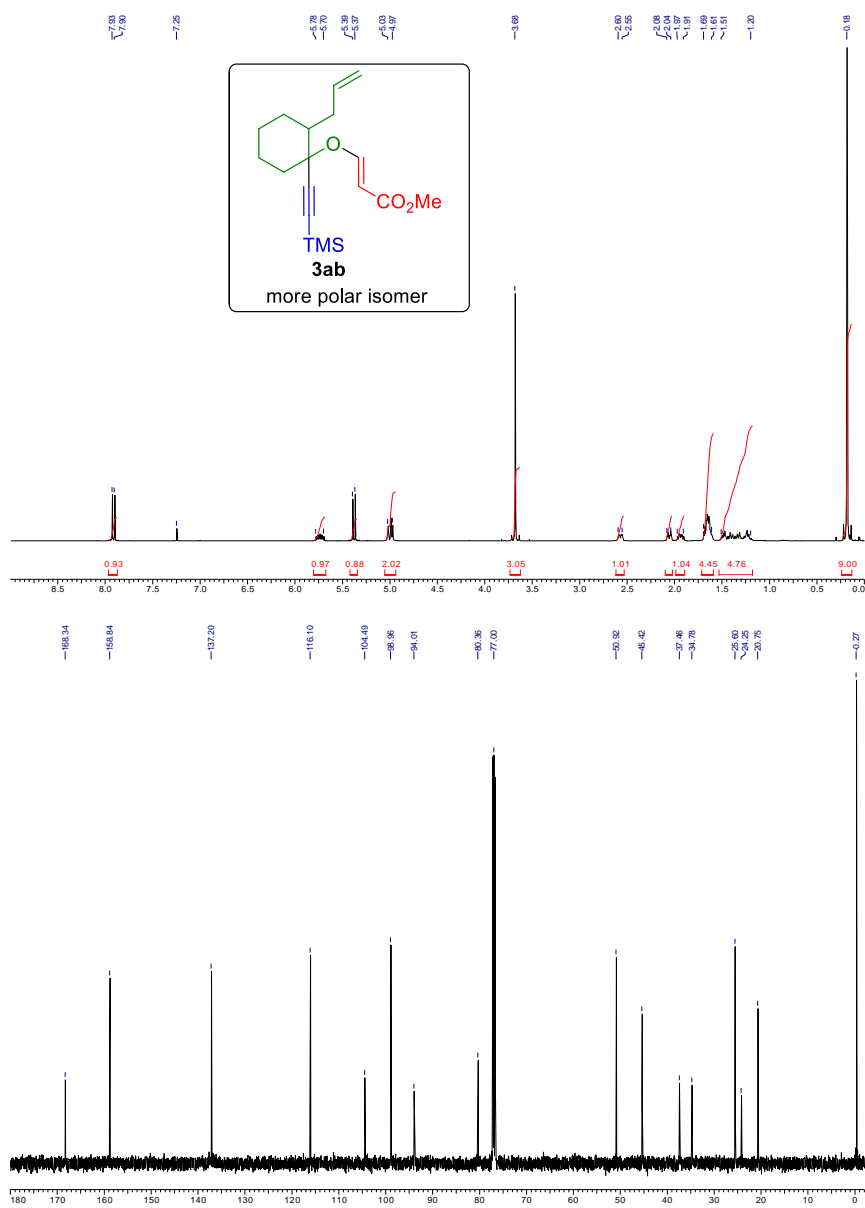
191

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



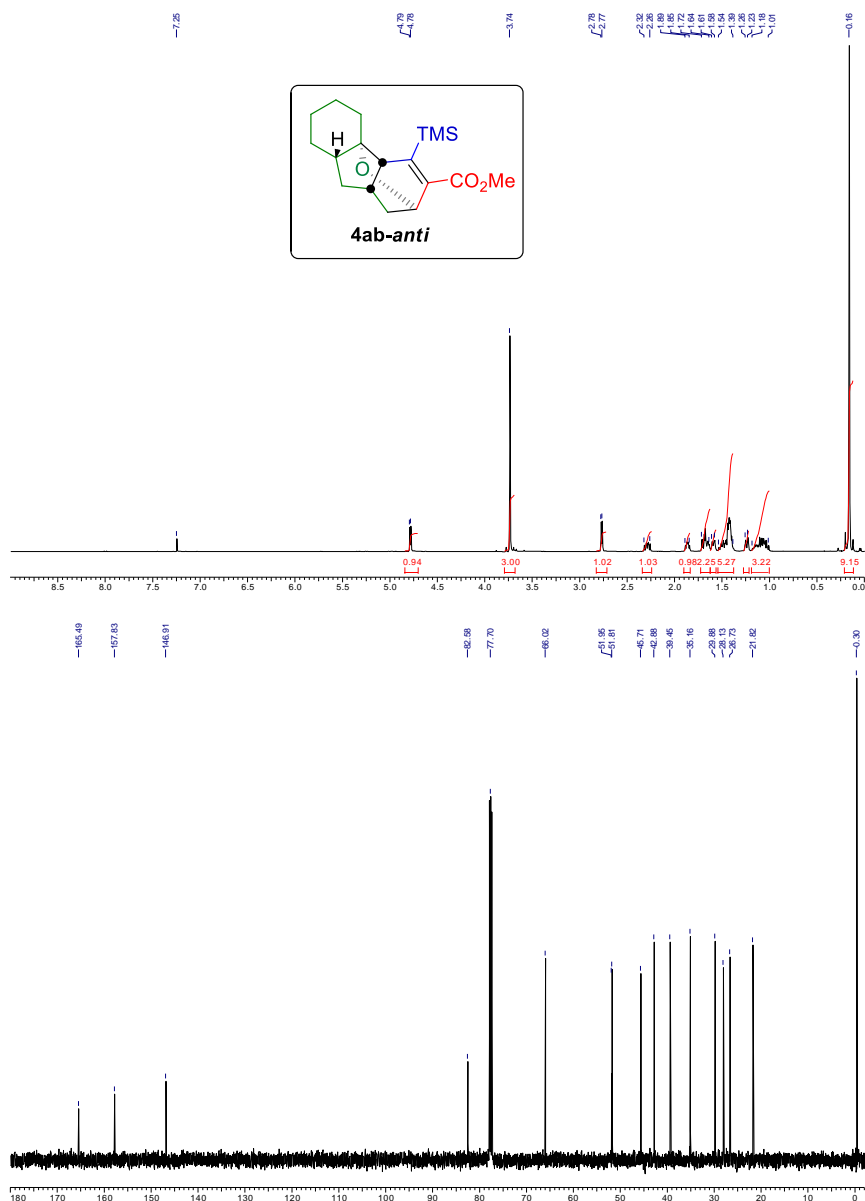
192

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



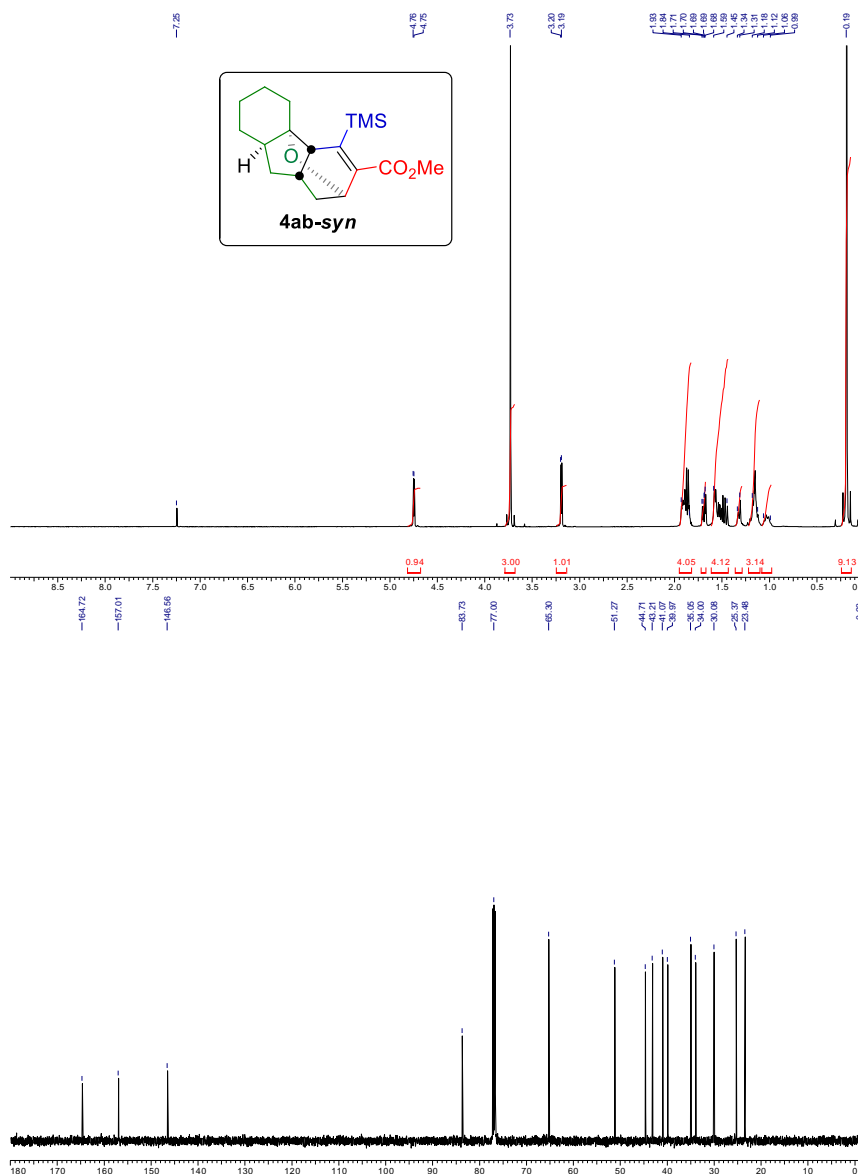
193

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



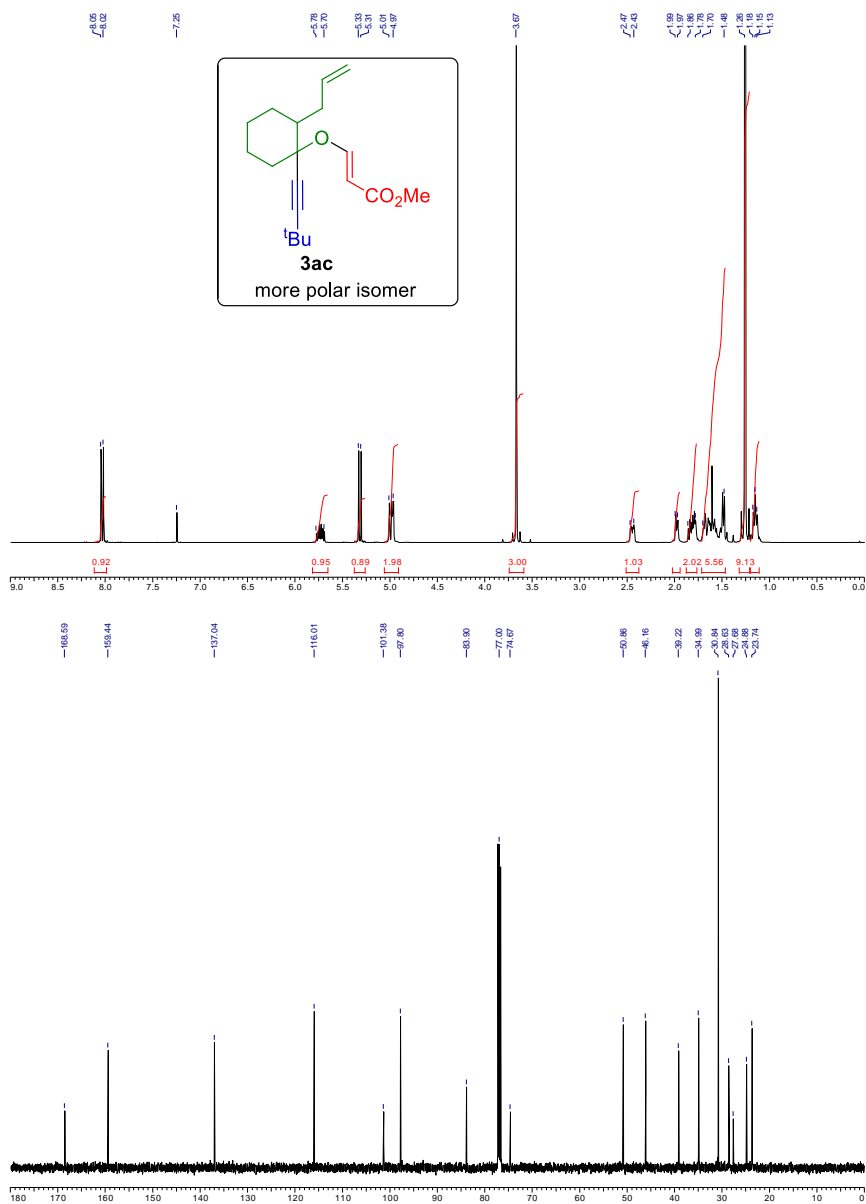
194

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



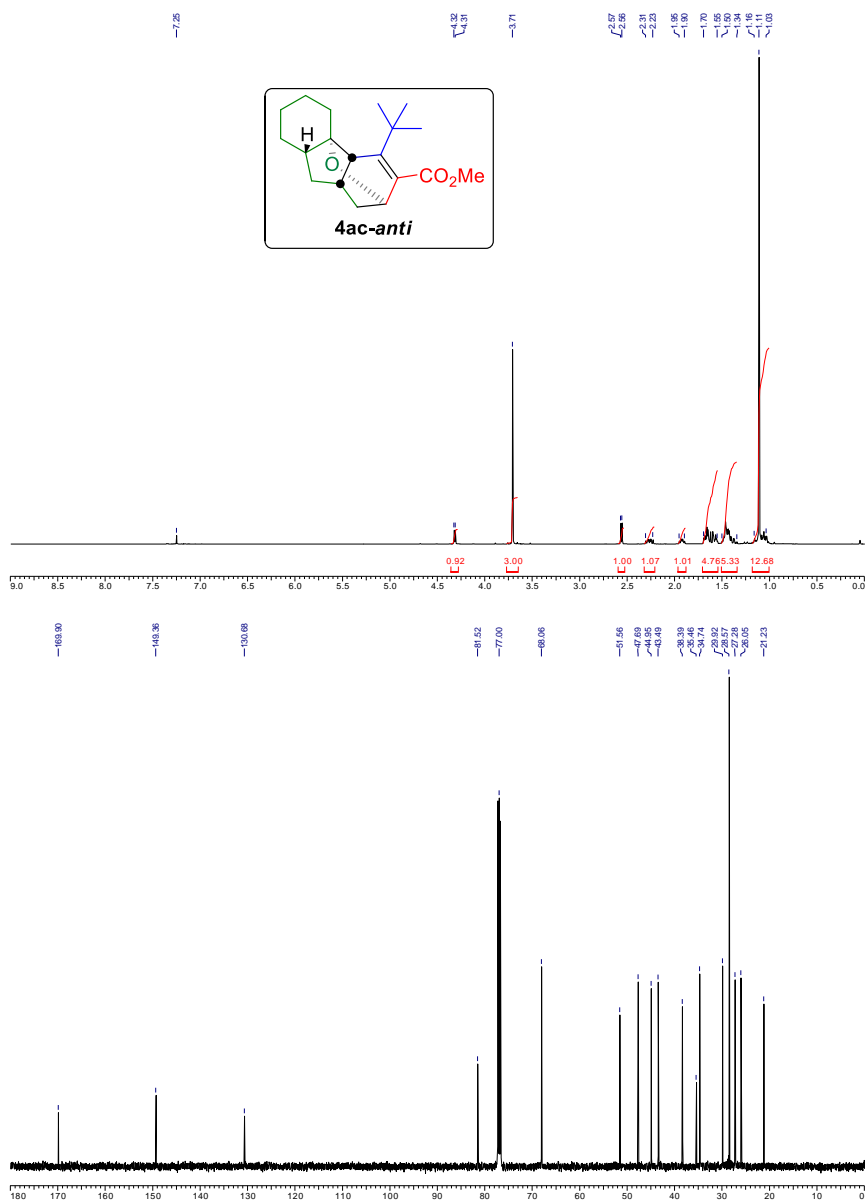
195

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



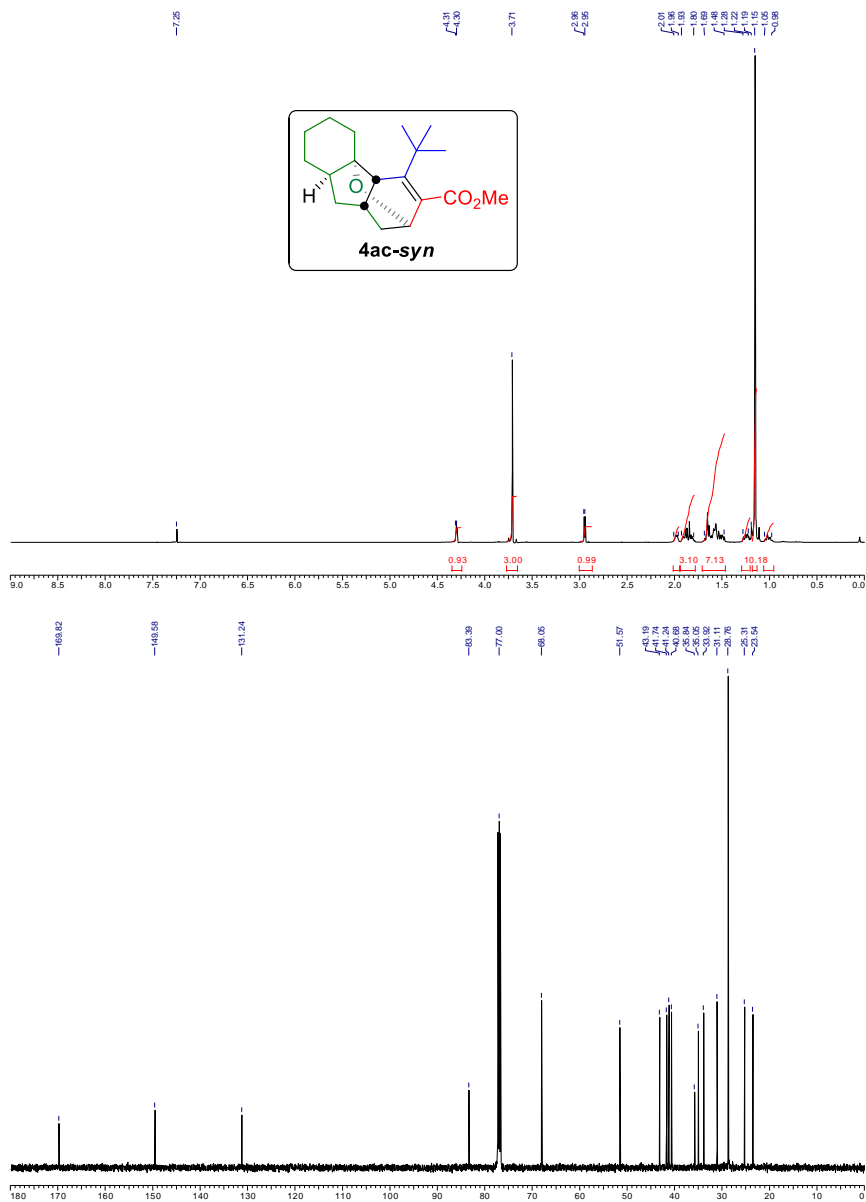
196

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

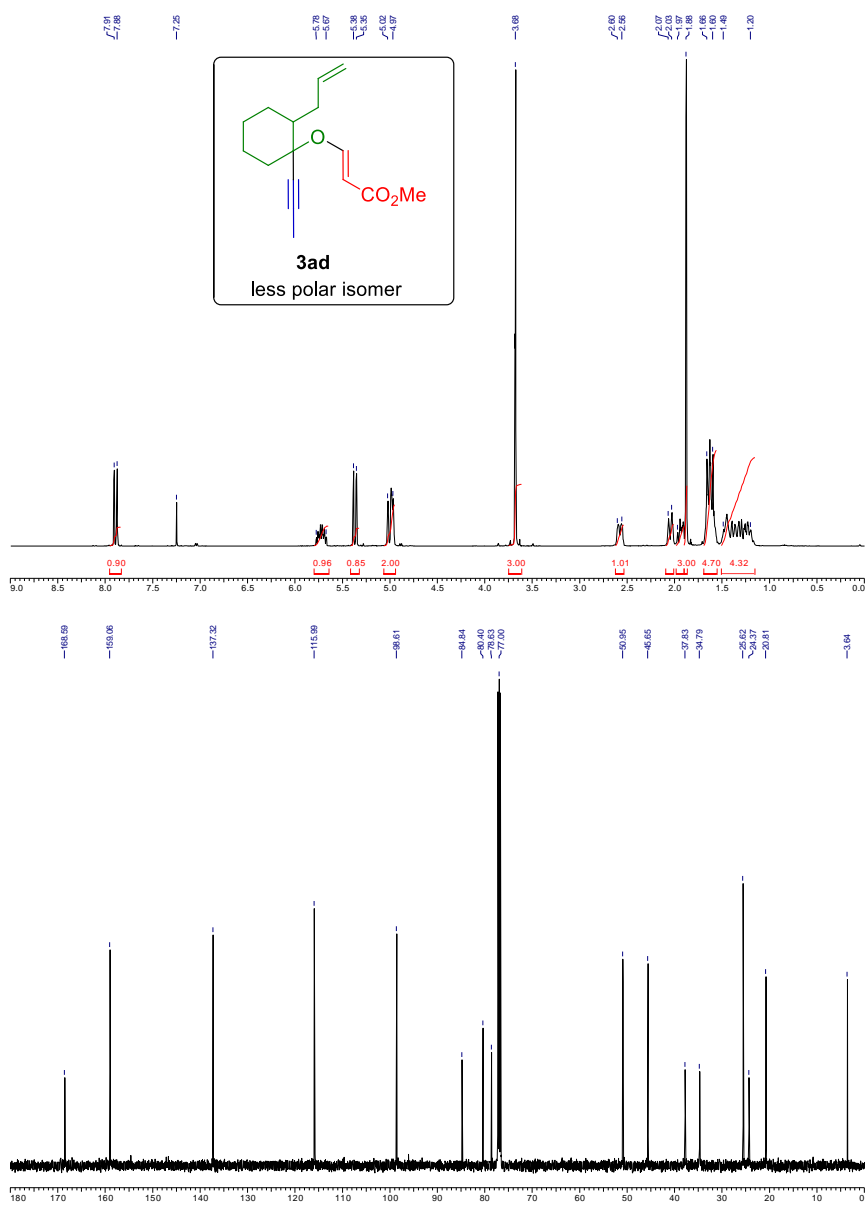


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



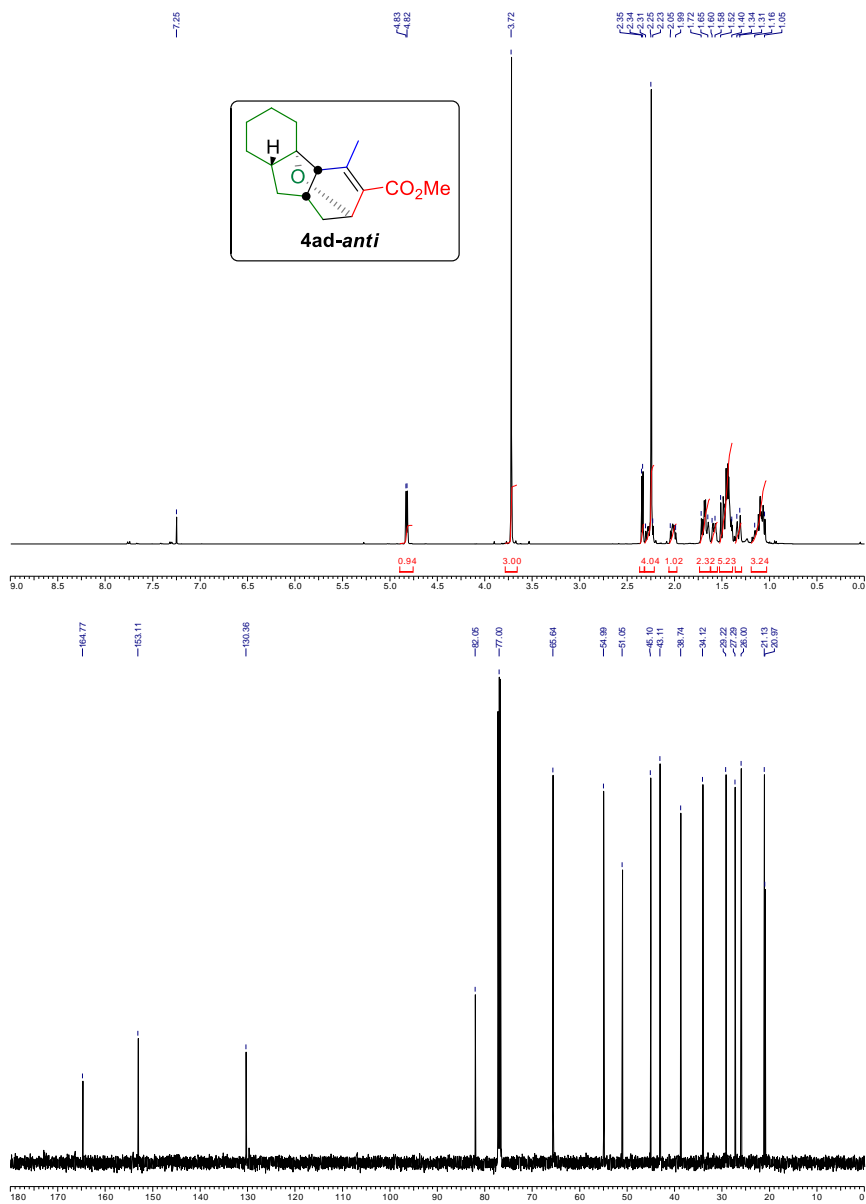
198

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



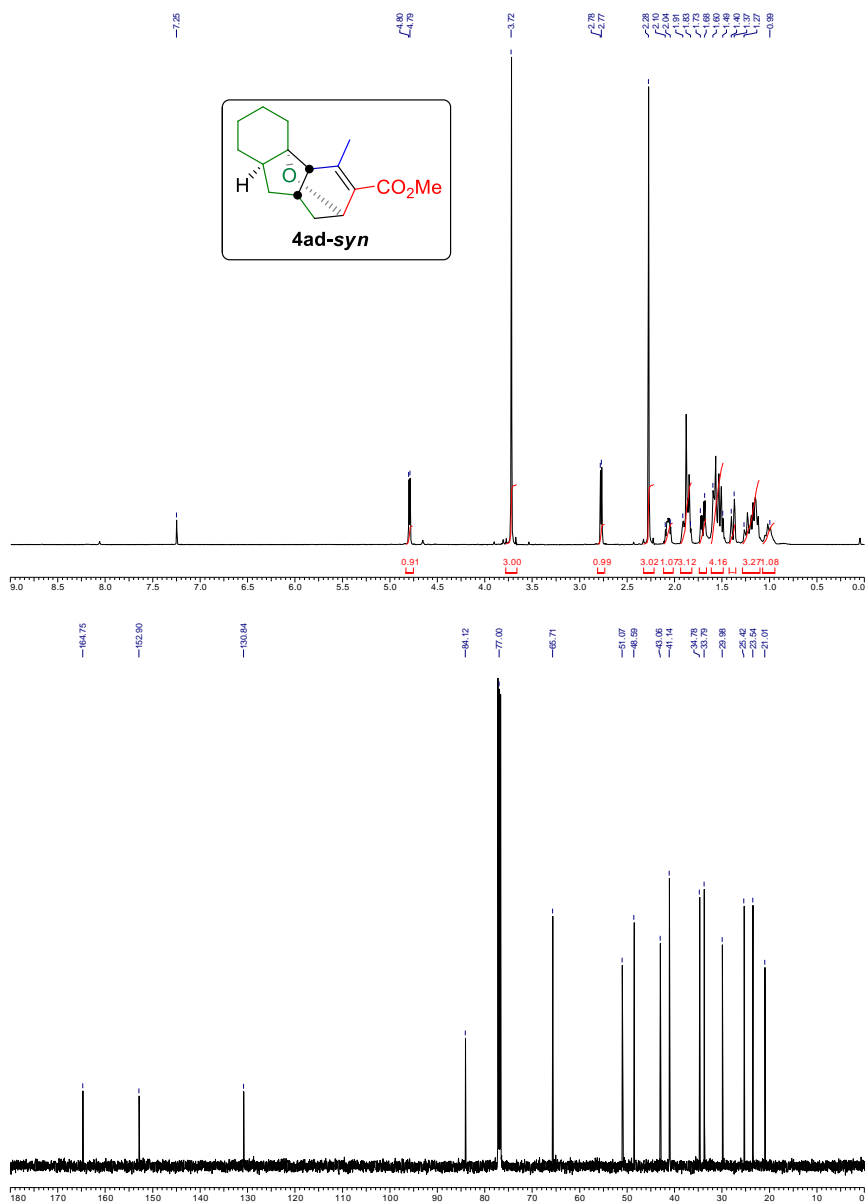
199

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



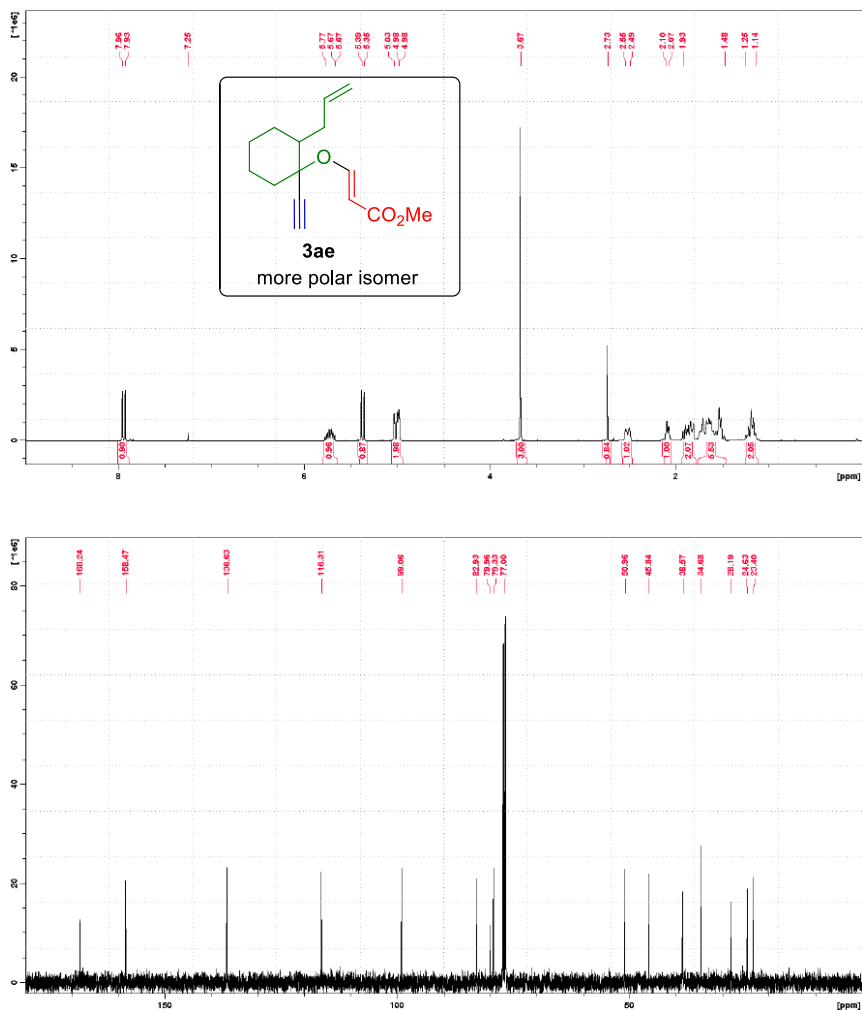
200

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



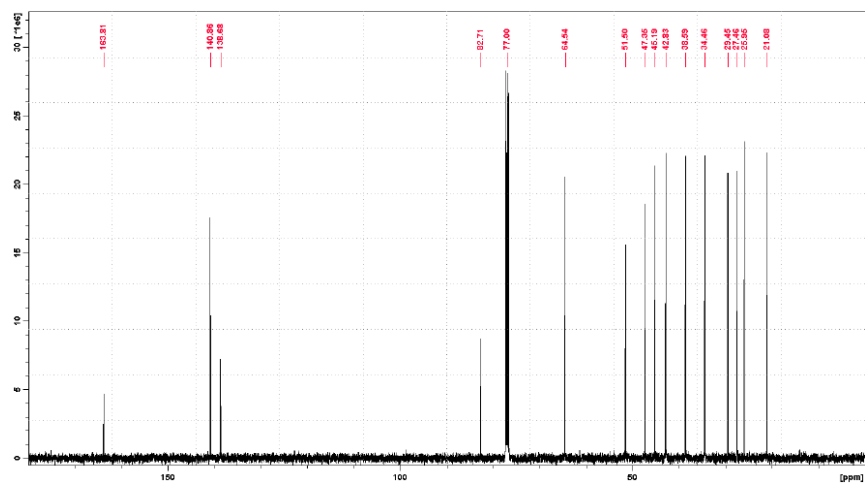
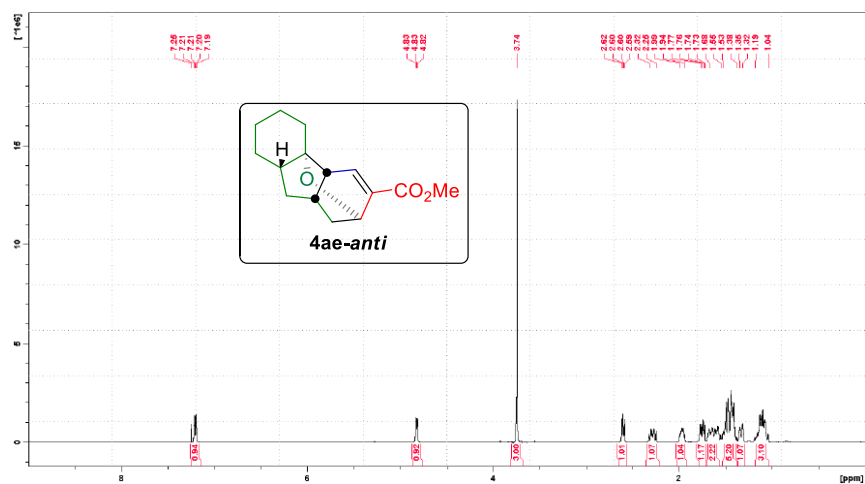
201

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



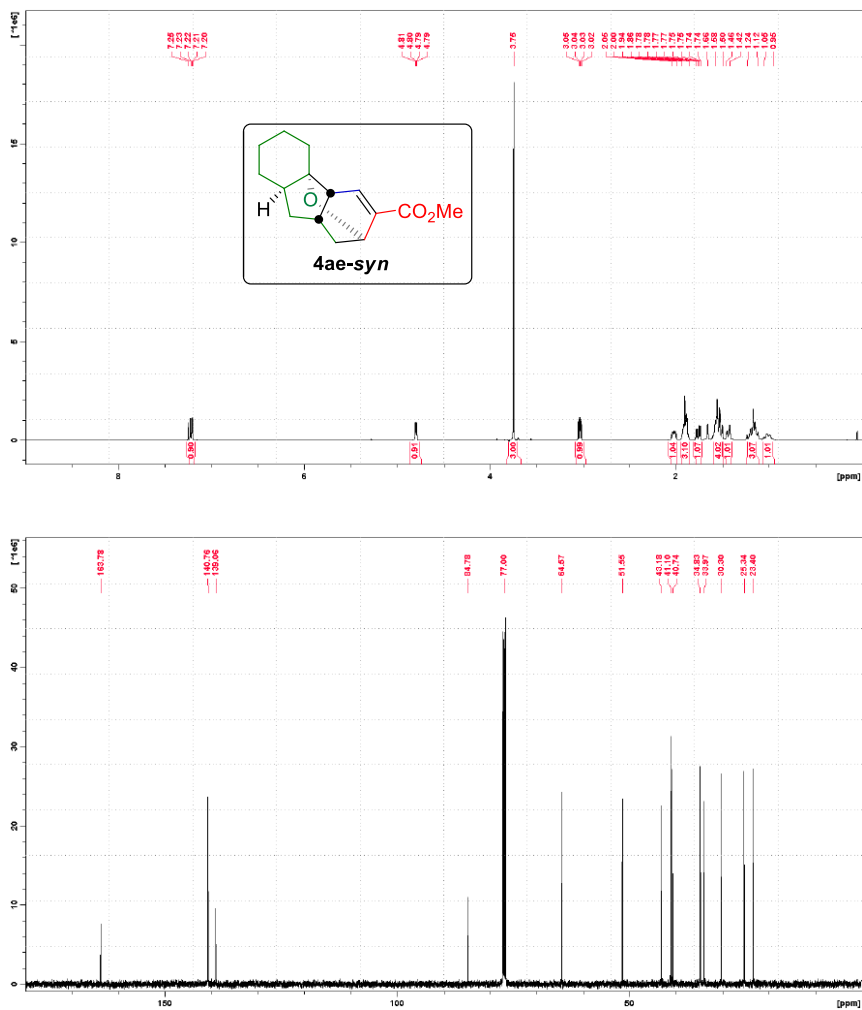
202

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

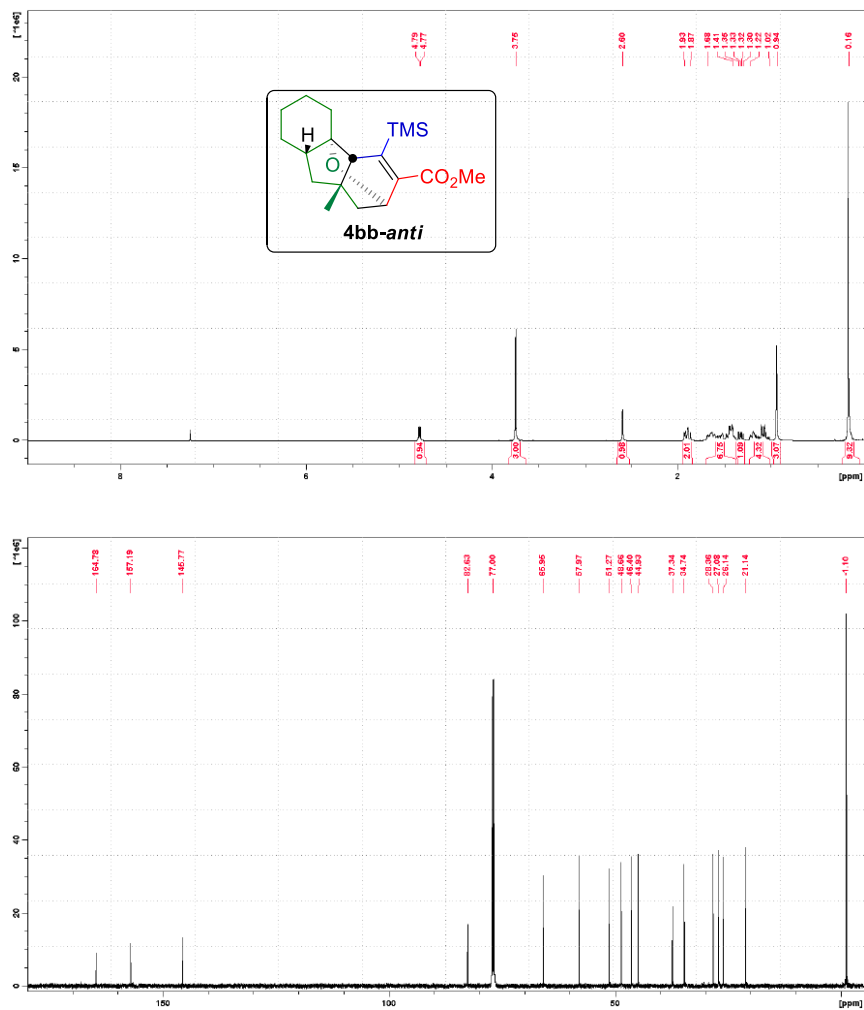


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



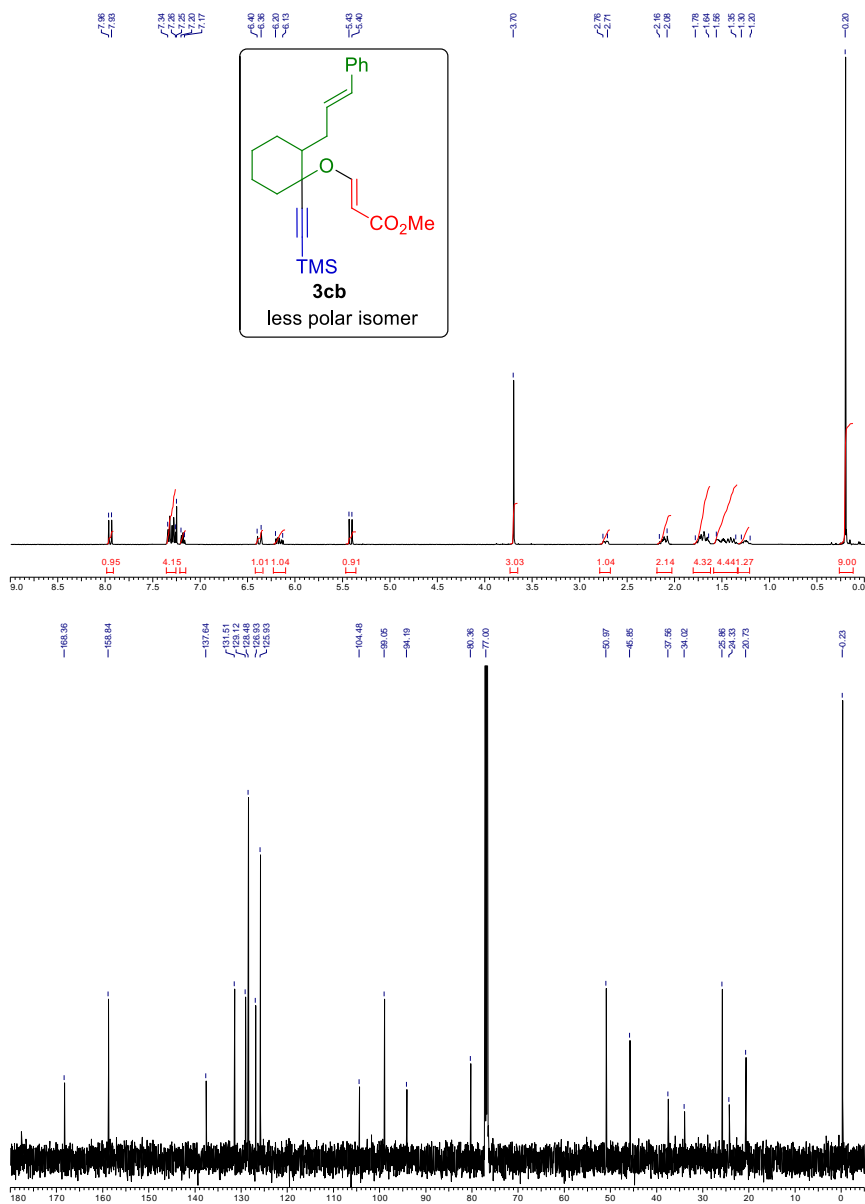
205

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

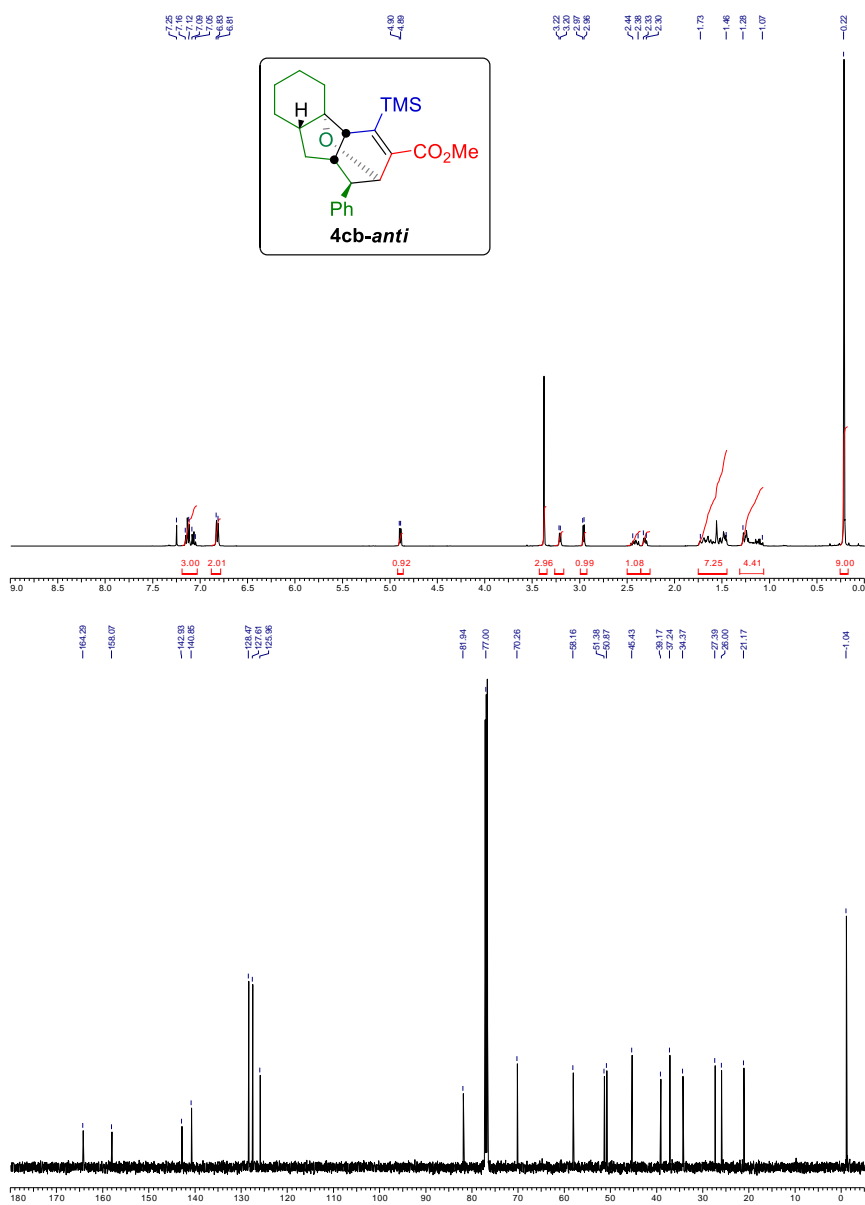


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



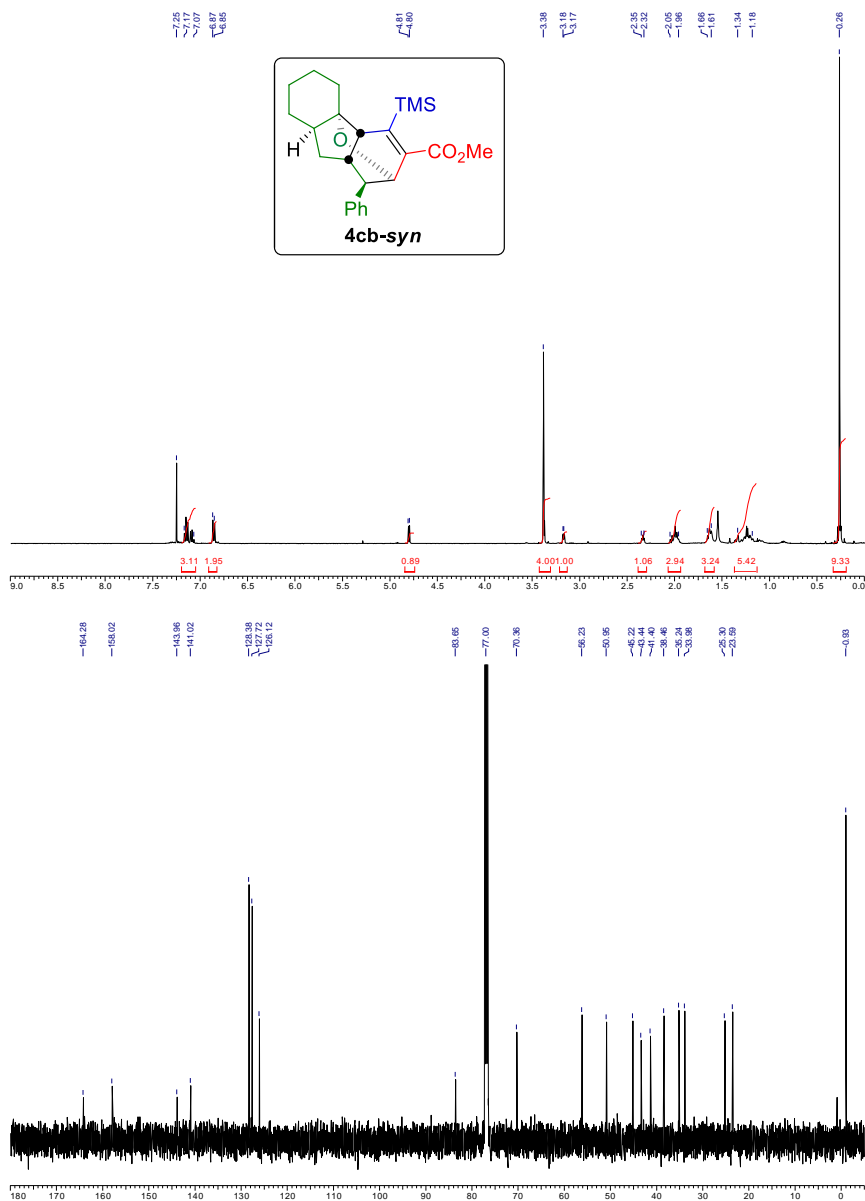
208

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



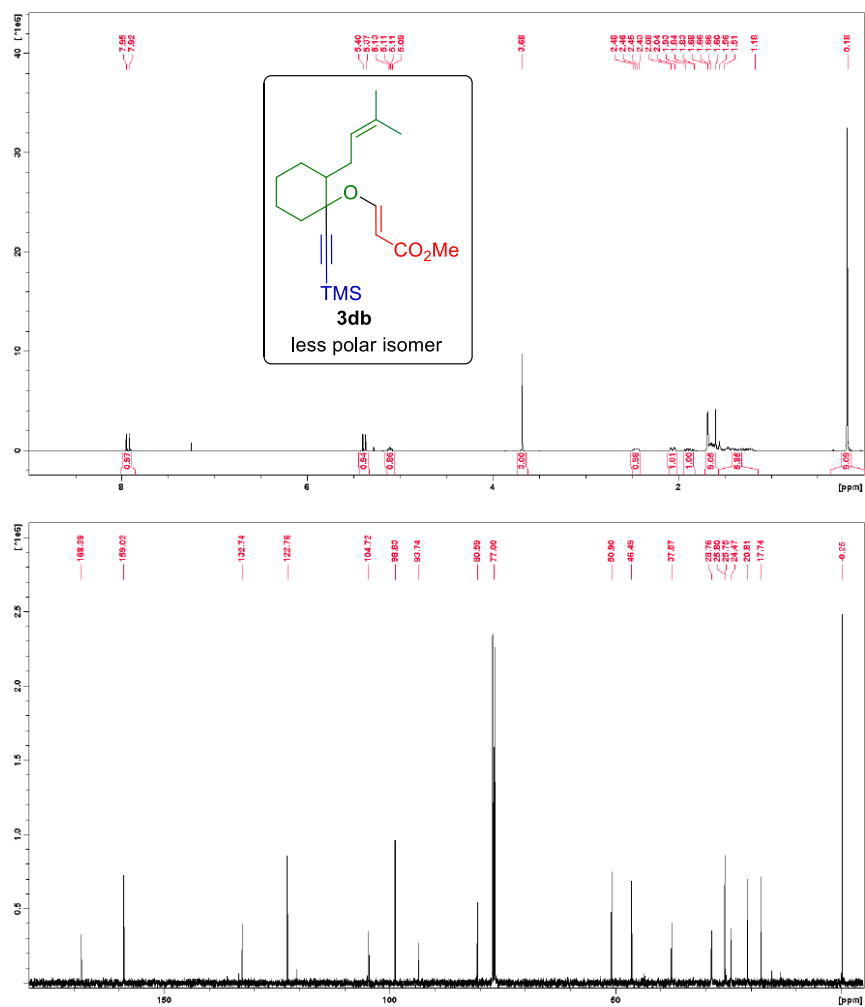
209

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



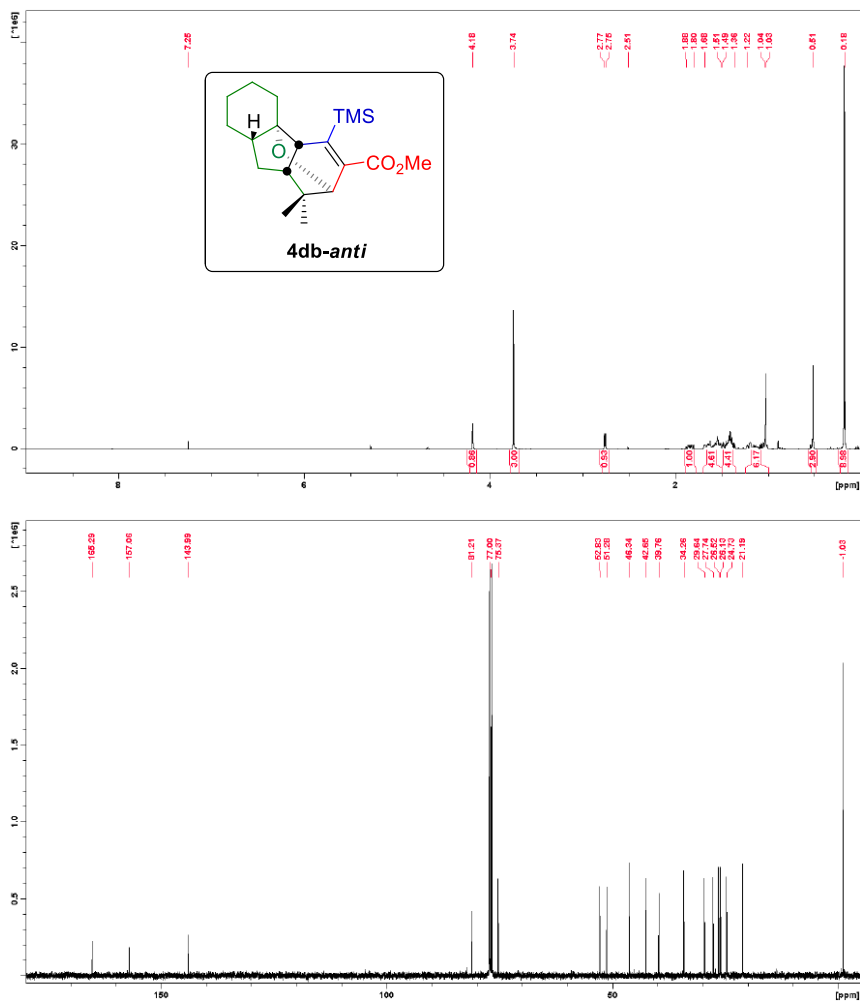
210

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



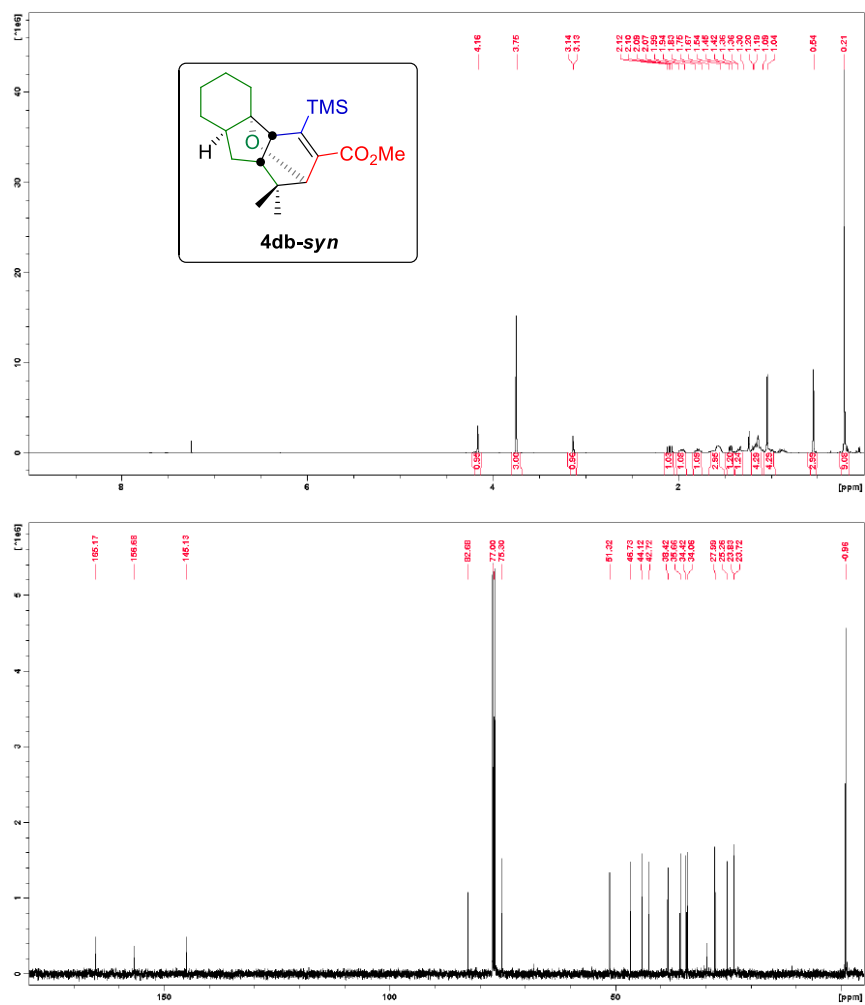
211

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



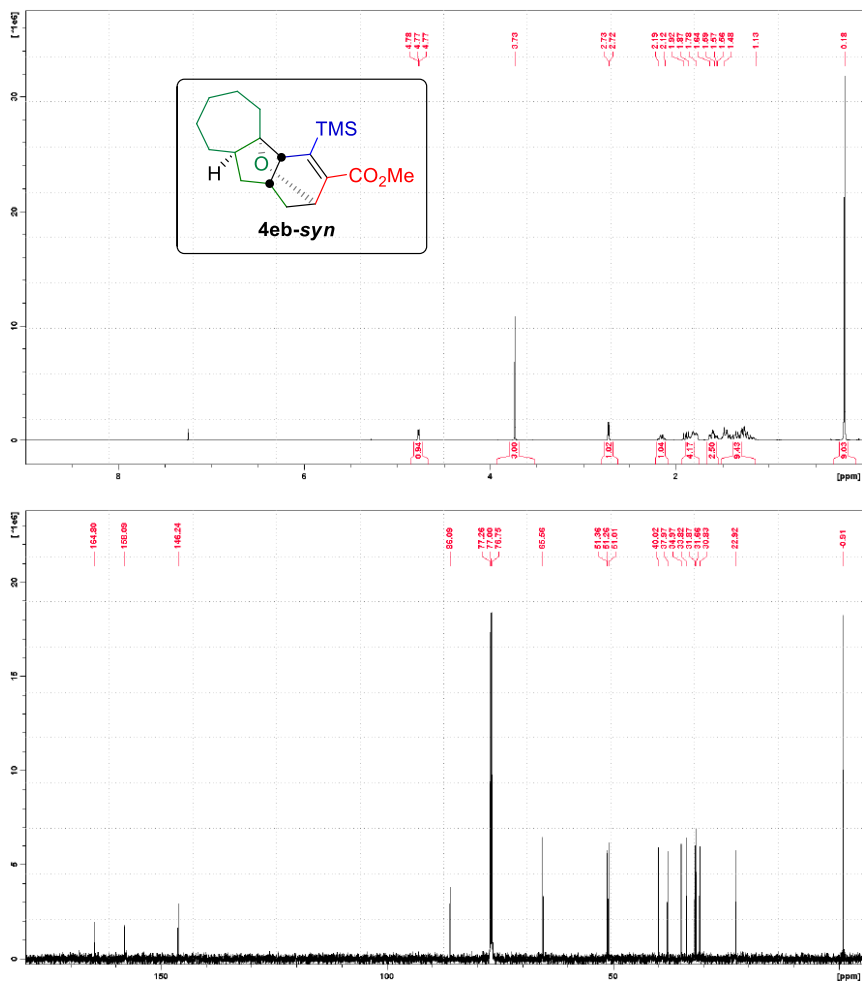
212

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

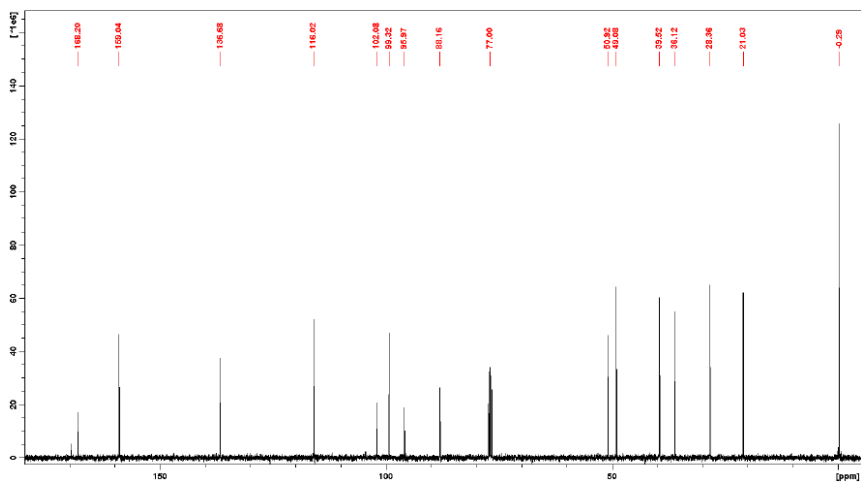
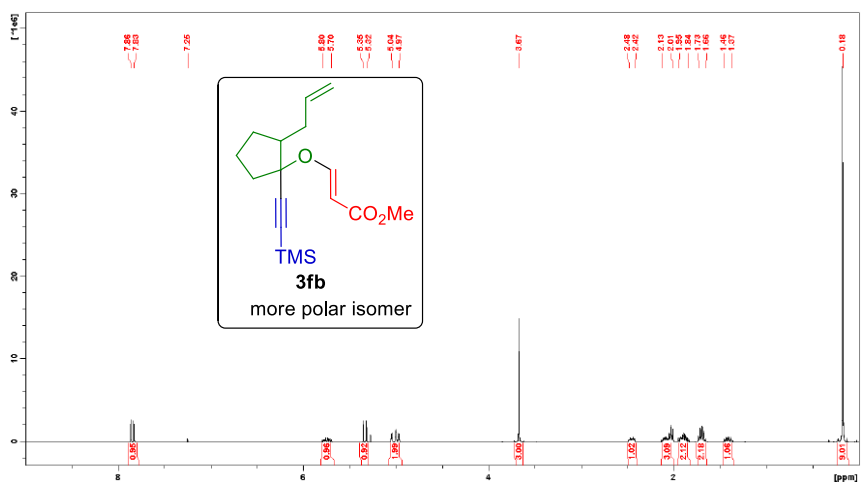


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



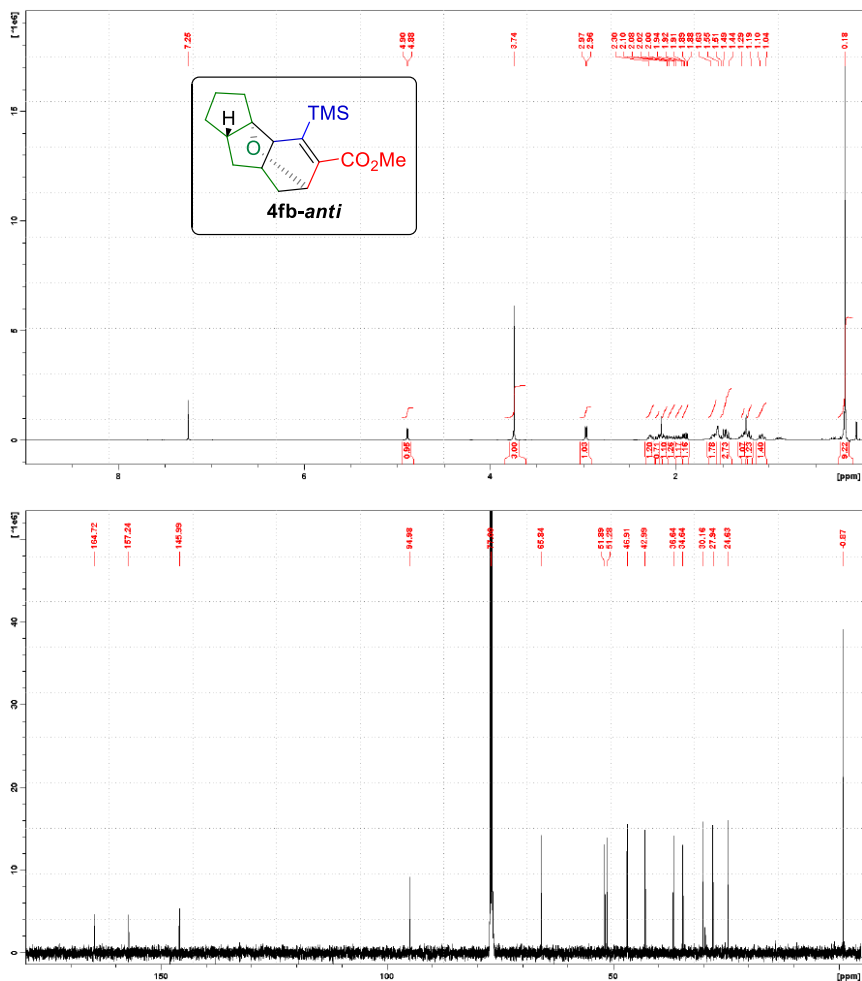
216

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

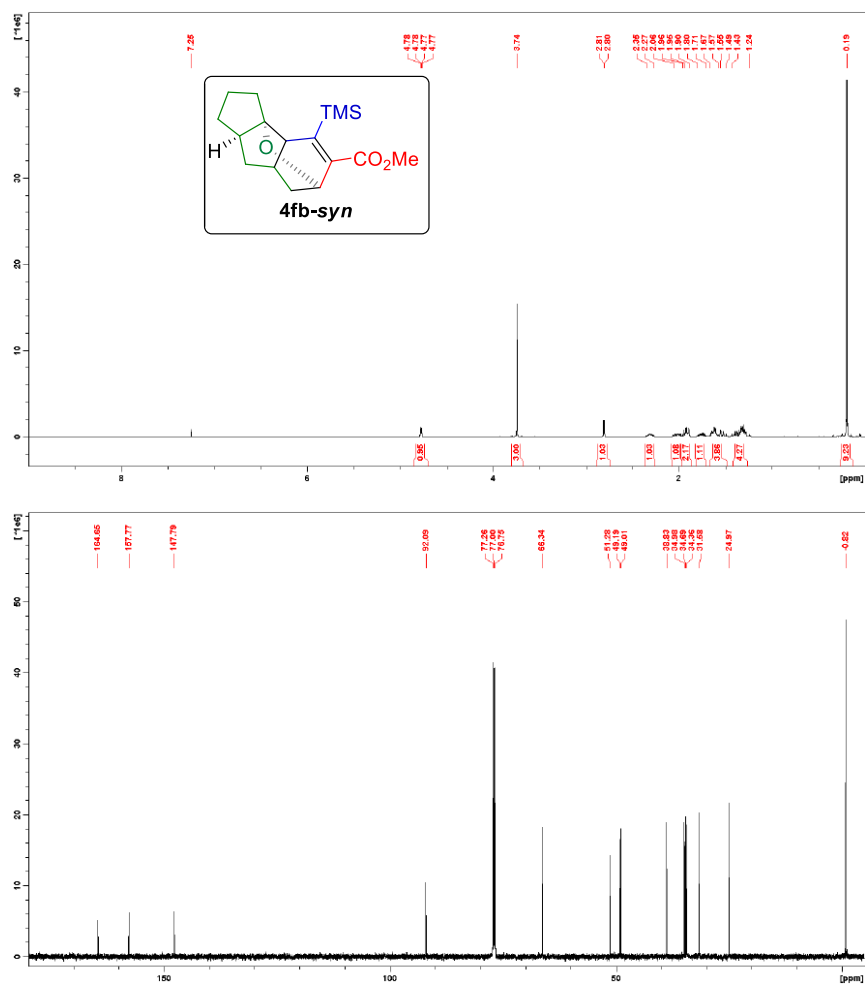


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



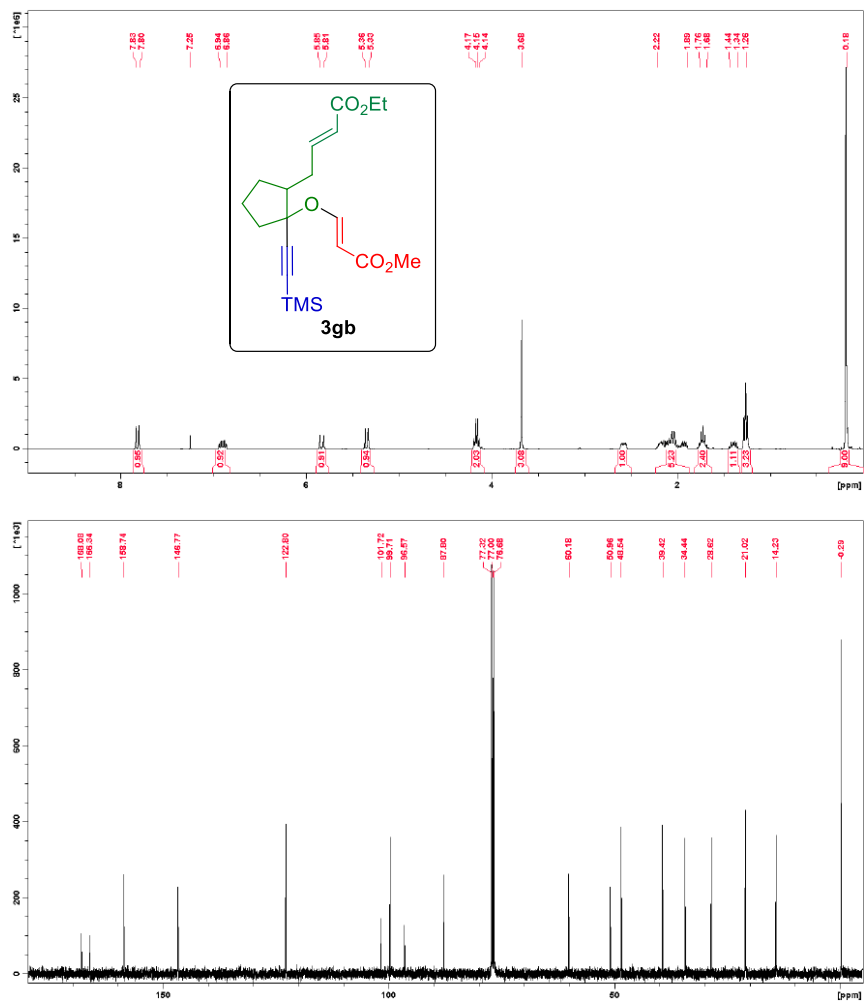
218

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



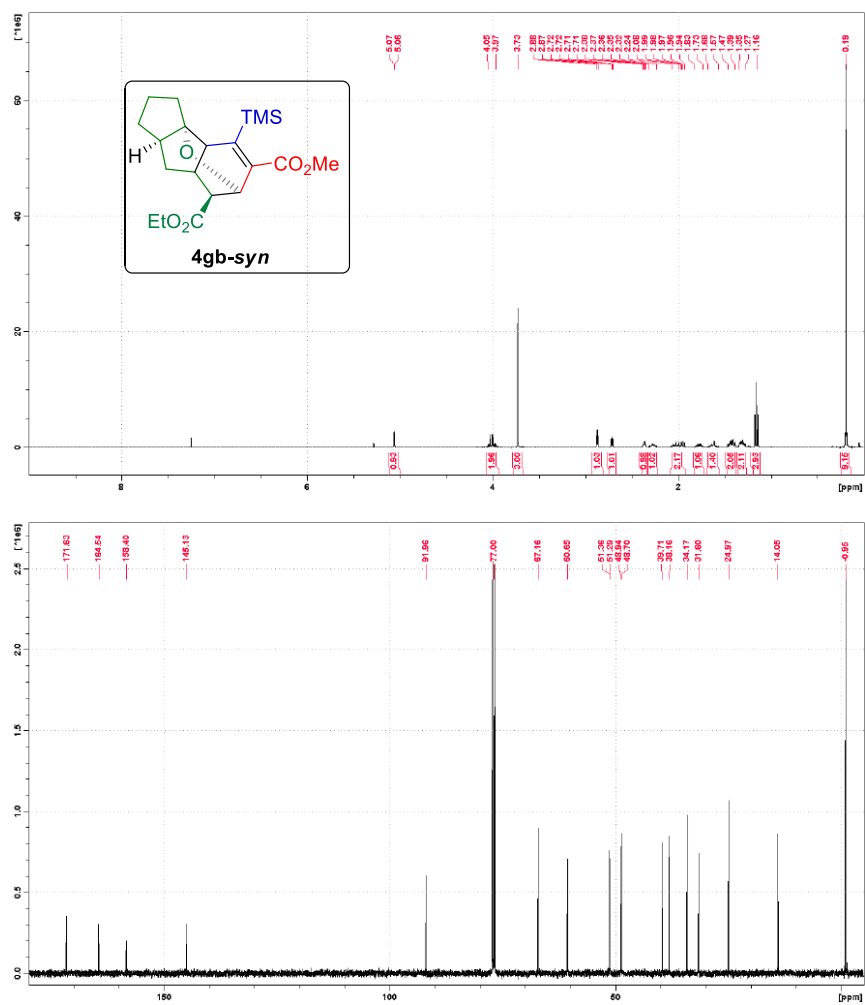
219

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



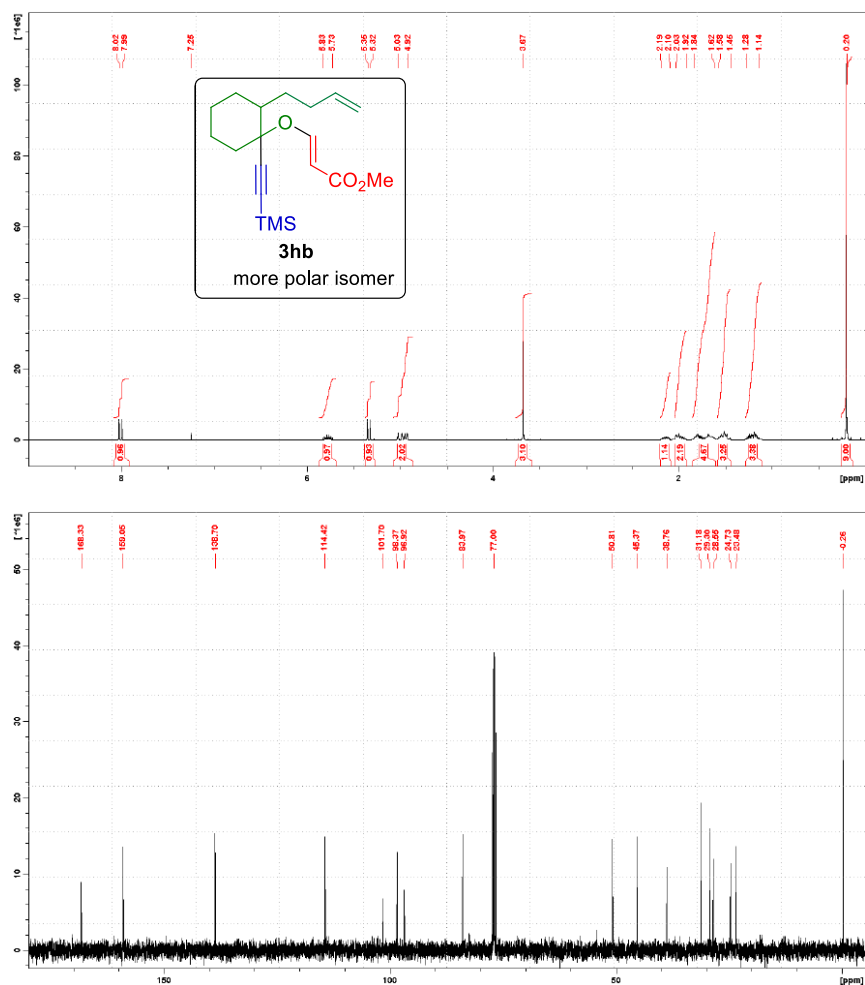
220

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



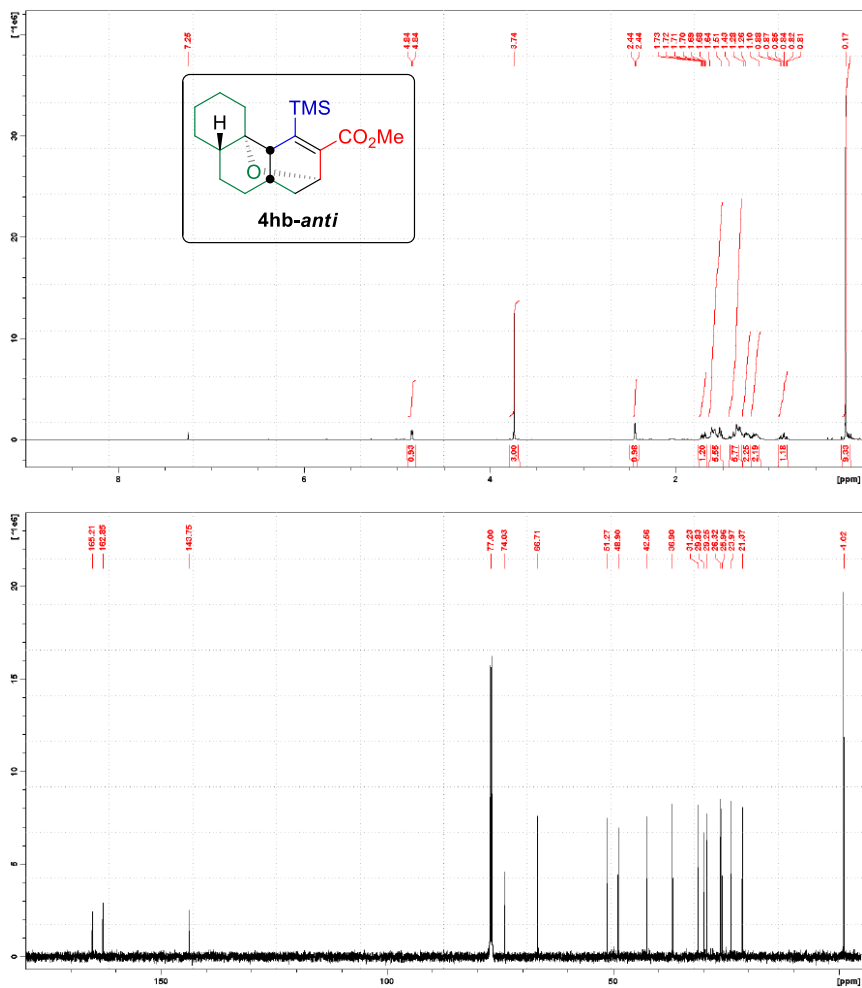
222

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

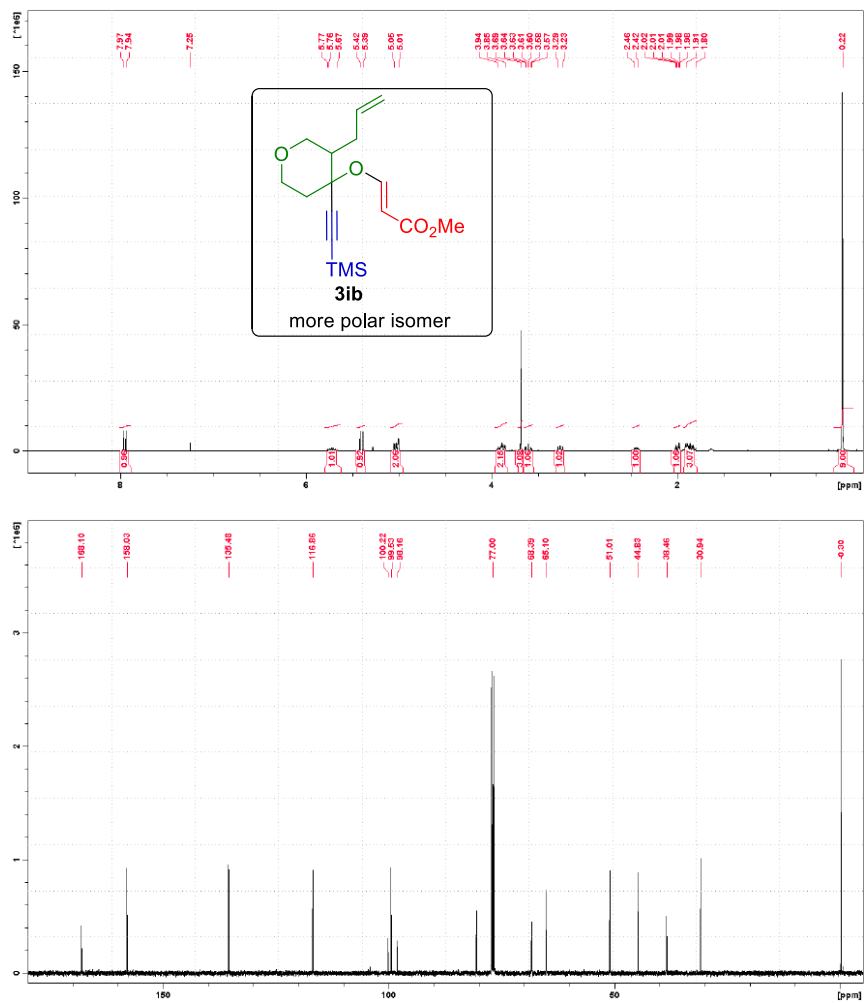


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

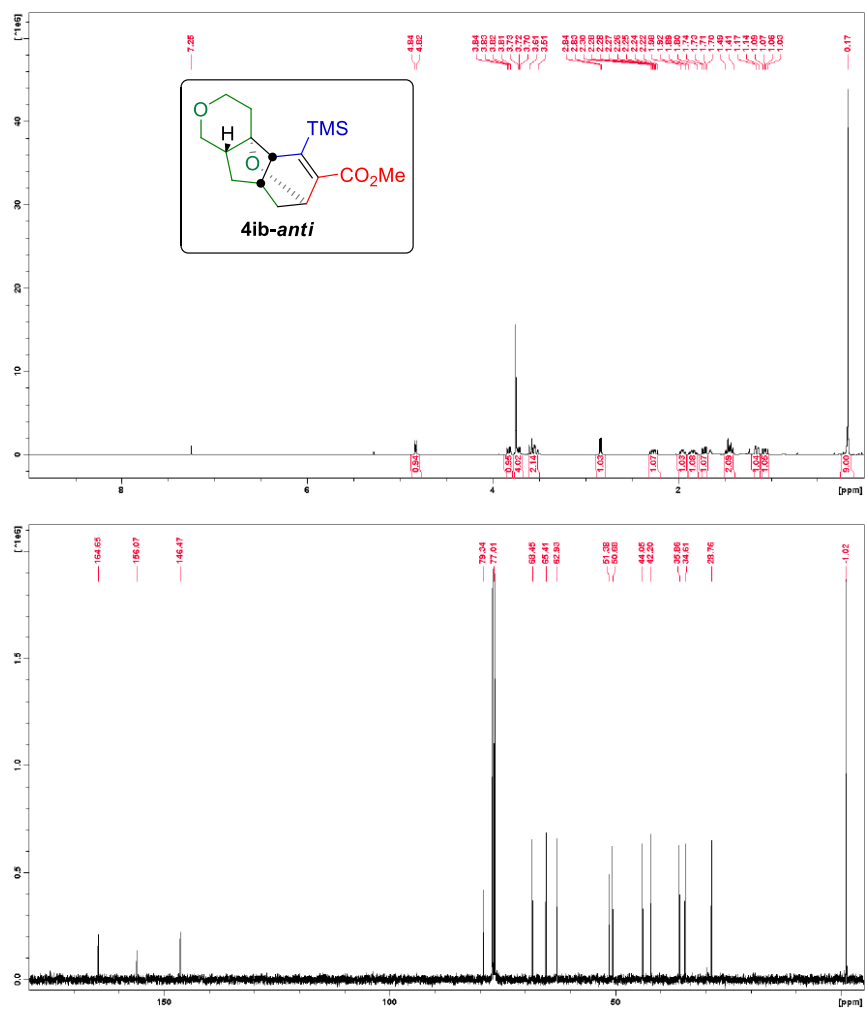


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



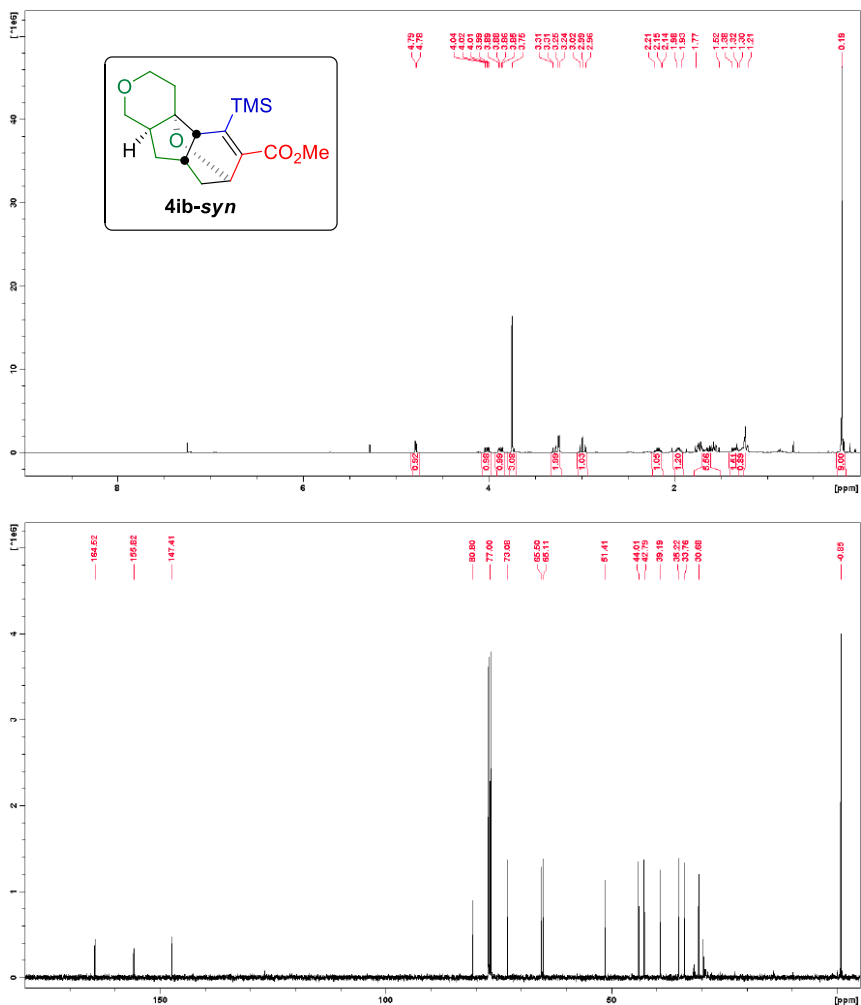
226

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

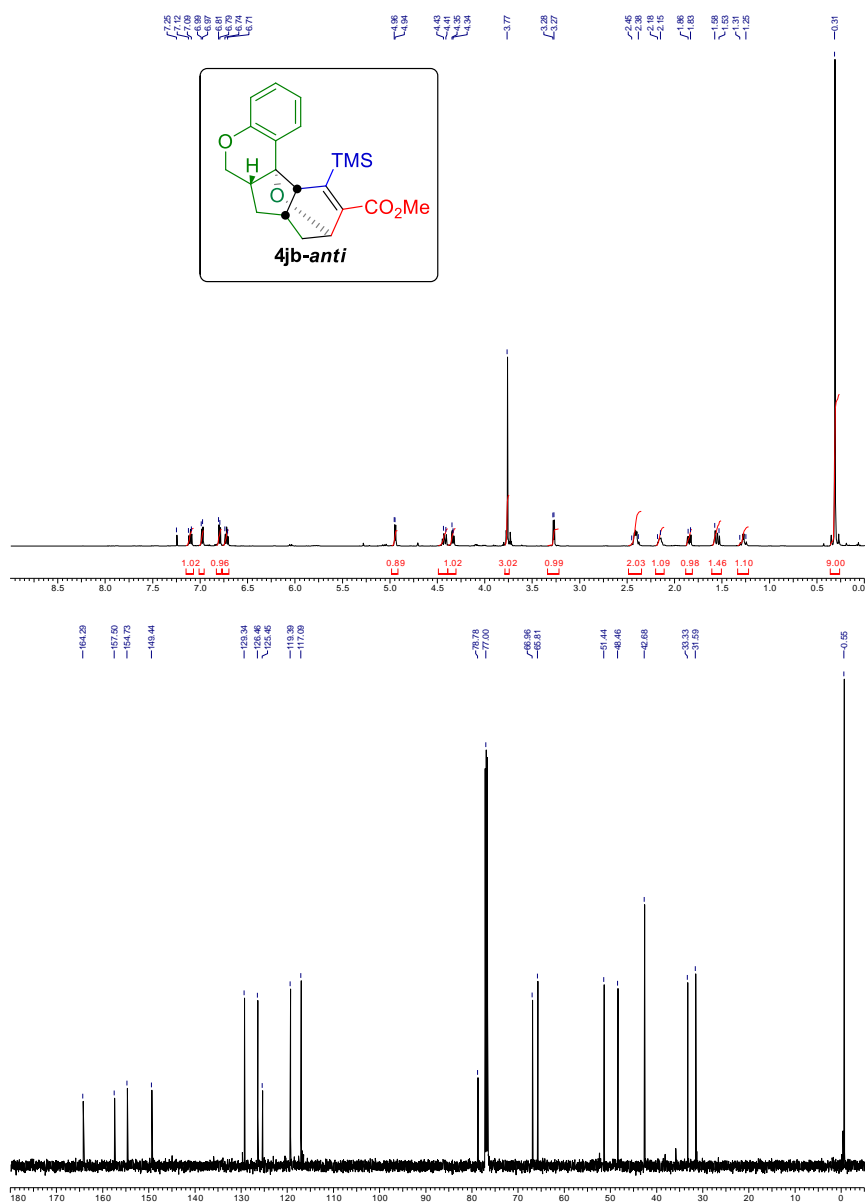


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



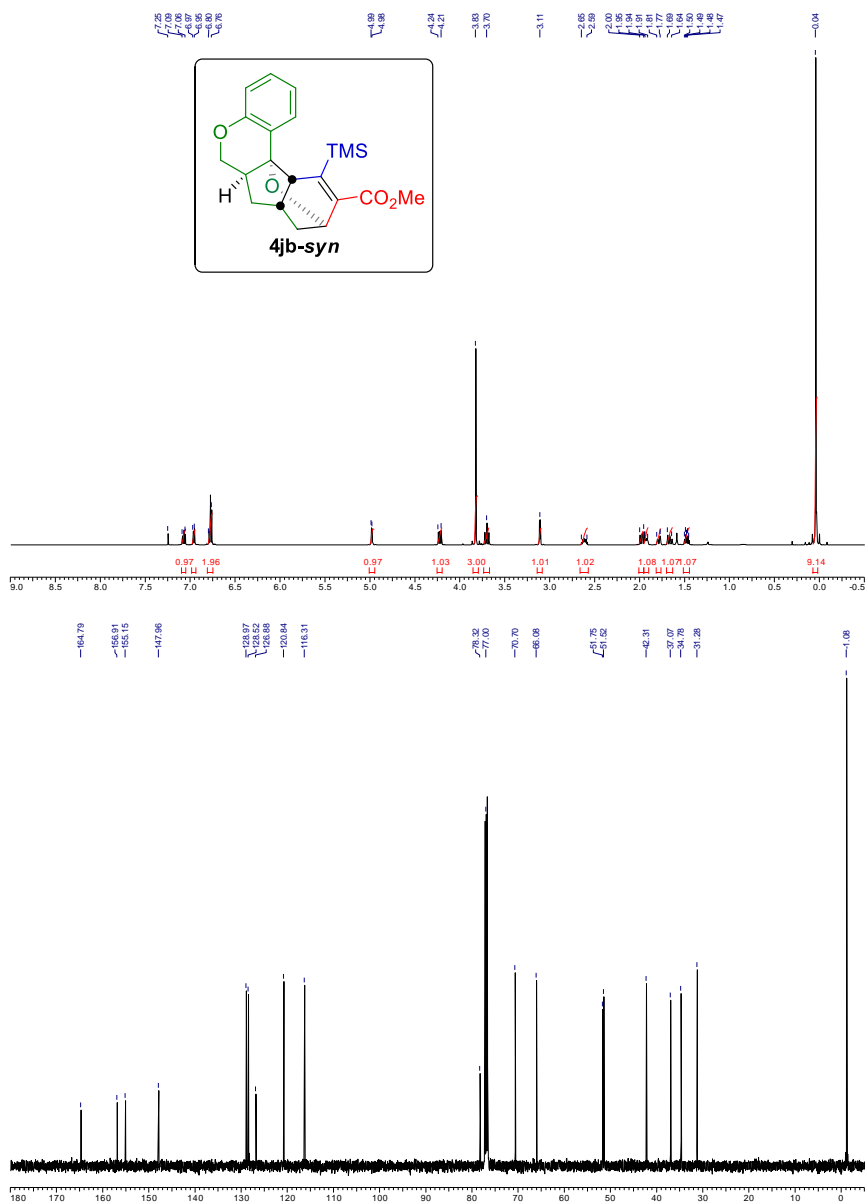
228

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

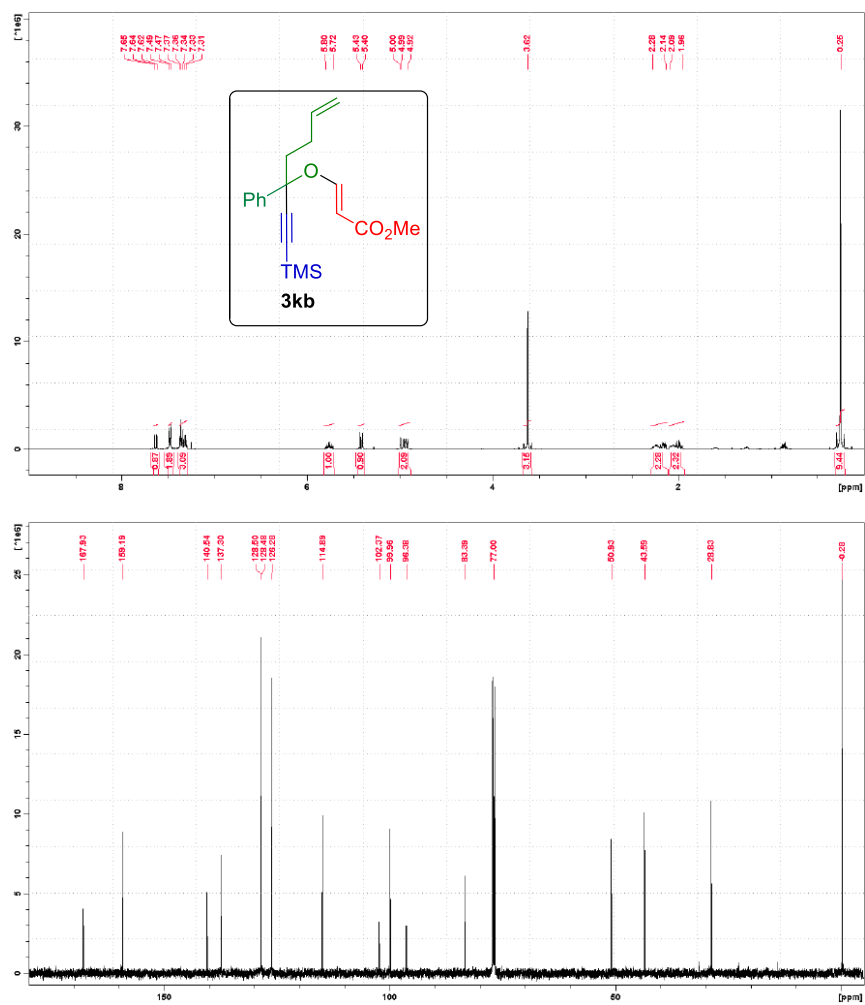


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



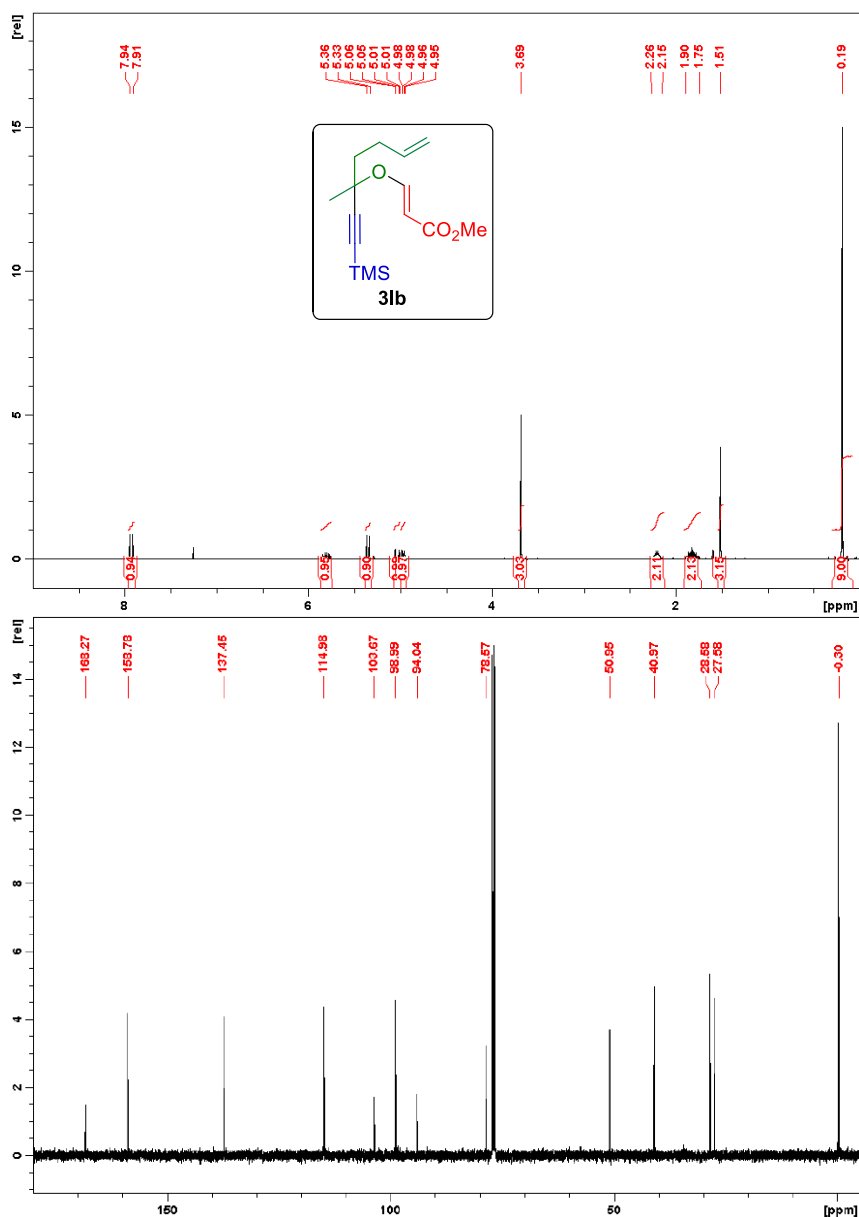
230

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



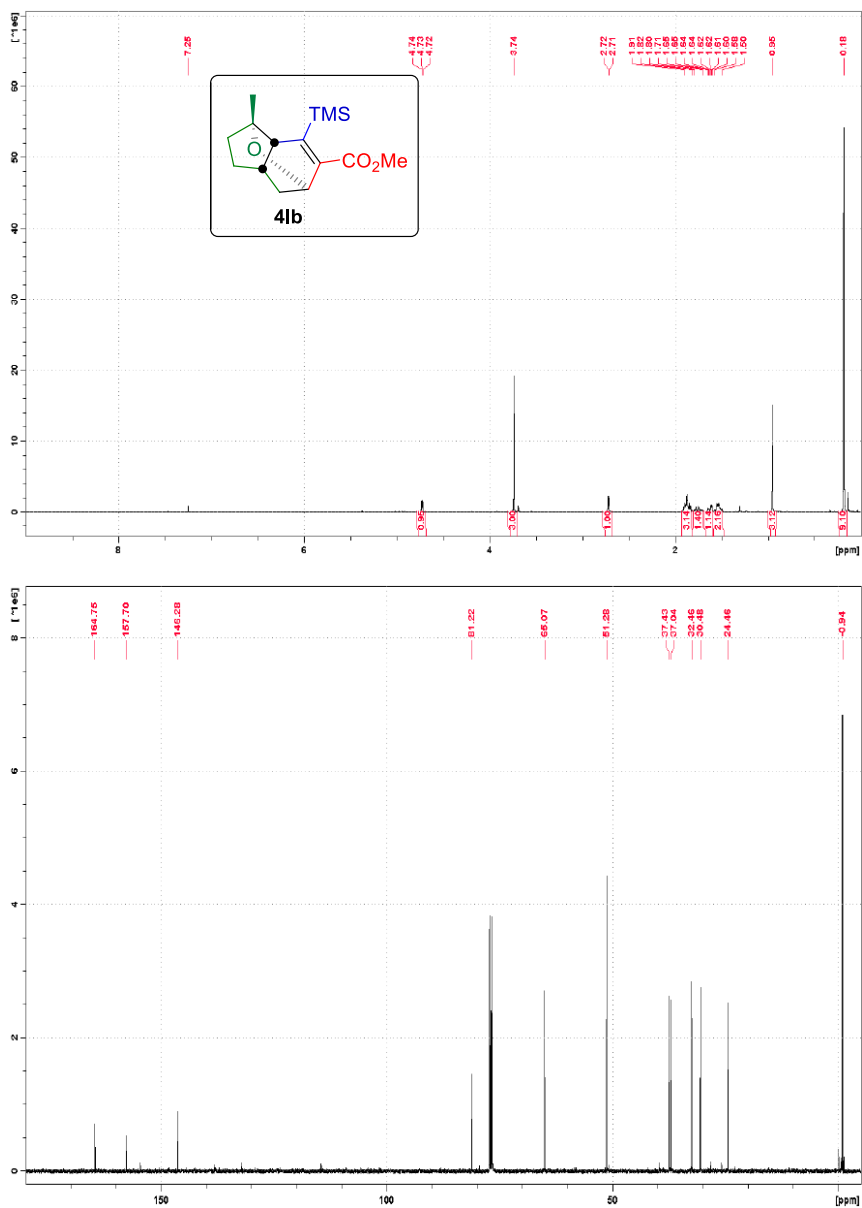
232

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



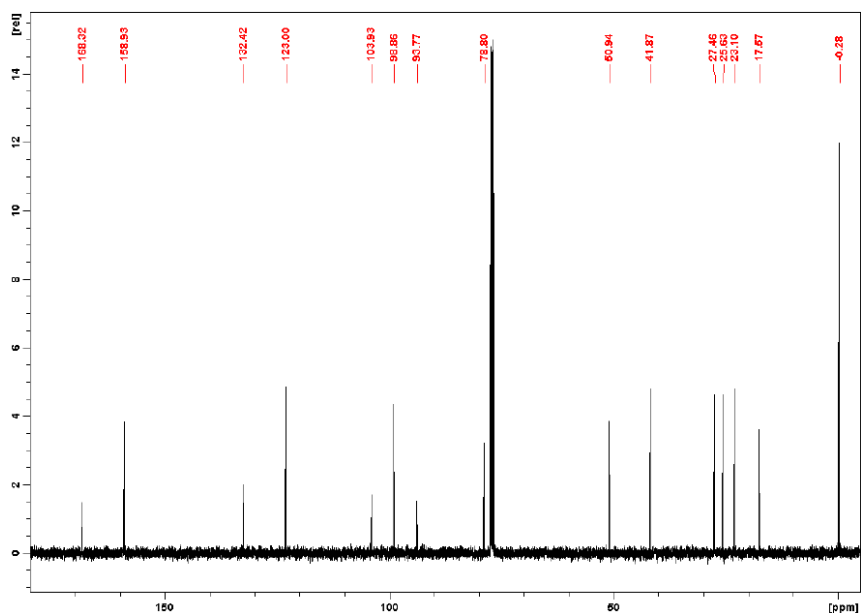
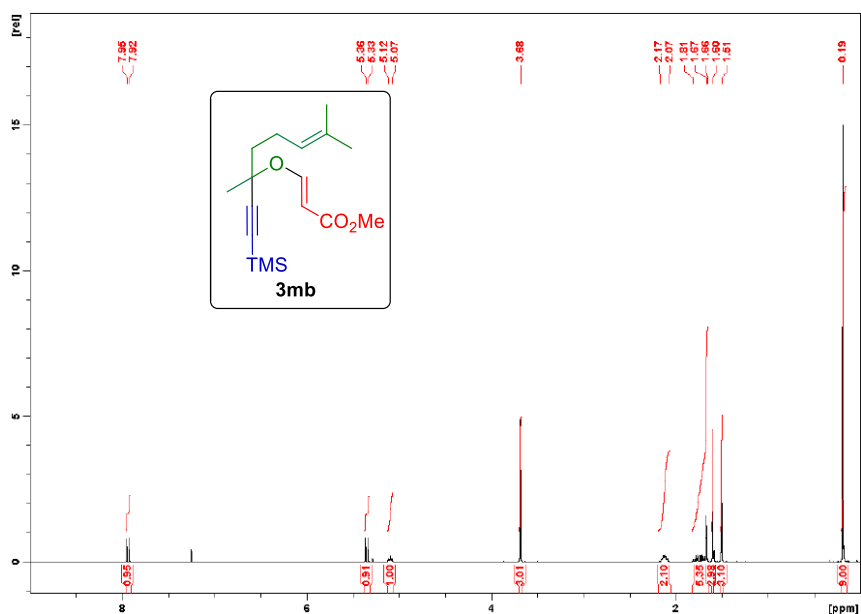
233

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



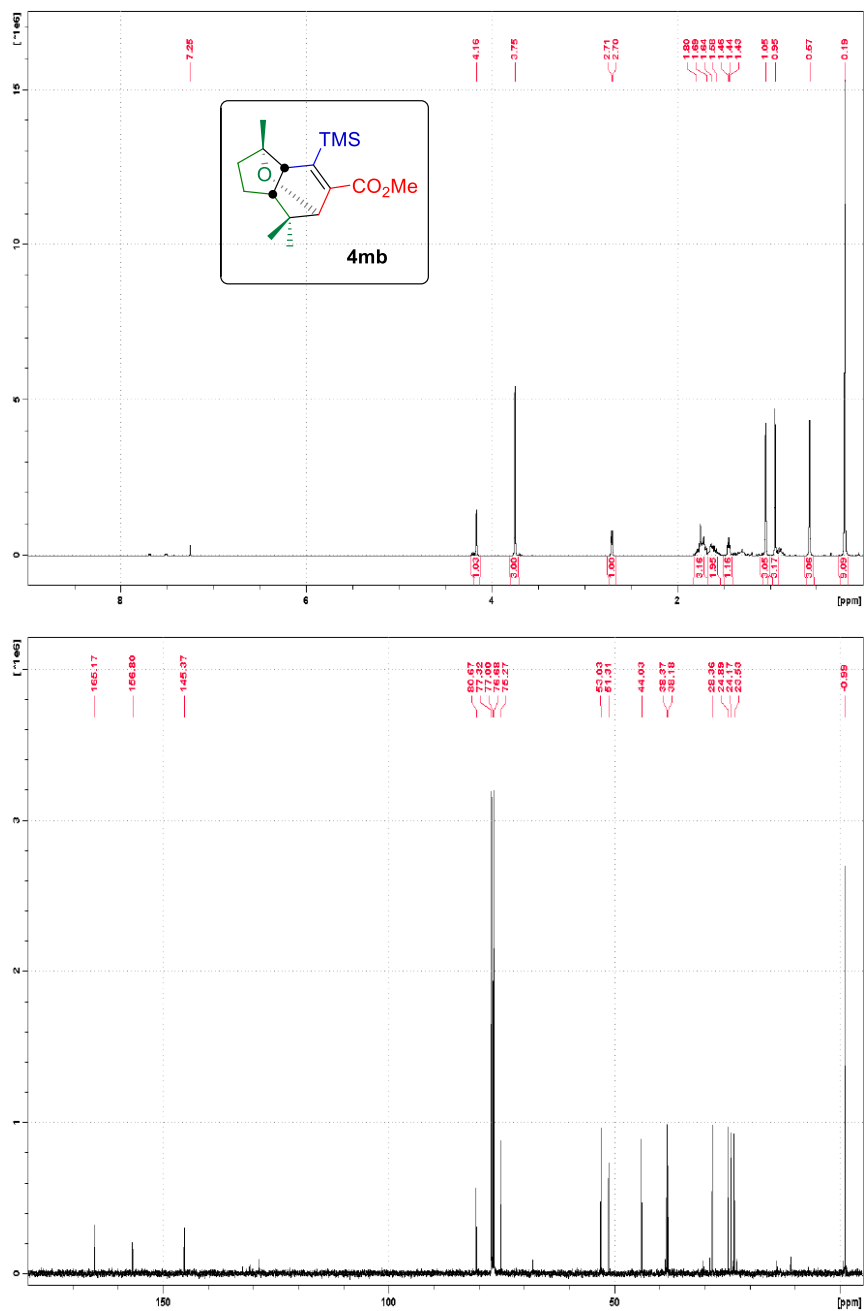
234

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



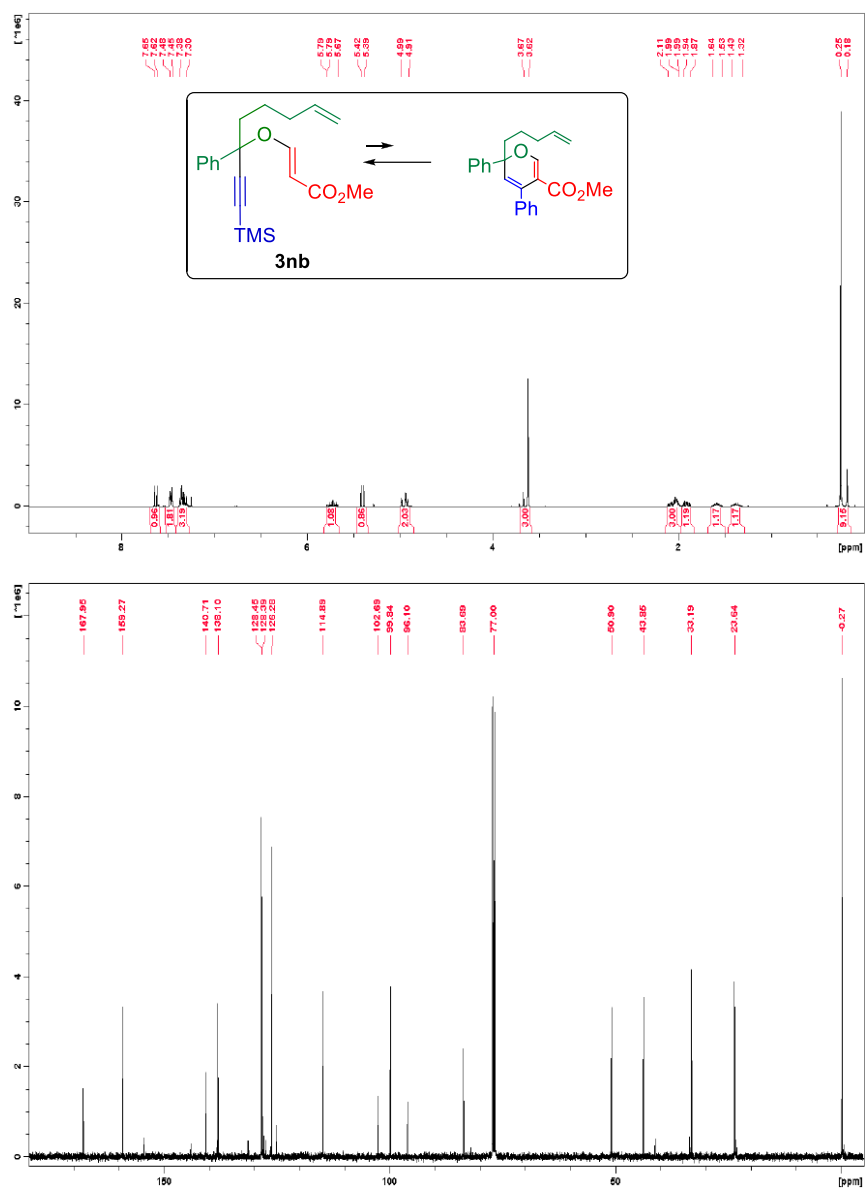
235

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



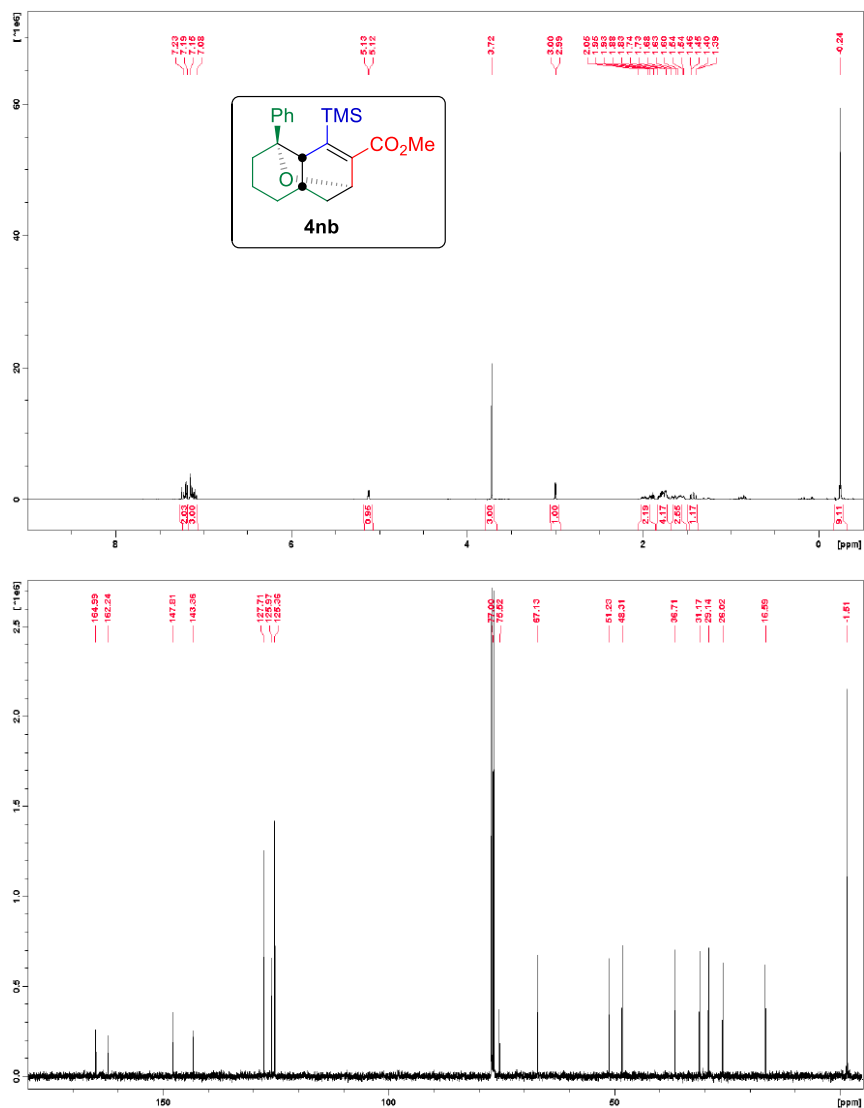
236

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



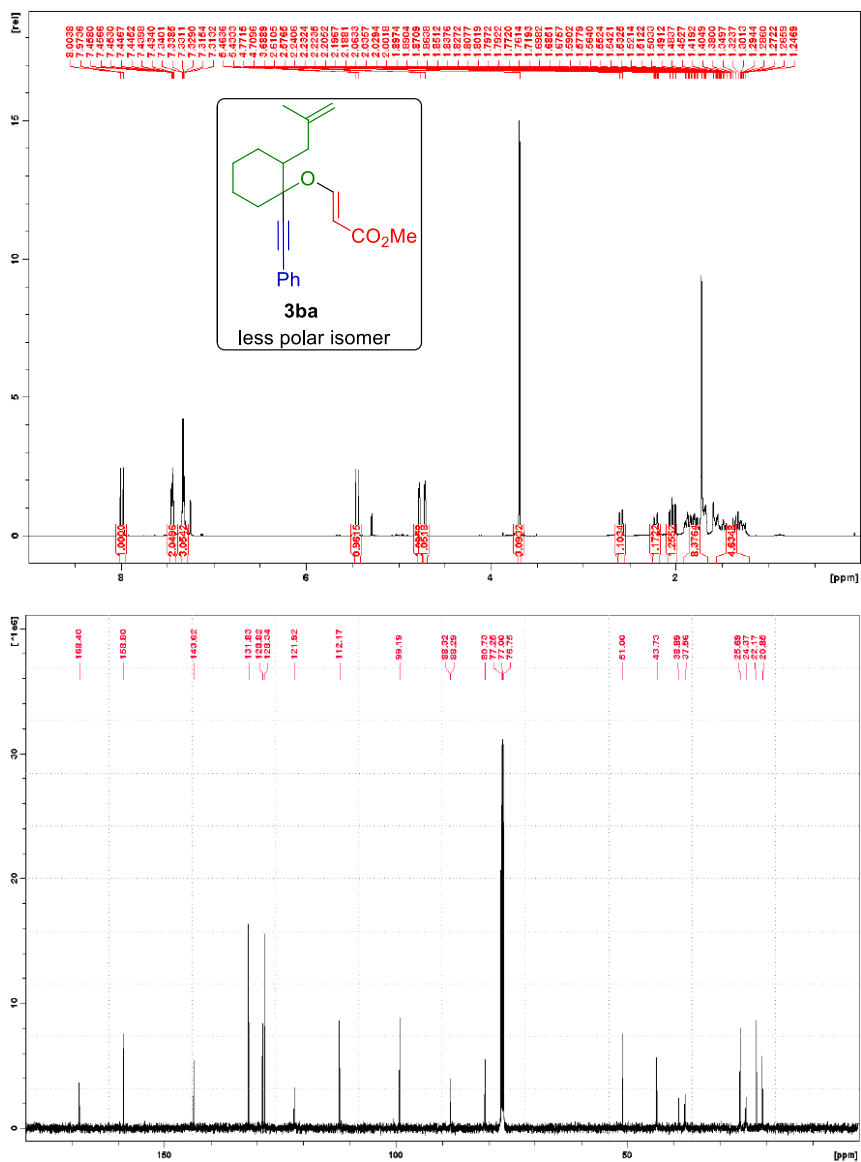
237

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



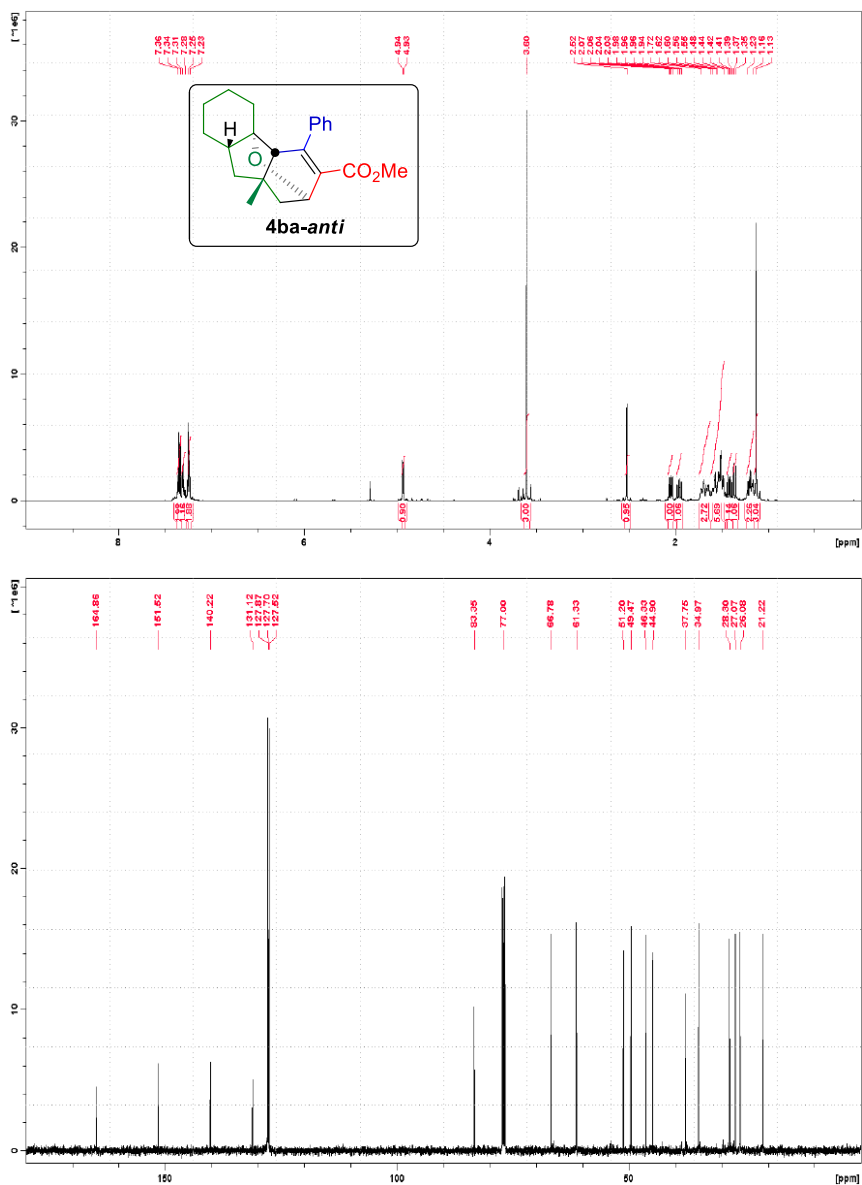
238

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

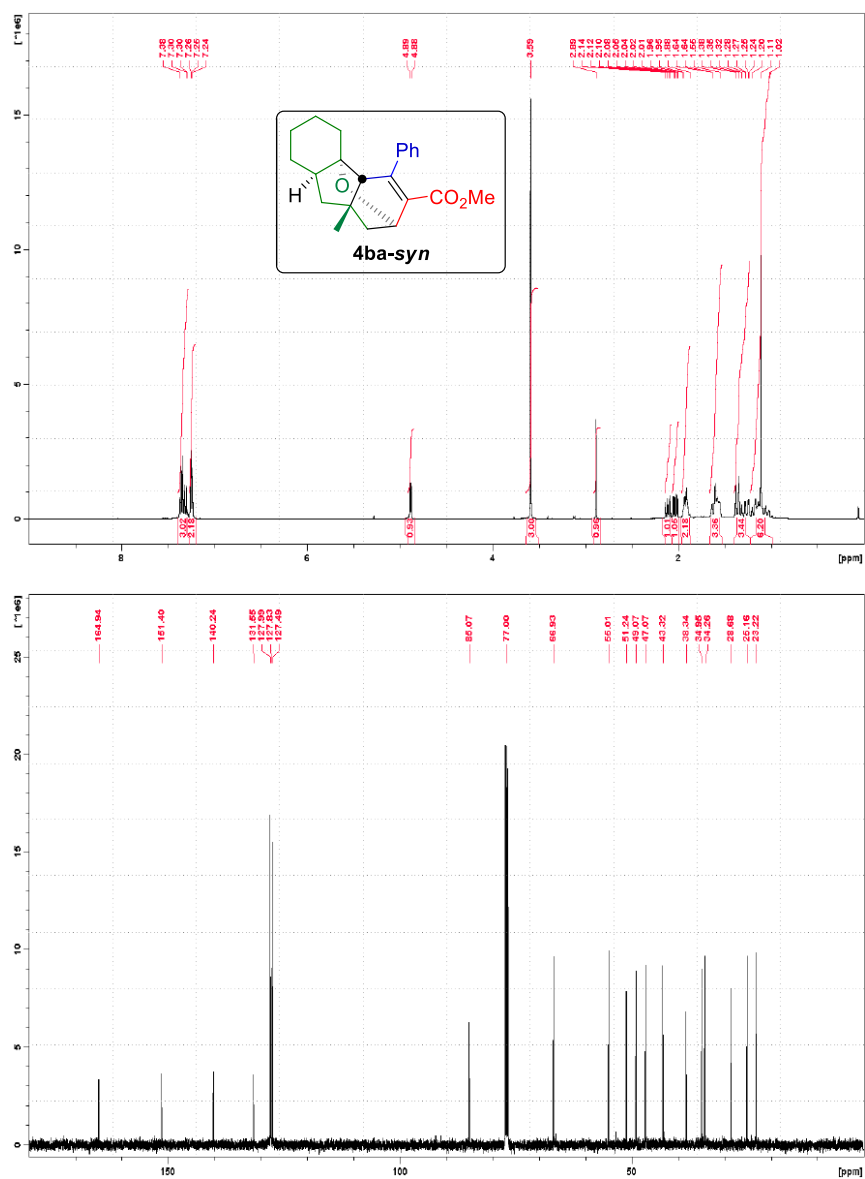


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



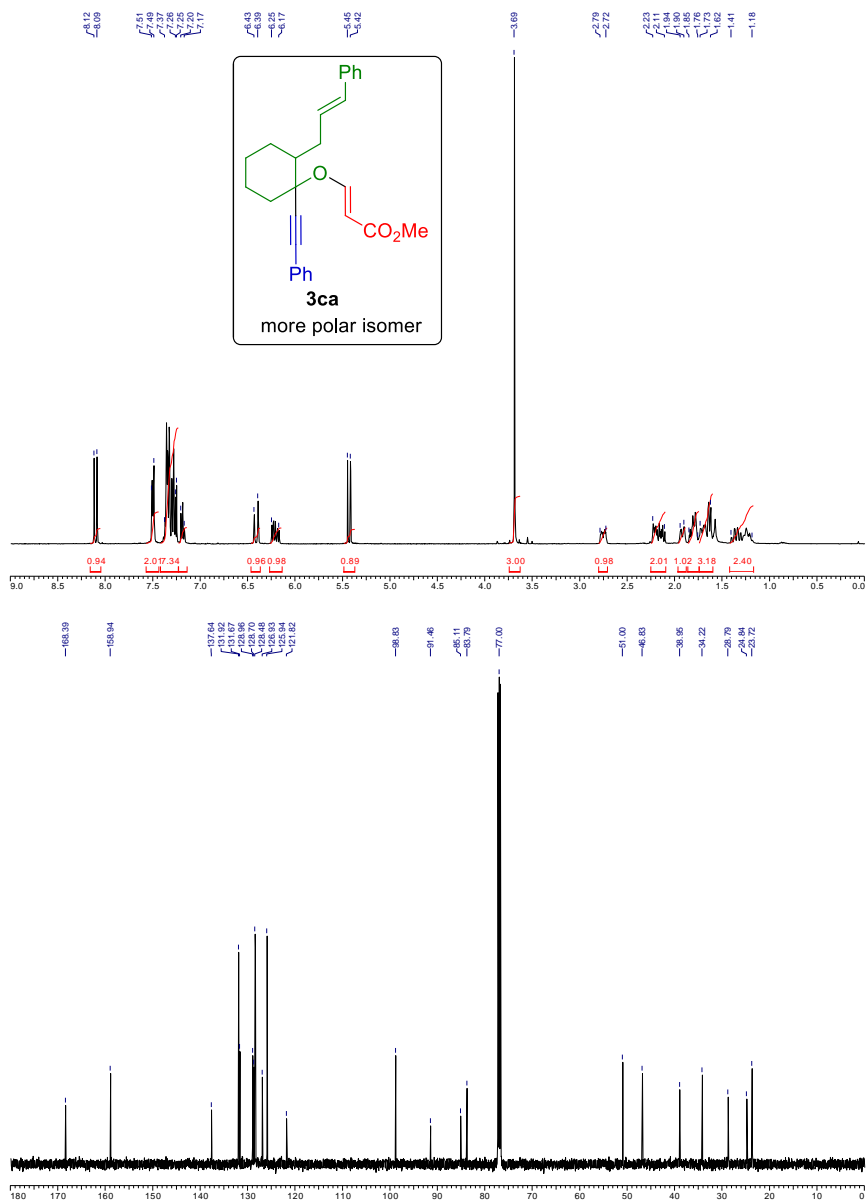
240

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



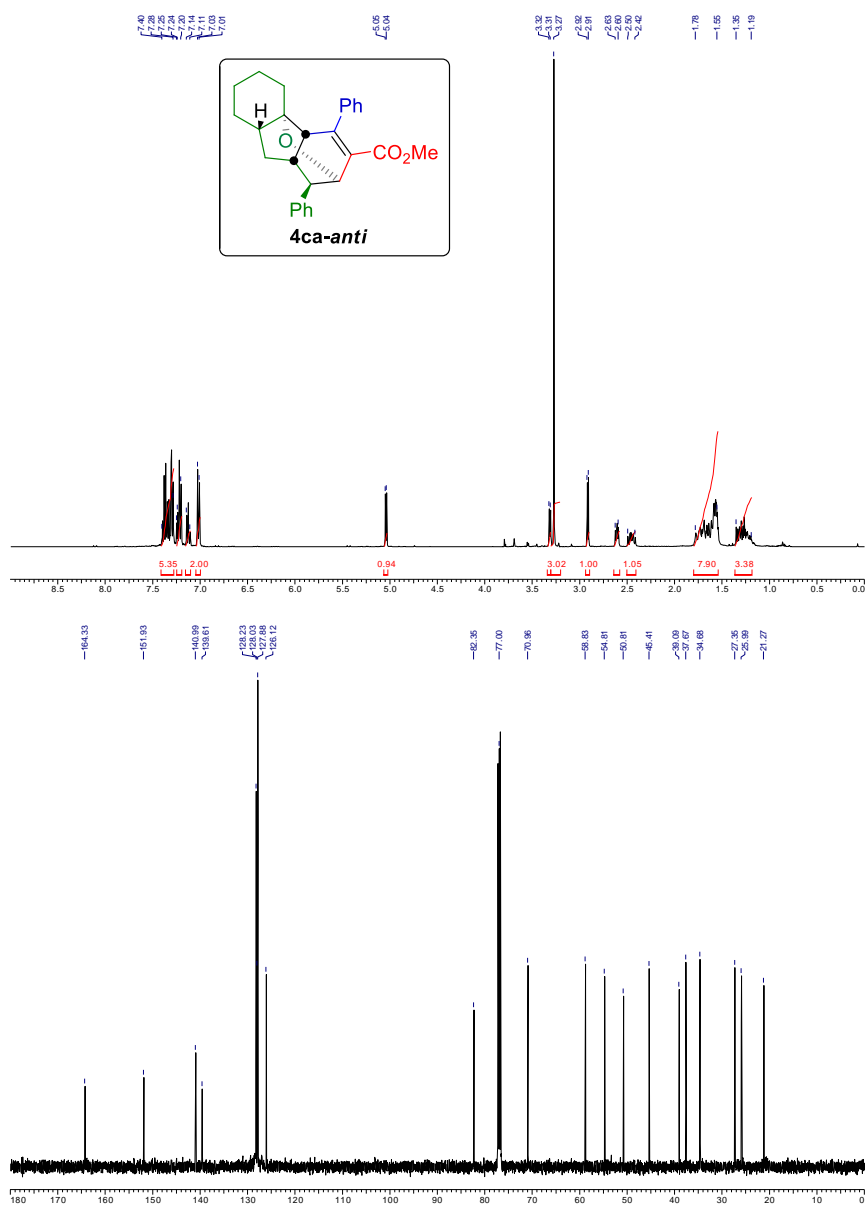
241

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



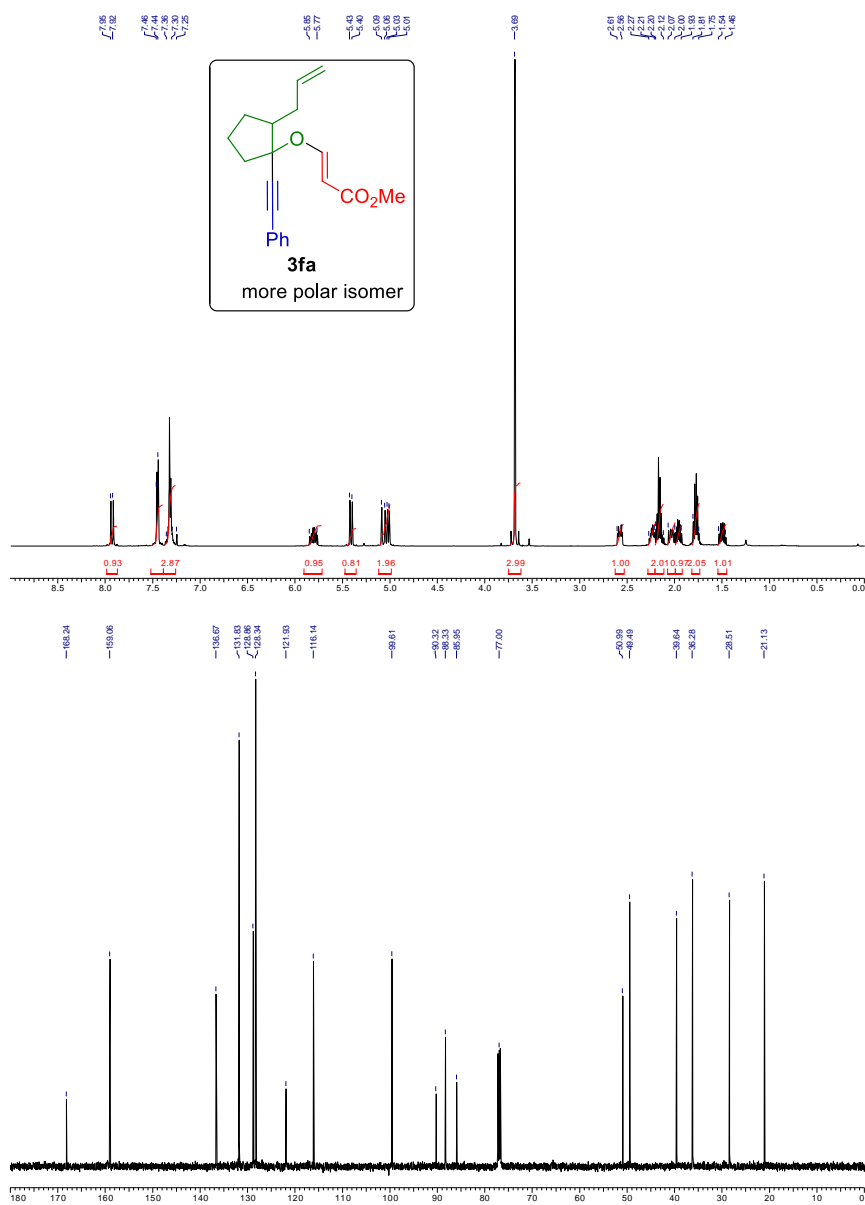
242

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



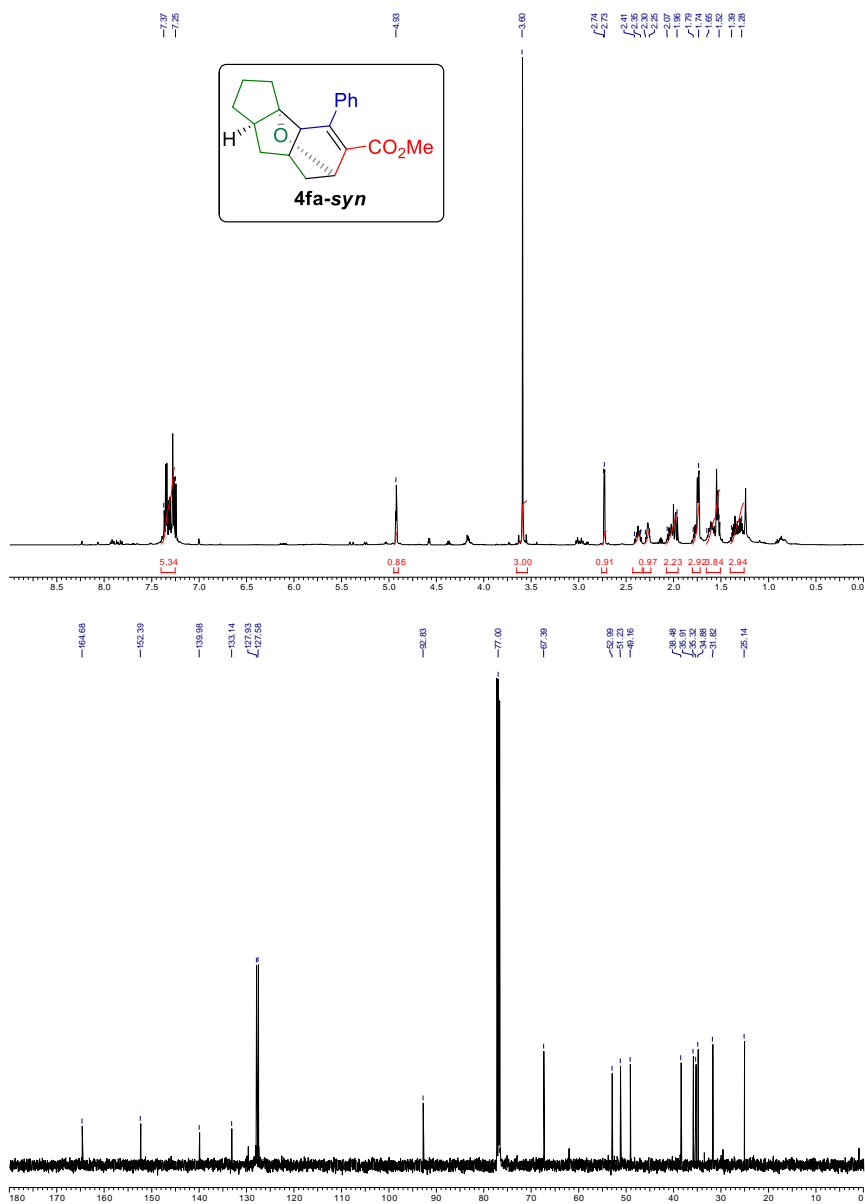
244

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



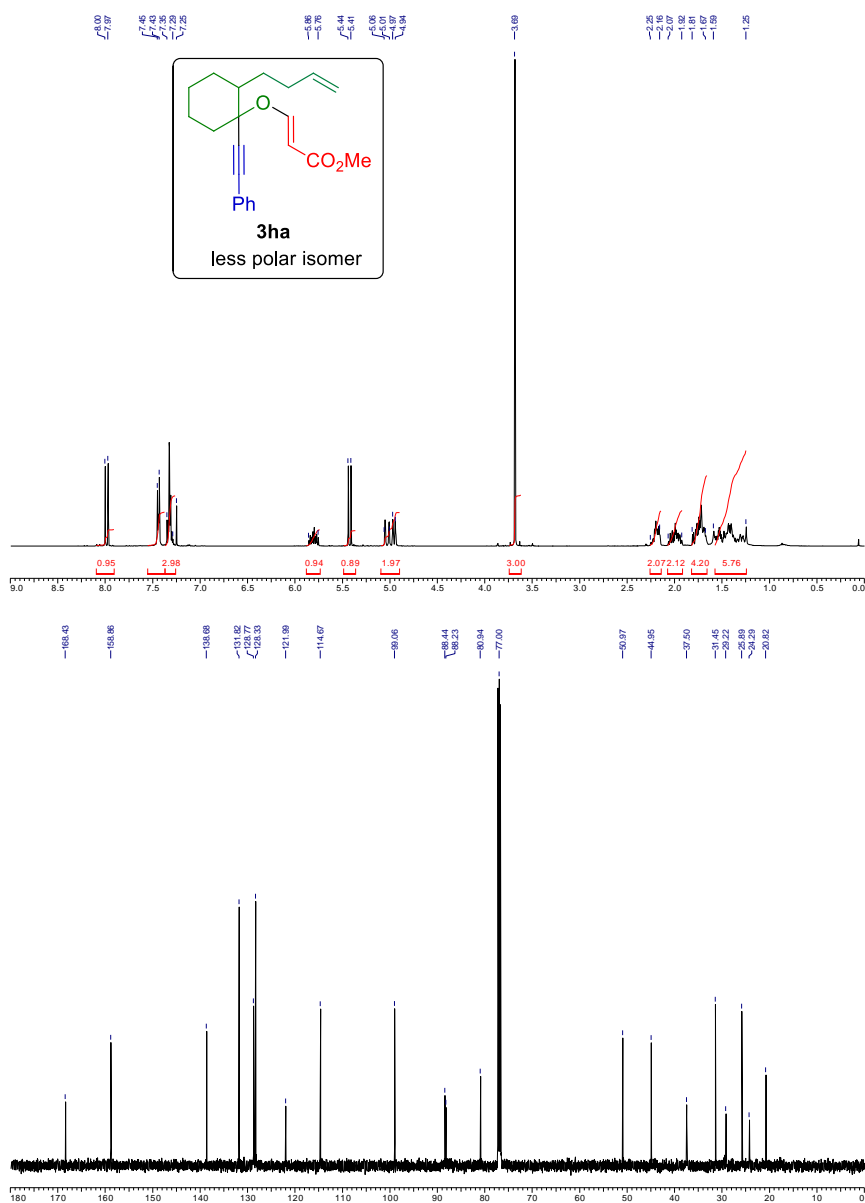
245

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



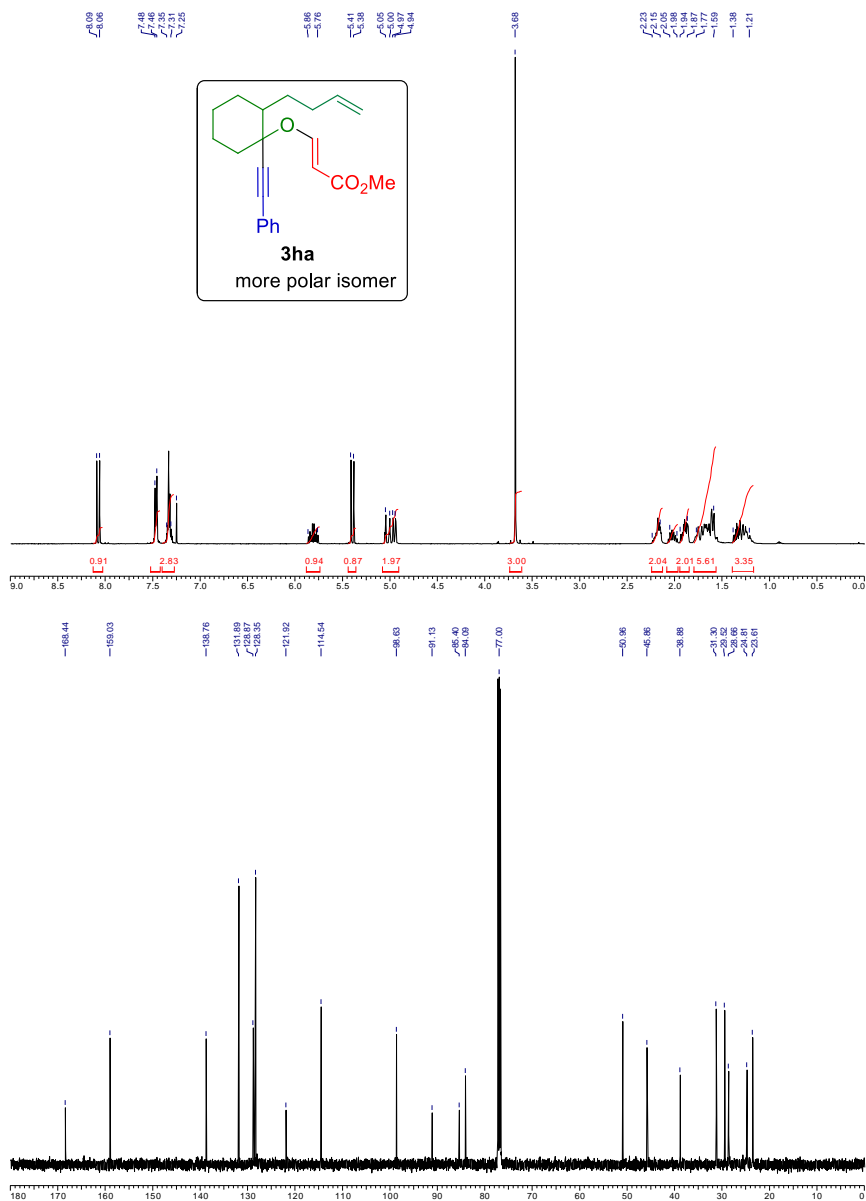
246

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



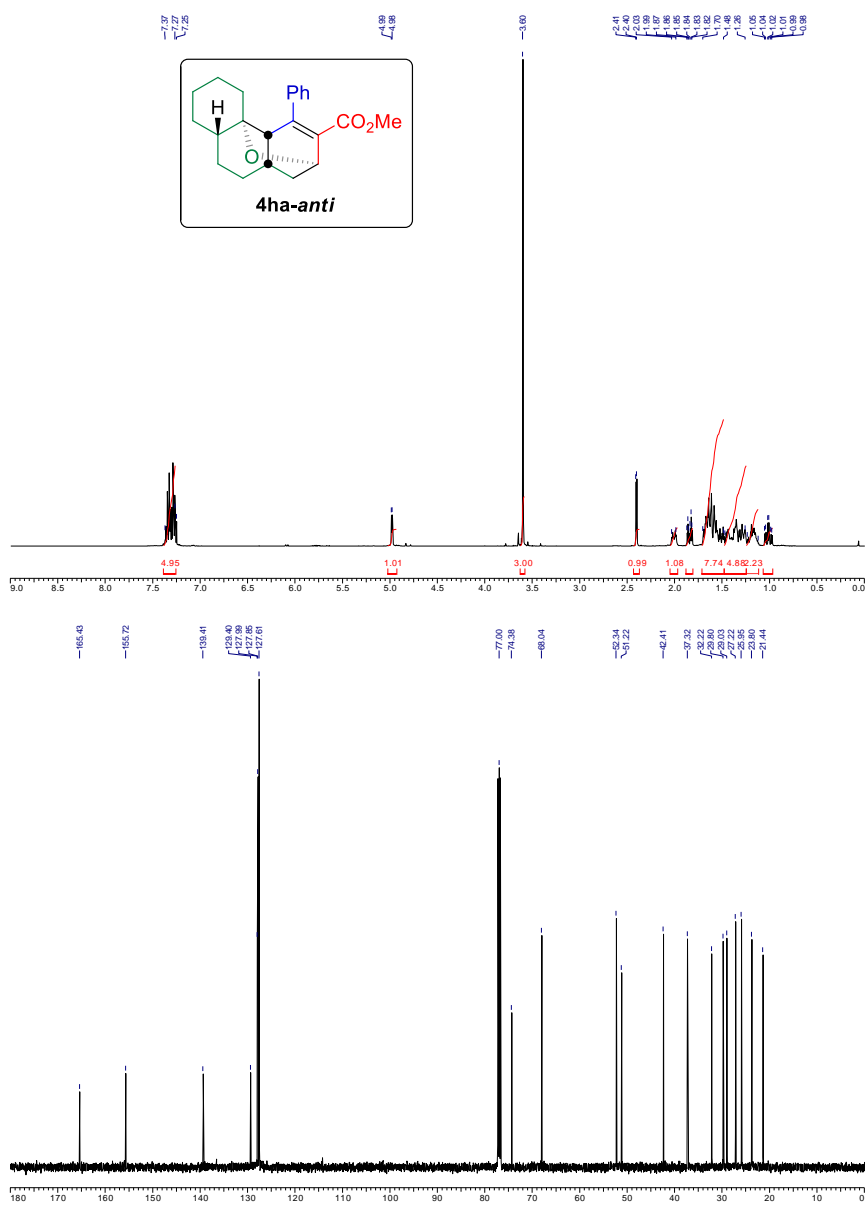
247

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



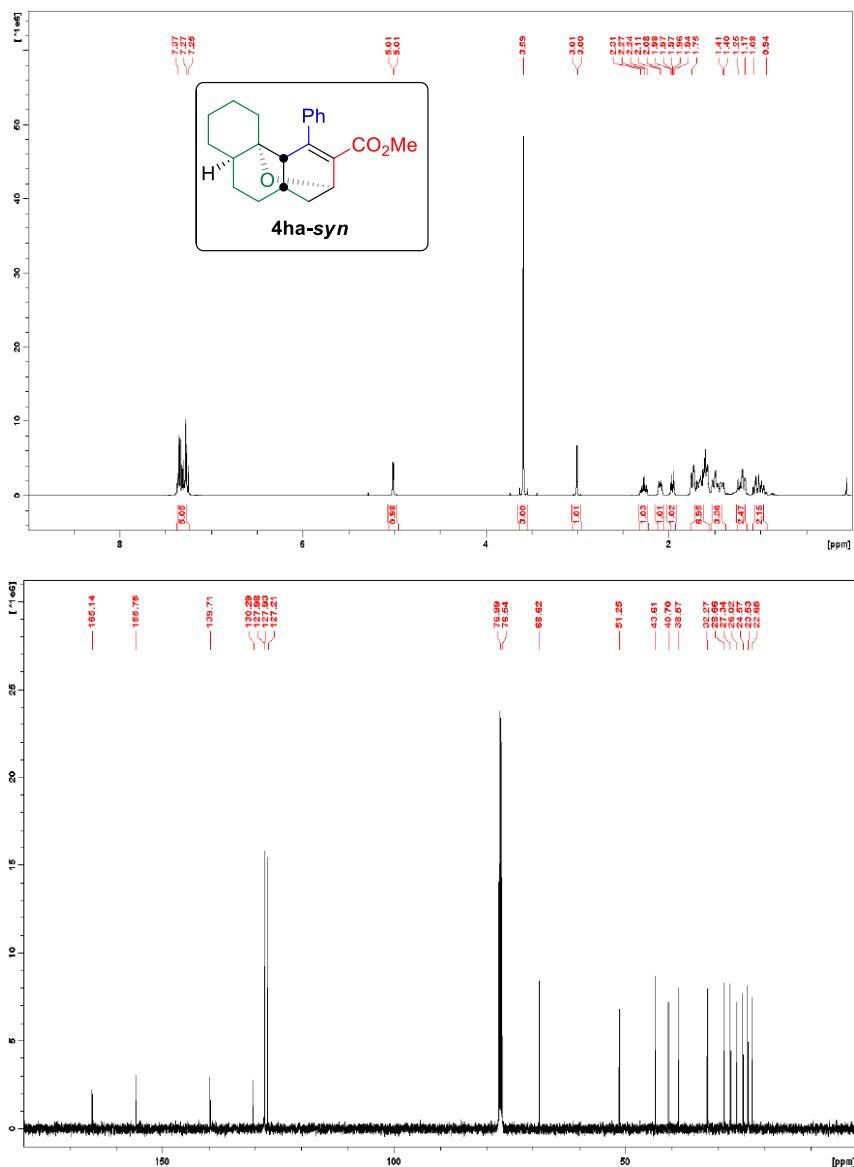
248

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

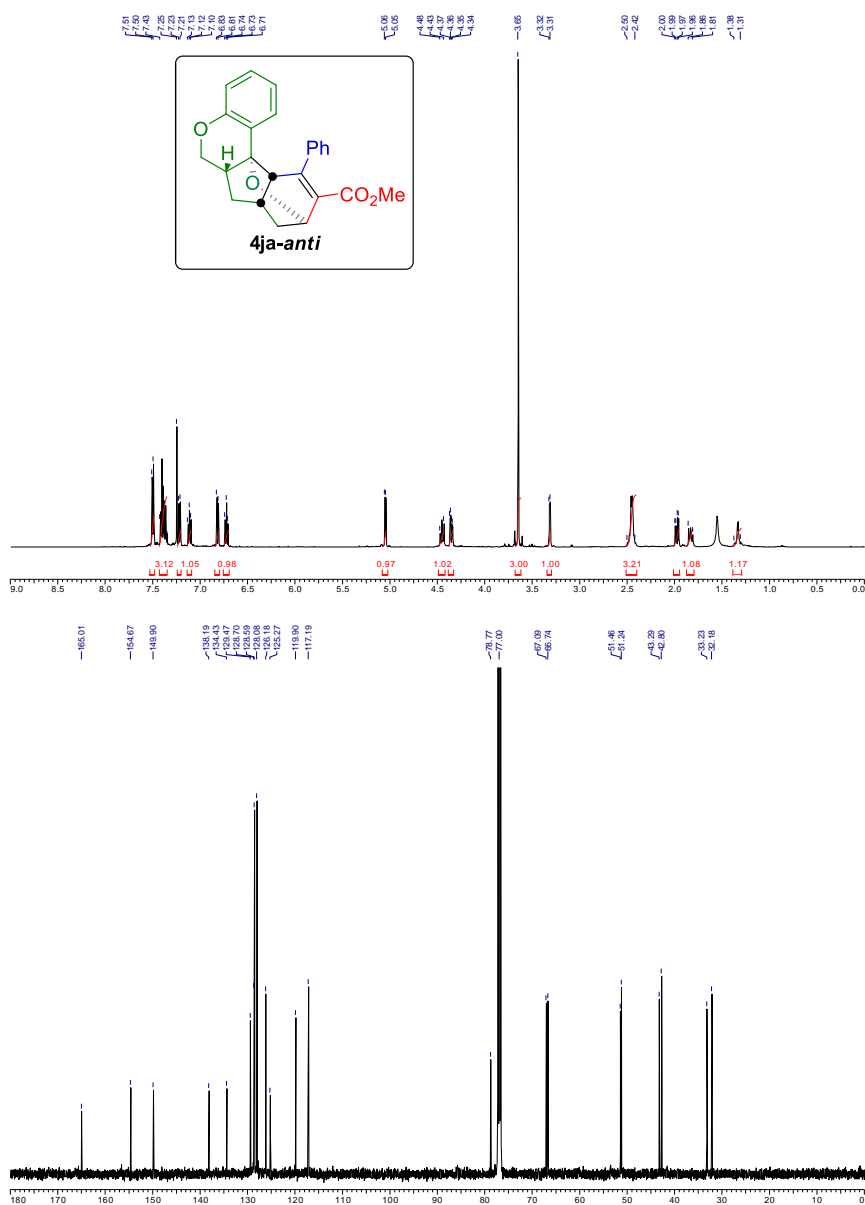
Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



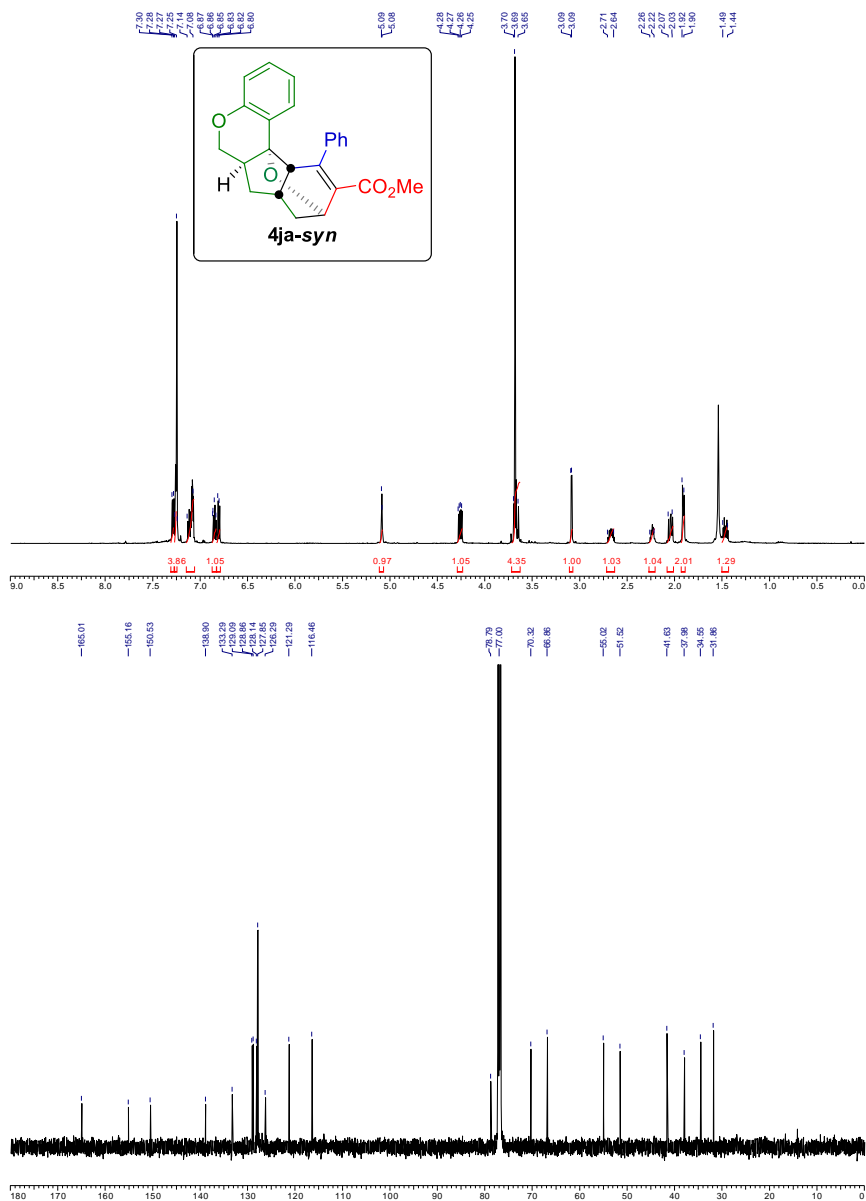
250

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

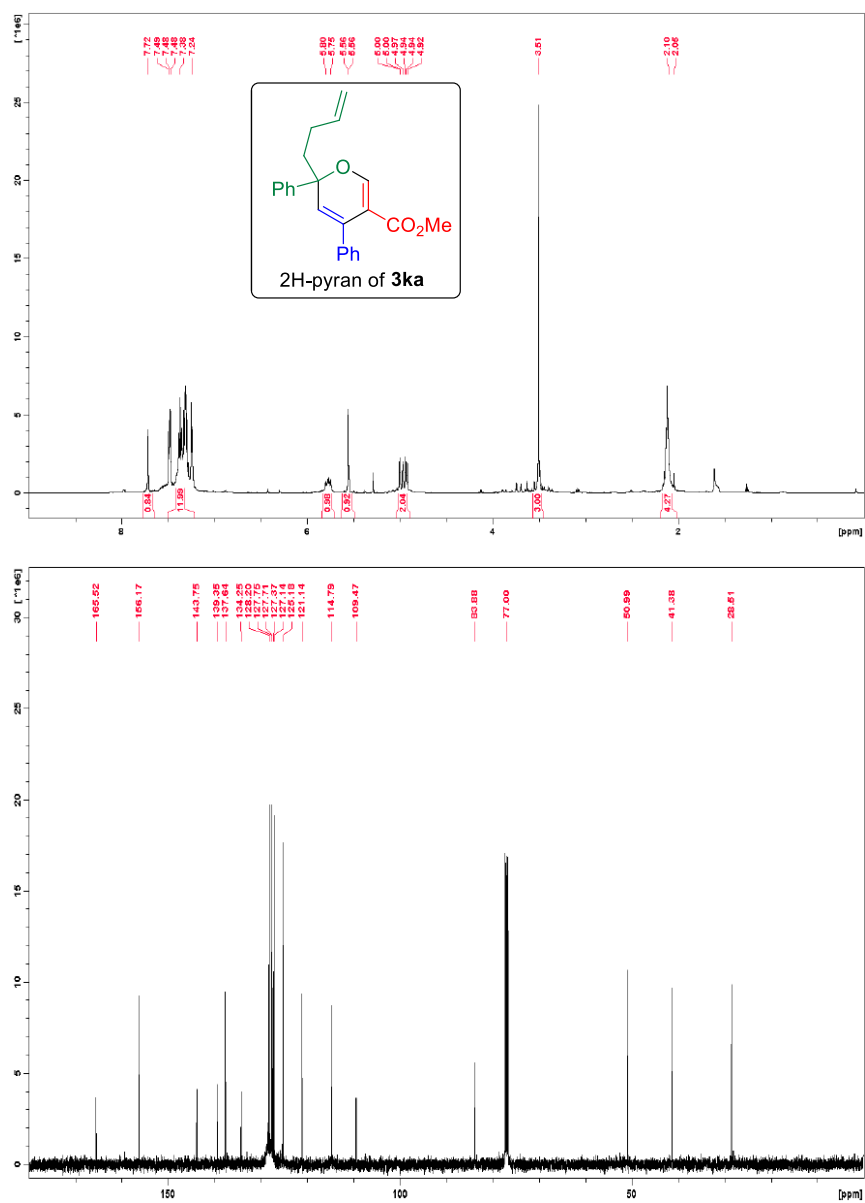


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



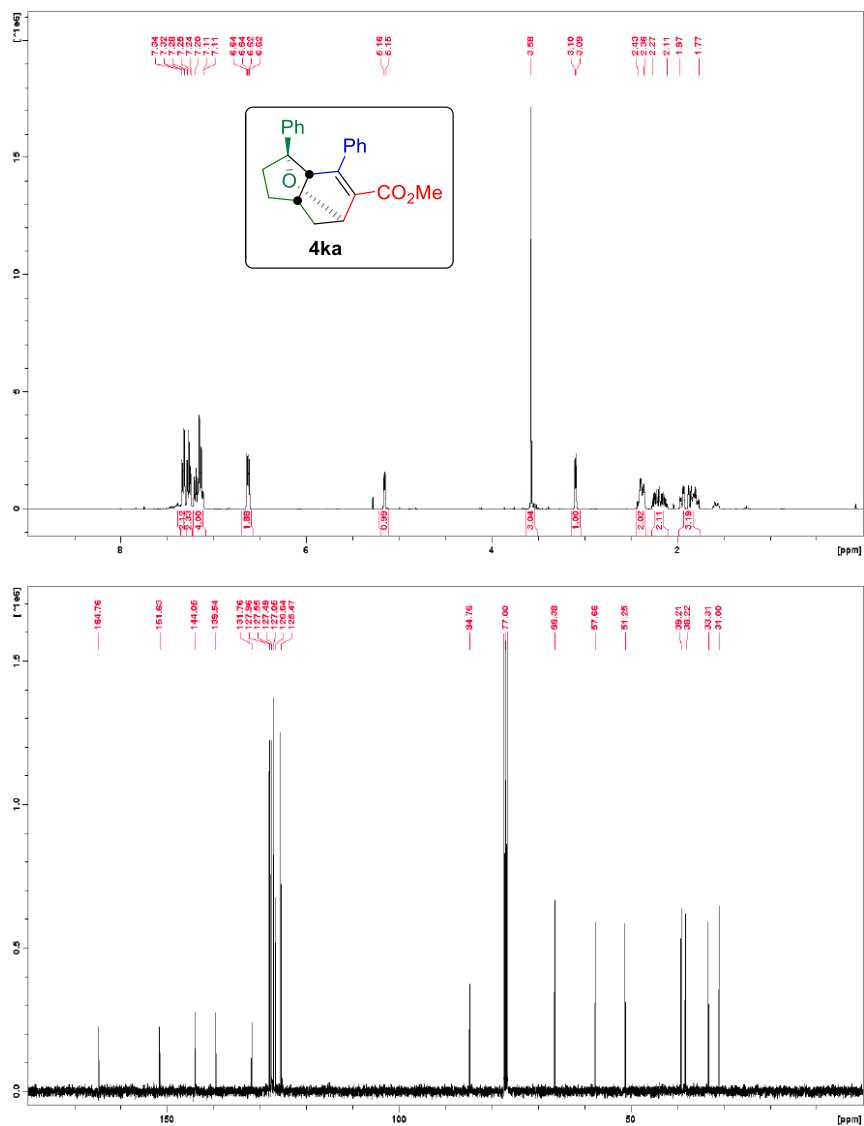
252

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

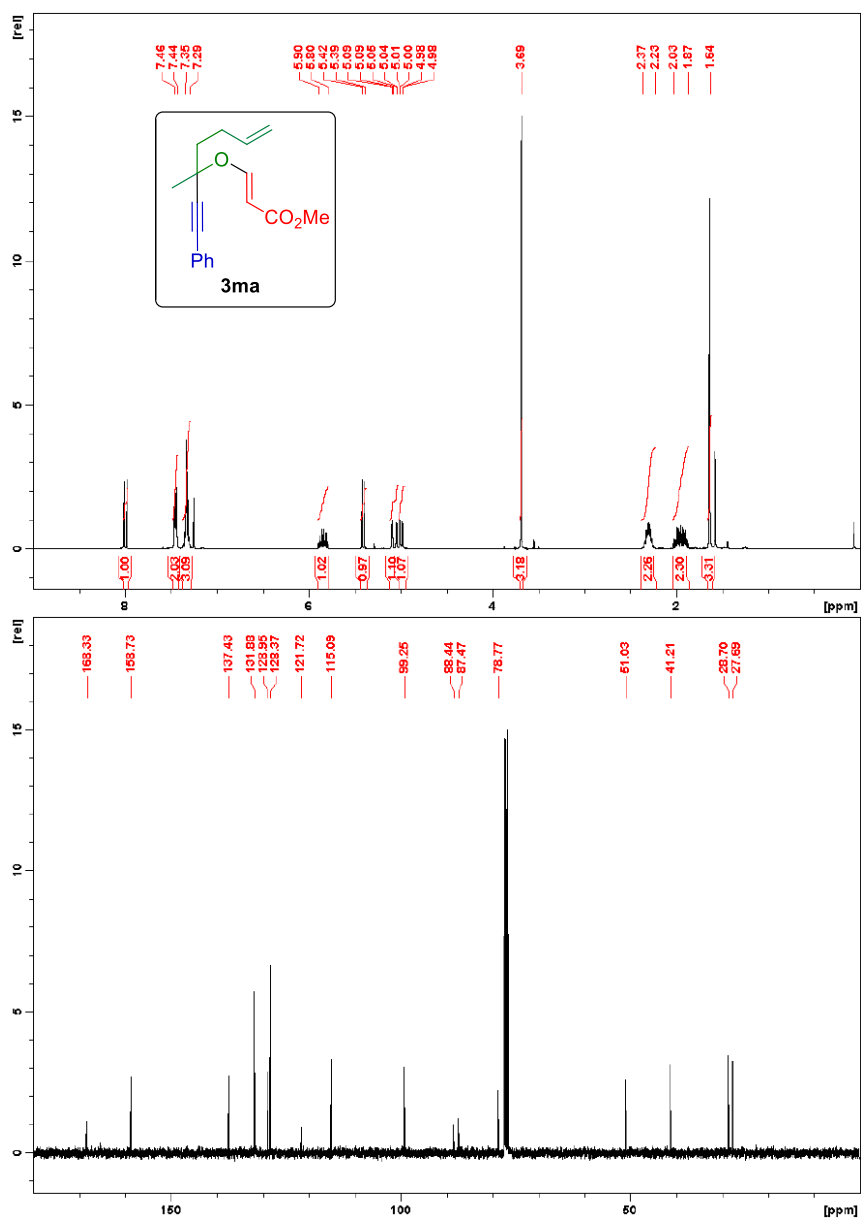


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



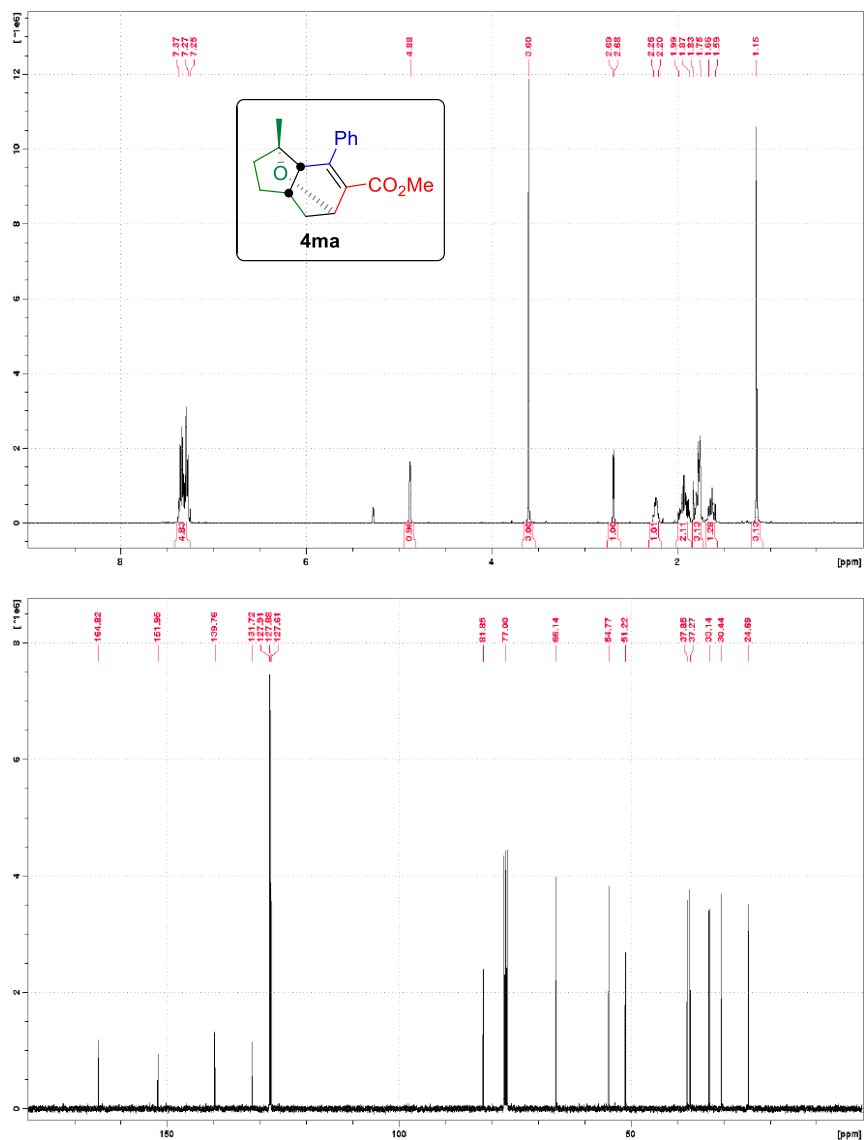
254

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy, Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



255

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity

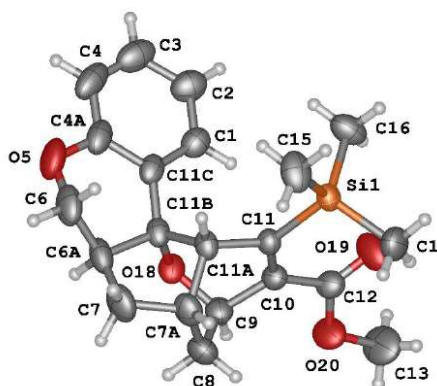
Table S2. Crystallographic Data for compounds **4aa-anti** and **4jb-syn**.

	4jb-syn	4aa-anti
Empirical formula	C ₂₁ H ₂₆ O ₄ Si	C ₂₁ H ₂₄ O ₃
Formula weight	370.51	324.40
T (K)	295(2)	295(2)
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n	P 2 ₁ /c
a (Å)	6.7466(2)	19.9946(6)
b (Å)	18.3570(7)	8.4675(3)
c (Å)	15.8508(6)	10.3498(3)
α (°)	90	90
β (°)	93.116(4)	102.471(3)
γ (°)	90	90
V (Å ³)	1960.18(12)	1710.92(10)
Z	4	4
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.255	1.259
μ (Cu Kα) (mm ⁻¹)	1.243	0.658
F(000)	792	696
Crystal dimensions (mm)	0.316 × 0.095 × 0.077	0.295 × 0.226 × 0.058
2θ range for data collection (°)	7.37 - 146.75	9.06 - 146.08
Limiting indices	-7 ≤ h ≤ 8 -22 ≤ k ≤ 22 -19 ≤ l ≤ 13	-23 ≤ h ≤ 24 -9 ≤ k ≤ 10 -12 ≤ l ≤ 12
Reflections (collected/ unique, (Rint))	8110/3850/0.0218	16973/3382/0.0240
Data / restraints/ Parameters	3850/0/240	3382/0/218
R ₁ ^a , wR ₂ [F ² >2σ(F ²)] ^b	0.0373/0.1064	0.0384/0.1028
Goodness-of-fit on F ²	1.045	1.039
Largest diff. peak and hole (e Å ⁻³)	0.25/-0.20	0.16/-0.18
CCDC	1533772	1533773

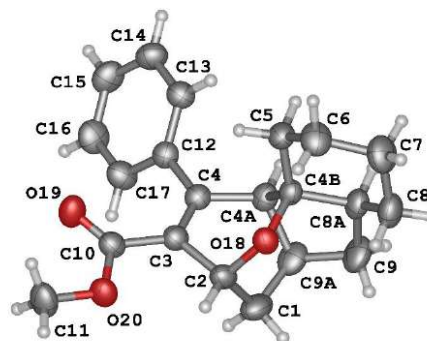
$$^a R_1 = \sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_c|, \quad ^b wR_2 = (\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2])^{1/2}$$

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

4. Integrative Pericyclic Cascade: An Atom Economy,
 Multi C-C Bond Forming Strategy for the Construction of Molecular Complexity



Compound 4jb-syn



Compound 4aa-anti

Single-crystal structure determination

X-ray diffraction data single crystals were collected with an Agilent SuperNOVA diffractometer with microfocus X-ray using Cu K α radiation ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$). CrysAlisPro [1] software was used to collect, index, scale and apply analytical absorption correction based on the faces of the crystal. The structure was solved by dual-space algorithm using SHELXT program [2]. Fourier recycling and least-squares refinement were used for the model completion with SHELXL-2014[3]. All non-hydrogen atoms have been refined anisotropically, and all hydrogen atoms have been placed in geometrically suitable positions and refined riding with isotropic thermal parameter related to the equivalent isotropic thermal parameter of the parent atom. The hydrogen atoms were geometrically positioned with C-H = 0.93 \AA and Uiso(H) = 1.2 Ueq(C).

Crystallographic data for the structures reported in this contribution have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication 1533772-1533773. Copies of the data can be obtained free of charge on application to the CCDC, Cambridge, U.K. (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/>).

[1] CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.38.46, 2017.

[2] Sheldrick G. M., *Acta Crystallogr., Sect A: Fundam. Crystallogr.* 71, 2015, 3-8. doi:10.1107/S2053273314026370.

[3] Sheldrick G. M., *Acta Crystallogr., Sect A: Fundam. Crystallogr.* 64, 2008, 112-122. doi:10.1107/S0108767307043930.

[4] Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. and Puschmann, H., *J. Appl. Cryst.* 42, 2009, 339. doi:10.1107/S0021889808042726.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Capítulo 3

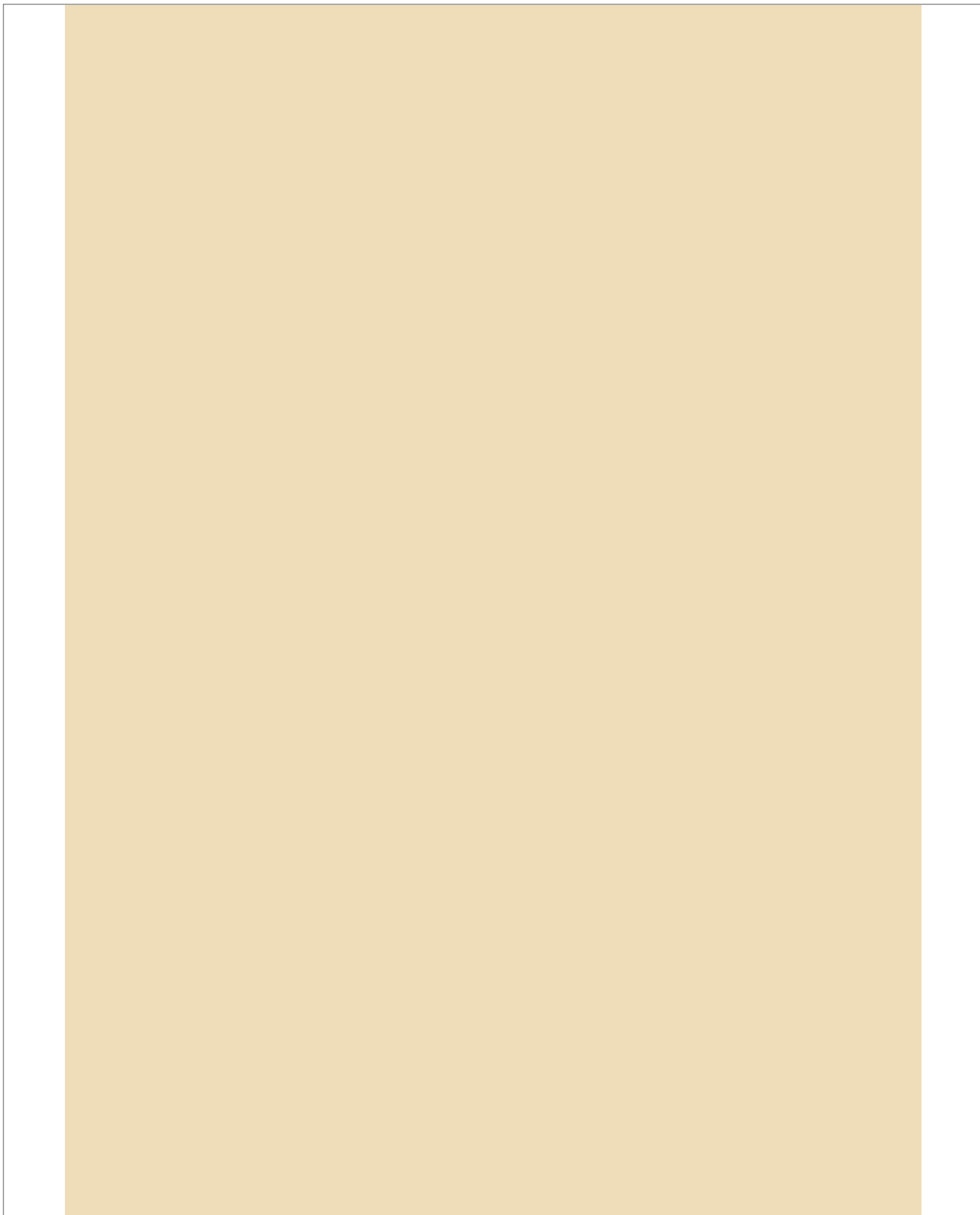
5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes.

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes: Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Organocatalysis

Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

David Tejedor,^{*,[a]} Samuel Delgado-Hernández,^[a, b] Lucía Colella,^[a] and Fernando García-Tellado^{*,[a]}

Abstract: A universal, practical and scalable organocatalytic hydrocyanation manifold to provide β -substituted acrylonitriles bearing an electron-withdrawing functionality has been implemented. The catalytic manifold operates under the reactivity generation principle “a good nucleophile generates a strong base”, and it uses 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) as the catalyst, activated terminal alkynes as substrates and acetone cyanohydrin as the cyanide source. The acrylonitriles obtained as *E,Z* mixtures are straightforwardly resolved by simple flash chromatography delivering the pure isomers in preparative amounts.

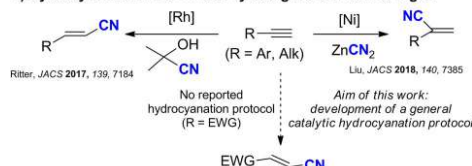
Organic nitriles constitute appreciated versatile building blocks in material science, natural product synthesis and pharmaceutical industry.^[1] Furthermore, the nitrile group is a versatile precursor of different functional groups,^[2] including carboxylic acid derivatives, aldehydes, ketones, and heterocycles.^[3] Among the different methods to gain access to these building blocks, the direct addition of HCN to carbon-carbon multiple bond (hydrocyanation) occupies a privileged place (Scheme 1).^[4] Due to the low nucleophilicity of HCN, the hydrocyanation of alkynes usually requires the use of a transition-metal catalyst to conveniently generate the corresponding alkenyl nitriles.^[5] In the case of nonactivated terminal alkynes, the metal-catalyzed hydrocyanation has been well studied, and branched (Markovnikov)^[5a] or linear (anti-Markovnikov)^[5d] acrylonitrile derivatives can be selectively obtained by a judicious choice of the metal catalyst (Scheme 1A). Outside the scope of these protocols are terminal alkynes bearing electron-withdrawing groups (EWG) (i.e., activated terminal alkynes), which are not suitable substrates for the direct metal-catalyzed hydrocyanation. Surprisingly, an alternative and efficient hydro-

[a] Dr. D. Tejedor, S. Delgado-Hernández, L. Colella, Dr. F. García-Tellado
 Instituto de Productos Naturales y Agrobiología
 Consejo Superior de Investigaciones Científicas
 Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife (Spain)
 E-mail: dtejedor@ipna.csic.es
 fgarcia@ipna.csic.es

[b] S. Delgado-Hernández
 Doctoral and Postgraduate School
 Universidad de La Laguna
 Avda. Astrofísico Francisco Sánchez, s/n, apdo. 456, 38200
 San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife (Spain)

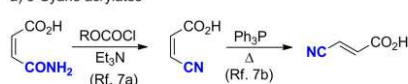
Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/chem.201903402>.

A) Hydrocyanation of terminal alkynes: general methodologies

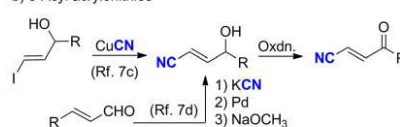


B) Stepwise generation of 3-EWG substituted acrylonitriles

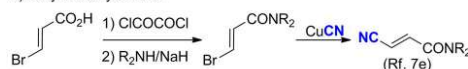
a) 3-Cyano acrylates



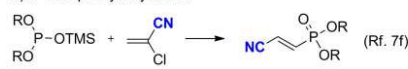
b) 3-Acyl acrylonitriles



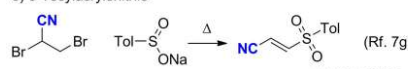
c) 3-Cyano acrylamides



d) 3-Phosphonylacrylonitrile



e) 3-Tosylacrylonitrile



BAY 117082
Anti-inflammatory drug

Scheme 1. A) Hydrocyanation of terminal alkynes. B) Usual stepwise protocols for the synthesis of 3-EWG substituted acrylonitriles.

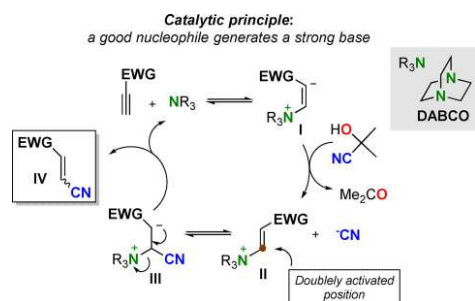
cyanation protocol for these alkynes has not yet been described. The only reported example is the addition of potassium cyanide to methyl propiolate (DMSO, 45 °C) to provide the corresponding methyl 3-cyanoacrylate in very low yield (24% yield).^[6] However, a number of stepwise protocols have been described to gain access to acrylonitriles bearing different EWGs at the β -position (Scheme 1B a–e).^[7] Although these protocols have provided sufficient amounts of these acrylonitrile

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
FERNANDO GARCIA TELLADO	12/08/2021 21:16:11
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
DAVID TEJEDOR ARAGON	13/08/2021 08:13:23
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
Víctor Sotero Martín García	14/08/2021 12:42:55
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	30/09/2021 08:50:53
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



units for synthetic studies, they present severe drawbacks for preparative use. The main concerns rely on their stepwise character, their difficulty for scaling up and the use of elaborated reactants and/or toxic cyanide reagents. Therefore, the hydrocyanation of activated terminal alkynes remains an unresolved challenge in preparative synthetic chemistry, even in spite of the synthetic^[8] and pharmaceutical^[9] importance of the resulting 3-substituted acrylonitriles. Hydrocyanation protocols aimed to cover this gap with real-world preparative value should meet three main conditions for: 1) sustainability: they should be catalytic and scalable; 2) safety: the use or generation of toxic HCN should be avoided and 3) practicality: they should be universal, operationally simple, efficient and economic. With these principles as a guide, we have designed the catalytic manifold depicted in Scheme 2. The manifold is based



Scheme 2. Catalytic hydrocyanation manifold.

on the reactivity generation principle “a good nucleophile generates a strong base”^[10] and it uses an activated terminal alkyne as substrate, acetone cyanohydrin^[11] as the cyanide source^[5d] and 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) as the nucleophilic catalyst.^[12] The catalytic cycle is initiated by the addition of DABCO onto the terminal alkyne to generate the zwitterion I, which should deprotonate the acetone cyanohydrin to generate the ammonium acrylate II and a catalytic amount of cyanide ion. The low nucleophilicity of the tertiary alkoxide guarantees the cyanide release. It was expected that the good matching between the nucleophilicity of the cyanide ion and the electrophilicity of the ammonium acrylate II would allow for a fast generation of the zwitterion III, which in turn, should deliver the acrylonitrile IV and DABCO to reinitiate the catalytic cycle. In terms of safety, only a catalytic amount of cyanide ion is generated and consumed in each catalytic cycle, precluding the accumulation of free cyanide ion^[13] in the reaction medium. It must be noted that DABCO (pK_a 8.7)^[14] should not be basic enough to release cyanide from acetone cyanohydrin (pK_a 12.76).^[15] In terms of chemical scope, the catalytic manifold is expected to be universal, that is, tolerant with a wide array of electron-withdrawing groups on the alkyne (i.e., ketones, esters, amides, phosphonates, sulphones, etc.). As long as the terminal alkyne is properly polarized and its pK_a remains higher than the pK_a of the acetone cyanohydrin, the catalytic

cycle should be fully operative. Herein, we report our results on the chemical design and successful implementation of this organocatalytic hydrocyanation manifold.

We undertook this work searching for the best set of experimental conditions to bring about the catalytic manifold, using the reaction of ethyl propiolate, acetone cyanohydrin and DABCO as the working model (Table 1). Gratifyingly, the reac-

Table 1. Optimization of the organocatalytic hydrocyanation manifold.

Entry	Catalyst	Solvent	Conv. [%] ^[a]	<i>E/Z</i> ^[a]
1	DABCO (10 mol %)	CH ₂ Cl ₂	100	3.2:1
2	DABCO (10 mol %) ^[b]	CH ₂ Cl ₂	100	3.2:1
3	DABCO (10 mol %) ^[c]	CH ₂ Cl ₂	100	3.6:1
4	DABCO (10 mol %)	DMF	100	6.1:1
5	DABCO (10 mol %)	DMSO	100	4.3:1
6	DABCO (10 mol %)	THF	100	7.1:1
7	DABCO (10 mol %)	<i>c</i> -hexane	100	3.1:1
8	DABCO (10 mol %)	<i>i</i> PrOH	100	2.9:1
9	DABCO (10 mol %)	CDCl ₃ ^[d]	100	4.0:1
10	DABCO (10 mol %)	neat ^[e]	100	2.6:1
11	DABCO (1 mol %)	CH ₂ Cl ₂	100	3.1:1
12	DABCO (50 mol %)	CH ₂ Cl ₂	100	7.0:1
13	Et ₃ N (10 mol %)	CH ₂ Cl ₂	100	2.0:1
14	NMM (20 mol %)	CH ₂ Cl ₂	100	2.7:1
15	DIPEA (10 mol %)	CH ₂ Cl ₂ ^[f]	20	1:6.0
16	Bu ₃ P (20 mol %)	CH ₂ Cl ₂	n.o.r	–
17	K ₂ CO ₃ (100 mol %)	THF	n.o.r	–
18	K ₂ CO ₃ (100 mol %)	DMF	n.o.r	–
19	K ₂ CO ₃ (100 mol %)	DMSO	n.o.r	–
20	KOH (100 mol %)	THF	n.o.r	–
21	KOH (100 mol %)	MeOH	n.o.r	–

[a] By ¹H NMR spectroscopy. [b] 0 °C. [c] –78 °C. [d] Complete within the first 10 min. NMR tube. [e] Highly exothermic. [f] 3 h. NMM = *N*-methylmorpholine. DIPEA = *N,N*-diisopropylethylamine. n.o.r. = no observed reaction; product 2a not detected.

tion was highly efficient, affording 100% conversion under all the assayed conditions. Whereas the amount of DABCO did not influence the reaction efficiency (Table 1, compare entries 1, 11 and 12), it made a difference in the stereoselectivity of the reaction. The *E/Z* ratio was doubled when the amount of DABCO was increased five times (entry 1 vs. 12), but it did not vary when it was reduced one order of magnitude (entry 1 vs. 11). Interestingly, the stereoselectivity of the catalytic reaction proved to be independent of the temperature (entries 1–3) but showed a subtle reliance with the solvent polarity (entries 3–9). The reaction could be performed in the absence of solvent, but under these conditions, it was highly exothermic and difficult to control (entry 10). The catalytic manifold also accepted other common Lewis bases as catalysts (entries 13–15), but none was as efficient as DABCO, which could be used at very low charges (1 mol %) without damaging the reaction efficiency (entry 11). DIPEA (pK_a 10.75),^[16] a worse nucleophile and a stronger base than DABCO (pK_a 8.7), gave a much lower conversion (20%, entry 15), as should be expected

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

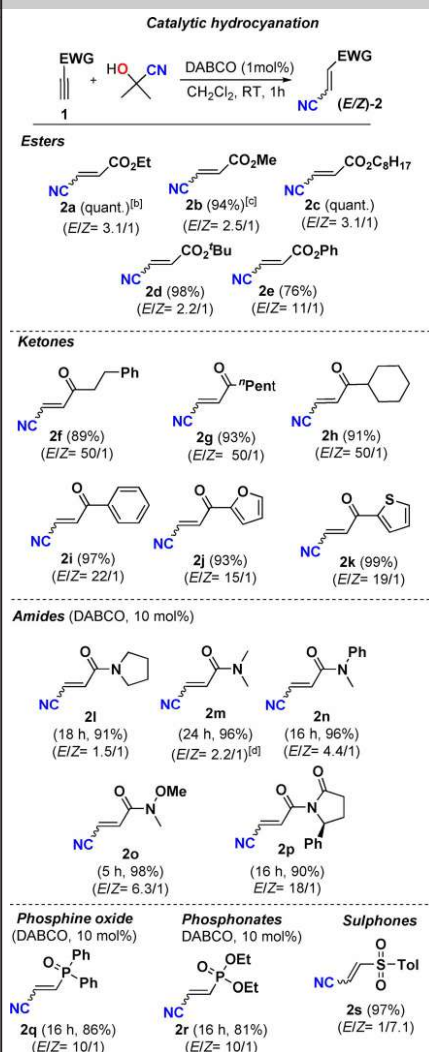
for a Lewis base catalyzed process (Scheme 2). The nucleophilic role of the catalyst was further confirmed by the inability of inorganic bases to catalyze the process (entries 17–21). On the other hand, the low Michael-type reactivity of phosphonium acrylates^[17] ruled out tertiary phosphines as suitable catalysts for these processes (entry 16). With all these results, we chose the conditions represented in entry 11 as the standard reaction conditions for the catalytic manifold.

With a standard set of experimental conditions in hand, we next explored the scope of the catalytic manifold with regard to the terminal alkyne (Table 2). As it can be observed, the catalytic manifold proved to be tolerant with a wide array of activating functionalities on the alkyne component. Satisfyingly, the chemical efficiency of the manifold was independent of the nature of the activating group (over 90% average yield), which confirmed its universal character. Only the more reluctant propiolamides **11–p**, ethynylidiphenylphosphine oxide (**1q**) and diethyl ethynylphosphonate (**1r**) called for a larger amount of DABCO (10 mol%) and longer reaction times to get full conversions. In terms of stereoselectivity, although this was deeply marked by the own nature and substitution of the activating group, a predominant tendency to form the more stable *E*-isomer was observed in the majority of the cases. The only exception was found in the hydrocyanation of tosylacetylene (**1s**), which delivered the (*Z*)-3-tosyl acrylonitrile (**2s**) as the major isomer,^[18] allowing for the access to this hitherto inaccessible isomer in preparative amounts for biological/pharmacological studies. Although acrylonitriles **2a–r** were obtained as isomeric mixtures with (*E/Z*) ratios spanning from 1.5:1 to 50:1, the preparative resolution of these mixtures was streamlined by the different molecular properties of both isomeric structures, i.e., symmetry, polarity and molar volume. TLC analysis of these mixtures consistently showed large elution differences for both geometrical isomers, which facilitated their straightforward separation by standard flash chromatography techniques. It is important to note that the simple and direct resolution of these mixtures allows providing both geometric isomers in preparative amounts, which minimizes the importance of stereoselectivity in these reactions. Other issues of particular practical importance are the simple reaction set up, the use of open atmospheres and simple reagents, and the formation of harmless byproducts (acetone).

Once the practical character of the catalytic manifold was demonstrated, we next studied its scalability, an intrinsic reaction value sought-after by the current sustainability paradigm in organic synthesis.^[19] For this study, we chose the formation of the 3-cyanoacrylates **2a** and **2b** and the 3-cyanoacrylamide **2m** because they are representative examples of highly demanded synthetic building blocks. As it can be observed in Table 2 (footnotes b–d), the three building blocks were synthesized on multigram scale, maintaining the standard reaction conditions, and without significant erosions in yields and/or stereoselectivities.

In summary, we have implemented a universal organocatalytic hydrocyanation manifold to provide β -substituted acrylonitriles bearing different electron-withdrawing functionalities (esters, ketones, amides, phosphonates, phosphine oxides and

Table 2. Scope of the organocatalytic hydrocyanation manifold.^[a]



[a] The isomeric mixtures were resolved by flash chromatography. [b] The reaction performed at 50 mmol scale gave 94% yield and a *E/Z* ratio of 2.5:1. [c] The reaction was performed at 10 mmol scale. [d] The reaction performed at 18 mmol scale gave 91% yield and a *E/Z* ratio of 2.4:1.

sulphones). The hydrocyanation manifold fills an important existent methodological gap in the literature for accessing these deceptively simple molecules, which constitute highly valued building blocks in synthesis, medicinal chemistry and material sciences. Although the catalytic manifold delivers these structures as mixtures of (*E,Z*)-stereoisomers, their separation by

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



CHEMISTRY
 A European Journal
 Communication

standard flash chromatography techniques is simple and straightforward, providing the pure isomers in preparative amounts. We believe that the reported protocol offers a practical and unified solution for the hitherto unresolved direct synthesis of β -EWG substituted acrylonitriles from terminal alkynes, and we are confident that it will find widespread use in the preparative synthesis of these important building blocks.

Experimental Section

General procedure: Synthesis of (Z/E)-*n*-octyl 3-cyanoacrylate (2c)

A solution of *n*-octyl acrylate **1c** (363 mg; 2.0 mmol), acetone cyanohydrin (178.7 mg; 2.1 mmol) and DABCO (2.2 mg; 0.02 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was stirred for 1 h at room temperature. Solvent was evaporated under reduced pressure and the crude residue was flash chromatographed using silica gel. Elution with ethyl acetate–hexanes (10:90 v/v) afforded pure (E)-**2c** (306.3 mg, 73%). Colorless liquid: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 0.85 (t, 3H, $^3J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz), 1.22–1.35 (m, 10H), 1.63–1.69 (m, 2H), 4.20 (t, 2H, $^3J(\text{H,H})$ = 6.7 Hz), 6.47 (d, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 16.4 Hz), 6.70 ppm (d, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 16.4 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 14.0, 22.6, 25.6, 28.4, 29.07 (2C), 31.7, 66.2, 112.8, 115.3, 139.9, 163.3 ppm; HRMS (ESI⁺): *m/z* [*M*+Na]⁺ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 232.1313; found: 232.1319. Further elution (30:70 v/v) delivered pure (Z)-**2c** (114.1 mg, 27%). Colorless liquid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.86 (t, 3H, $^3J(\text{H,H})$ = 6.9 Hz), 1.25–1.38 (m, 10H), 1.67–1.72 (m, 2H), 4.24 (t, 2H, $^3J(\text{H,H})$ = 6.7 Hz), 5.93 (d, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 11.4 Hz), 6.70 ppm (d, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 11.4 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 14.0, 22.6, 25.8, 28.3, 29.07 (2C), 31.7, 66.1, 110.4, 114.2, 138.4, 162.5 ppm; HRMS (ESI⁺): *m/z* [*M*+Na]⁺ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: 232.1313; found: 232.1315.

Acknowledgements

The authors thank the Spanish Ministries of Economy and Competitiveness (MINECO), Science, Innovation and Universities (MICINN), Agencia Estatal de Investigación (AEI) and the European Regional Development Funds (ERDF) for financial support (CTQ2015-63894-P and PGC2018-094503-B-C21). S.D.H. thanks La Laguna University and Cajasieta for a pre-doctoral contract.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: acetone cyanohydrin · DABCO · hydrocyanation · organocatalysis · terminal alkynes

- [1] "Nitriles": P. Pollak, G. Romeder, F. Hagedorn, H. Gelbke, *Nitriles in Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol. A17, 5th ed., Wiley-VCH, Weinheim, 1985, p. 363.
- [2] R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd ed., VCH, New York, 1999.
- [3] M. Alterman, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7984–7989 and references cited therein.
- [4] T. V. RajanBabu, Hydrocyanation in Organic Synthesis in *Comprehensive Organic Synthesis*, 2nd ed. (Eds.: G. A. Molander, P. Knochel), Elsevier, Oxford, 2014, Vol. 5, pp. 1772–1793.

- [5] For selected recent examples, see: a) X. Zhang, X. Xie, Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7385–7389; b) A. Bhunia, K. Bergander, A. Studer, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16353–16359; c) M. Shibuya, M. Okamoto, S. Fujita, M. Abe, Y. Yamamoto, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4189–419; d) F. Ye, J. Chen, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7184–7187; e) X. Fang, P. Yu, G. P. Cerai, B. Morandi, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15629–15633; f) S. Arai, Y. Amako, X. Yang, A. Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8147–8150; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8305–8308; g) T. Arai, Y. Suemitsu, Y. Ikematsu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 333–335.
- [6] A Scifinder search by reaction, structure and topic only showed one reported example of this addition. For details, see: a) W. Nagata, M. Yoshioka, Hydrocyanation of conjugated carbonyl compounds in *Organic Reactions*, Vol. 25, Wiley, Hoboken, 1977, Chap. 3, p. 255; b) the α -addition of cyanide to internal conjugated alkynes using a tertiary phosphine and acetone cyanohydrin has been described. A. Siby, O. Loreau, F. Taran, *Synthesis* **2009**, 2365–2370.
- [7] a) C. K. Sauers, R. J. Cotter, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 6–10; b) S. Mukherjee, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1024–1027; c) I. Yamakawa, H. Urabe, Y. Kobayashi, S. Fumie, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2045–2048; d) A. Nudelman, E. Keinan, *Synthesis* **1982**, 687–689; e) S. Harada, T. Morikawa, A. Nishida, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5314–5317; f) K. Afarinkia, M. Evans, J. C. H. Graham, G. Jimenez-Bueno, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 433–434; g) Z.-H. Guan, W. Zuo, L.-B. Zhao, Z.-H. Ren, Y.-M. Liang, *Synthesis* **2007**, 1465–1470.
- [8] For recent selected examples, see: a) J.-H. Choia, C.-M. Park, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3553–3562; b) Y. Liu, M. E. C. Nappi, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1310–1313; c) Ref. [7b,e].
- [9] a) The (E)-3-tosylacrylonitrile, the so-called BAY 117082, is a potent anti-inflammatory drug. S. Strickson, D. G. Campbell, C. H. Emmerich, A. Knebel, L. Plater, M. S. Ritorto, N. Shpuro, P. Cohen, *Biochem. J.* **2013**, *451*, 427–437; b) for a Review of nitrile-containing pharmaceuticals, see: F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B. C. Shook, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902–7917.
- [10] a) For the development of catalytic multicomponent manifolds based on this reactivity generation principle, see: D. Tejedor, S. López-Tosco, F. Cruz-Acosta, G. Méndez-Abt, F. García-Tellado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2090–2098; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2124–2131; b) D. Tejedor, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, P. de Armas, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3122–3131; c) for its application in the β -hydroxylation of α,β -unsaturated carbonyl compounds, see: I. C. Stewart, F. D. Toste, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8696–8697.
- [11] S. A. Haroutounian, Acetone Cyanohydrin in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 2001.
- [12] DABCO has shown to be an excellent nucleophilic catalyst for this kind of processes. P. de Armas, F. García-Tellado, J. J. Marrero-Tellado, D. Tejedor, M. A. Maestro, J. González-Platas, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1905–1908.
- [13] For toxicity issues, see: D. Udhayakumari, *Sens. Actuators B* **2018**, *259*, 1022–1057.
- [14] V. K. Aggarwal, I. Emme, S. Y. Fulford, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 692–700.
- [15] <https://chemaxon.com/products/calculators-and-predictors#pka>.
- [16] K. L. Sorgi, Diisopropylethylamine in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2001**, DOI: <https://doi.org/10.1002/047084289X.rd254>.
- [17] a) D. Tejedor, D. González-Cruz, A. Santos-Expósito, J. J. Marrero-Tellado, P. de Armas, F. García-Tellado, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3502–3510; b) D. Tejedor, A. Santos-Expósito, G. Méndez-Abt, C. Ruiz-Pérez, F. García-Tellado, *Synlett* **2009**, 1223–1226; c) B. M. Trost, G. R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7595–7596.
- [18] Z-predominance is commonly observed in nucleophilic additions on tosylacetylene. For a discussion, see: a) O. Arjona, R. Medel, J. Rojas, A. M. Costa, J. Vilarasa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6369–6373; b) J. S. Meek, J. S. Fowler, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 985–991.
- [19] C.-J. Li, B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 13197–13202 and references cited therein.

Manuscript received: July 25, 2019

Revised manuscript received: September 24, 2019

Accepted manuscript online: September 25, 2019

Version of record online: November 11, 2019

Chem. Eur. J. **2019**, *25*, 15046–15049

www.chemeurj.org

15049

© 2019 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

Supporting Information
©Wiley-VCH 2016
69451 Weinheim, Germany

Abstract: A universal organocatalytic hydrocyanation manifold to provide β -substituted acrylonitriles bearing an electron-withdrawing functionality has been implemented. The catalytic manifold operates under the reactivity generation principle "a good nucleophile generates a strong base", and it uses DABCO as catalyst, activated terminal alkynes as substrates and acetone cyanohydrin as the cyanide source. The acrylonitriles obtained as *E,Z* mixtures are straightforwardly resolved by simple flash chromatography delivering the pure isomers in preparative amount. The developed hydrocyanation protocol is safe, practical and amenable to scale-up.

DOI: 10.1002/anie.2016XXXXX

263

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

Table of Contents

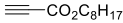


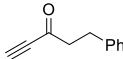
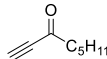
Contents:	Page
General remarks	264
Experimental procedures and:	
Description of terminal alkynes 1c-1r	264-265
Description of b-substituted acrylonitriles 2a-2s	265-269
References	269
Author contributions	269
¹ H and ¹³ C spectra of products 3aa-3nb and 4aa-4nb	270-304

General Remarks

¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded either at 400 and 100 MHz or at 500 and 125 MHz (Bruker Ac 200 and AMX2-500), respectively. FT-IR spectra were measured in chloroform solutions using a Perkin Elmer FT-IR Spectrum BX spectrophotometer. Mass spectra (low resolution) (EI/CI) were obtained with a Hewlett-Packard 5995 gas chromatograph/mass spectrometer. High-resolution mass spectra were recorded with a Micromass Autospec mass spectrometer. Microanalyses were performed with a Fisons Instruments EA 1108 carbon, hydrogen, and nitrogen analyzer. Analytical thin-layer chromatography plates used were E. Merck Brinkman UV-active silica gel (Kieselgel 60 F254) on aluminum. Flash column chromatography was carried out with E. Merck silica gel (particle size: <0.020 mm or 0.063-0.200 mm) using appropriate mixtures of ethyl acetate and hexanes as eluents. All reactions were performed in oven-dried glassware. Ethyl propiolate (**1a**), methyl propiolate (**1b**), *tert*-butyl propiolate (**1d**) and tosylacetylene (**1s**) are commercially available. The rest of terminal conjugated alkynes used in this work were synthesized following established literature methods. Their ¹H and ¹³C NMR were in full accord with those reported in literature. β-Substituted acrylonitriles (**E-2a**,^[13] **Z-2a**,^[13] **E-2b**,^[14] **Z-2b**,^[15] **E-2i**,^[16] **Z-2i**,^[17] **E-2s**^[19]) are known and have been conveniently described in the literature.

Experimental Procedures and Description of Products

Synthesis of conjugated terminal alkynes.

	n-Octyl propiolate (1c) . has been previously prepared using two different methods. ^{[11][2]} We prepared 7.5g (77% yield) using ref [1]. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ = 0.87 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.24-1.37 (m, 10H), 1.63-1.70 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 4.18 (t, 2H, J = 6.8 Hz).
	Phenyl propiolate (1e) . ^[3] Light yellowish oil. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ = 3.07 (s, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H). ¹³ C NMR (CDCl ₃ , 100 MHz): δ = 74.2, 76.7, 121.2 (2C), 126.6, 129.6 (2C), 149.8, 150.9 ppm.
	1-Phenylprop-2-yn-1-one (1f) . ^[4] Synthesized by Jones' oxidation of the corresponding commercially available alcohol (78% yield). Colorless solid: ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ = 3.43 (s, 1H), 7.50 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.63 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 8.15-8.17 (m, 2H).
	5-Phenylpent-1-yn-3-one . ^[5] Yellow oil: ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ = 2.91-3.02 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H). ¹³ C NMR (CDCl ₃ , 100 MHz): δ = 29.6, 46.9, 78.9, 81.4, 126.4, 128.3, 128.6, 140.0, 186.2 ppm.
	Oct-1-yn-3-one (1g) . ^[6] Synthesized by Jones' oxidation of the corresponding, commercially available alcohol (85% yield). Colorless oil: ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ = 0.89 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.25-1.34 (m, 4H), 1.64-1.71 (m, 2H), 2.57 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.19 (s, 1H).

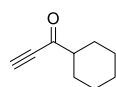
264

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

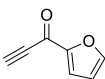
Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

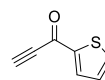
5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



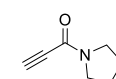
1-Cyclohexylprop-2-yn-1-one (1h).^[7] Colorless oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.19-1.38 (m, 5H), 1.59-1.93 (m, 5H), 2.36 (s, 1H), 3.21 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 25.1 (2C), 25.6, 27.8 (2C), 51.8, 79.0, 80.7, 190.5 ppm.



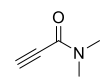
1-(Furan-2-yl)prop-2-yn-1-one (1j).^[7] Brown oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.34 (s, 1H), 6.57 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.66 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 79.5, 79.6, 112.8, 122.1, 148.6, 152.7, 163.8 ppm.



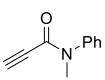
1-(Thiophen-2-yl)prop-2-yn-1-one (1k).^[7] Brown solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.38 (s, 1H), 7.14 (t, 1H, ³J(H,H) = 4.0 Hz), 7.71-7.72 (d, 1H, ³J(H,H) = 4.5 Hz), 7.94 (d, 1H, ³J(H,H) = 3 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 79.5, 79.9, 128.5, 136.0, 136.2, 144.1, 169.1 ppm.



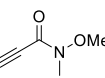
1-(Pyrrolidin-1-yl)prop-2-yn-1-one (1l).^[8] White solid. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.92-1.94 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 3.48 (t, 2H, ³J(H,H) = 6.3 Hz), 3.65 (t, 2H, ³J(H,H) = 6.3 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 24.6, 25.3, 45.3, 48.1, 76.9, 77.1, 151.4 ppm.



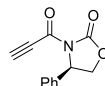
N,N-dimethylpropiolamide (1m).^[3] White solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.94 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 3.19 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 34.0, 38.2, 75.8, 78.7, 153.3 ppm.



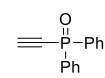
N-Methyl-N-phenylpropiolamide (1n).^[3] White solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.79 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 36.5, 76.3, 79.5, 127.2 (2C), 128.1, 129.3 (2C), 142.6, 153.0 ppm.



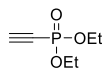
N-Methoxy-N-methylpropiolamide (1o).^[9] Yellowish oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.11 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.77 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 32.2, 62.2, 74.8, 78.7, 153.1 ppm.



(R)-4-Phenyl-3-propioloyloxazolidin-2-one (1p). White solid. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.41 (s, 1H), 4.33 (dd, 1H, ³J(H,H) = 9.0 Hz and 3.7 Hz), 4.72 (t, 1H, ³J(H,H) = 9.0 Hz), 5.43 (dd, 1H, ³J(H,H) = 9.0 Hz and 3.7 Hz), 7.29-7.40 (m, 5H). The values are in accordance with the literature.^[10]



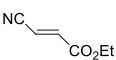
Ethynyl diphenylphosphine oxide (1q). This product was synthesized according to the literature procedure.^[11] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.34 (d, 1H, ³J(P,H) = 9.6 Hz), 7.44-7.55 (m, 6H), 7.79-7.84 (m, 4H).



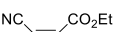
Diethyl ethynylphosphonate (1r). This product was synthesized according to the literature procedure.^[12] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.36 (t, 6H, ³J(P,H) = 7.1 Hz), 2.87 (d, 1H, ³J(P,H) = 13.2 Hz), 4.13-4.21 (m, 4H).

The catalytic hydrocyanation manifold.

General procedure. A solution of terminal conjugated alkyne (2.0 mmol), acetone cyanohydrin (2.1 mmol) and DABCO (0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) was stirred for 1h (see Table 1 for reaction times) at room temperature. Solvent was evaporated under reduced pressure (CAUTION: room temperature for volatile cyanoacrylates), and the crude residue was flash chromatographed on silica gel. Elution with appropriate ethyl acetate-hexanes mixtures afforded pure *E*-isomer. Further elution delivered pure *Z*-isomer.



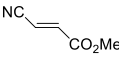
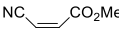
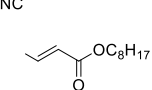
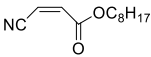
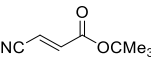
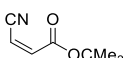
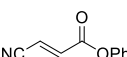
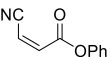
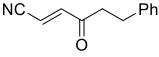
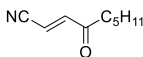
(E)-Ethyl 3-cyanoacrylate ((E)-2a).^[13] Colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.30 (t, 3H, ³J(H,H) = 7.0 Hz), 4.26 (q, 2H, ³J(H,H) = 7.0 Hz), 6.47 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.5 Hz), 6.68 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.5 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.0, 62.0, 112.8, 115.3, 139.8, 163.2 ppm.



(Z)-Ethyl 3-cyanoacrylate ((Z)-2a).^[13] Colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.34 (t, 3H, ³J(H,H) = 7.0 Hz), 4.31 (q, 2H, ³J(H,H) = 7.0 Hz), 5.93 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.5 Hz), 6.54 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.5 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13.9, 61.9, 110.5, 114.2, 138.3, 162.4 ppm.

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

-  **(E)-Methyl 3-cyanoacrylate ((E)-2b).** ^[14] White solid (melting point: 34-35°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = (3.81 (s, 3H), 6.48 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz), 6.69 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 52.5, 113.1, 115.2, 139.3, 163.6 ppm.
-  **(Z)-Methyl 3-cyanoacrylate ((Z)-2b).** ^[15] White solid (melting point: 31-32°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.85 (s, 3H), 5.94 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.5 Hz), 6.56 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.5 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 52.6, 110.8, 114.1, 137.9, 162.8 ppm.
-  **(E)-Octyl 3-cyanoacrylate ((E)-2c).** (306.3 mg, 73%). Colorless liquid: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.85 (t, 3H, ³J(H,H) = 6.9 Hz), 1.22-1.35 (m, 10H), 1.63-1.69 (m, 2H), 4.20 (t, 2H, ³J(H,H) = 6.7 Hz), 6.47 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz), 6.70 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.0, 22.6, 25.6, 28.4, 29.07 (2C), 31.7, 66.2, 112.8, 115.3, 139.9, 163.3 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₉NO₂ 232.1313, found 232.1319.
-  **(Z)-Octyl 3-cyanoacrylate ((Z)-2c).** (114.1 mg, 37%). Colorless liquid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.86 (t, 3H, ³J(H,H) = 6.9 Hz), 1.25-1.38 (m, 10H), 1.67-1.72 (m, 2H), 4.24 (t, 2H, ³J(H,H) = 6.7 Hz), 5.93 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 6.70 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 14.0, 22.6, 25.8, 28.3, 29.07 (2C), 31.7, 66.1, 110.4, 114.2, 138.4, 162.5 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₉NO₂ 232.1313, found 232.1315.
-  **(E)-tert-Butyl 3-cyanoacrylate ((E)-2d).** (102.3 mg, 67%). White solid (melting point: 52-53°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.49 (s, 9H), 6.38 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz), 6.62 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 27.9 (3C), 83.1, 111.9, 115.6, 141.8, 162.3 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₁₁NO₂ 176.0687, found 176.0690.
-  **(Z)-tert-Butyl 3-cyanoacrylate ((Z)-2d).** (30.9 mg, 31%). White solid (melting point: 45-46°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.53 (s, 9H), 5.85 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 6.46 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 27.9 (3C), 83.5, 109.4, 114.4, 140.2, 161.5 ppm. Elemental analysis calcd (%) for C₈H₁₁NO₂: C 62.73; H 7.24; N 9.14; found: C 62.77; H 7.37; N 9.04. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₁₁NO₂ 176.0687, found 176.0686.
-  **(E)-phenyl 3-cyanoacrylate ((E)-2e).** (126.3 mg, 70%). White solid (melting point: 29-30°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.65 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz), 6.89 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 114.4, 115.1, 121.0 (2C), 126.6, 129.6 (2C), 139.0, 149.9, 161.7 ppm. Elemental analysis calcd (%) for C₁₀H₇NO₂: C 69.36; H 4.07; N 8.09; found: C 69.31; H 4.16; N 8.47.
-  **(Z)-phenyl 3-cyanoacrylate ((Z)-2e).** (11.1 mg, 6.4%). Colorless liquid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.09 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 6.78 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 112.2, 113.9, 121.1 (2C), 126.5, 129.6 (2C), 137.5, 149.9, 160.7 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₀H₇NO₂ 196.0374, found 196.0374.
-  **(E)-4-Oxo-6-phenylhex-2-enenitrile ((E)-2f).** (122.0 mg, 87%). White Solid (melting point: 43-44 °C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.91-2.98 (m, 4H), 6.29 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.2 Hz), 6.90 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.2 Hz), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.29 (t, 2H, ³J(H,H) = 7.5 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 29.3, 43.6, 110.2, 115.8, 126.4, 128.2 (2C), 128.6 (2C), 139.9, 144.2, 195.7 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₁NO 208.0738, found 208.0734. Z-isomer detected in ¹H NMR of crude products (1-4%). Characteristic data for the Z-isomer: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.73 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 6.75 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz).
-  **(E)-4-Oxonon-2-enenitrile ((E)-2g).** (143.2 mg, 93%). Colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 0.88 (t, 3H, ³J(H,H) = 6.9 Hz), 1.23-1.34 (m, 4H), 1.58-1.66 (m, 2H), 2.58 (t, 2H, ³J(H,H) = 7.3 Hz), 6.32 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz), 6.94 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13.8, 22.3, 23.1, 31.1, 42.1, 110.0, 116.0, 144.5, 196.8 ppm. Elemental analysis calcd (%) for C₉H₁₃NO: C 71.49; H 8.67; N 9.26;

266

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

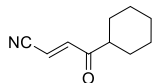
Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: ll4EK+dS

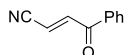
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

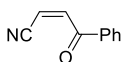
found: C 71.67; H 8.74; N 9.47. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₉H₁₃NO 174.0895, found 174.0895. Z-isomer detected in ¹H NMR of crude products (1-2%).



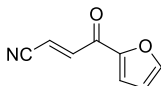
(E)-4-Cyclohexyl-4-oxobut-2-enitrile ((E)-2h). (217.2 mg, 89%). White solid (melting point: 37-38 °C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.15-1.32 (m, 6H), 1.74-1.83 (m, 4H), 2.44-2.50 (m, 1H), 6.31 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.2 Hz), 7.04 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 25.2 (2C), 25.4, 27.6 (2C), 49.8, 110.0, 116.1, 143.5, 199.0 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₀H₁₃NO 186.0895, found 186.0895. Z-isomer detected in ¹H NMR of crude products (2%).



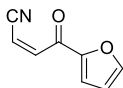
(E)-4-Oxo-4-phenylbut-2-enitrile ((E)-2i).^[16] (145.3 mg, 92.4%). White solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.56 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.0 Hz), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.0 Hz), 7.95-7.97 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 111.9, 116.3, 128.8 (2C), 129.1 (2C), 134.5, 135.5, 141.6 ppm.



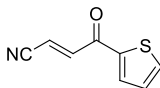
(Z)-4-Oxo-4-phenylbut-2-enitrile ((Z)-2i).^[17] (6.6 mg, 4.2%). White solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.98 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.5 Hz), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.5 Hz), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 108.9, 115.2, 128.8 (2C), 129.1 (2C), 134.4, 135.7, 141.8, 186.7 ppm.



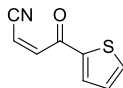
(E)-4-(Furan-2-yl)-4-oxobut-2-enitrile ((E)-2j). (208.6 mg, 85%). Yellow Solid (melting point: 163-164 °C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.60 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.2 Hz), 6.66 (dd, 1H, ³J(H,H) = 3.7 and 1.6 Hz), 7.40 (d, 1H, ³J(H,H) = 3.7 Hz), 7.65 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.2 Hz), 7.72 (d, 1H, ³J(H,H) = 1.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 111.3, 113.4, 116.2, 120.3, 141.0, 148.3, 151.9, 173.9 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₅NO₂ 170.0218, found 170.0215.



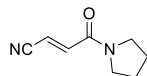
(Z)-4-(Furan-2-yl)-4-oxobut-2-enitrile ((Z)-2j). (14.8 mg, 6%) Yellow Solid (melting point: 174-175 °C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.95 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 6.64 (dd, 1H, ³J(H,H) = 3.6 and 1.6 Hz), 7.40 (d, 1H, ³J(H,H) = 3.6 Hz), 7.51 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 7.68 (d, 1H, ³J(H,H) = 1.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 108.9, 113.4, 115.2, 119.7, 140.1, 147.8, 152.2, 174.0 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₅NO₂ 170.0218, found 170.0214.



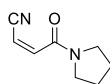
(E)-4-Oxo-4-(thiophen-2-yl)but-2-enitrile ((E)-2k). (384 mg, 94%). Yellow Solid (melting point: 109-110 °C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.55 (d, 1H, ³J(H,H) = 15.9 Hz), 7.21 (t, 1H, ³J(H,H) = 4.5 Hz), 7.64 (d, 1H, ³J(H,H) = 15.9 Hz), 7.80 (d, 1H, ³J(H,H) = 4.5 Hz), 7.82 (d, 1H, ³J(H,H) = 4.5 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 111.2, 116.2, 128.8, 133.9, 136.7, 141.5, 143.0, 178.2 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₅NO₂S 185.9990, found 185.9987.



(Z)-4-Oxo-4-(thiophen-2-yl)but-2-enitrile ((Z)-2k). (22.4 mg, 5%). Yellow solid (melting point: 124-125 °C): ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 5.95 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 7.20 (dd, 1H, ³J(H,H) = 4 Hz and 4.9 Hz), 7.47 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 7.79 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 108.8, 115.1, 128.7, 133.5, 136.5, 140.9, 143.3, 178.4 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₅NO₂S 185.9990, found 185.9988.



(E)-4-Oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enitrile ((E)-2l). (80.4 mg, 54%). Brown solid (melting point: 82-83 °C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.82-1.88 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 4H), 6.43 (d, 1H, ³J(H,H) = 15.8 Hz), 7.05 (d, 1H, ³J(H,H) = 15.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 23.9, 25.8, 46.2, 46.5, 109.7, 116.3, 140.3, 160.3 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₁₁N₂O 173.0691, found 173.0690.



(Z)-4-Oxo-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enitrile ((Z)-2l). (55.8 mg, 37%). Brown solid (melting point: 96-97 °C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.86-1.91 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 4H), 5.76 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 6.86 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 24.0, 25.9, 45.9, 46.7,

267

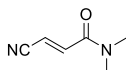
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

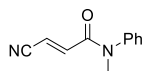
107.0, 115.2, 140.2, 160.6 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₁₀N₂O 173.0691, found 173.0691.



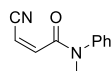
(E)-3-Cyano-N,N-dimethylacrylamide ((E)-2m). (166.1 mg, 67%). White solid (melting point: 68-69°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.03 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 6.47 (d, 1H, ³J(H,H) = 15.8 Hz), 7.24 (d, 1H, ³J(H,H) = 15.8 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 36.0, 37.3, 110.8, 116.4, 139.0, 162.6 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₁₀N₂O 147.0534, found 147.0533.



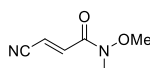
(Z)-3-Cyano-N,N-dimethylacrylamide ((Z)-2m). (72.6 mg, 29%). White solid (melting point: 44-45°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.02 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 5.74 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.6 Hz), 6.96 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 35.2, 37.3, 106.4, 115.0, 140.8, 163.0 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₁₀N₂O 147.0534, found 147.0533.



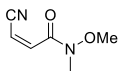
(E)-3-Cyano-N-methyl-N-phenylacrylamide ((E)-2n). (292.0 mg, 78%). White solid (melting point: 68-69°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.37 (s, 3H), 6.47 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.0 Hz), 6.65 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.0 Hz), 7.12-7.16 (m 2H), 7.38-7.47 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 37.7, 109.8, 116.3, 127.0 (2C), 128.6, 130.1 (2C), 139.9, 141.9, 162.1 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₁H₁₀N₂O 209.0691, found 209.0696.



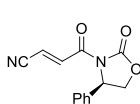
(Z)-3-Cyano-N-methyl-N-phenylacrylamide ((Z)-2n). (66.6 mg, 18%). White solid (melting point: 84-85°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.37 (s, 3H), 5.59 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 6.49 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 7.13-7.16 (m 2H), 7.33-7.43 (m, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 37.3, 107.4, 115.2, 126.9 (2C), 128.4, 129.9 (2C), 139.6, 142.1, 161.9 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₁H₁₀N₂O 209.0691, found 209.0689.



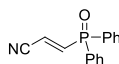
(E)-3-Cyano-N-methoxy-N-methylacrylamide ((E)-2o). (177.4 mg, 84.4%). White solid (melting point: 69-70°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.26 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 6.50 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.2 Hz), 7.30 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 32.4, 62.3, 111.4, 116.3, 137.6, 162.6 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₈N₂O₂ 140.0483, found 140.0474.



(Z)-3-Cyano-N-methoxy-N-methylacrylamide ((Z)-2o). (28.2 mg, 13.4%). Light yellowish oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.26 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 5.84 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 7.13 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 32.1, 62.2, 108.8, 115.0, 136.9, 162.3 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₈H₈N₂O₂ 140.0483, found 140.0479.



(E)-(R,E)-4-Oxo-4-(2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl)but-2-enenitrile ((E)-2p). (82.0 mg, 85%). White solid. [α]_D = -87.8 (c = 1.0 in CHCl₃) (melting point: 176-178 °C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.36 (dd, 1H, ³J(H,H) = 9.0 Hz and 4.0 Hz) 4.76 (t, 1H, ³J(H,H) = 9.0 Hz) 5.45 (dd, 1H, ³J(H,H) = 9.0 Hz and 4.0 Hz), 6.47 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.0 Hz), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 3H), 8.10 (d, 1H, ³J(H,H) = 16.0 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 57.8, 70.4, 113.4, 115.6, 126.0 (2C), 129.1, 129.3 (2C), 137.7, 137.9, 153.1, 161.3 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₃H₁₀N₂O₃ 265.0589, found 265.0591. Z-isomer detected in ¹H NMR of crude products (5%) Characteristic data for the Z-isomer: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.92 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz), 7.87 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.4 Hz).



(E)-3-(diphenylphosphoryl)acrylonitrile ((E)-2q). (342.4 mg, 78.1%). White solid (melting point: 156-157°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.47 (pseudo t, 1H, ³J(H,H) and ³J(P,H) = 17.4 Hz), 7.38 (dd, 1H, ³J(H,H) and ²J(P,H) = 17.4 and 20.4 Hz), 7.49-7.53 (m, 4H), 7.58-7.68 (m, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 115.6 (d, J(P,C) = 24.2 Hz), 115.7 (d, J(P,C) = 6.4 Hz), 129.1 (d, J(P,C) = 12.7 Hz), 129.9 (d, J(P,C) = 109.0 Hz), 131.3 (d, J(P,C) = 10.5 Hz), 132.9 (d, J(P,C) = 3.0 Hz), 145.7 (d, J(P,C) = 90.1 Hz) ppm. ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ = 21.1 ppm. The value is in accordance with the literature.^[16] HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₅H₁₂NOP 276.0554, found 276.0553.

268

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

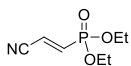
Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

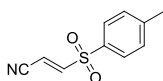
5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



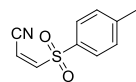
(Z)-3-(diphenylphosphoryl)acrylonitrile ((Z)-2q). (34.5 mg, 7.9%). White solid (melting point: 212-213°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.29 (dd, 1H, ³J(H,H) and ³J(P,H) = 13.7 and 33.1 Hz), 7.15 (dd, 1H, ³J(H,H) and ²J(P,H) = 13.7 and 15.7 Hz), 7.49-7.53 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 113.7 (d, J(P,C) = 11.2 Hz), 114.6 (d, J(P,C) = 4.8 Hz), 129.0 (d, J(P,C) = 12.7 Hz), 130.3 (d, J(P,C) = 108.1 Hz), 131.4 (d, J(P,C) = 10.5 Hz), 132.9 (d, J(P,C) = 3.1 Hz), 144.9 (d, J(P,C) = 87.5 Hz) ppm. ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ = 20.1 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₅H₁₂NOP 276.0554, found 276.0558.



(E)-Diethyl 2-cyanovinylphosphonate ((E)-2r). (105.3 mg, 74%). Colorless oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.33 (t, 6H, ³J(H,H) = 7.1 Hz), 4.09-4.17 (m, 4H), 6.30 (dd, 1H, ³J(H,H) and ²J(P,H) = 17.7 and 20.9 Hz), 6.72 (dd, 1H, ³J(H,H) and ²J(P,H) = 17.7 and 15.2 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 16.3 (2C) (d, J(P,C) = 6 Hz), 63.0 (2C) (d, J(P,C) = 5.7 Hz), 115.1 (d, J(P,C) = 32.4 Hz), 116.2 (d, J(P,C) = 10.4 Hz), 139.9 (d, J(P,C) = 184 Hz) ppm. ³¹P NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ = 11.1 ppm. The value is in accordance with the literature.^[18] Z-isomer detected in ¹H NMR of crude products (7%). Characteristic data for the Z-isomer: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.09 (dd, 1H, ³J(H,H) and ²J(P,H) = 13.6 and 42.9 Hz), 6.72 (pseudo t, 1H, ³J(H,H) and ²J(P,H) = 13.6 Hz).



(E)-3-Tosylacrylonitrile ((E)-2s).^[19] White solid (melting point: 126-127°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.46 (s, 3H), 6.50 (d, 1H, ³J(H,H) = 15.6 Hz), 7.20 (d, 1H, ³J(H,H) = 15.6 Hz), 7.40 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.1 Hz), 7.76 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 21.7, 110.1, 113.4, 128.5 (2C), 130.5 (2C), 134.2, 146.5, 149.3 ppm.



(Z)-3-Tosylacrylonitrile ((Z)-2s). White solid (melting point: 83-84°C): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.46 (s, 3H), 6.03 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.3 Hz), 7.08 (d, 1H, ³J(H,H) = 11.3 Hz), 7.40 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.1 Hz), 7.87 (d, 2H, ³J(H,H) = 8.1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 21.7, 108.1, 112.0, 128.5 (2C), 130.5 (2C), 135.0, 146.5, 148.4 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M+Na]⁺ calculated for C₁₀H₉NO₂S 230.0252, found 230.0252.

References

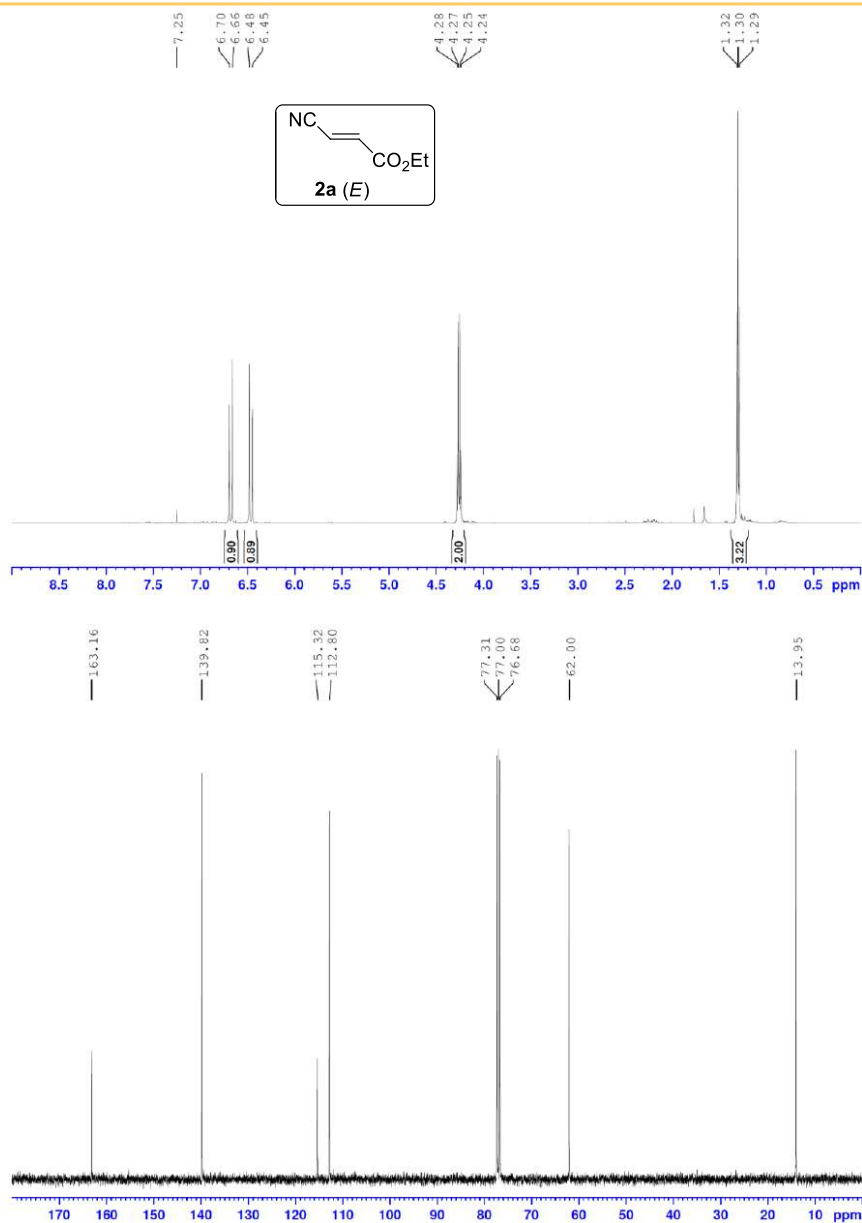
- [1] L. Balas, B. Jousseau, B. Langwest, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4525-4526.
- [2] R. T. H. Linstadt, C. A. Peterson, D. J. Lippincott, C. I. Jette, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 4159-4163.
- [3] N. T. Coles, M. F. Mahon, R. L. Webster, *Chem Commun.* **2018**, 54, 10443-10446.
- [4] K. C. Weerasiri, A. E. V. Gorden, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1546-1550.
- [5] M. Bella, K. Anker Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5672-5673.
- [6] M. Zheng, F. Wu, K. Chen, S. Zhu, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3554-3557.
- [7] M. Nanko, S. Shibuya, Y. Inoba, S. Ono, S. Ito, K. Mikami, *Org. Lett.* **2018**, 20, 7353-7357.
- [8] C. B. Kanner, U. K. Pandit, *Tetrahedron* **1982**, 38, 3597-3604.
- [9] J. Einhorn, C. Einhorn, J. L. Luche, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1105-1112.
- [10] A. Lauber, B. Zelenaya, J. Cvengroš, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1195-1197.
- [11] L. Peng, F. Xu, K. Shinohara, T. Nishida, K. Wakamatsu, A. Orita, J. Otera, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 248-252.
- [12] J.-M. Kee, B. Villani, L. R. Carpenter, T. W. Muir, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14327-14329.
- [13] S. Mukherjee, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1024-1027.
- [14] J. J. Gajewski, K. B. Peterson, J. R. Kagel, Y. C. J. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 9078-9081.
- [15] H. Brouwer, J. B. Stothers, *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 601-611.
- [16] T. Thiemann, M. Watanabe, *Molbank* **2003**, M334.
- [17] H. Trabulsi, R. Guillot, G. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5884-5896.
- [18] K. Afarinkia, M. Evans, J. C. H. Graham, G. Jimenez-Bueno, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 433-434.
- [19] B. Aegurla, R. K. Peddinti, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 946-9

Author Contributions

David Tejedor and Fernando García-Tellado designed the work. David Tejedor, Samuel Delgado-Hernández and Lucía Colella carried out the experiments. Fernando García-Tellado and David Tejedor wrote the manuscript.

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



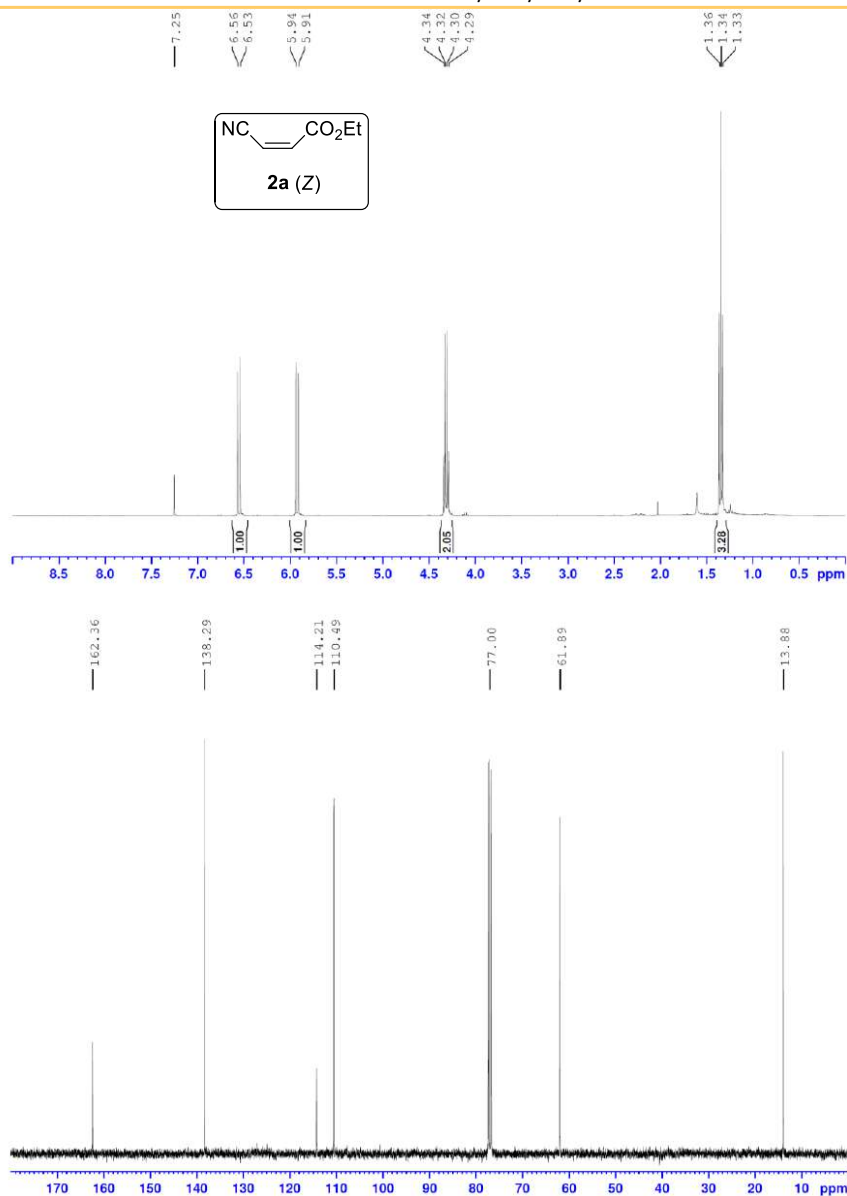
270

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

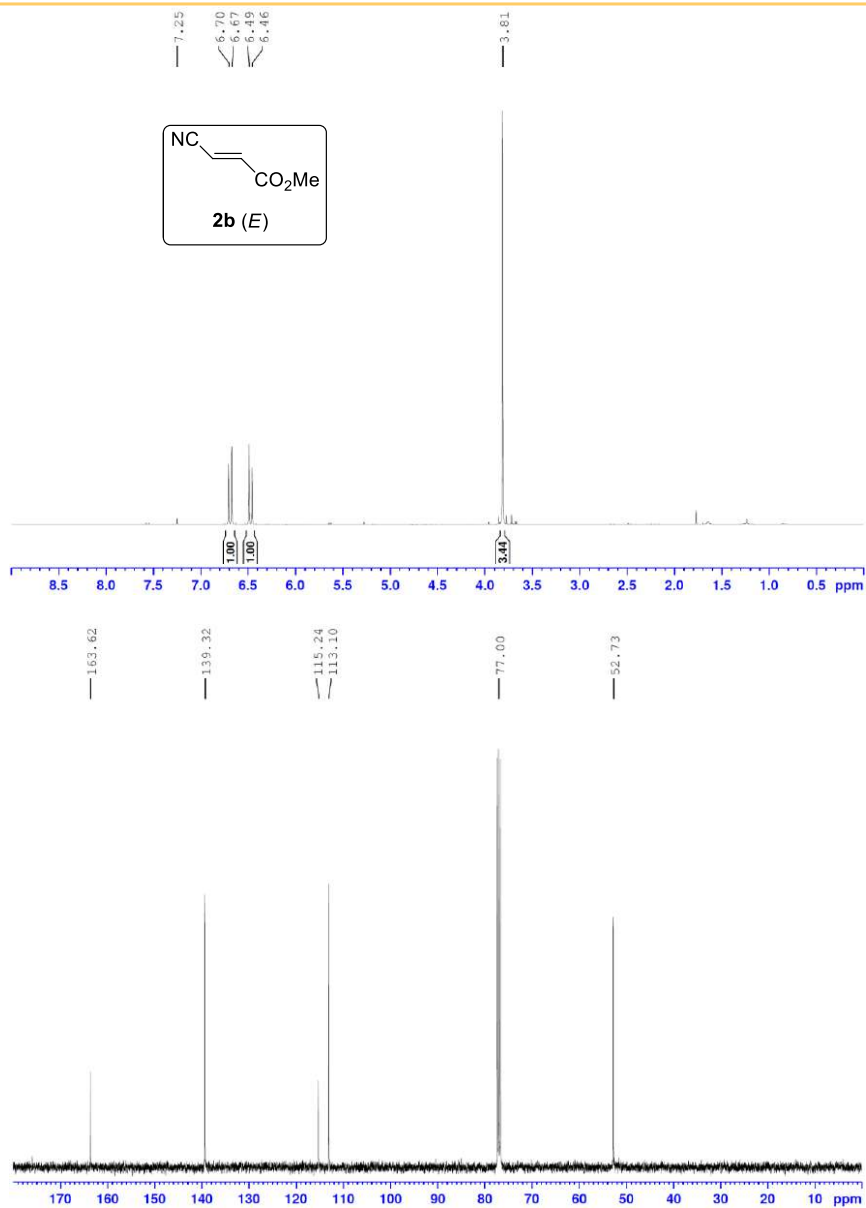


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



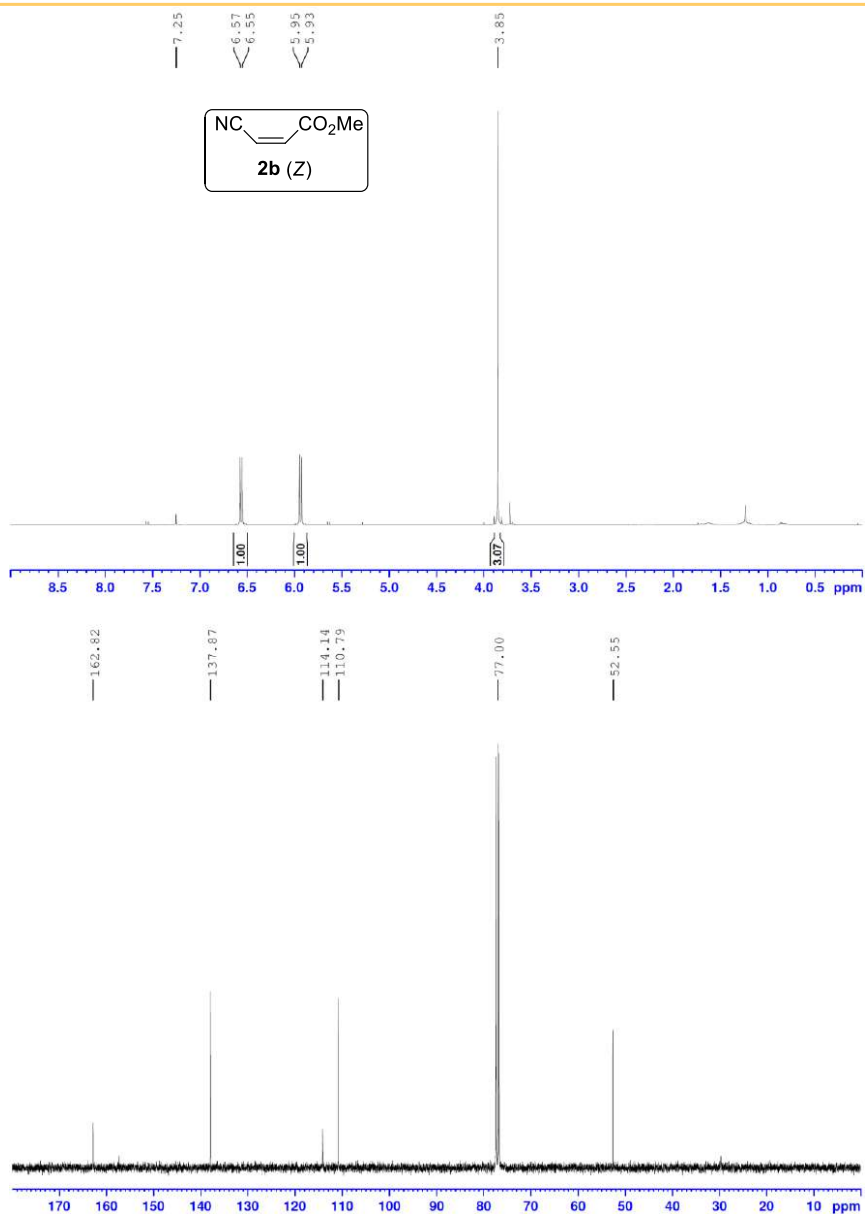
272

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



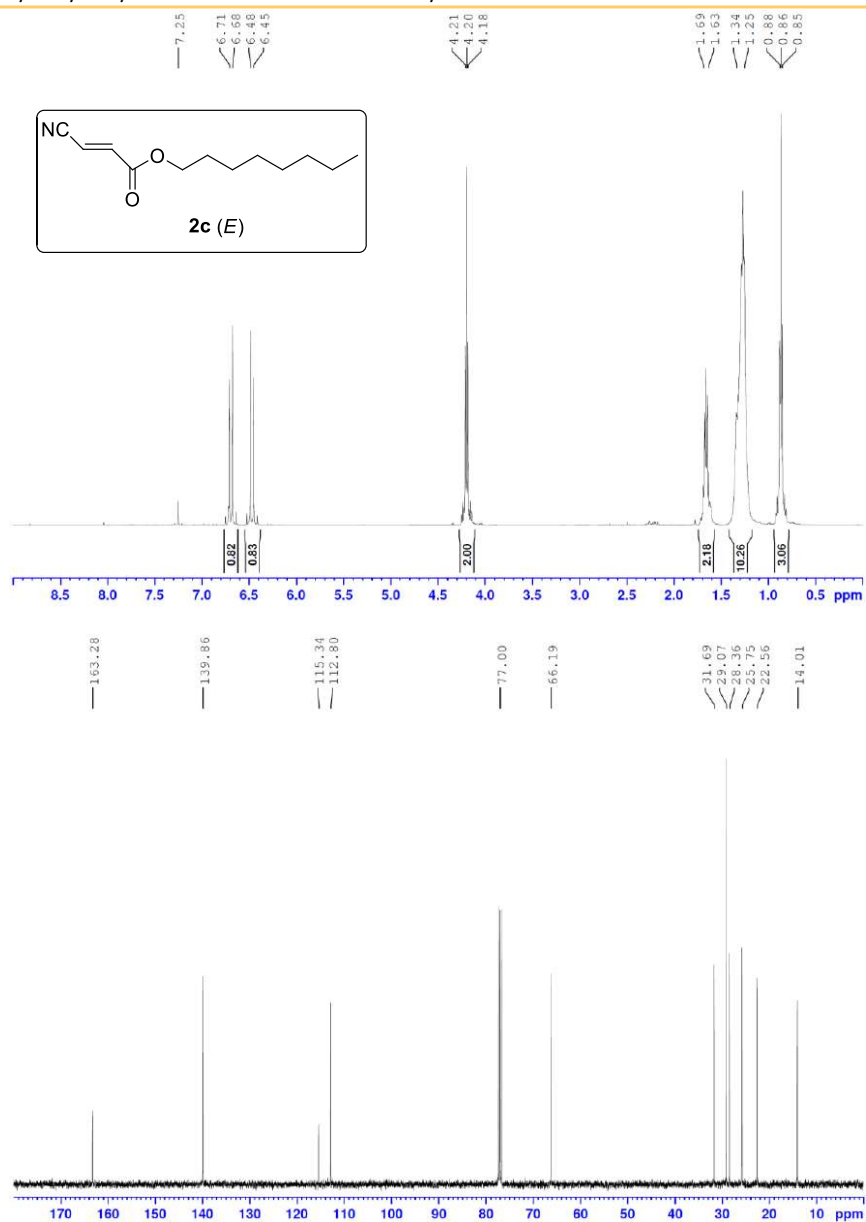
273

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

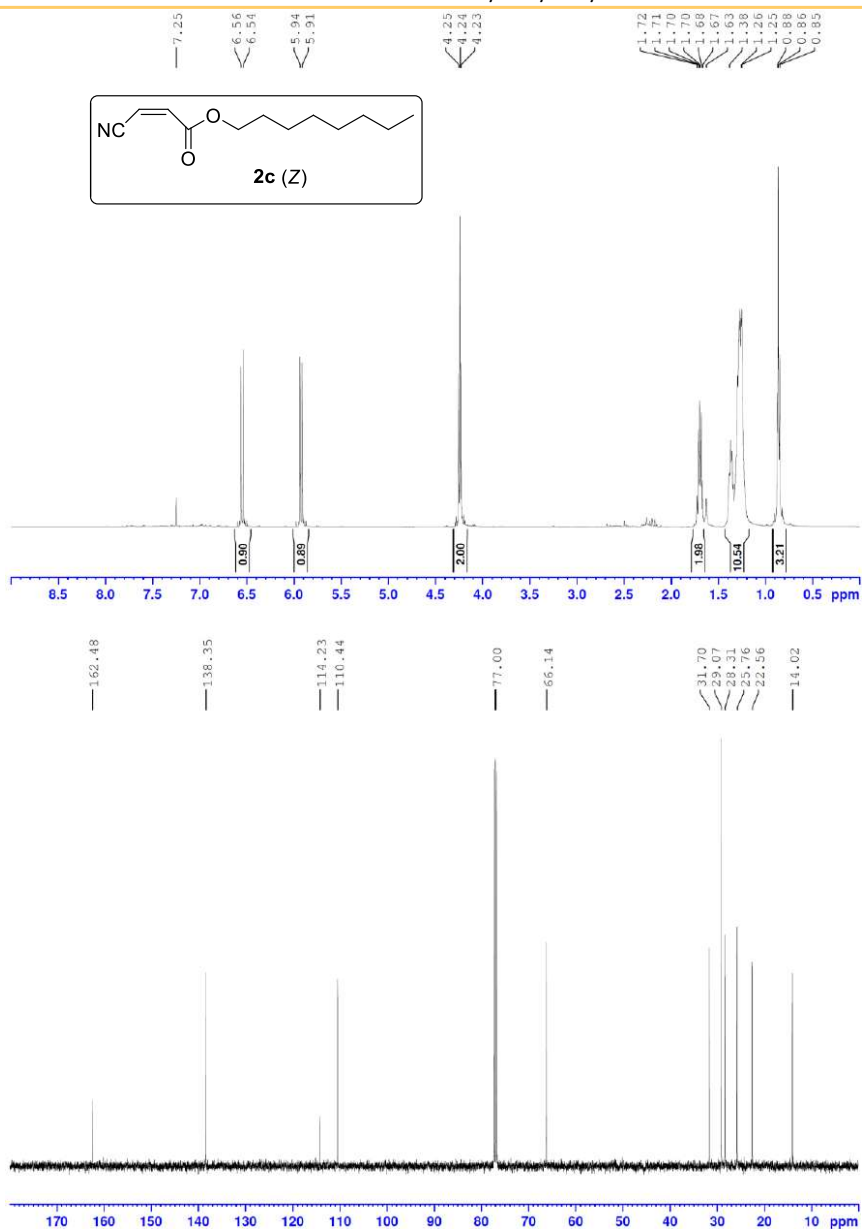


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



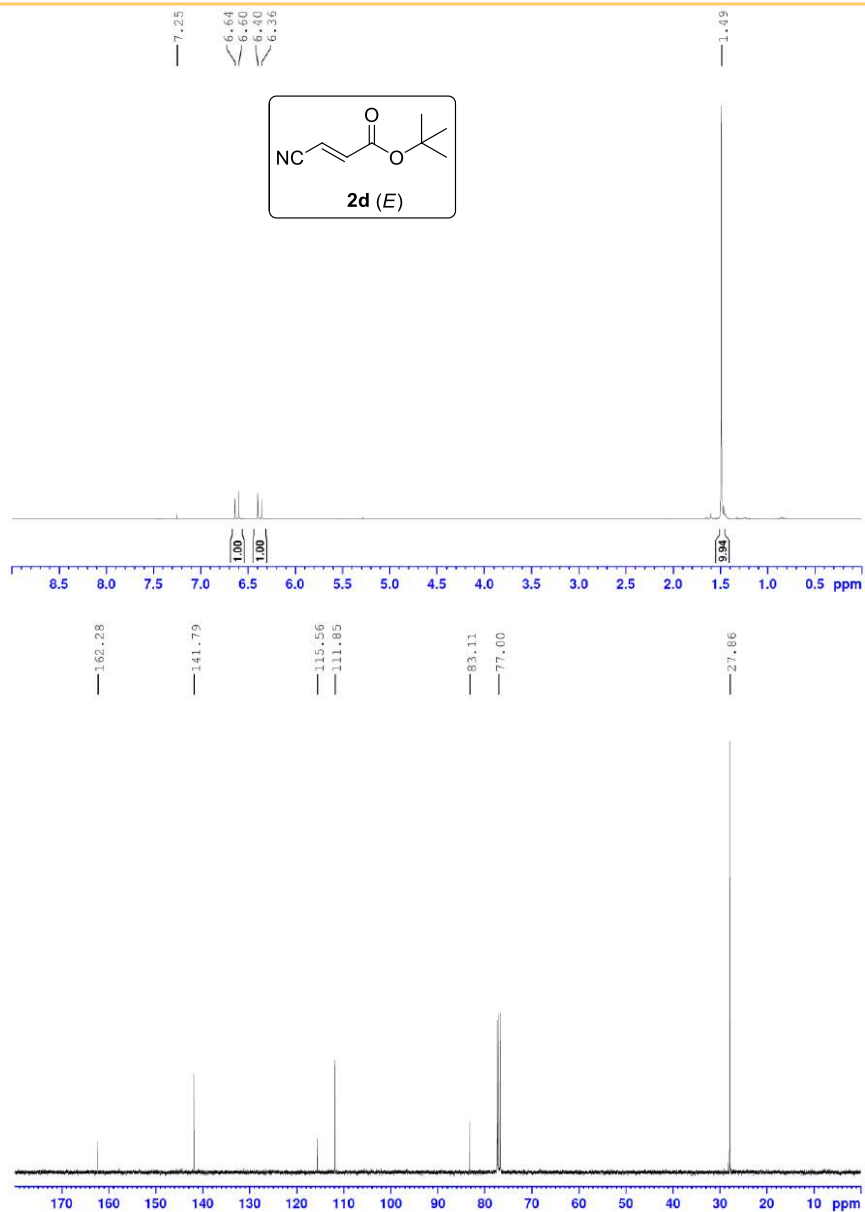
275

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



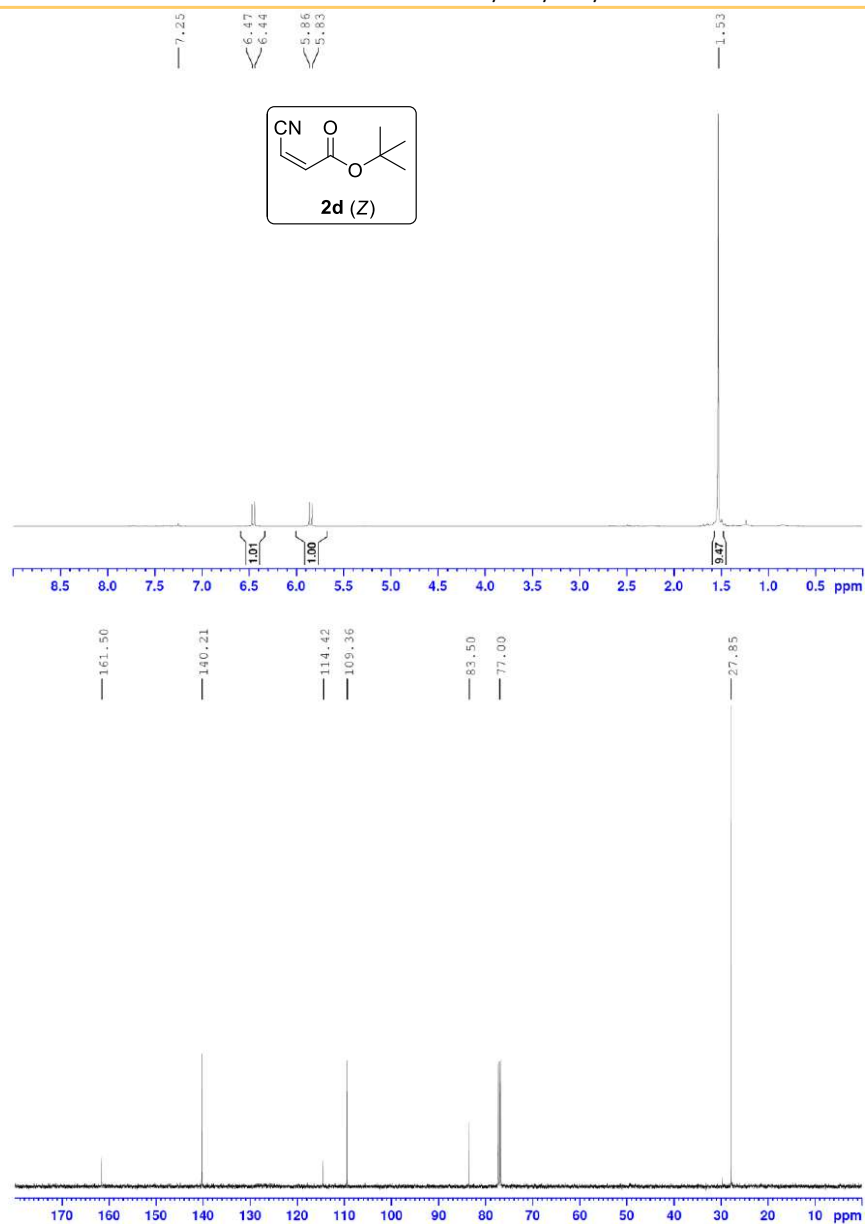
276

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



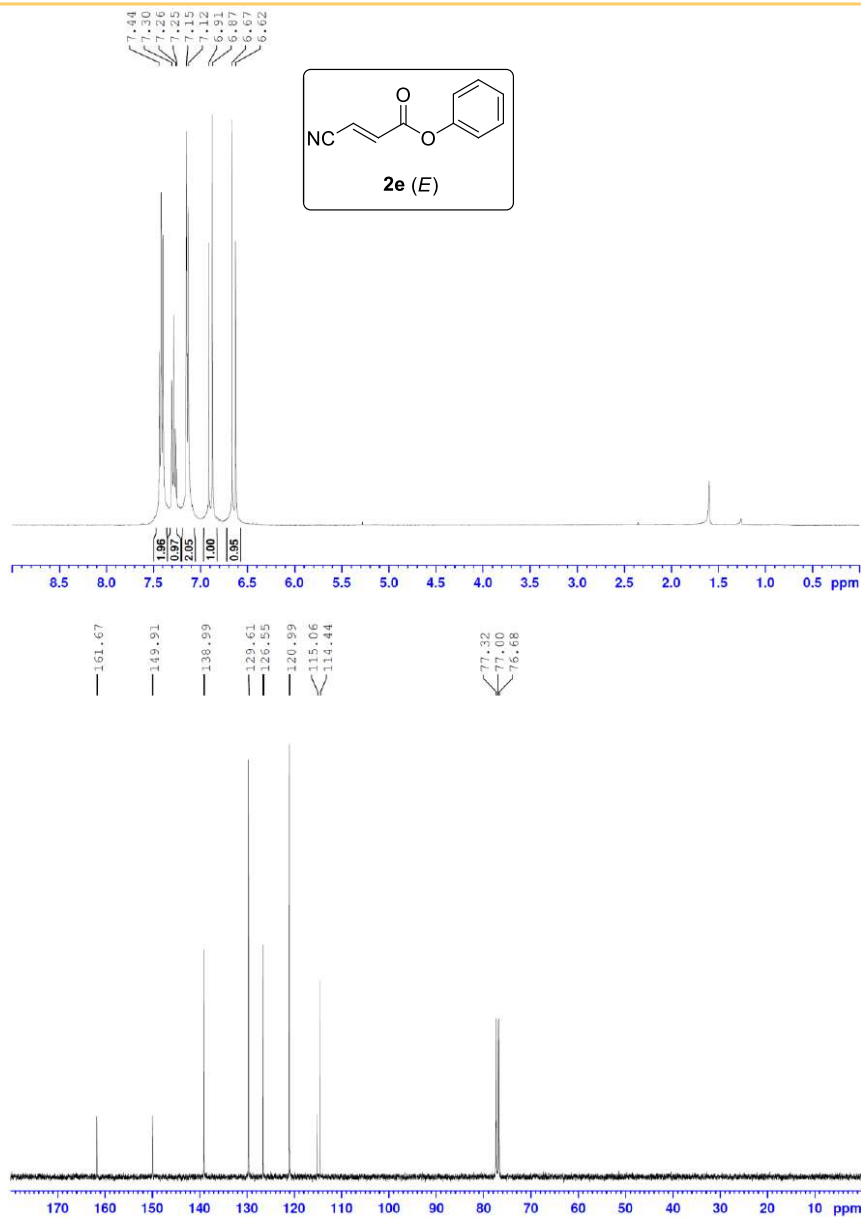
277

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



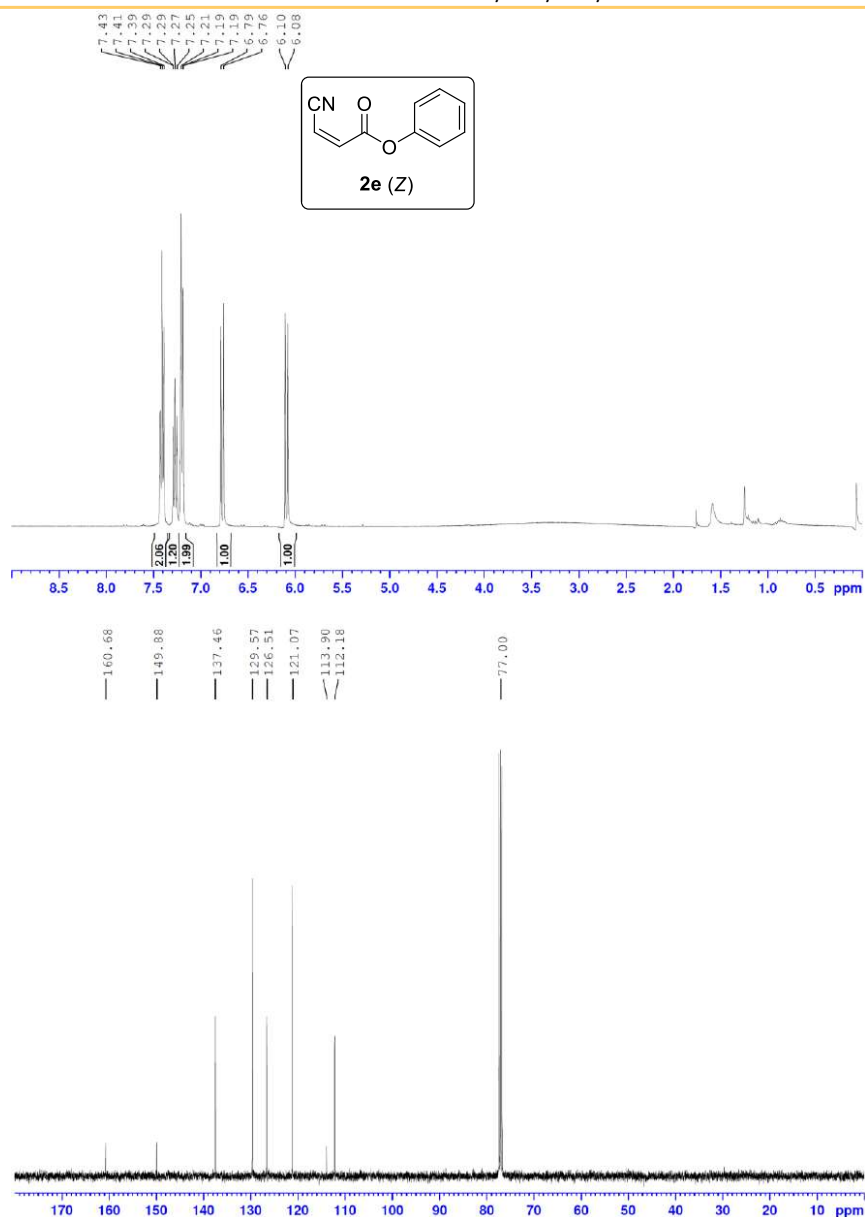
278

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



279

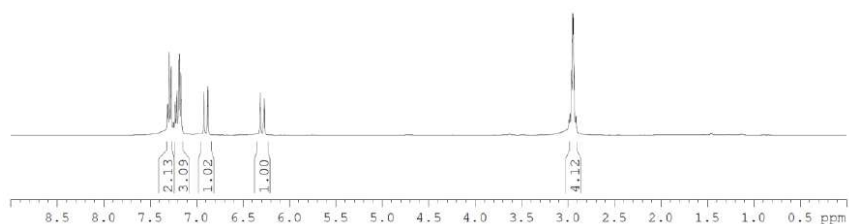
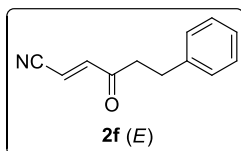
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

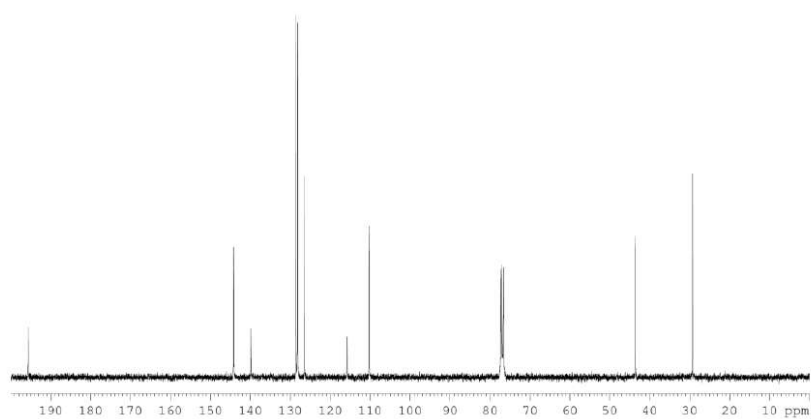
Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

7.51
7.47
7.43
7.37
7.23
6.80
6.68
6.31
6.27
2.98
2.91



195.70
144.23
139.90
128.59
128.21
126.43
115.81
110.24
43.57
29.29

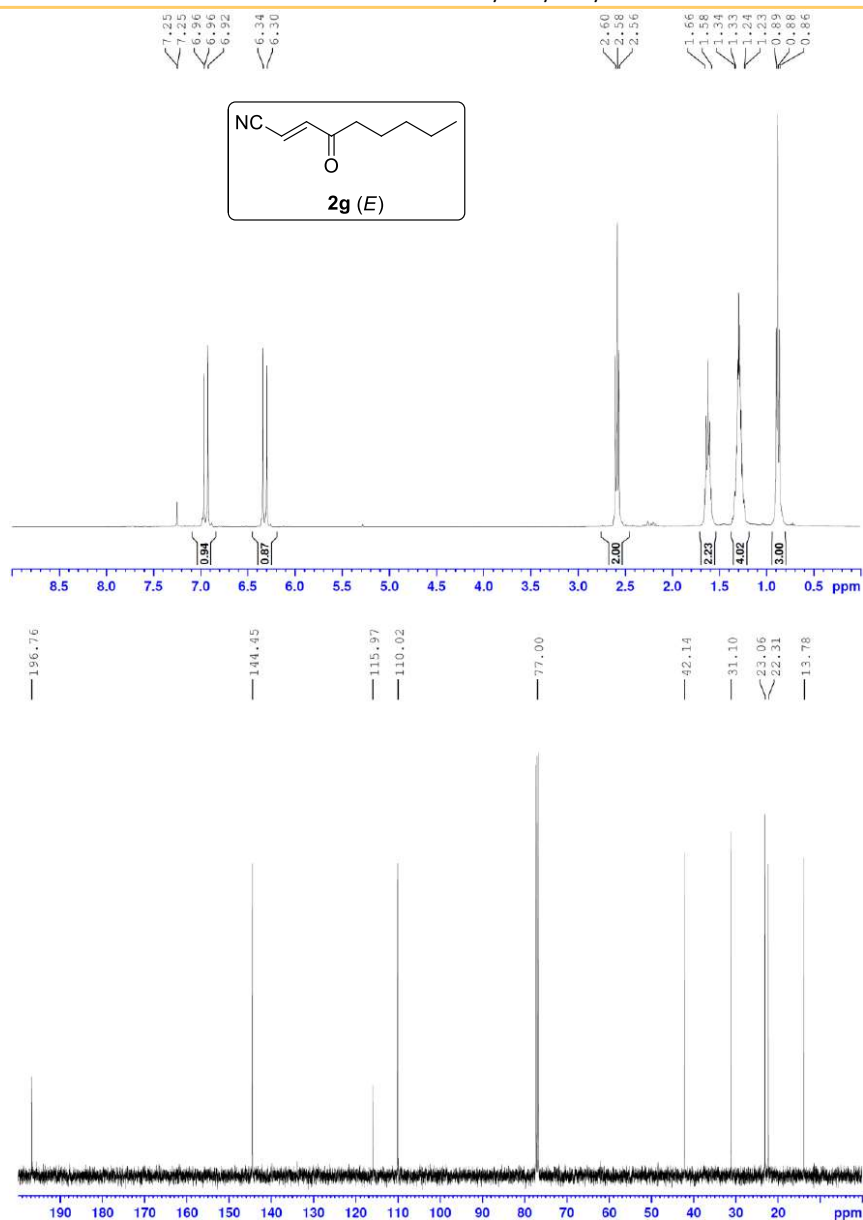


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



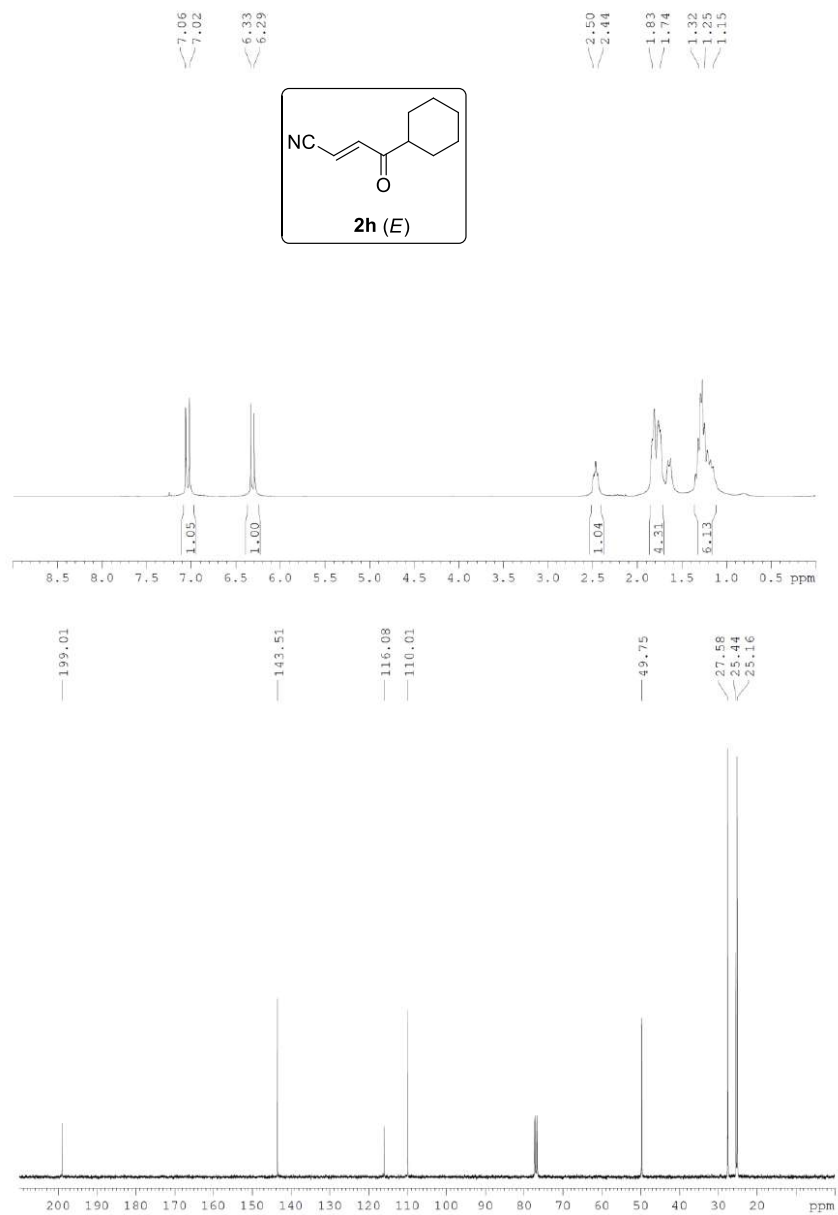
281

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



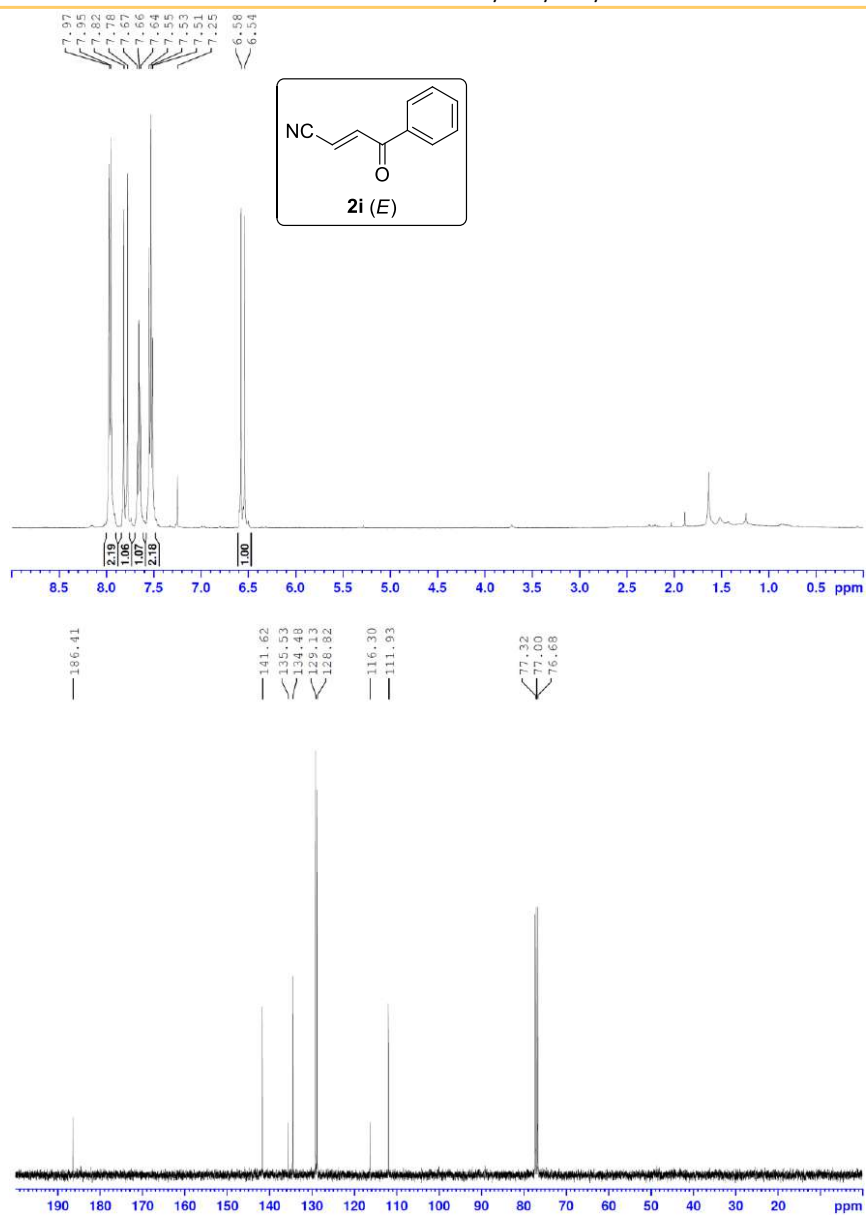
282

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



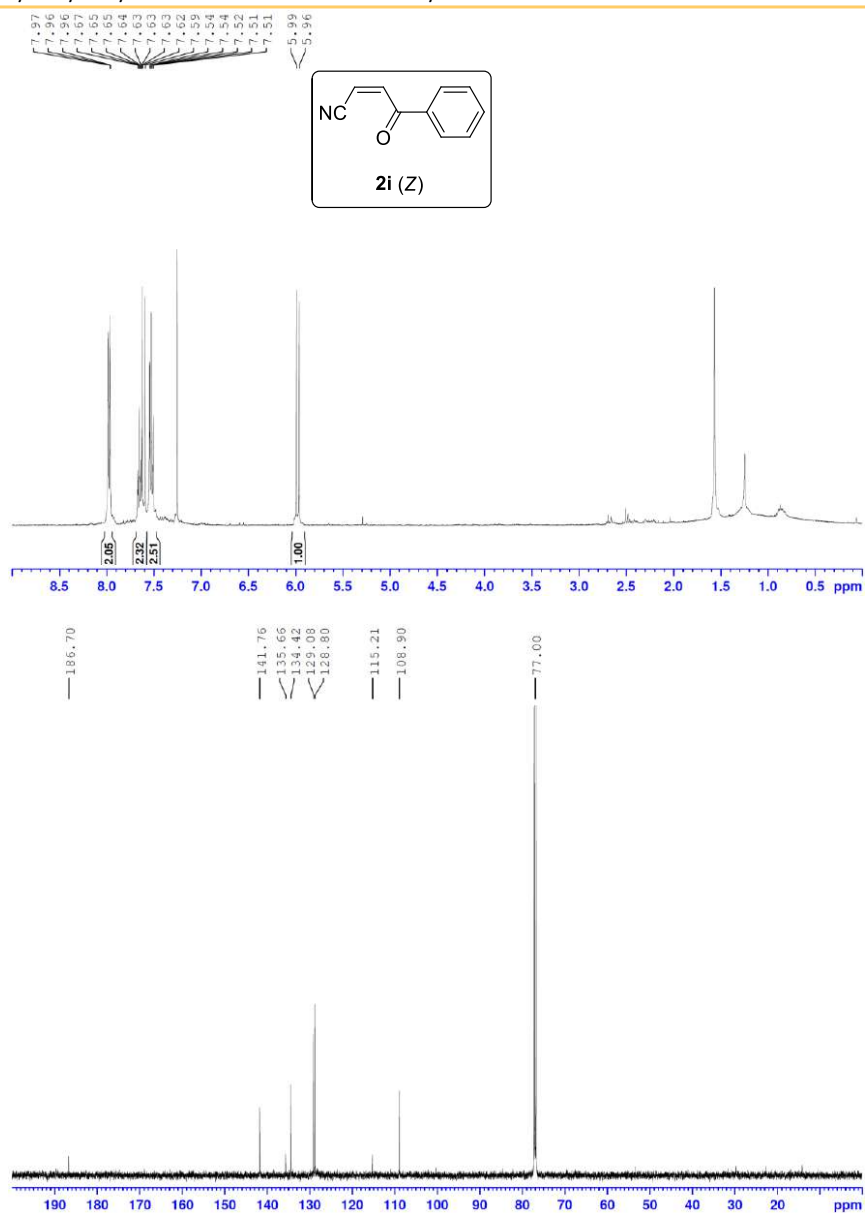
283

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

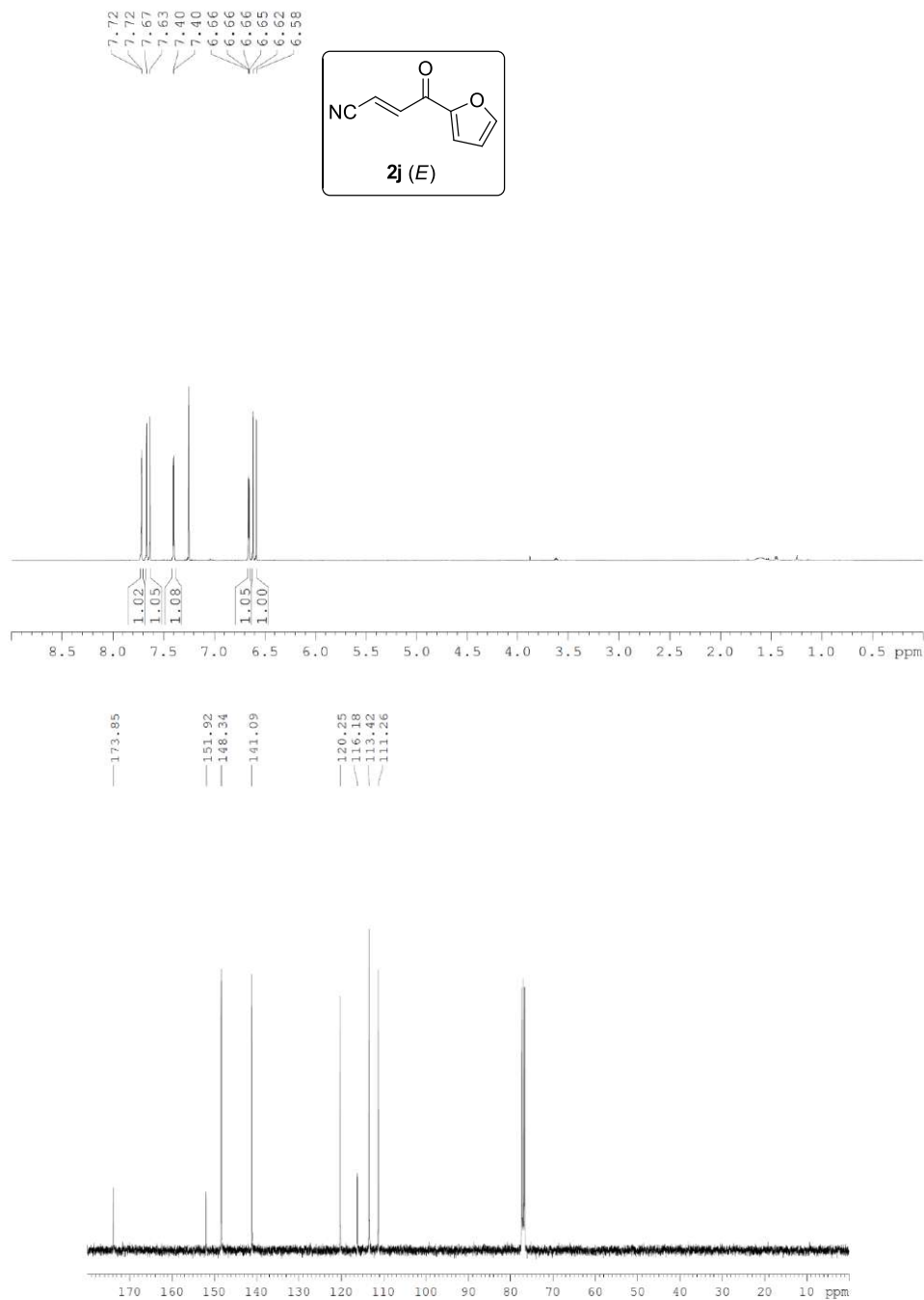


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



285

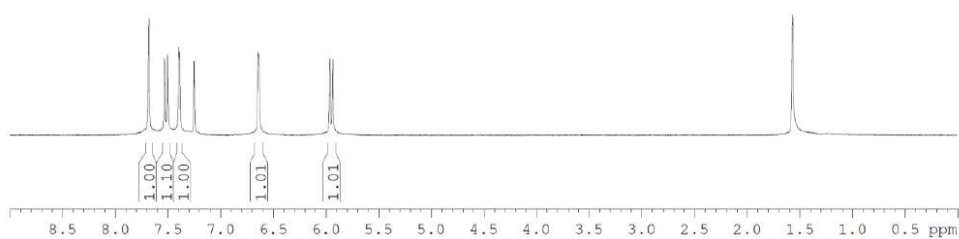
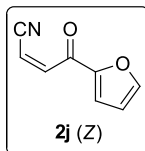
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

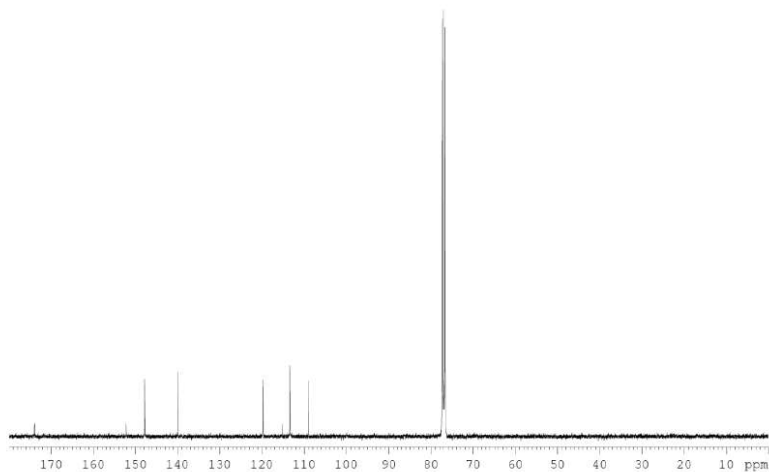
Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes

7.68
 7.53
 7.50
 7.40
 — 6.64
 5.96
 5.93



173.97
 152.18
 147.84
 140.05
 119.74
 115.16
 113.40
 108.92



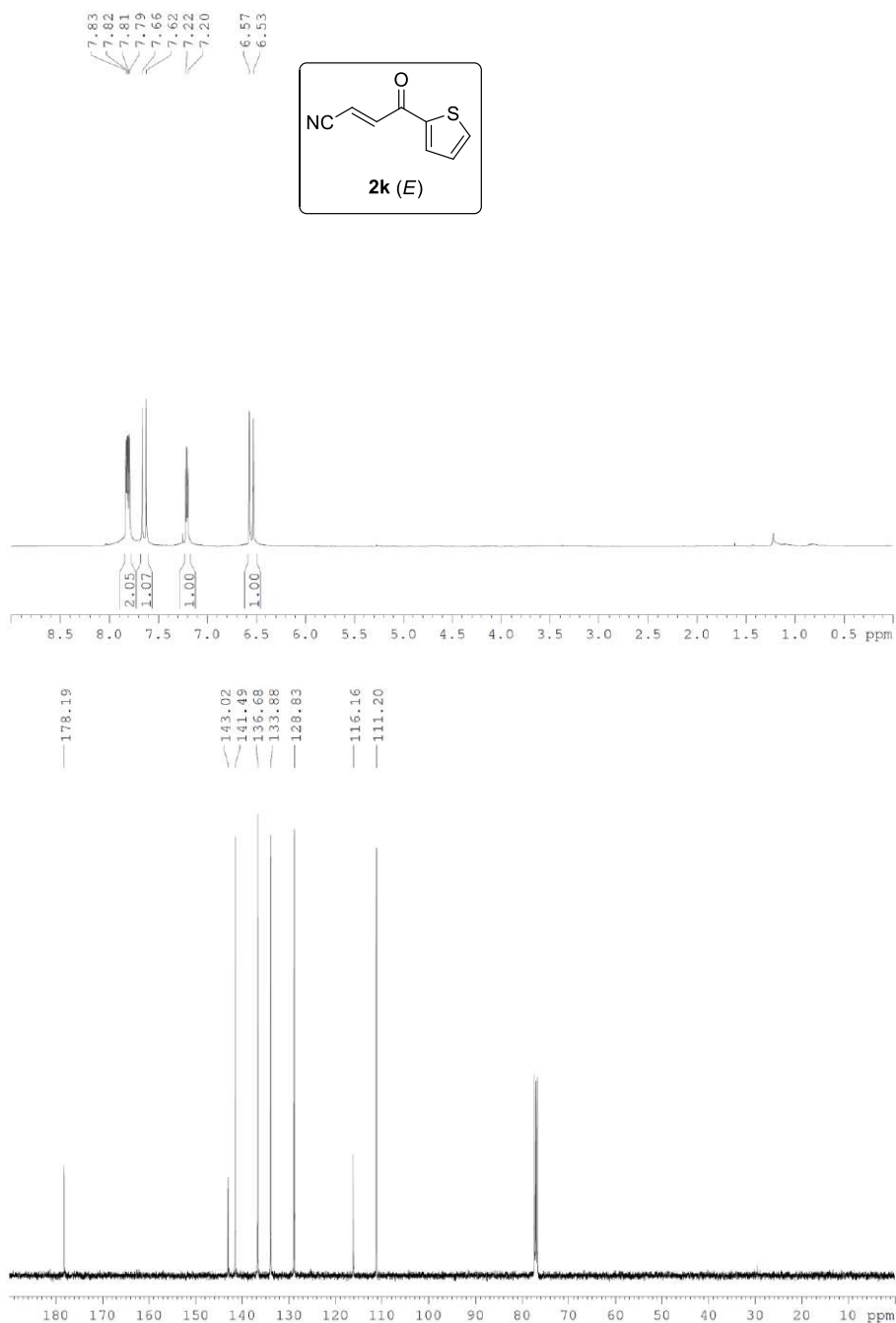
286

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



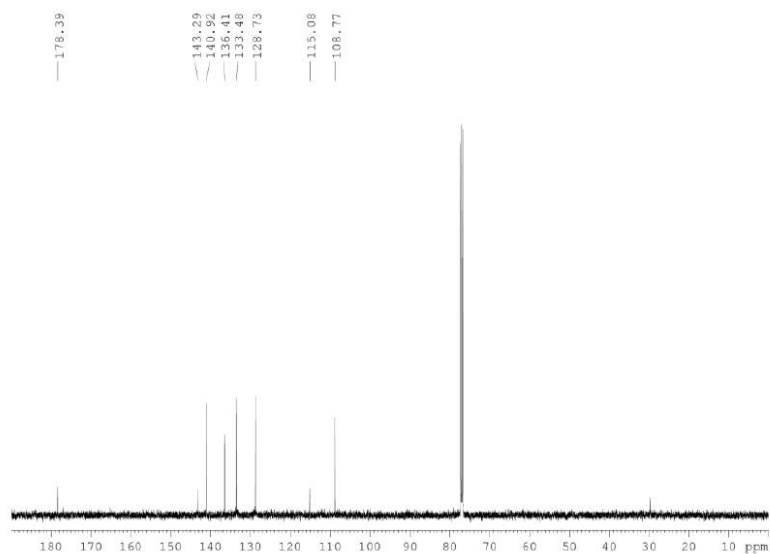
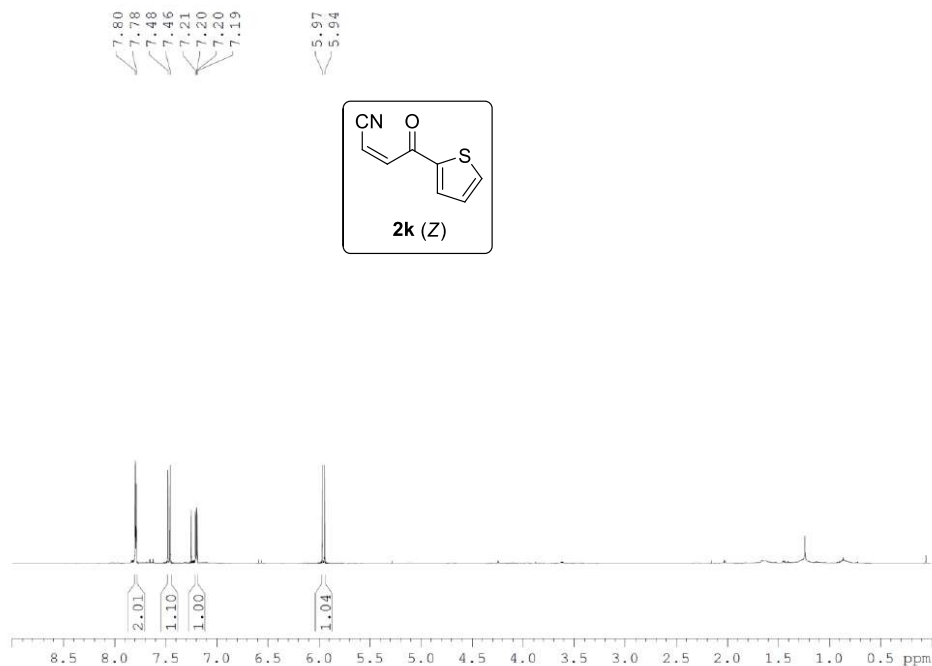
287

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



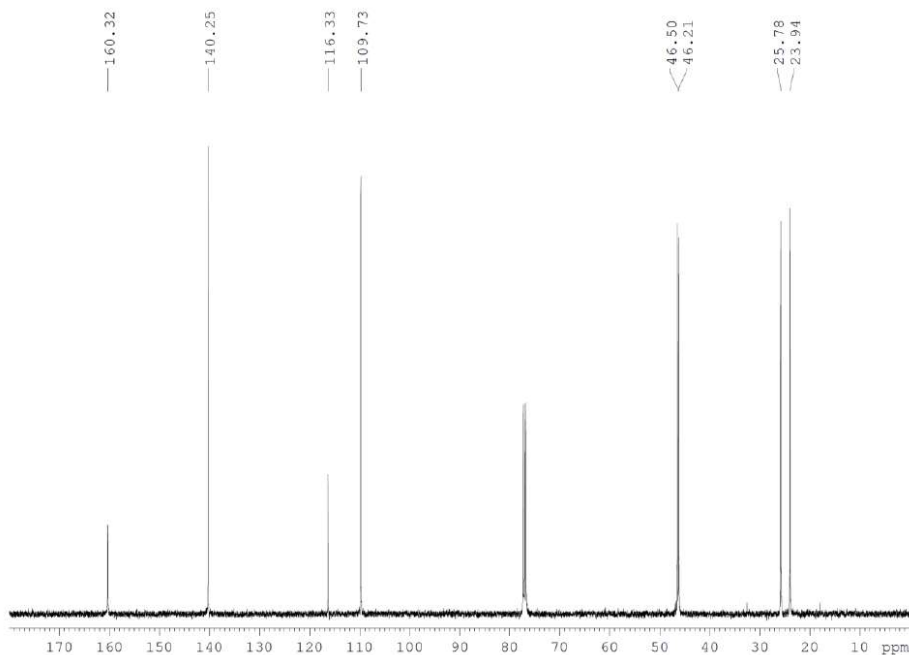
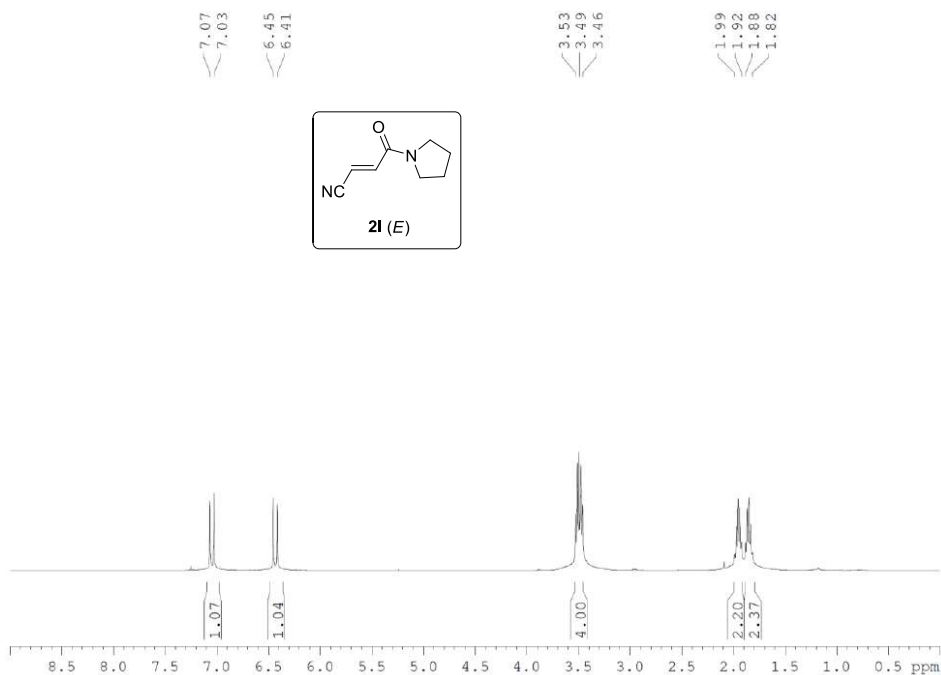
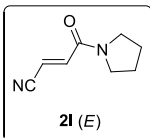
288

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



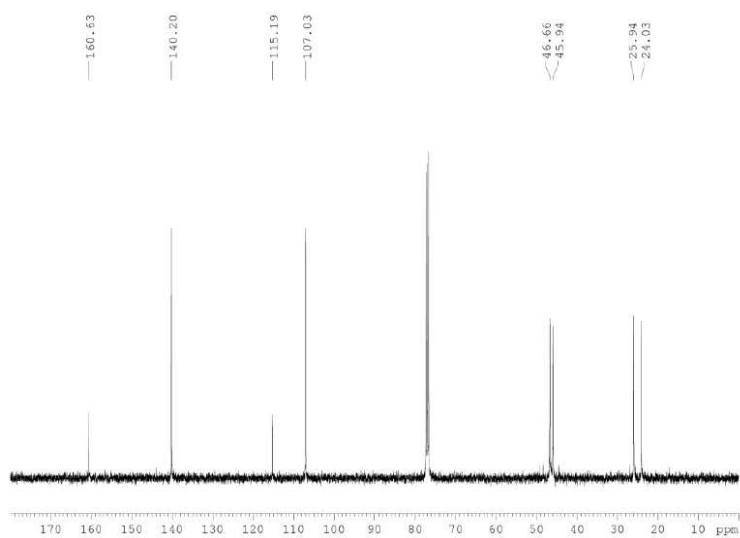
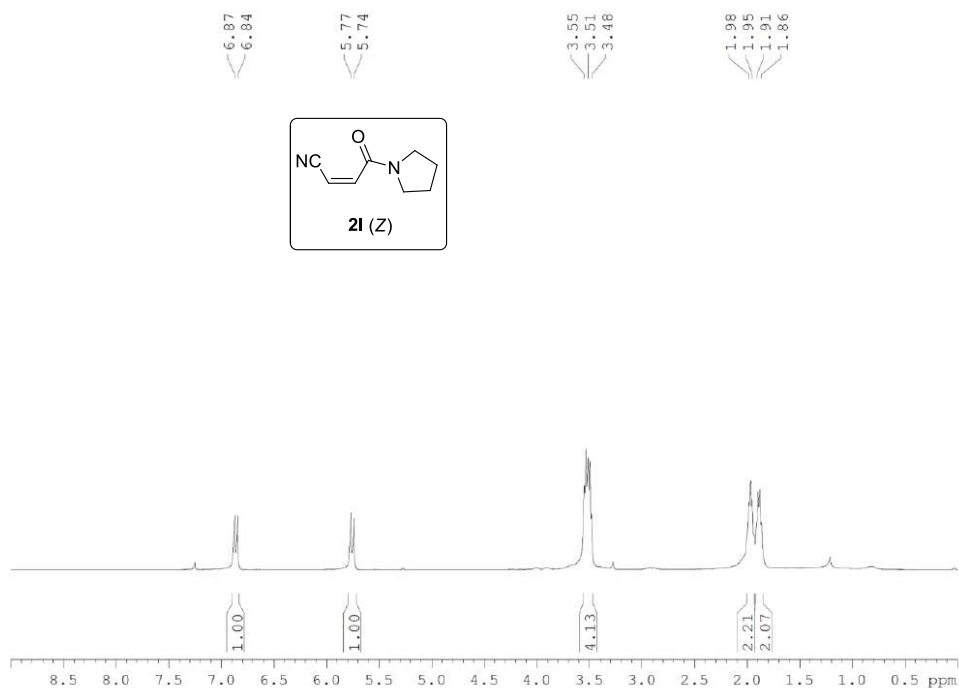
289

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



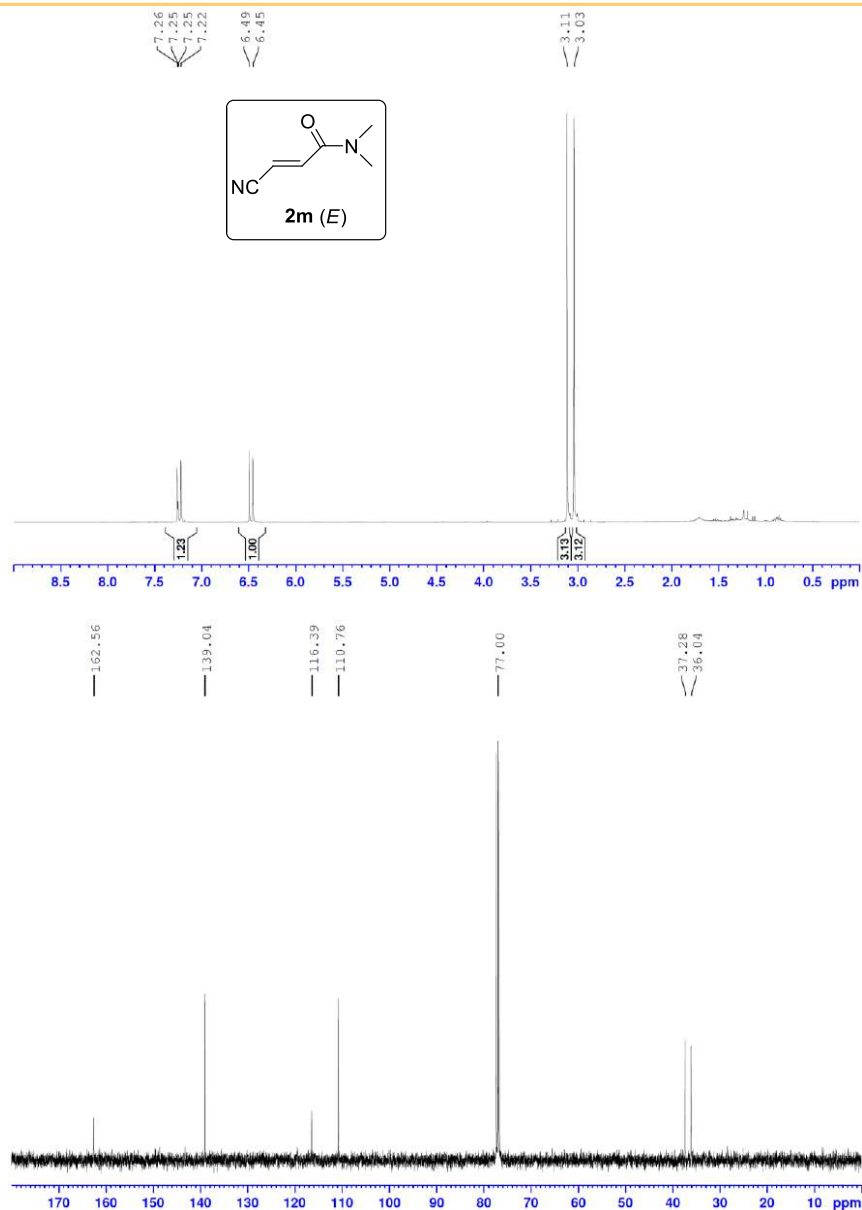
290

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



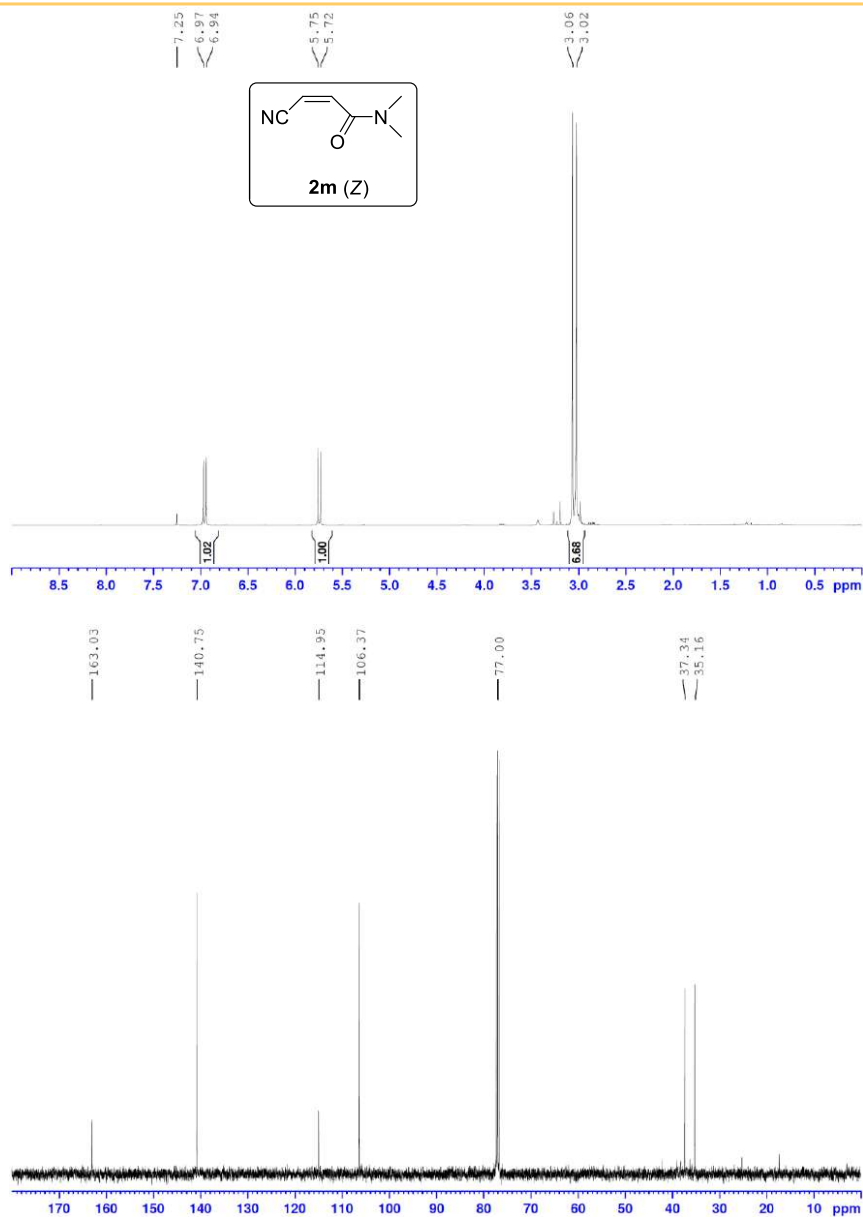
291

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
FERNANDO GARCIA TELLADO	12/08/2021 21:16:11
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
DAVID TEJEDOR ARAGON	13/08/2021 08:13:23
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
Víctor Sotero Martín García	14/08/2021 12:42:55
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	30/09/2021 08:50:53
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



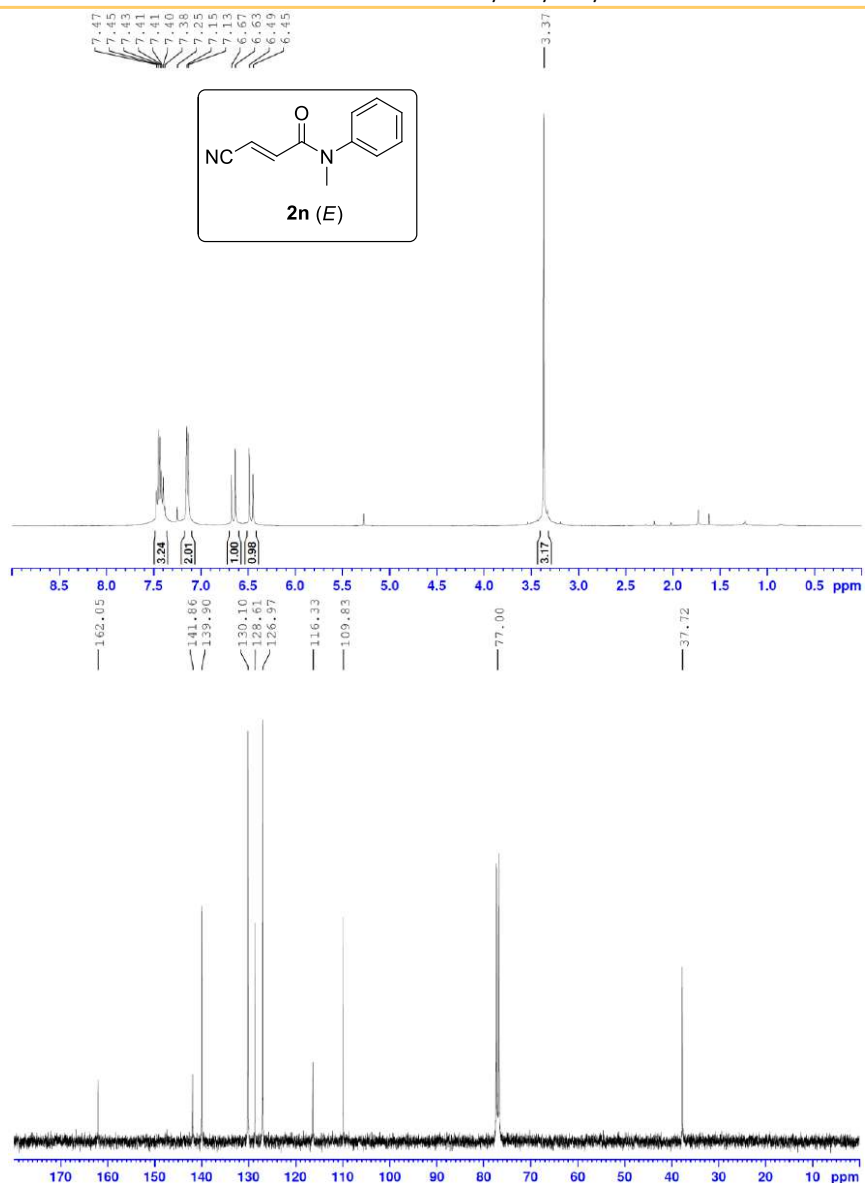
292

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



293

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



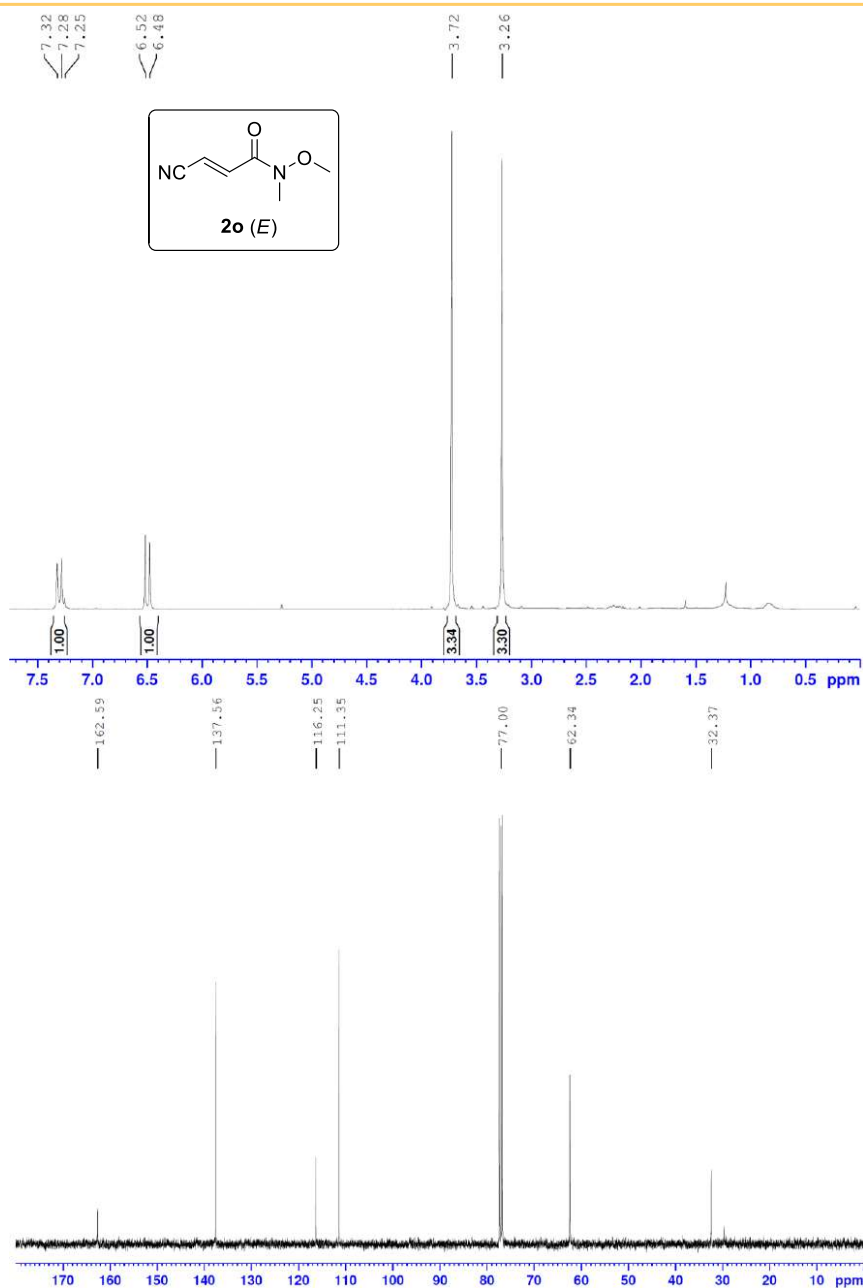
294

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



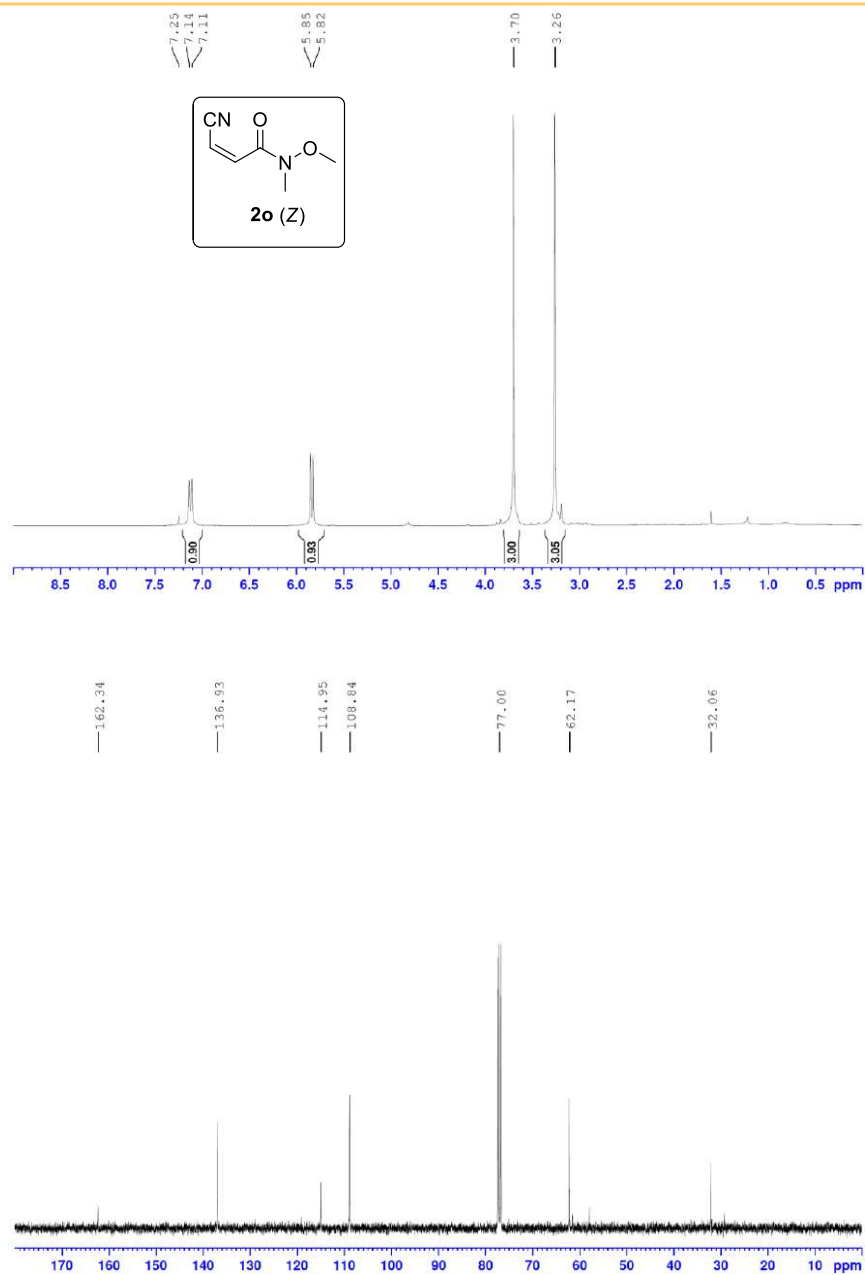
295

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



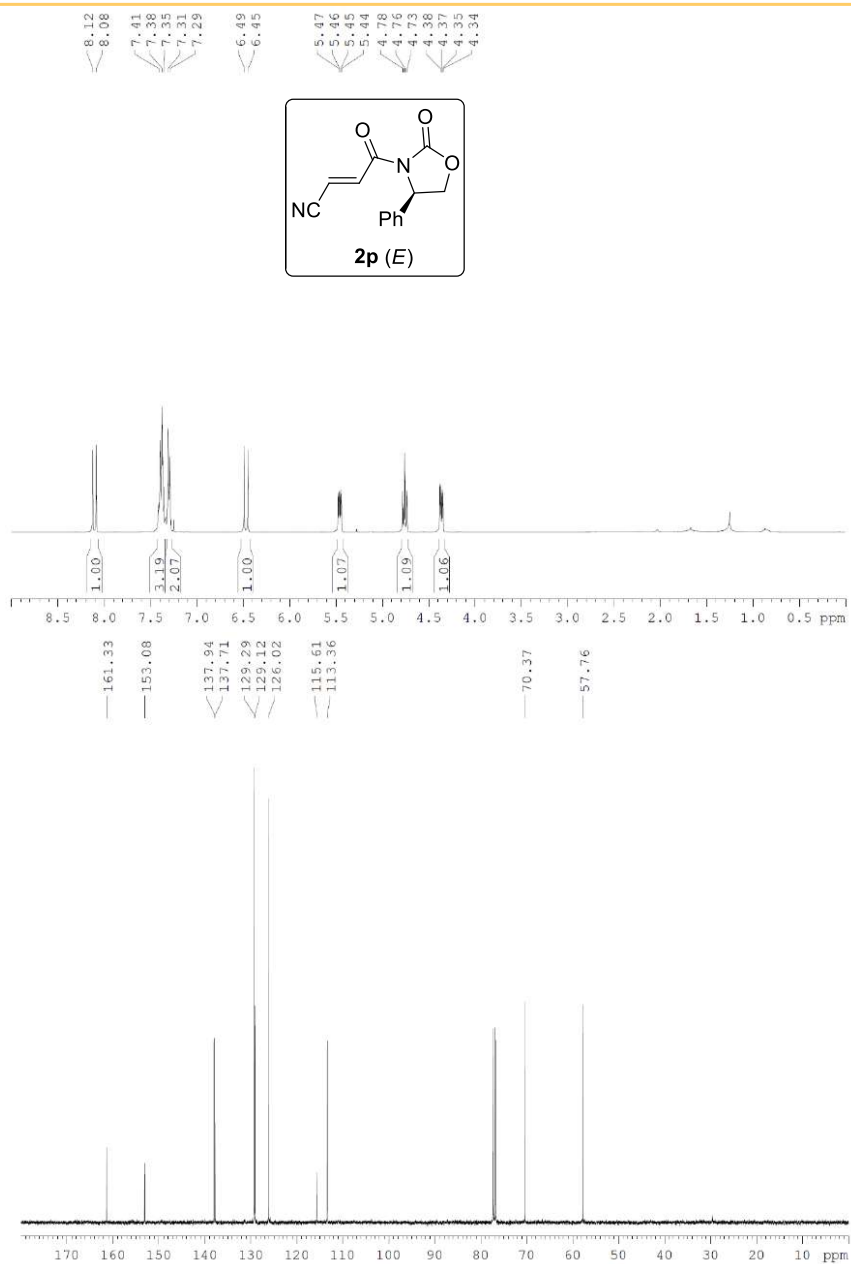
296

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



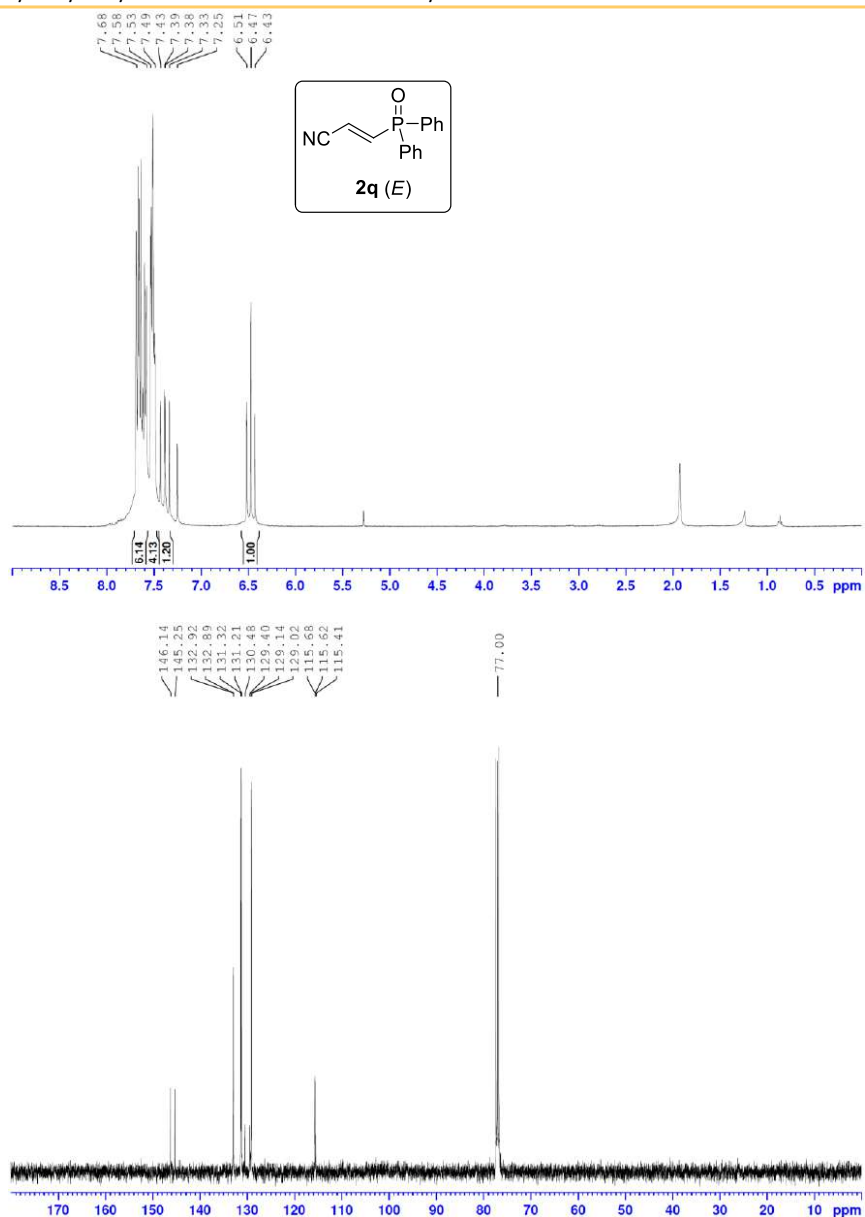
297

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



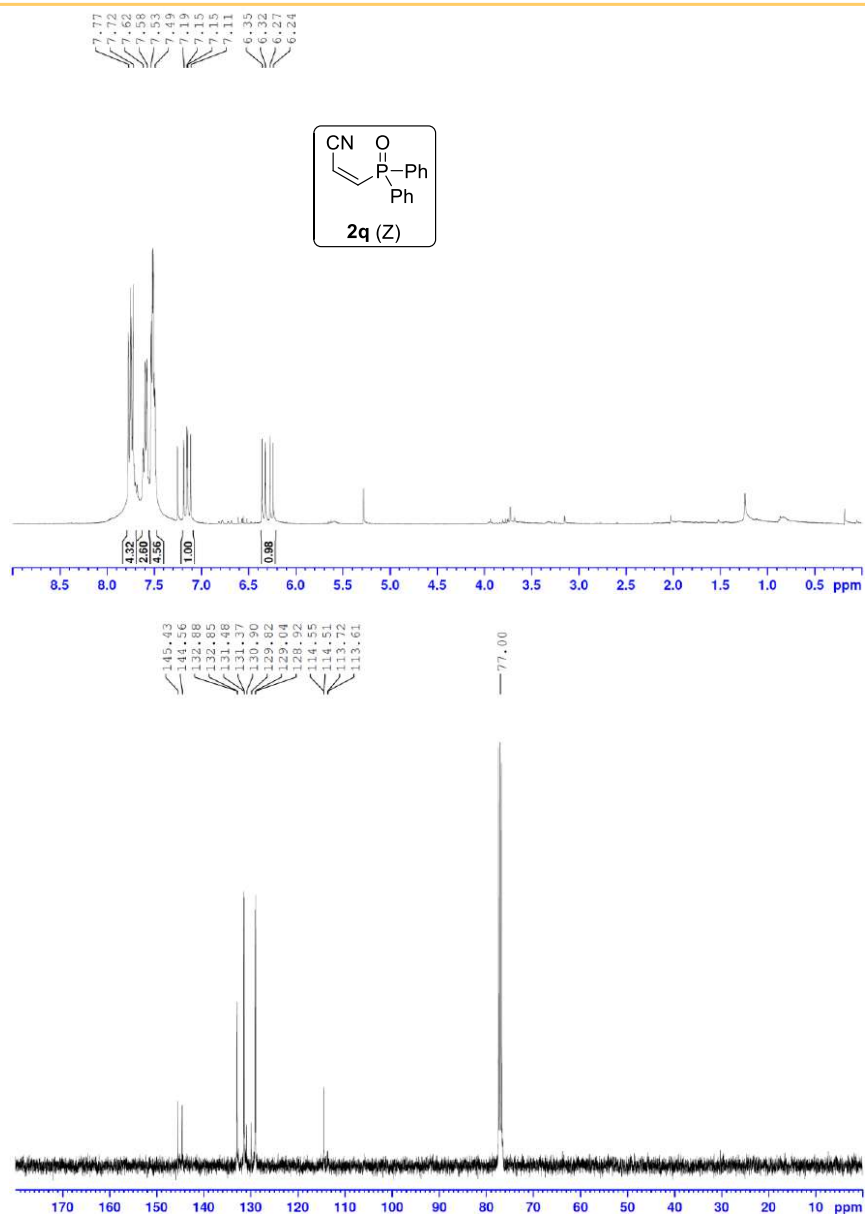
298

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



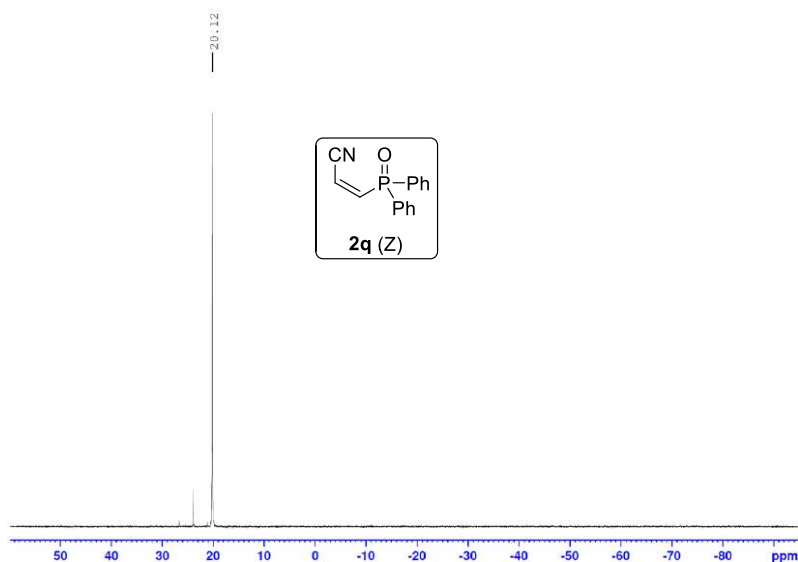
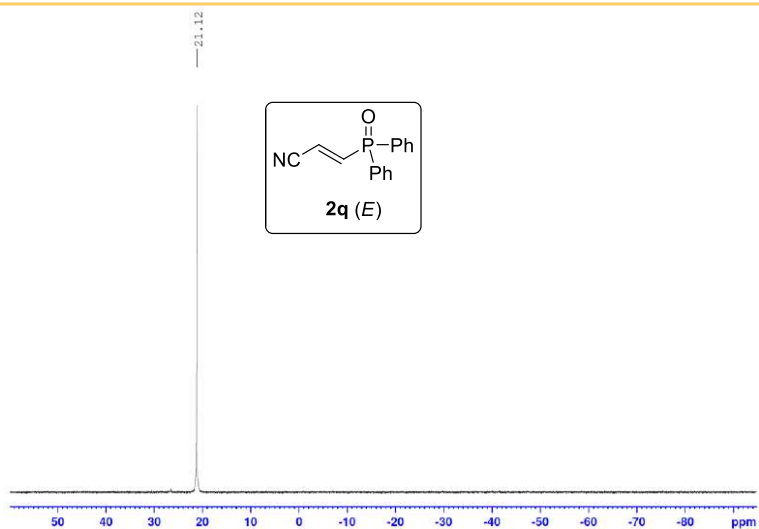
299

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



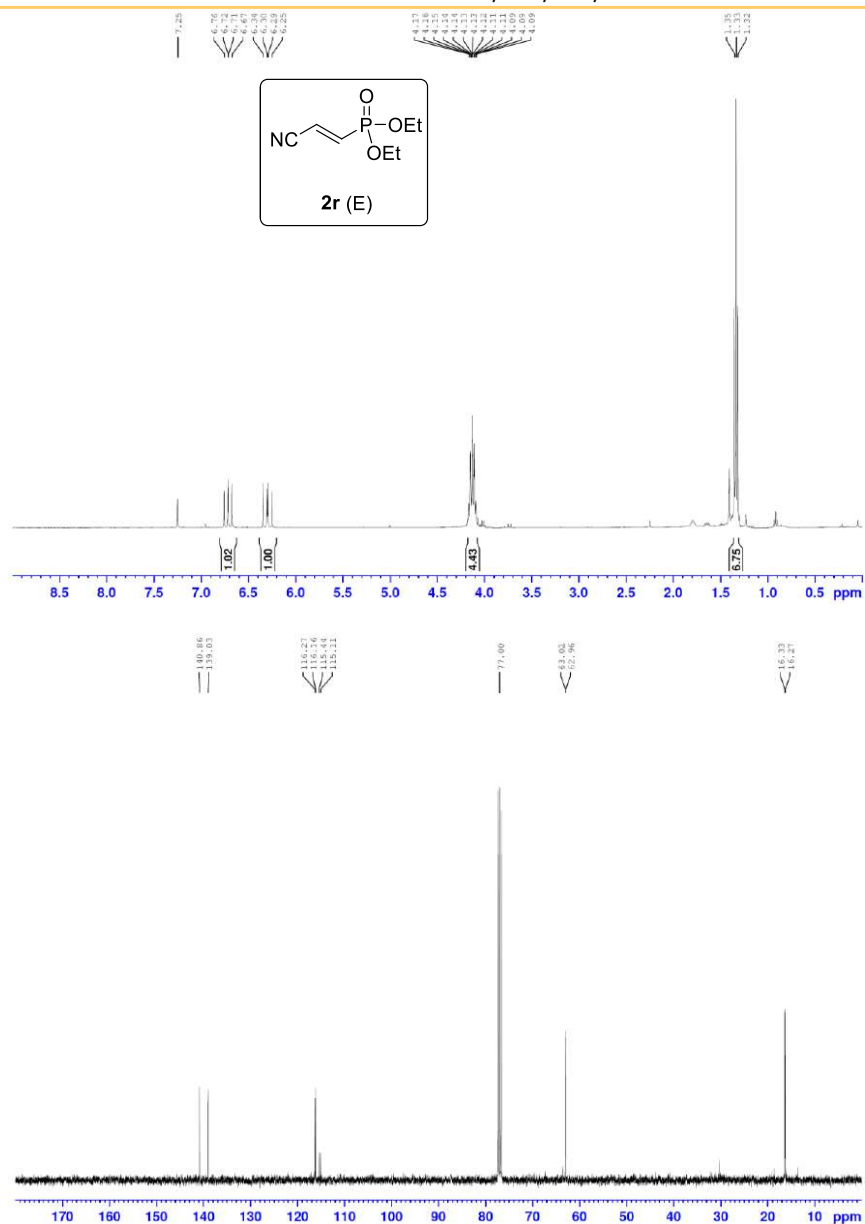
300

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



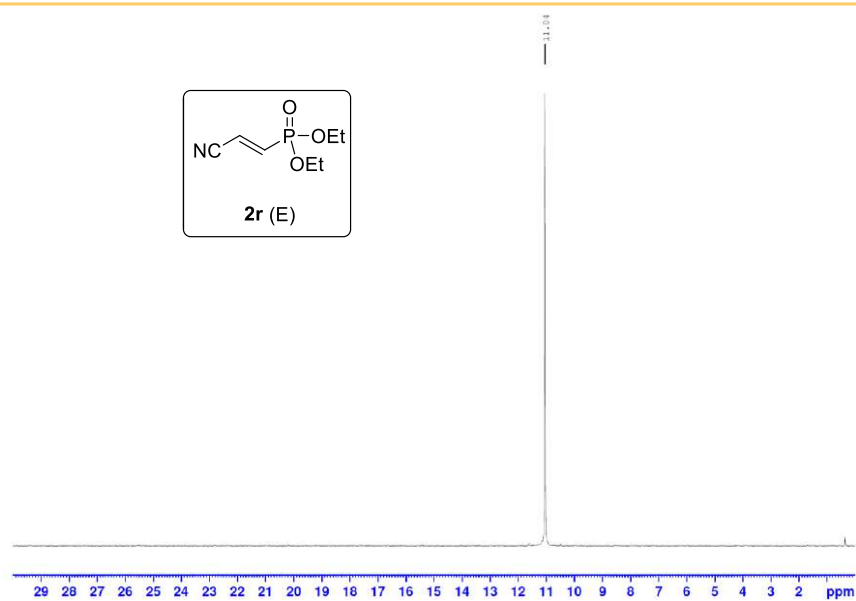
301

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: l14EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar	UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



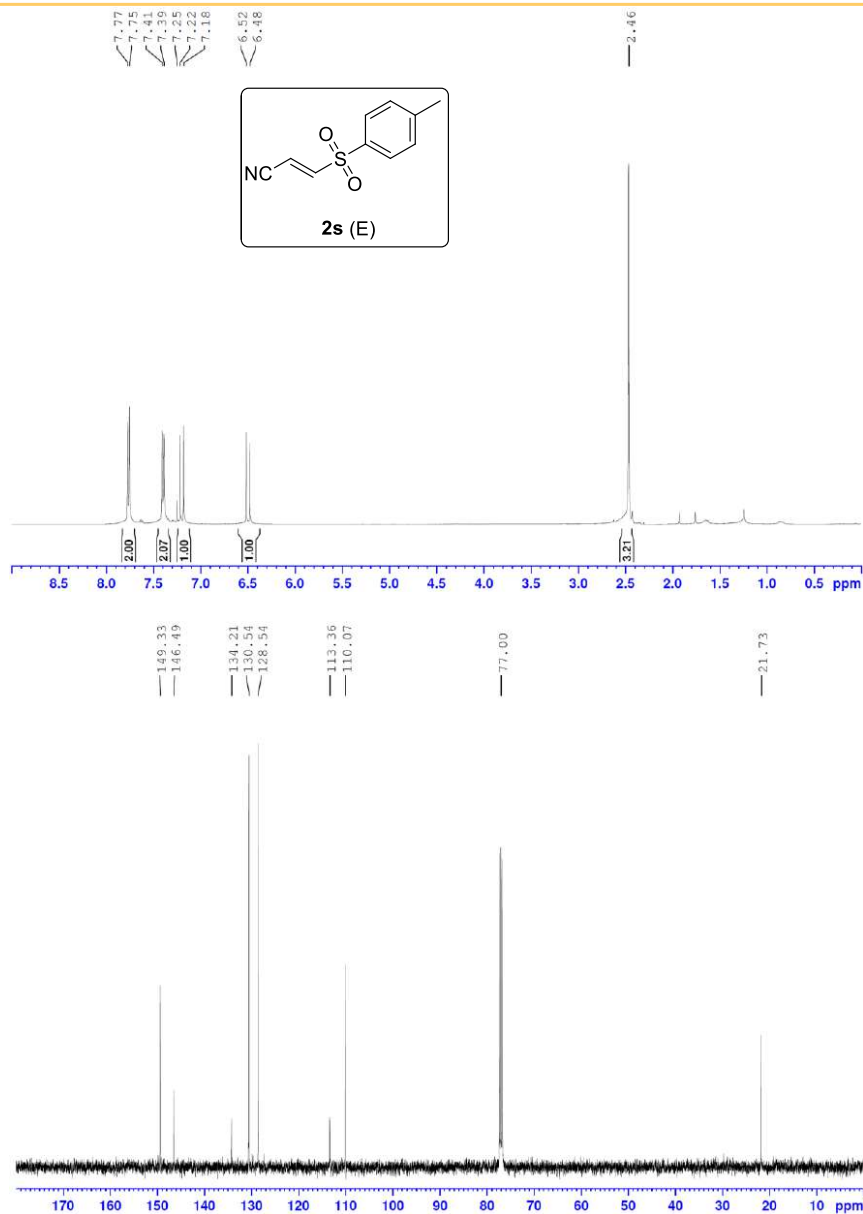
302

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



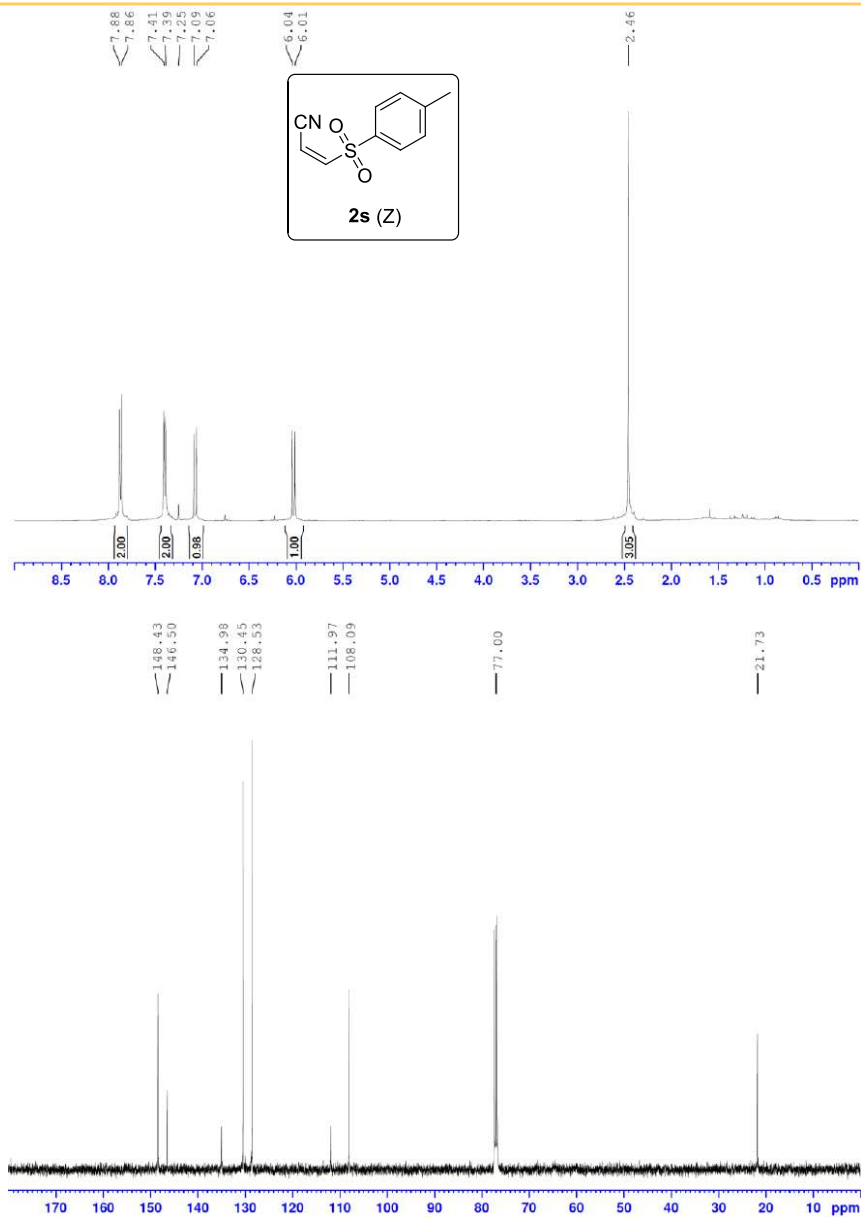
303

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes



304

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Article

Cyanovinylation of Aldehydes: Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Samuel Delgado-Hernández ^{1,2}, Fernando García-Tellado ^{1,*} and David Tejedor ^{1,*}

¹ Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Spain; samuel050690@gmail.com

² Doctoral and Postgraduate School, Universidad de La Laguna, Apartado Postal 456, 38200 La Laguna, Spain

* Correspondence: fgarcia@ipna.csic.es (F.G.-T.); dtejedor@ipna.csic.es (D.T.)

Abstract: A novel organocatalytic multicomponent cyanovinylation of aldehydes was designed for the synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers. The reaction was implemented for the synthesis of a 3-substituted 3-(cyanomethoxy)acrylates, using aldehydes as substrates, acetone cyanohydrin as the cyanide anion source, and methyl propiolate as the source of the vinyl component. The multicomponent reaction is catalyzed by *N*-methyl morpholine (2.5 mol%) to deliver the 3-(cyanomethoxy)acrylates in excellent yields and with preponderance of the *E*-isomer. The multicomponent reaction manifold is highly tolerant to the structure and composition of the aldehyde (aliphatic, aromatic, heteroaromatics), and it is instrumentally simple (one batch, open atmospheres), economic (2.5 mol% catalyst, stoichiometric reagents), environmentally friendly (no toxic waste), and sustainable (easy scalability).

Keywords: cyanomethyl vinyl ethers; 3-(cyanomethoxy)acrylates; multicomponent; cyanohydrin; cyanovinylation; organocatalysis; tertiary amine; *N*-methyl morpholine



Citation: Delgado-Hernández, S.; García-Tellado, F.; Tejedor, D. Cyanovinylation of Aldehydes: Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers. *Molecules* **2021**, *26*, 4120. <https://doi.org/10.3390/molecules26144120>

Academic Editors: Ana Maria Gomez-Neo and Carlos Fernández Marcos

Received: 21 June 2021
Accepted: 2 July 2021
Published: 6 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Cyanomethyl vinyl ethers (CMVEs) **1** constitute densely functionalized linear synthetic platforms which have found use as monomeric units in the construction of alkenyl ether-vinyl ester copolymers [1–5], as building blocks in the construction of multi-substituted 2,3-dihydrofurans [6,7] and 2,3-dihydropyrroles [7], and as convenient platforms for mechanistic investigations in the Claisen rearrangement of allyl vinyl ethers [8–10] (Scheme 1A). They are usually synthesized in a step-wise manner from the corresponding aldehydes through the formation of the *O*-formyl cyanohydrin intermediate and carbonyl methylation [9] (Scheme 1B). When the vinyl moiety is endowed with electron withdrawing groups (e.g., **3**), the cyanohydrin is directly converted into the conjugated cyanomethyl vinyl ether derivative by the amine-catalyzed Michael addition on the corresponding conjugated alkyne [6,7] (Scheme 1B). In both protocols, the corresponding cyanohydrin has to be synthesized and isolated to be used in the following reaction step. A direct synthesis of CMVEs **1** from the parent aldehydes should be desirable in terms of synthetic efficiency and both labor and step economies. With this idea in mind, we designed the three-component reaction (3CR) depicted in Scheme 1C, which implements a novel cyanovinylation of aldehydes to construct conjugated CMVEs **3**. To the best of our knowledge, this transformation has not been reported in the bibliography [11]. We report herein our results in the design and implementation of this 3CR and its practical application to the synthesis of methyl 3-substituted 3-(cyanomethoxy)acrylates (CMAs) **7**.

Molecules **2021**, *26*, 4120. <https://doi.org/10.3390/molecules26144120>

<https://www.mdpi.com/journal/molecules>

305

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

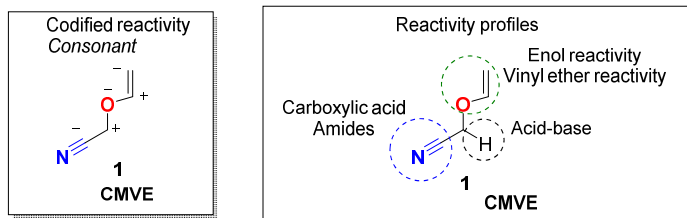
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

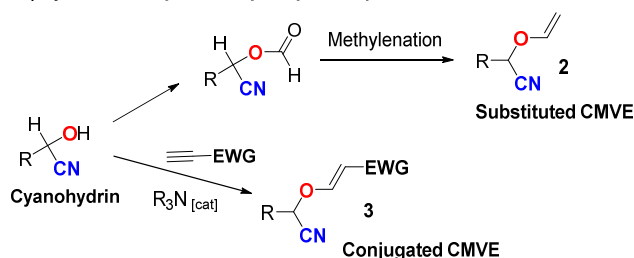
Molecules 2021, 26, 4120

2 of 12

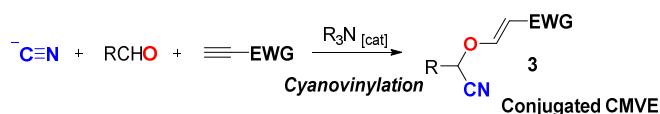
A) The cyanomethyl vinyl ether platform. A constellation of consonant functionalities.



B) Synthesis of cyanomethyl vinyl ether platforms.



C) This work: multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ether platforms.



Scheme 1. Cyanomethyl vinyl ethers platforms. (A) Properties, (B) previous synthesis, and (C) this work.

2. Results and Discussion

2.1. Design of a 3CR Manifold for the Synthesis of 3-(Cyanomethoxy)acrylates 7

The 3CR process was designed to operate under organocatalytic conditions according to the catalytic concept of “a good nucleophile generates a strong base” [12–15] (Scheme 2). This catalytic concept allows for launching base-driven processes by the in situ generation of catalytic amounts of a strong base in the reaction medium. It is technically performed by the reaction of a Lewis base (nucleophilic catalyst) on a conjugated alkyne to generate a conjugated vinyl anion (strong base). In the design of this 3CR manifold, we chose a tertiary amine as the Lewis base catalyst, because they have proved to be excellent catalysts for the in situ generation of allenolate anions type I [12,16]. With this catalytic principle in mind, we designed the 3CR depicted in Scheme 2. The reaction manifold generates CMAs 7 through the catalytic cyanovinylation of an aldehyde substrate in the presence of stoichiometric amounts of cyanide anion and methyl propiolate (4). The choice of the cyanide anion source was an important design issue, because it had to be safe, environmentally friendly and suitable for the generation of cyanide anion under basic conditions, without introducing other reactive species into the catalytic cycle. Among of the commercially available cyanide precursors, we chose acetone cyanohydrin (5) because it meets all these criteria: it is safe [17] and it releases cyanide anion and acetone (waste)

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

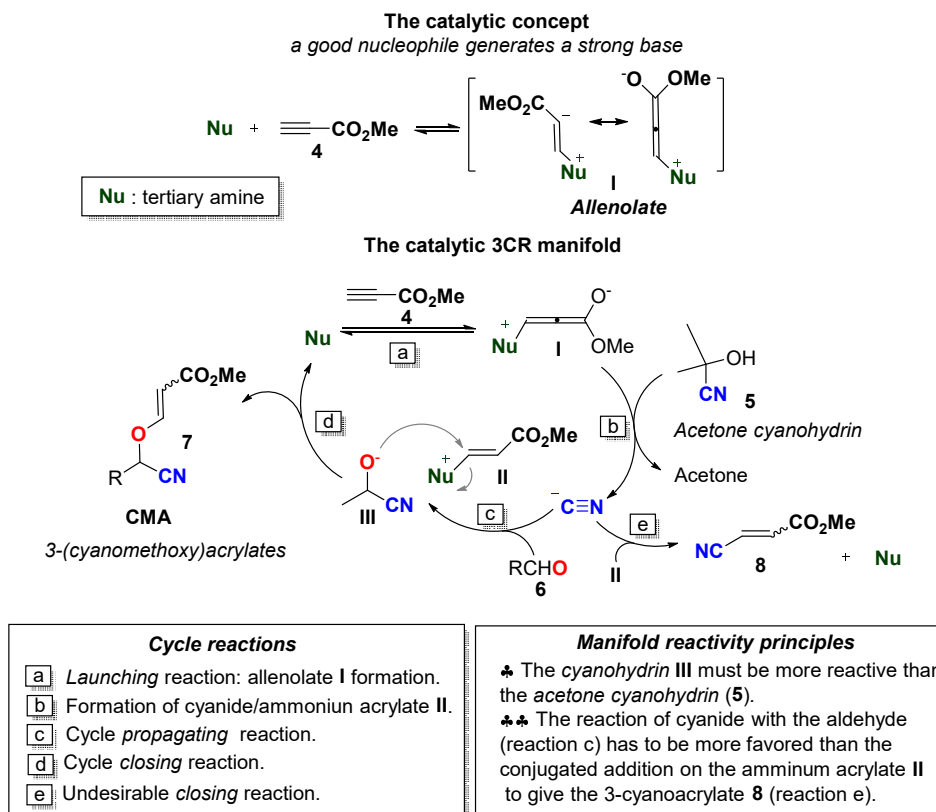
5.1. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

3 of 12

in the presence of bases [18]. The presence of acetone in the reaction medium should not introduce reactivity distortion issues in the catalytic process.

A catalytic 3CR manifold for the cyanovinylation of aldehydes



Scheme 2. Catalytic 3CR for the synthesis of conjugated 3-(cyanomethoxy)acrylates 7.

With all considerations in mind, we envisioned the 3CR depicted in Scheme 2, which would be launched by the addition of the catalyst on the conjugated alkyne to generate the allenolate I (Scheme 2, reaction a). Allenolate I is a strong base, and it would deprotonate the acetone cyanohydrin (5) to generate the cyanide anion and the reactive ammonium acrylate II (reaction b). Addition of the cyanide anion on the aldehyde 6 would form the cyanohydrin III (reaction c), which would then add onto the ammonium acrylate II to deliver the final CMA 7 with liberation of the catalyst to reinitiate the cycle (reaction d). Based on our own experience [12–14,16], the catalytic cycle should deliver 7 as an *E/Z* mixture of isomers, with a clear preponderance of the *E*-isomer.

A critical concern in this design arises from the reactivity of the cyanide anion toward the aldehyde 6 versus the ammonium acrylate II (step c). The catalytic cycle requires that the cyanide anion fully react with the aldehyde to avoid the undesirable formation of methyl 3-cyanoacrylate 8 (reaction e) [12]. It must be noted that the formation of methyl 3-cyanoacrylate 8 is also catalytic: its formation releases the catalyst to reinitiate the cycle [12].

307

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Cyanovinylation of Aldehydes: Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

4 of 12

Gratifyingly, the reactivity of the cyanide anion toward the aldehyde was good enough to mostly funnel the catalytic manifold toward formation of the CMA 7.

2.2. Implementation of the 3CR Manifold

We chose the reaction of benzaldehyde (6a), acetone cyanohydrin (5) and methyl propiolate (4) as the benchmark reaction to find a set of convenient reaction conditions for the 3CR (Table 1). A wide panel of different tertiary amines and solvents was used in this exploratory study. Among all the combinations of tertiary amines and solvents assayed (entries 1–18), the combination of *N*-methylmorpholine (NMM) and *n*-hexanes showed to be the best, funneling the 3CR toward a nearly quantitative production of CMA 7a (99%, *E/Z*:3/1) (only traces of 3-cyanoacrylate 8 were observed) (entry 8). More importantly, the NMM charge could be reduced up to 2.5 mol% without significant loss in efficiency (94%) and stereoselectivity (2.5/1) (entry 21). The effect of temperature on the stereoselectivity was studied carrying out the reaction at 0 °C and –78 °C, without observing any appreciable improvement at both temperatures (entries 22 and 23). As expected, no reaction was observed in the absence of catalyst (entry 24). Thus, we chose the conditions depicted in entry 21 as the standard reaction conditions: *N*-methyl morpholine (2.5 mol%), *n*-hexanes, room temperature.

Table 1. Optimization of the 3CR manifold ^a.

Entry	Catalyst	Solvent	7 (%) ^b	<i>E/Z</i> ^b	8 (%)
1	DABCO (10 mol%)	CH ₂ Cl ₂	78	65/13	14
2	DABCO (10 mol%)	<i>n</i> -Hexane	83	68/15	1
3	DABCO (10 mol%)	CHCl ₃	74	64/10	5
4	DABCO (10 mol%)	Benzene	84	74/10	3
5	DABCO (10 mol%)	THF	59	57/2	9
6	DABCO (10 mol%)	MeCN	68	64/4	10
7	Et ₃ N (20 mol%)	<i>n</i> -Hexane	15	12/3	-
8	NMM (20 mol%)	<i>n</i> -Hexane	99	74/25	1
9	DIPEA (20 mol%)	<i>n</i> -Hexane	-	-	-
10	DCMA (20 mol%)	<i>n</i> -Hexane	-	-	-
11	Et ₃ N (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	75	65/10	16
12	DIPEA (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	-	-	-
13	NMM (20 mol%)	CH ₂ Cl ₂	89	71/18	8
14	NMM (20 mol%)	THF	55	45/10	1
15	NMM (20 mol%)	MeCN	-	64/8	4
16	NMM (20 mol%)	Benzene	-	-	-
17	NMM (20 mol%)	H ₂ O	38	25/13	4
18	NMM (20 mol%)	Methanol	54	48/26	5
19	NMM (10 mol%)	<i>n</i> -Hexane	96	72/25	1
20	NMM (5 mol%)	<i>n</i> -Hexane	98	72/26	1
21	NMM (2.5 mol%)	<i>n</i> -Hexane	94	70/27	1
22	NMM (2.5 mol%)	<i>n</i> -Hexane ^c	97	70/27	-
23	NMM (2.5 mol%)	<i>n</i> -Hexane ^d	38	26/12	-
24	-	<i>n</i> -Hexane	n.o.r.	-	-

^a Experimental conditions: benzaldehyde (6a) (2 mmol), acetone cyanohydrin (5) (2 mmol), methyl propiolate (4) (2 mmol), *N*-methylmorpholine (0.05 mmol), *n*-hexanes (6 mL), R. T., 1 h. ^b Yields and *E/Z* ratios were calculated by ¹H NMR of crude reaction mixtures. ^c 0 °C. ^d –78 °C. DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane. NMM = *N*-methylmorpholine. DIPEA = -diisopropylethylamine. DCMA = *N,N*-dicyclohexylmethylamine. THF = tetrahydrofuran. n.o.r. = no observed reaction.

308

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

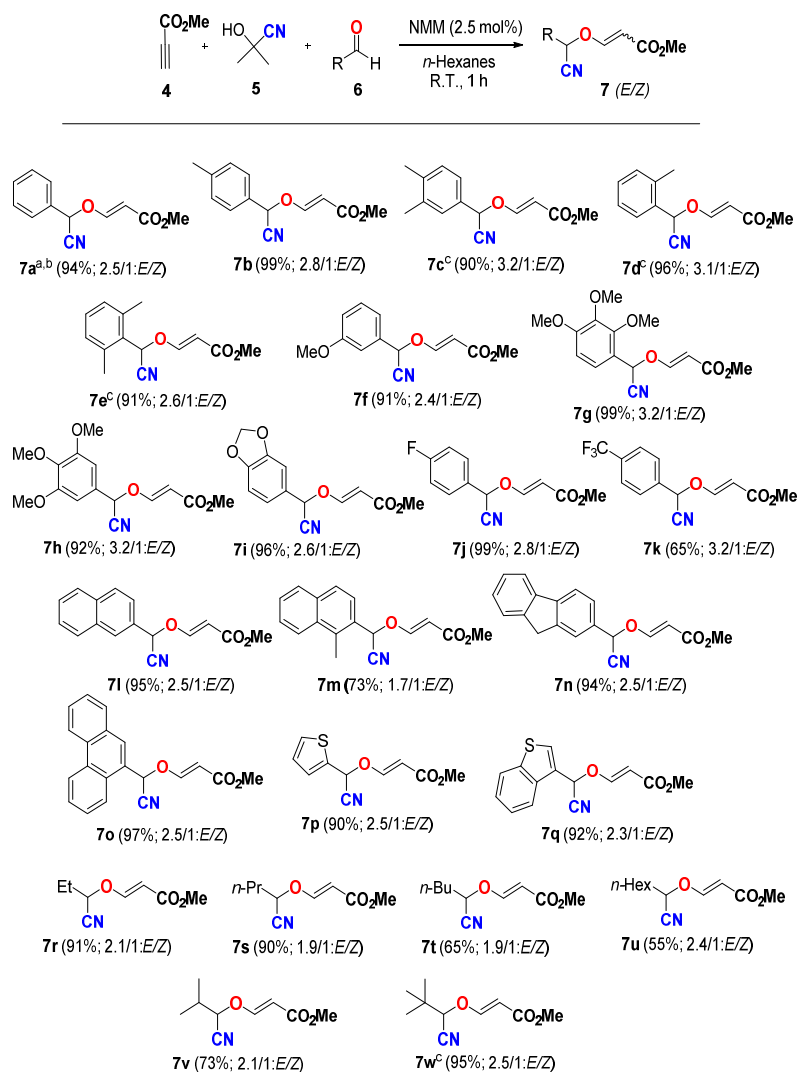
5.1. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

5 of 12

2.3. Scope of the 3CR Manifold

The scope of the catalytic 3CR was studied using a wide array of different aldehydes **6** and the standardized reaction conditions (Scheme 3). Aldehydes were chosen to span a wide reactivity profile, including aromatic (**6a–o**) heteroaromatic (**6p–q**) and aliphatic (**6r–w**). The reaction process was widely tolerant with respect to the aldehyde nature delivering the corresponding CMAs **7a–w** in yields spanning from 55% (**7u**) to 99% (**7b**, **7g** and **7j**).



^a Only the *E*-isomer is represented. ^b The reaction was performed on a gram scale (8 mmol; 91% yield, 2.4/1 *E/Z*). ^c NMM (12.5 mol%), overnight.

Scheme 3. Aldehyde scope of the 3CR.

309

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

6 of 12

Although the electronic nature of the aromatic rings did not show a general influence in the efficiency of the 3CR (compare **7b**, **7g** and **7j**), the steric environment of the carbonyl function of the aldehyde was more determining, requiring, in the most steric-demanding cases, the use of higher charges of catalyst (12.5 mol%) and longer reaction times (overnight) to achieve good yields of CMAs (see **7c**, **7d**, **7e** and **7w**). Under the standard reaction conditions, the hindered 1-methyl-2-naphthaldehyde (**6m**) and isobutanal (**6v**) delivered the corresponding **7m** and **7v** in good yields (73%), and their reactions were not further implemented. The reactivity of the linear aliphatic aldehydes was dependent on the length of the chain, being optimal for 2–3 carbon atoms (**7r**, **7s**) and disadvantageous for longer chains (**7t**, **7u**). With regard to the stereoselectivity of the reaction, the *E/Z* ratio was moderate in all cases, spanning from 1.7/1 for **7m** to 3.2/1 for **7c**, **7g**, **7h** and **7k**.

Additionally, the scaling power of this 3CR and its suitability for real-world synthesis was established performing the reaction of benzaldehyde (**6a**) on a gram-scale (8 mmol). Under these conditions, CMA **7a** was obtained in 91% yield as a mixture of *E/Z* isomers (2.4/1).

Finally, and in accordance with our previous findings on the use of tertiary amines as catalysts for domino processes involving activated alkynes [13,16,19], the use of internal alkynes such as methyl 2-octynoate or ethyl phenylpropiolate did not lead to the formation of products.

3. Materials and Methods

3.1. General Information

¹H NMR and ¹³C NMR spectra of CDCl₃ solutions were recorded either at 400 and 100 MHz or at 500 and 125 MHz (Bruker Ac 200 and AMX2-500 respectively). ¹H and ¹³C NMR spectra for compounds **7** are available from the Supplementary Materials. High-resolution mass spectra were recorded with a mass spectrometer LCT Premier XE (Manchester, UK) with two types of ionization sources: electrospray (ESI), an atmospheric pressure chemical ionization source (APCI), and with an orthogonal acceleration time-of-flight (oa-TOF) analyzer. Analytical thin-layer chromatography plates used were E. Merck Brinkman UV-active silica gel (Kieselgel 60 F254) on aluminum. Flash column chromatography was carried out with E. Merck silica gel 60 (particle size less than 0.020 mm) using appropriate mixtures of ethyl acetate and hexanes, or ethyl acetate and dichloromethane as eluents. All reactions were performed in oven-dried glassware. All materials were obtained from commercial suppliers and used as received.

3.2. General Procedure for the Synthesis of Cyanomethyl Vinyl Ether **7a**

To a solution of aldehyde (**6**) (2.0 mmol), acetone cyanohydrin (**5**) (2.0 mmol) and methyl propiolate (**4**) (2.0 mmol) in *n*-hexanes (6 mL) was added *N*-methylmorpholine (0.05 mmol) at once and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography (silica gel; *n*-hexane/ethyl acetate: 80/20) to give the desired 3-(cyanomethoxy)acrylate **7**.

3.3. Characterization Data for 3-(cyanomethoxy)acrylates **7**

Methyl 3-(cyano(phenyl)methoxy)acrylate (7a). (*E*-isomer, major): (8.0 mol scale) (1.12 g, 64.5%). White solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.71 (s, 3H), 5.53 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 5.65 (s, 1H), 7.46–7.53 (m, 5H), 7.56 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 51.5, 70.3, 101.3, 115.2, 127.4 (2C), 129.4 (2C), 130.7, 131.2, 158.1, 166.7 ppm. HRMS (ESI⁺): *m/z* [M + Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₁NO₃Na 240.0636, found 240.0637. (*Z*-isomer, minor): (8.0 mol scale) (466 mg, 26.8%). Yellowish solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.69 (s, 3H), 5.09 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 5.83 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, *J* = 7.1 Hz), 7.45–7.46 (m, 3H), 7.53–7.55 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 51.2, 71.9, 101.0, 115.6, 127.3 (2C), 129.4 (2C), 130.6, 131.3, 152.7, 164.5 ppm.

310

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Cyanovinilation of Aldehydes:
Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

7 of 12

Methyl 3-(cyano(p-tolyl)methoxy)acrylate (7b). (*E*-isomer, major): (341.2 mg, 74%). White solid: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2.39 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.51 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 5.62 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.54 (d, 1H, J = 12.7 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 21.2, 51.3, 70.2, 101.1, 114.8 (2C), 115.4, 127.4 (2C), 128.2, 130.0 (2C), 141.0, 158.1, 166.7 ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ 254.0793, found 254.0791. (*Z*-isomer, minor): (120.0 mg, 26%). Yellow oil: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2.32 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 5.01 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.76 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.1 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 21.2, 51.1, 71.8, 101.6, 115.7 (2C), 127.4 (2C), 128.4, 129.9 (2C), 125.8, 140.9, 164.5 ppm.

Methyl 3-(cyano(3,4-dimethylphenyl)methoxy)acrylate (7c). (*E*-isomer, major): (337.0 mg, 69%). White solid: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.47 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 5.55 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.38 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 12.5 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 19.6, 19.7, 51.4, 70.3, 100.9, 115.5, 125.0, 128.5, 128.6, 130.5, 138.0, 139.7, 158.2, 166.9 ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ 268.0950, found 268.0954. (*Z*-isomer, minor): (104.5 mg, 21%). Transparent oil: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 5.01 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.74 (s, 1H), 6.55 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.26 (s, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 19.5, 19.7, 51.1, 71.8, 100.3, 115.8, 125.0, 128.5, 128.6, 130.4, 137.9, 139.6, 152.9, 164.7 ppm.

Methyl 3-(cyano(o-tolyl)methoxy)acrylate (7d). (*E*-isomer, major): (340.0 mg, 72%). White solid: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.40 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.55 (d, 1H, $^3J(\text{H,H})$ = 12.4 Hz), 5.81 (s, 1H), 7.26–7.32 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 12.4 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 18.6, 51.3, 68.6, 100.9, 115.1, 126.7, 128.0, 129.1, 130.7, 131.4, 136.6, 158.0, 166.6 ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ 254.0793, found 254.0796. (*Z*-isomer, minor): (110.0 mg, 24%). Transparent oil: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.46 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 5.06 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.88 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.25–7.30 (m, 2H), 7.36 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 7.5 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 18.8, 51.3, 70.8, 100.6, 115.4, 126.6, 128.2, 129.3, 130.8, 131.5, 137.1, 152.8, 164.5 ppm.

Methyl 3-(cyano(2,6-dimethylphenyl)methoxy)acrylate (7e) (*E*-isomer, major): (319.6 mg, 65%). Transparent solid: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 2.48 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 5.52 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 5.97 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 12.4 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 20.0 (2C), 51.1, 65.8, 100.7, 115.1, 127.8, 129.6 (2C), 130.6, 137.6 (2C), 158.2, 166.8 ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ 268.0950, found 268.0950. (*Z*-isomer, minor): (125.1 mg, 26%). Transparent oil: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 2.54 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 5.05 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 6.00 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.6 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 20.0 (2C), 51.1, 68.2, 100.2, 115.6, 128.1, 129.5 (2C), 130.5, 137.7 (2C), 153.6, 164.5 ppm.

Methyl 3-(cyano(4-methoxyphenyl)methoxy)acrylate (7f) (*E*-isomer, major): (316.8 mg, 64%). White solid: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 3.71 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.50 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 5.58 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 12.6 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 51.4, 55.4, 70.1, 101.2, 114.8 (2C), 115.4, 123.2, 129.3 (2C), 158.0, 161.5, 166.8 ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$ 270.0742, found 270.0743. (*Z*-isomer, minor): (130.9 mg, 27%). Yellow solid: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 3.68 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.05 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.77 (s, 1H), 6.57 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 8.7 Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 51.1, 55.4, 71.6, 100.5, 114.7 (2C), 115.8, 123.3, 129.2 (2C), 152.7, 161.3, 164.5 ppm.

Methyl 3-(cyano(2,3,4-trimethoxyphenyl)methoxy)acrylate (7g) (*E*-isomer, major): (467.1 mg, 76%). Transparent oil: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 3.65 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (s,

311

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

8 of 12

3H), 3.92 (s, 3H), 5.46 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 5.88 (s, 1H), 6.69 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.52 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 51.1, 55.9, 60.6, 61.2, 65.9, 100.4, 115.6, 117.2, 123.3, 141.8, 151.4, 156.1, 158.5, 166.7$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{Na}$ 330.0954, found 330.0951. (Z-isomer, minor): (147.8 mg, 24%). Yellow oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.68$ (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.05 (d, 1H, $J = 7.05$ Hz), 5.97 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, $J = 7.05$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J = 8.52$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8.52$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 51.1, 56.1, 60.8, 61.5, 68.1, 99.9, 107.4, 116.0, 117.6, 123.5, 142.1, 151.6, 153.6, 156.1, 164.6$ ppm.

Methyl 3-(cyano(3,4,5-trimethoxyphenyl)methoxy)acrylate (7h) (E-isomer, major): (428.4 mg, 70%). Yellow oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.67$ (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 5.50 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 5.60 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.51 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 51.3, 56.1$ (2C), 60.7, 70.2, 101.1, 104.6 (2C), 115.2, 126.3, 139.7, 153.8 (2C), 157.9, 166.6 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{Na}$ 330.0954, found 330.0951. (Z-isomer, minor): (135.1 mg, 22%). Yellow solid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.68$ (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 5.10 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 5.77 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.75 (s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 51.1, 56.2$ (2C), 60.7, 71.9, 100.9, 104.5 (2C), 115.6, 126.6, 139.6, 152.7 (2C), 153.9, 164.5 ppm.

Methyl 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(cyano)methoxy)acrylate (7i) (E-isomer, major): (361.5 mg, 69%). Orange solid: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.70$ (s, 3H), 5.49 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 5.55 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.84 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 51.4, 70.1, 101.2, 101.9, 107.7, 108.7, 115.3, 122.0, 124.7, 148.6, 149.7, 157.9, 166.7$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{Na}$ 284.0535, found 284.0530. (Z-isomer, minor): (140.7 mg, 27%). Yellow solid: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.69$ (s, 3H), 5.08 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 5.72 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 6.57 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 51.2, 71.7, 100.7, 101.8, 107.7, 108.6, 115.6, 121.9, 124.9, 148.7, 149.6, 152.6, 164.5$ ppm.

Methyl 3-(cyano(4-fluorophenyl)methoxy)acrylate (7j) (E-isomer, major): (345.0 mg, 73%). Transparent oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.69$ (s, 3H), 5.12 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 5.67 (s, 1H), 7.14 (t, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.48–7.51 (m, 2H), 7.53 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 51.5, 69.4, 101.3, 112.2, 116.5$ (d, 2C, $J = 22.6$ Hz), 127.2 (d, $J = 3.2$ Hz), 129.6 (d, 2C, JCF = 8.9 Hz), 157.9, 163.8 (d, JCF = 250.8 Hz), 166.6 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FNO}_3\text{Na}$ 258.0542, found 258.0547. (Z-isomer, minor): (125.0 mg, 27%). Yellow oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.69$ (s, 3H), 5.12 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 5.81 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.14 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.55 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 51.2, 71.2, 101.1, 115.5, 116.5$ (d, 2C, JCF = 22.2 Hz), 127.3 (d, $J = 2.8$ Hz), 129.4 (d, 2C, $J = 8.8$ Hz), 152.7, 163.8 (d, $J = 251.0$ Hz), 164.4 ppm.

Methyl 3-(cyano(4-(trifluoromethyl)phenyl)methoxy)acrylate (7k) (E-isomer, major): (283.2 mg, 50%). White solid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.72$ (s, 3H), 5.55 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 5.76 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.74 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 51.5, 69.3, 101.7, 114.7, 123.4$ (q, $J = 270.3$ Hz), 126.4 (q, 2C, $J = 3.6$ Hz), 127.7 (2C), 132.8 (q, $J = 33.5$ Hz), 134.9, 157.8, 166.5 ppm. HRMS (ESI^+): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$ 308.0510, found 308.0510. (Z-isomer, minor): (88.0 mg, 15%). Yellow solid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.71$ (s, 3H), 5.18 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 5.89 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.73 (dd, 4H, $J = 8.6$ Hz and 4.6 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 51.2, 71.2, 101.8, 115.1, 123.4$ (q, $J = 273.8$ Hz), 126.4 (q, 2C, $J = 3.9$ Hz), 127.5 (2C), 132.6 (q, $J = 33.1$ Hz), 135.2, 152.5, 164.3 ppm.

Methyl 3-(cyano(naphthalen-2-yl)methoxy)acrylate (7l) (E-isomer, major): (360.9 mg, 67%). White solid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 3.71$ (s, 3H), 5.57 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 5.81 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.55–7.58 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 7.86–7.89 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.99 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 51.4, 70.5, 101.4, 115.3, 123.6, 127.2, 127.6, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 129.6, 132.7, 133.9, 158.0, 166.7$ ppm.

312

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Cyanovinilation of Aldehydes:
 Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

9 of 12

HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calculated for C₁₆H₁₃NO₃Na 290.0793, found 290.0794. (Z-isomer, minor): (147.6 mg, 28%). Yellow solid: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.71 (s, 3H), 5.09 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.00 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.55–7.58 (m, 3H), 7.84–7.89 (m, 2H), 7.91 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.05 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 51.1, 72.1, 100.9, 115.6, 123.7, 127.1, 127.4, 127.6, 127.7, 128.4, 128.5, 129.7, 132.7, 133.9, 152.7, 164.5 ppm.

Methyl 3-(cyano(3-methylnaphthalen-2-yl)methoxy)acrylate (7m). (E-isomer, major): (233.8 mg, 46%). White solid: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.66 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 5.58 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 6.40 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 12.4 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.87 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 20.5, 51.4, 65.5, 100.9, 115.5, 123.1, 123.8, 125.9, 127.6, 128.0, 129.0, 130.6, 131.6, 132.8, 136.2, 158.2, 166.8 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calculated for C₁₇H₁₅NO₃Na 304.0950, found 304.0955. (Z-isomer, minor): (137.6 mg, 27%). Brown solid: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 5.03 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.56 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.64 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.34 (d, 1H, J = 8.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 20.5, 51.3, 67.7, 100.8, 116.0, 123.4, 124.1, 125.9, 127.7, 128.9, 129.1, 130.8, 131.6, 132.9, 136.6, 153.2, 164.6 ppm.

Methyl 3-(cyano(9H-fluoren-2-yl)methoxy)acrylate (7n). (E-isomer, major): (412.1 mg, 67%). Yellow solid: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.72 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.55 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 5.70 (s, 1H), 7.35–7.42 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.80–7.84 (m, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 36.7, 51.4, 70.5, 101.1, 115.5, 120.4, 120.5, 124.1, 126.4, 126.9, 127.7, 129.0, 140.1, 143.5, 144.1, 144.2, 158.2, 166.7 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calculated for C₁₉H₁₅NO₃Na 328.0950, found 328.0951. (Z-isomer, minor): (162.2 mg, 27%). Orange solid: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.72 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.10 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.90 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.35–7.42 (m, 2H), 7.56 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.74 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 7.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 36.9, 51.2, 72.2, 100.8, 115.8, 120.4, 120.5, 124.2, 125.2, 126.4, 127.0, 127.8, 129.3, 140.3, 143.6, 144.2, 144.3, 152.8, 164.6 ppm.

Methyl 3-(cyano(phenanthren-9-yl)methoxy)acrylate (7o). (E-isomer, major): (434.8 mg, 69%). White solid: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.71 (s, 3H), 5.54 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.25 (s, 1H), 7.35–7.42 (m, 4H), 7.66 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 7.91–7.94 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.71 (d, 1H, J = 8.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 51.4, 69.4, 101.5, 115.1, 122.6, 123.3, 123.5, 124.6, 127.4, 127.5, 127.6, 127.8, 128.7, 129.4, 129.5, 129.9, 130.6, 131.3, 157.6, 166.7 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calculated for C₂₀H₁₅NO₃Na 340.0950, found 340.0946. (Z-isomer, minor): (177.2 mg, 28%). White solid: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.68 (s, 3H), 5.03 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 6.39 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 7.65–7.72 (m, 3H), 7.90 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.08 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.66 (d, 1H, J = 8.4 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 51.1, 71.1, 100.8, 115.5, 122.5, 123.3, 123.8, 124.8, 127.3, 127.5, 127.6, 127.8, 128.6, 129.4, 129.8, 129.8, 130.8, 131.3, 151.9, 164.4 ppm.

Methyl 3-(cyano(thiophen-2-yl)methoxy)acrylate (7p). (E-isomer, major): (282.0 mg, 64%). Orange oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.70 (s, 3H), 5.52 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 5.91 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H, J = 5.1 and 3.6 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 12.6 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 51.4, 65.5, 101.6, 114.6, 127.3, 129.4, 129.5, 132.9, 157.3, 166.6 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [M + Na]⁺ calculated for C₁₀H₉NO₃Na 246.0201, found 246.0201. (Z-isomer, minor): (115.1 mg, 26%). Orange oil: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3.70 (s, 3H), 5.11 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.06 (s, 1H), 6.63 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 5.1 and 3.7 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.50 (d, 1H, J = 5.1 Hz). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 51.2, 67.0, 101.3, 114.9, 127.4, 129.7, 129.8, 133.2, 151.6, 164.4 ppm.

Methyl 3-(benzo[b]thiophen-3-yl(cyano)methoxy)acrylate (7q). (E-isomer, major): (347.8 mg, 64%). Yellow solid: ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3.71 (s, 3H), 5.59 (d, 1H, J = 12.5 Hz),

313

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

10 of 12

6.00 (s, 1H), 7.43–7.49 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, $J = 12.5$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.83 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 51.5, 65.4, 101.6, 114.6, 121.5, 123.1, 125.2, 125.5, 125.6, 129.4, 135.4, 140.7, 157.5, 166.6$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{SNa}$ 296.0357, found 296.0349. (Z-isomer, minor): (152.5 mg, 28%). Yellow oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 3.69$ (s, 3H), 5.07 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.16 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 51.2, 67.2, 101.0, 115.0, 122.0, 123.0, 125.3, 125.6, 125.9, 129.2, 135.4, 140.7, 152.0, 164.4$ ppm.

Methyl 3-(1-cyanopropoxy)acrylate (3r). (E-isomer, major): (207.5 mg, 62%). Transparent liquid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.11$ (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.97–2.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.54 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.41 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 8.8, 26.5, 51.4, 69.4, 100.3, 115.9, 158.7, 166.8$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{Na}$ 192.0637, found 192.0633. (Z-isomer, minor): (99.0 mg, 29%). Transparent liquid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.13$ (t, 3H, $J = 7.4$ Hz), 1.99–2.07 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.60 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.07 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 8.8, 26.7, 51.1, 72.1, 100.1, 116.4, 153.8, 164.5$ ppm.

Methyl 3-(1-cyanobutoxy)acrylate (7s). (E-isomer, major): (219.4 mg, 59%). Transparent liquid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.95$ (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.46–1.55 (m, 2H), 1.87–1.94 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.58 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.39 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 12.6$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 13.1, 17.6, 34.6, 51.2, 68.1, 100.2, 116.1, 158.7, 166.7$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ 206.0793, found 206.0792. (Z-isomer, minor): (113.6 mg, 31%). Transparent liquid: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 0.98$ (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.54–1.63 (m, 2H), 1.93–2.03 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.64 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.07 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 13.2, 17.8, 35.0, 51.1, 70.9, 100.1, 116.5, 153.8, 164$ ppm.

Methyl 3-((1-cyanopentyl)oxy)acrylate (7t). (E-isomer, major): (169.3 mg, 43%). Transparent oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.90$ (t, 3H, $J = 7.72$ Hz), 1.31–1.39 (m, 2H), 1.44–1.50 (m, 2H), 1.92–1.96 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.58 (t, 1H, $J = 6.50$ Hz), 5.40 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 12.8$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 13.5, 21.8, 26.3, 32.5, 51.3, 68.3, 100.2, 116.1, 158.7, 166.8$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 220.0950, found 220.0952. (Z-isomer, minor): (88.2 mg, 22%). Transparent oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.92$ (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.34–1.41 (m, 2H), 1.48–1.54 (m, 2H), 1.94–2.02 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.63 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.06 (d, 1H, $J = 7.14$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 13.6, 21.8, 26.3, 32.7, 51.0, 71.1, 99.9, 116.5, 153.8, 164.5$ ppm.

Methyl 3-((1-cyanoheptyl)oxy)acrylate (7u). (E-isomer, major): (173.3 mg, 39%). Transparent oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.84$ (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.25–1.33 (m, 6H), 1.43–1.49 (m, 2H), 1.90–1.95 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.58 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 5.39 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 12.2$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 13.7, 22.2, 24.1, 28.2, 31.2, 32.7, 51.2, 68.3, 100.1, 116.0, 158.6, 166.7$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ 248.1263, found 248.1260. (Z-isomer, minor): (73.0 mg, 16%). Transparent oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 0.87$ (t, 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.27–1.31 (m, 4H), 1.32–1.38 (m, 2H), 1.50–1.56 (m, 2H), 1.95–2.03 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.64 (t, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.06 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 13.9, 22.4, 24.3, 28.3, 31.3, 33.0, 51.1, 71.1, 100.1, 153.8, 164.5$ ppm.

Methyl 3-(1-cyano-2-methylpropoxy)acrylate (7v). (E-isomer, major): (181.7 mg, 50%). Transparent oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.05$ (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 1.08 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz), 2.15–2.21 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.40 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz), 5.46 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 17.0, 17.4, 51.2, 73.7, 100.0, 115.2, 158.9, 166.8$ ppm. HRMS (ESI^+): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calculated for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$ 206.0793, found 206.0792. (Z-isomer, minor): (85.5 mg, 23%). Yellow oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

314

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469

Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Cyanovinylation of Aldehydes:
Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

11 of 12

δ = 1.11 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.7 Hz), 2.20–2.29 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.39 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 7.0 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 17.3, 17.6, 51.1, 76.7, 100.0, 115.7, 154.1, 164.6 ppm.

Methyl 3-(1-cyano-2,2-dimethylpropoxy)acrylate (7w). (*E*-isomer, major): (534 mg, 68%). Transparent oil: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.11 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 5.44 (d, 1H, J = 12.7 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 12.7 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 25.0 (3C), 35.4, 51.4, 77.5, 100.0, 115.2, 159.2, 166.9 ppm. HRMS (ESI⁺): m/z [$M + \text{Na}$]⁺ calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ 220.0950, found 220.0951. (*Z*-isomer, minor): (213.5 mg, 27%). White solid: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.11 (s, 9H), 3.66 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 5.01 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 6.8 Hz). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 25.0 (3C), 35.6, 50.9, 80.3, 99.5, 115.7, 154.8, 164.5 ppm.

4. Conclusions

We have shown that the organocatalytic multicomponent cyanovinylation of aldehydes is a powerful synthetic tool for the synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers **3**. The power of this synthetic tool was demonstrated in the synthesis of an array of 3-(cyanomethoxy)acrylates **7** endowed with a diverse substitution pattern at the position C-3. The reaction was performed in a three-component format using as inputs an aldehyde, acetone cyanohydrin (**5**), methyl propiolate (**4**) and a catalytic amount of *N*-methylmorpholine. The 3CR was performed at room temperature in *n*-hexanes to deliver (*E/Z*)-3-substituted-3-(cyanomethoxy)acrylates **7** in excellent yields and with a preponderance of the *E*-isomer. The reaction is highly tolerant to the structure and composition of the aldehyde (aliphatic, aromatic, heteroaromatic), and it is instrumentally simple (one batch, open atmospheres), economical (2.5 mol% catalyst, stoichiometric reagents), environmentally friendly (no toxic waste), and sustainable (easy scalability).

Supplementary Materials: ^1H and ^{13}C NMR spectra for compounds **7** are available online.

Author Contributions: S.D.-H. conducted experimental work; D.T. and F.G.-T. initiated the project, designed experiments and wrote the paper. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities (MICINN), State Research Agency (AEI) and the European Regional Development Funds (ERDF) (PGC2018-094503-B-C21).

Acknowledgments: S.D.H. thanks La Laguna University and Cajasiete for a pre-doctoral contract, and Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Sample Availability: Samples of the compounds **7a–w** are available from the authors.

References and Note

1. Sugihara, S. Alkenyl Ether-Vinyl Ester Copolymer. WO 2016181873, 17 November 2016.
2. Kim, K.-Y.; Kim, N.-M.; Yoon, S.-S. Separator, and Electrochemical Device Comprising Same. WO 2014054919, 10 April 2014.
3. Kim, H.S. Separator and Electrochemical Device Containing Thereof. Repub. KR 2017095024, 22 August 2017.
4. Kim, G.Y.; Yoon, S.S.; Kim, N.M.; Yoon, J.A.; Hwang, I.H.; Kim, S.J. Binder Resin Composition, Porous Separator Comprising It, Electrochemical Element Using It. Repub. KR 2014147742, 30 December 2014.
5. Holder, A.J.; Morrill, J.A.; White, D.A.; Eick, J.D.; Chappelow, C.C. A semiempirical quantum mechanical study of cationically catalyzed homopolymerization and copolymerization of vinyl ethers and epoxides. *J. Mol. Struct.* **2000**, *507*, 63–73. [CrossRef]
6. Sun, Z.; Li, Z.; Liao, W.-W. An organocatalytic hydroalkoxylation/Claisen rearrangement/Michael addition tandem sequence: Divergent synthesis of multi-substituted 2,3-dihydrofurans and 2,3-dihydropyrroles from cyanohydrins. *Green Chem.* **2019**, *21*, 1614–1618. [CrossRef]
7. Du, S.-T.; Sun, Z.; Liu, W.; Liao, W.-W. Lewis Base-Catalyzed One-Pot Cascade Sequences of O-Alkenyl-Substituted Cyanohydrins: Diastereoselective Synthesis of Multisubstituted Dihydrofurans. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6598–6601. [CrossRef] [PubMed]
8. Aviyente, V.; Houk, K.N. Cyano, Amino, and Trifluoromethyl Substituent Effects on the Claisen Rearrangement. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 383–391.

315

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.1. Cyanovinylation of Aldehydes:
Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers

Molecules 2021, 26, 4120

12 of 12

9. Burrows, C.J.; Carpenter, B.K. Substituent Effects on the Aliphatic Claisen Rearrangement. 1. Synthesis and Rearrangement of Cyano-Substituted Allyl Vinyl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6983–6984.
10. Dewar, M.J.S.; Caoxian, J. Mechanism of the Claisen Rearrangement of Allyl Vinyl Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 511–519. [[CrossRef](#)]
11. We have not found precedents for this transformation. Searches in Scifinder under reaction substructure, structure or research topic did not show results for this transformation.
12. Tejedor, D.; Delgado-Hernández, S.; Colella, L.; García-Tellado, F. Catalytic Hydrocyanation of Activated Terminal Alkynes. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15046–15049. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Tejedor, D.; López-Tosco, S.; Cruz-Acosta, F.; Méndez-Abt, G.; García-Tellado, F. Acetylides from Alkyl Propiolates as Building Blocks for C3 Homologation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2090–2098. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Tejedor, D.; García-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J.J.; de Armas, P. Efficient Domino Process Based on the Catalytic Generation of Non-Metalated, Conjugated Acetylides in the Presence of Aldehydes or Activated Ketones. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3122–3131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Stewart, I.C.; Toste, F.D.; Bergman, R.G. Phosphine-Catalyzed Hydration and Hydroalkoxylation of Activated Olefins: Use of a Strong Nucleophile to Generate a Strong Base. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8696–8697. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. de Armas, P.; García-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J.J.; Tejedor, D.; Maestro, M.A.; González-Platas, J. Alkynoates as a Source of Reactive Alkynylidene for Aldehyde Addition Reactions. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1905–1908. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Haroutounian, S.A. Acetone Cyanohydrin. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, NY, USA, 2001.
18. Nauth, A.M.; Opatz, T. Non-toxic cyanide sources and cyanating agents. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 11–23. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Tejedor, D.; Álvarez-Méndez, S.J.; López-Soria, J.M.; Martín, V.S.; García-Tellado, F. A robust and general protocol for the Lewis-base-catalysed reaction of alcohols and alkyl propiolates. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 198–205. [[CrossRef](#)]

316

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers

Supplementary material

Cyanovinylation of aldehydes: Organocatalytic Multicomponent Synthesis of Conjugated Cyanomethyl Vinyl Ethers.

Samuel Delgado-Hernández,^{1,2} Fernando García-Tellado^{1,*} and David Tejedor^{1,*}

¹ Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife, Spain.

² Doctoral and Postgraduate School, Universidad de La Laguna, Apartado Postal 456, 38200 La Laguna, Tenerife, Spain.

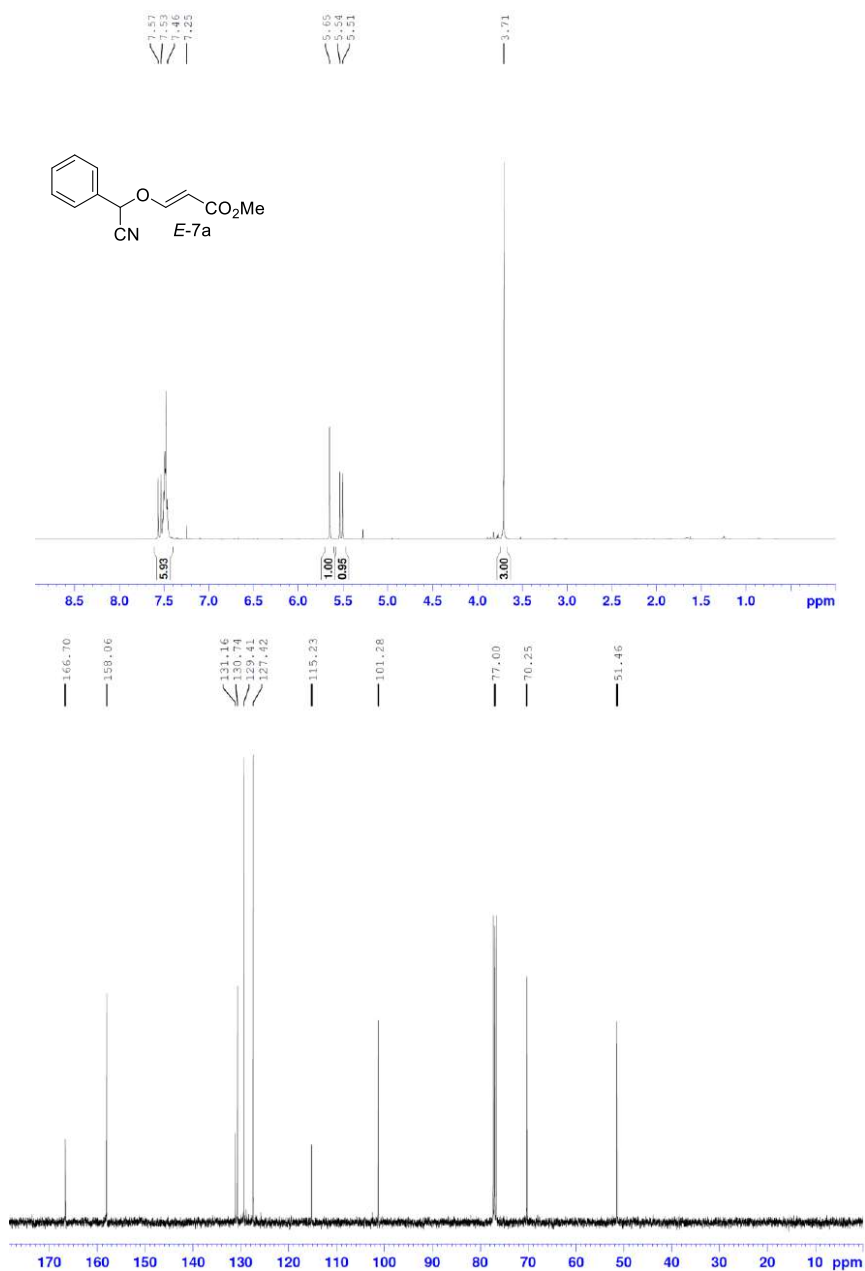
317

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



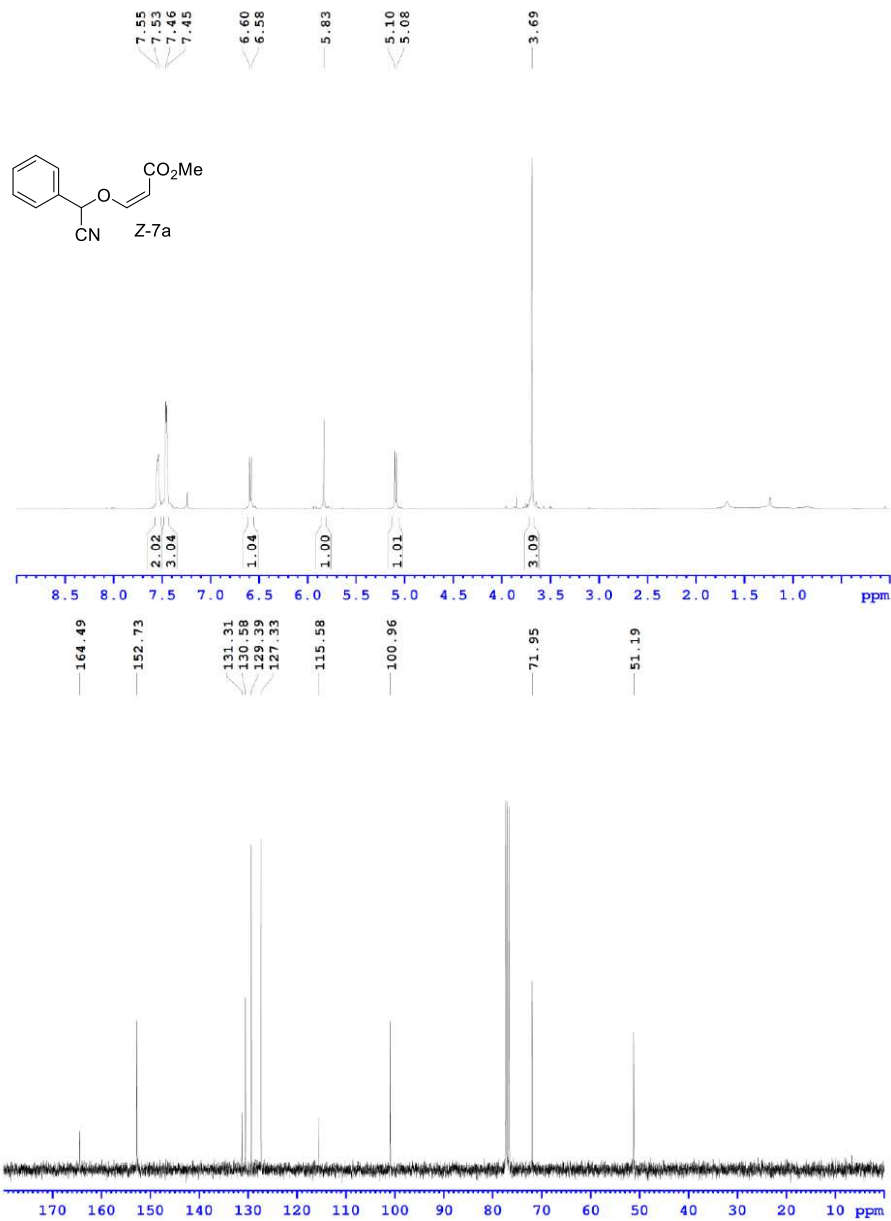
318

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



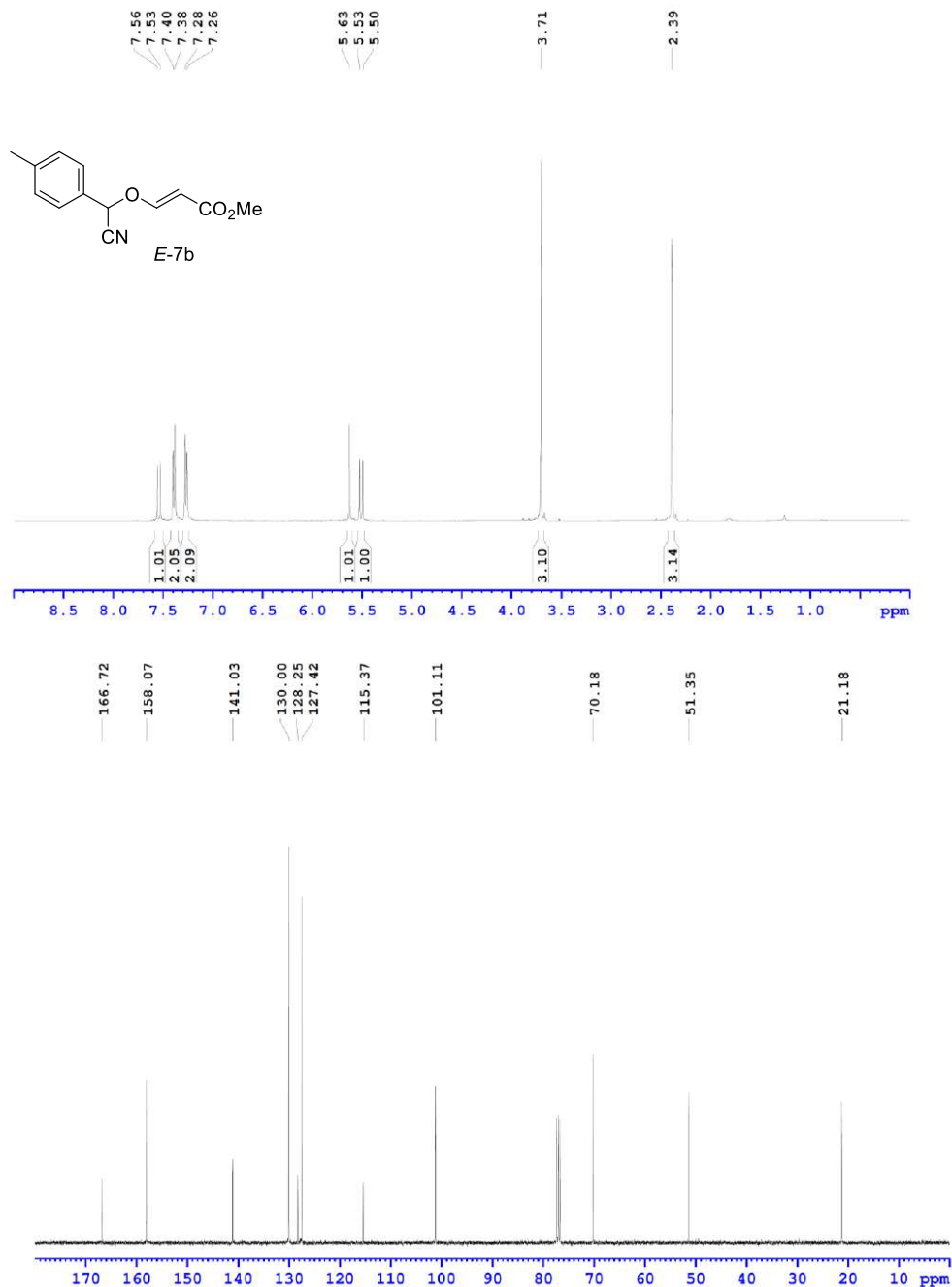
319

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



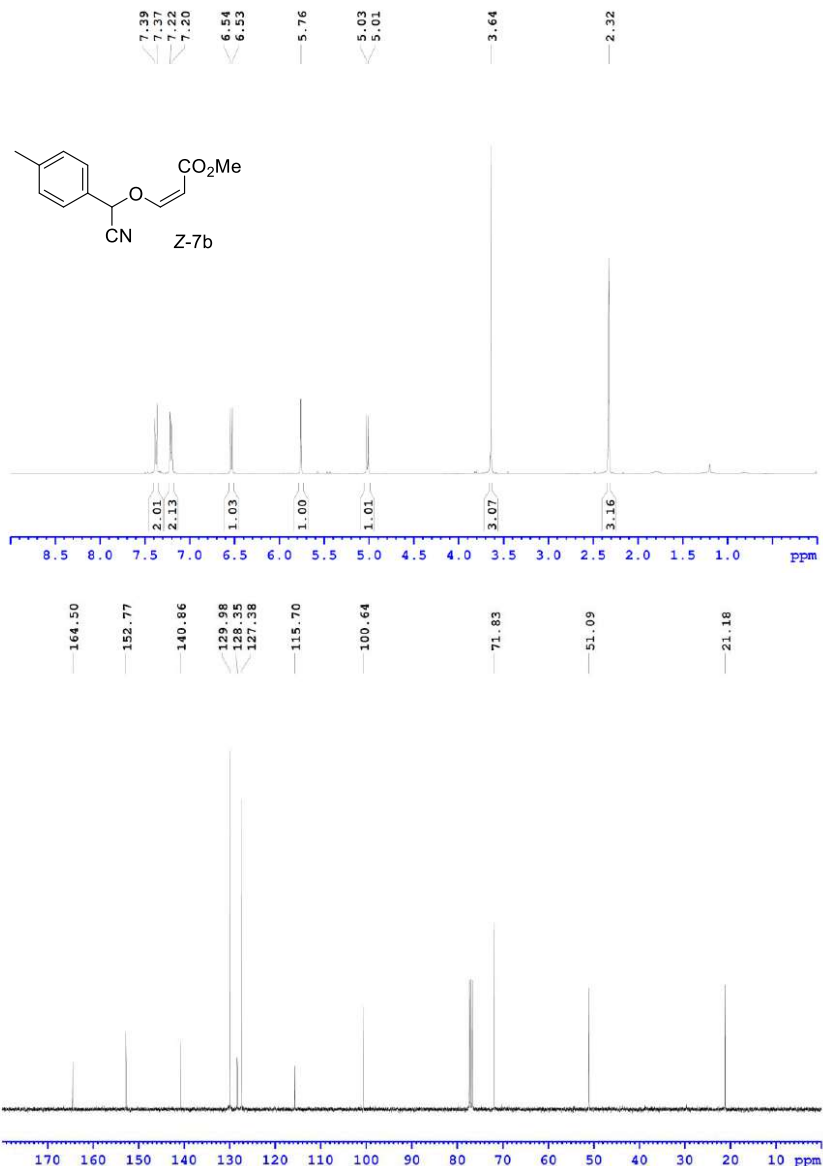
320

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



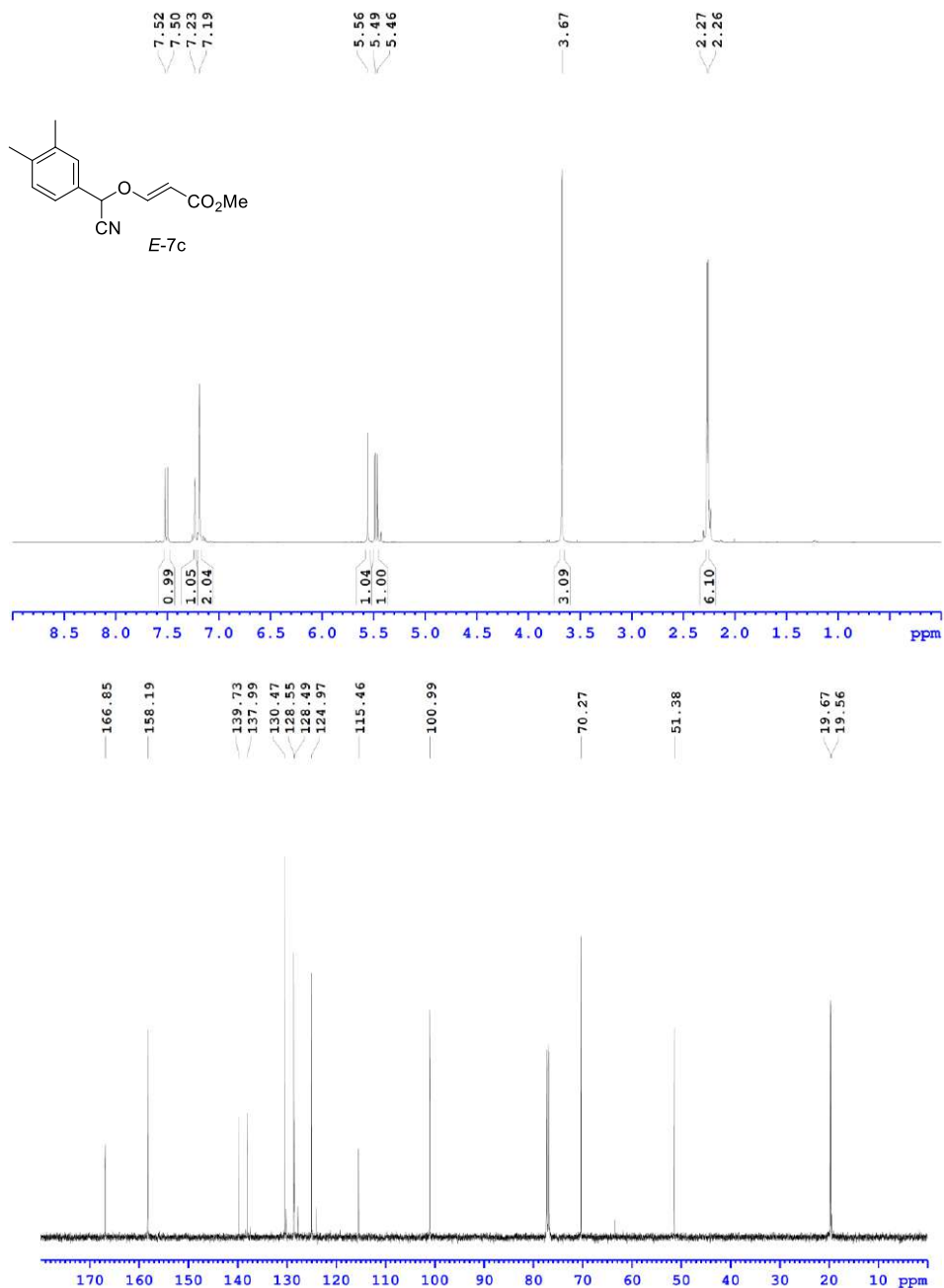
321

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



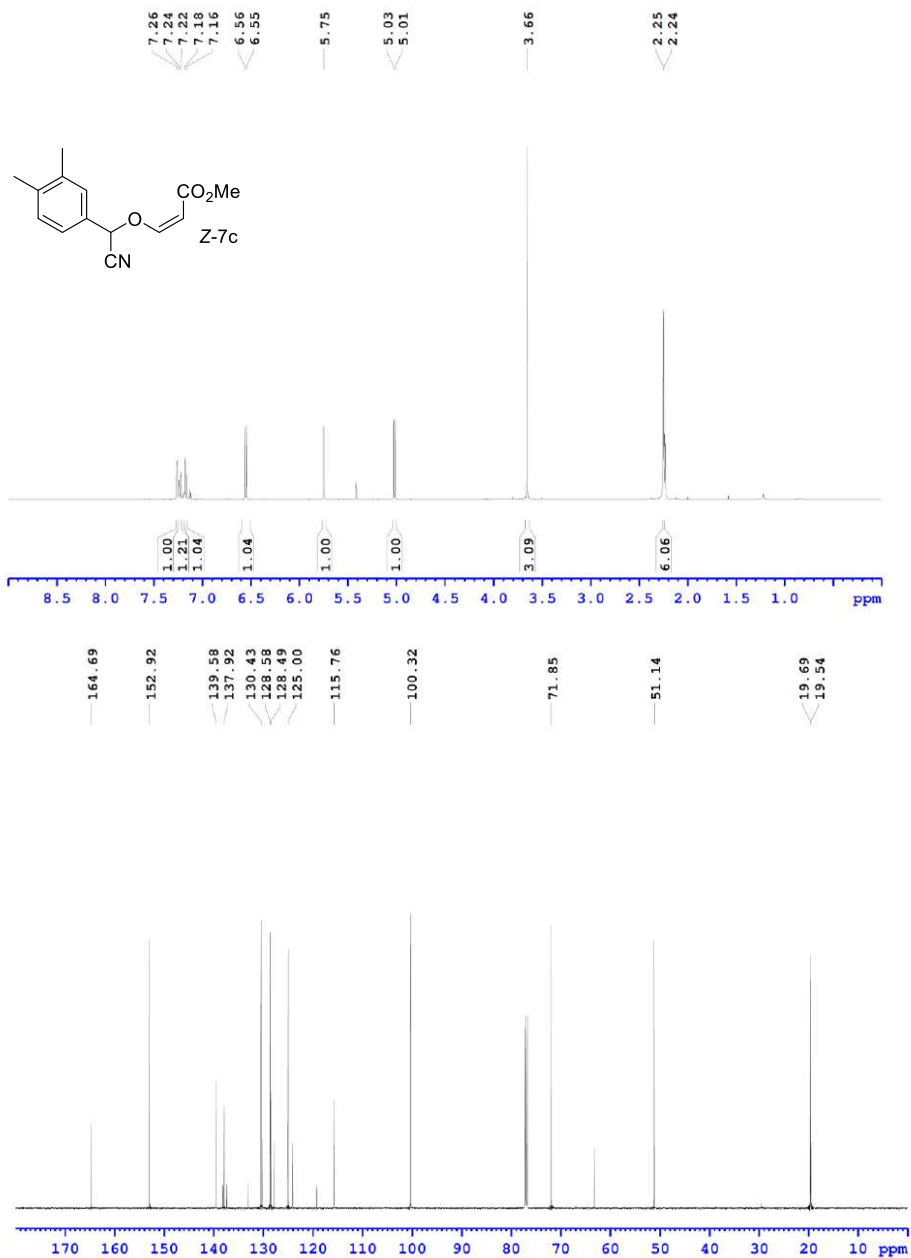
322

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



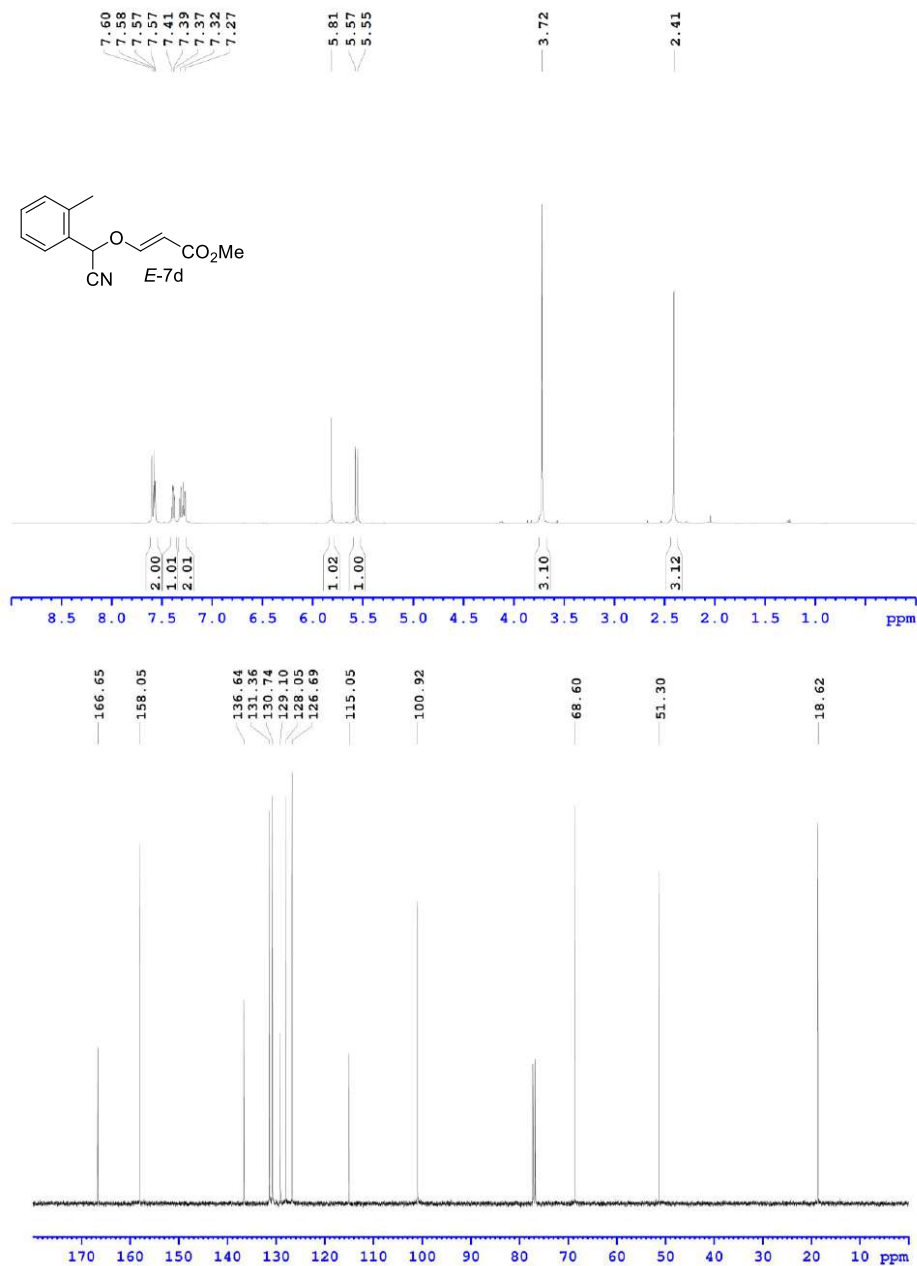
323

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



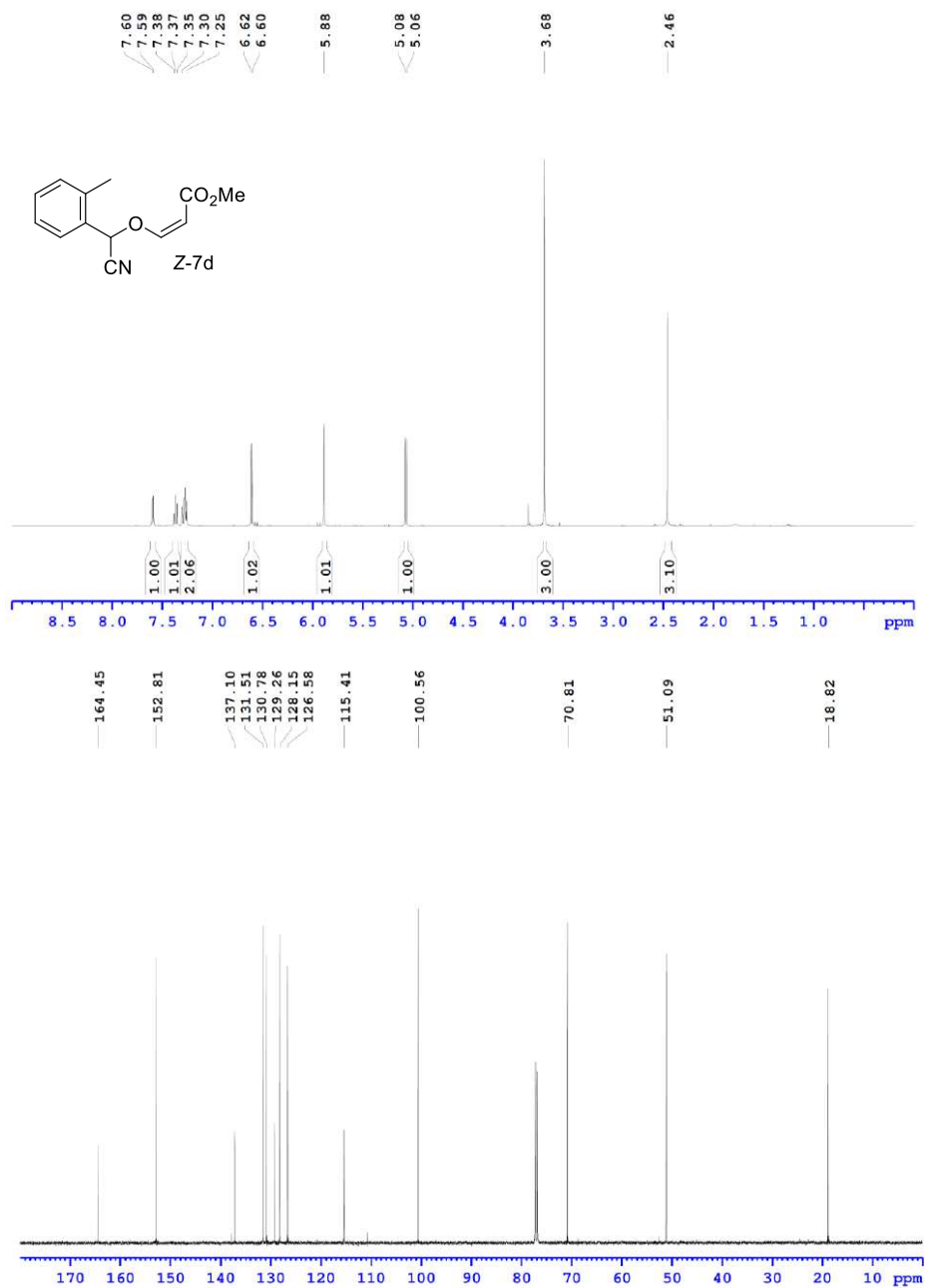
324

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



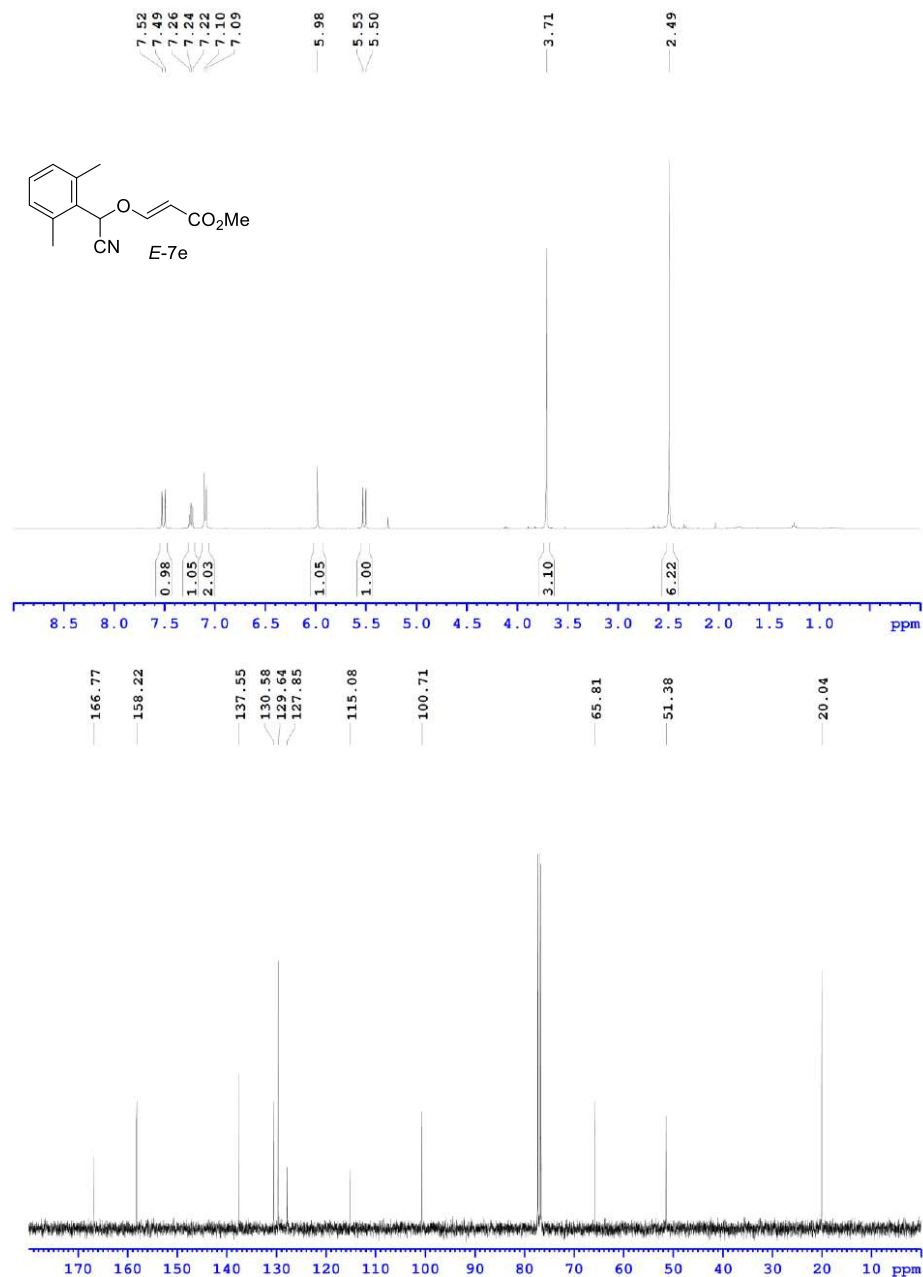
325

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



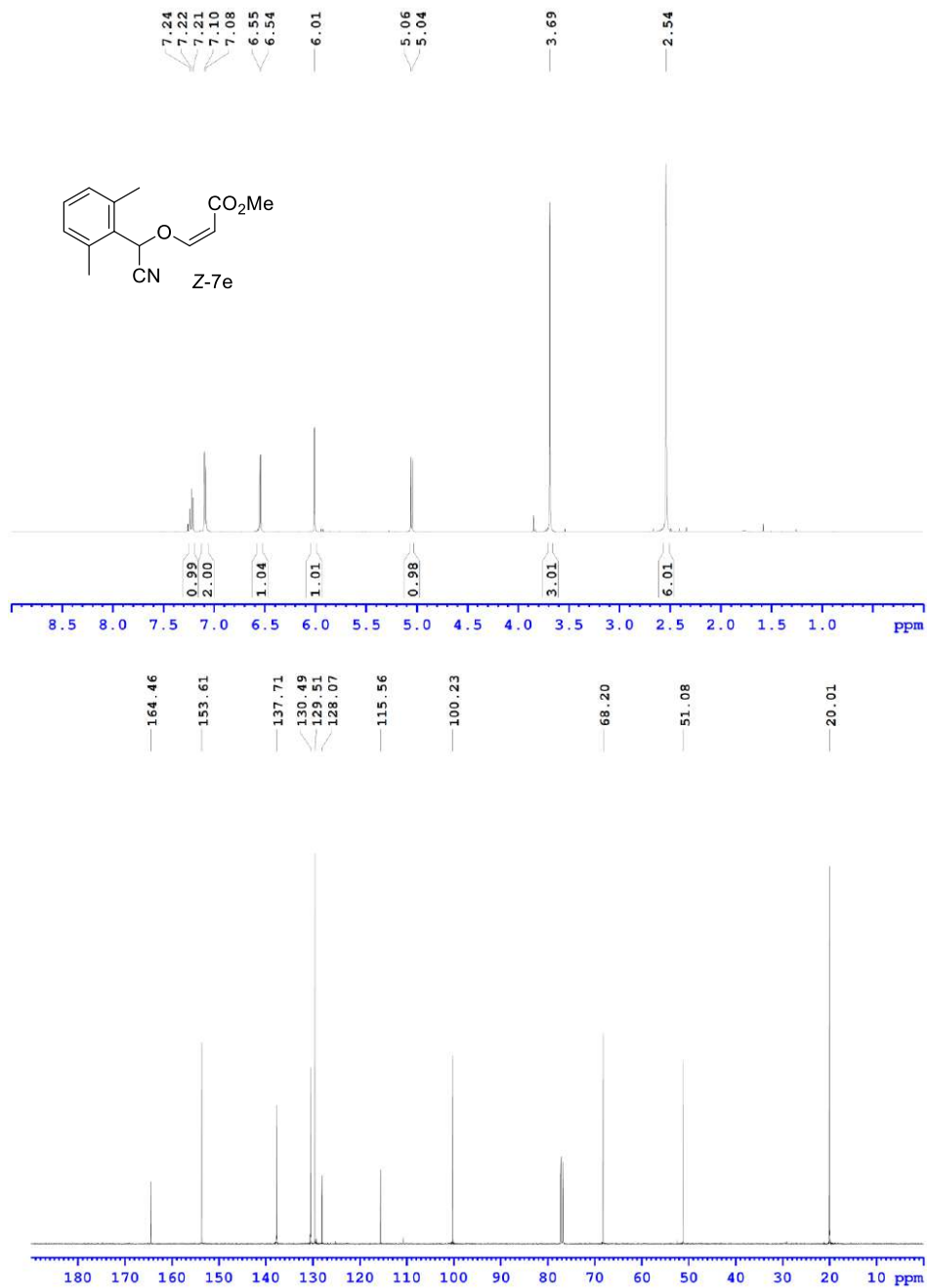
326

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



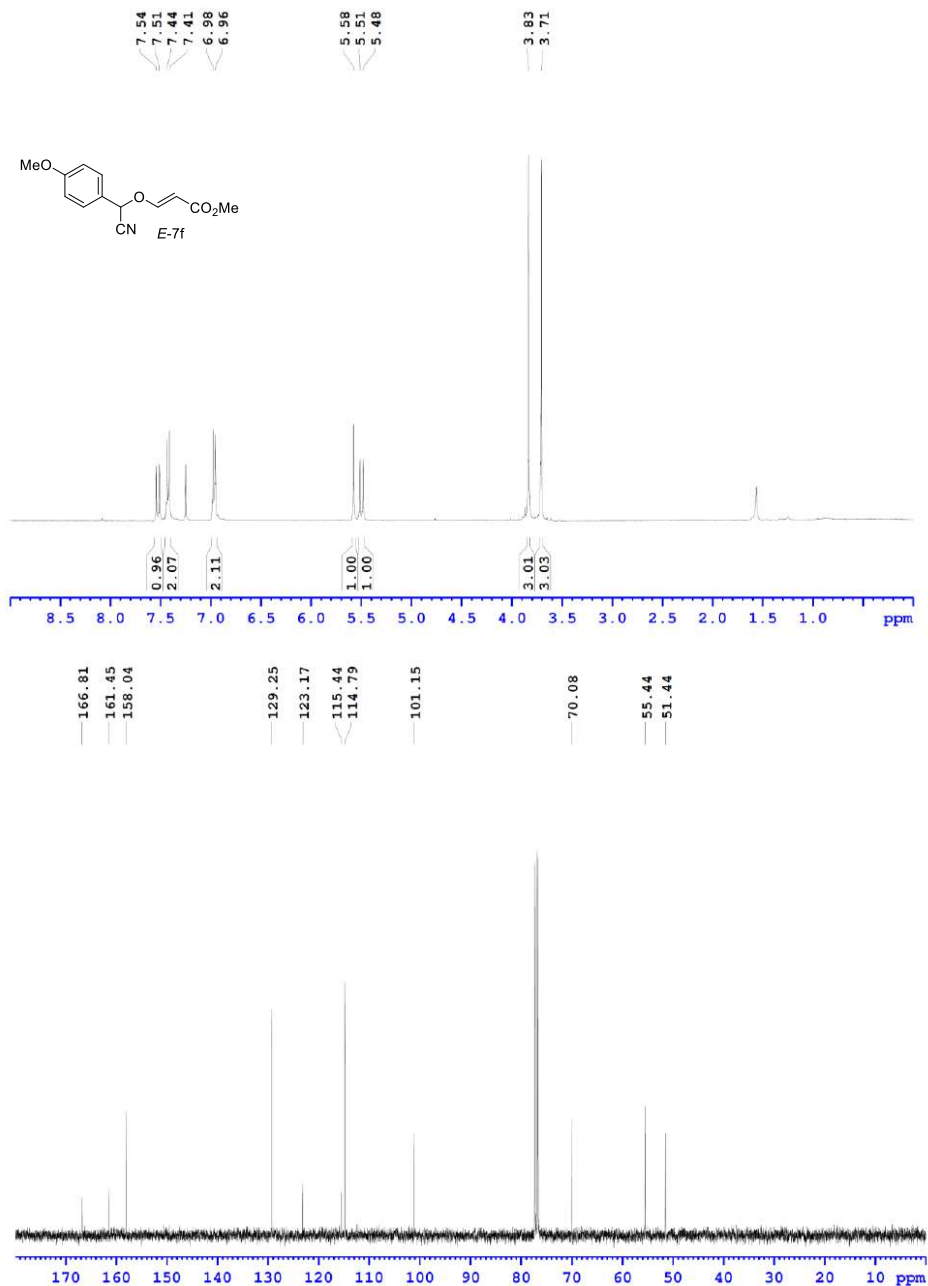
327

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



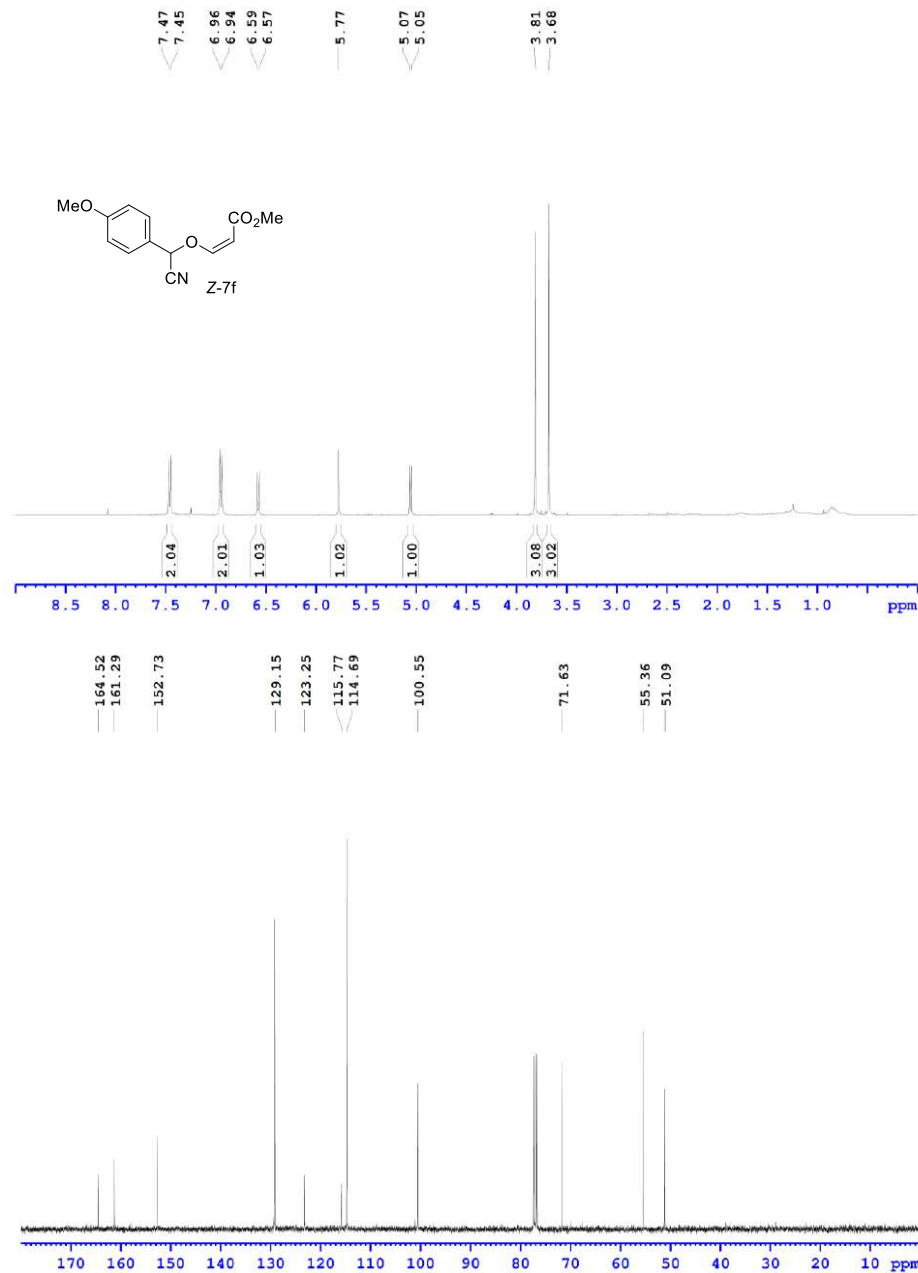
328

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



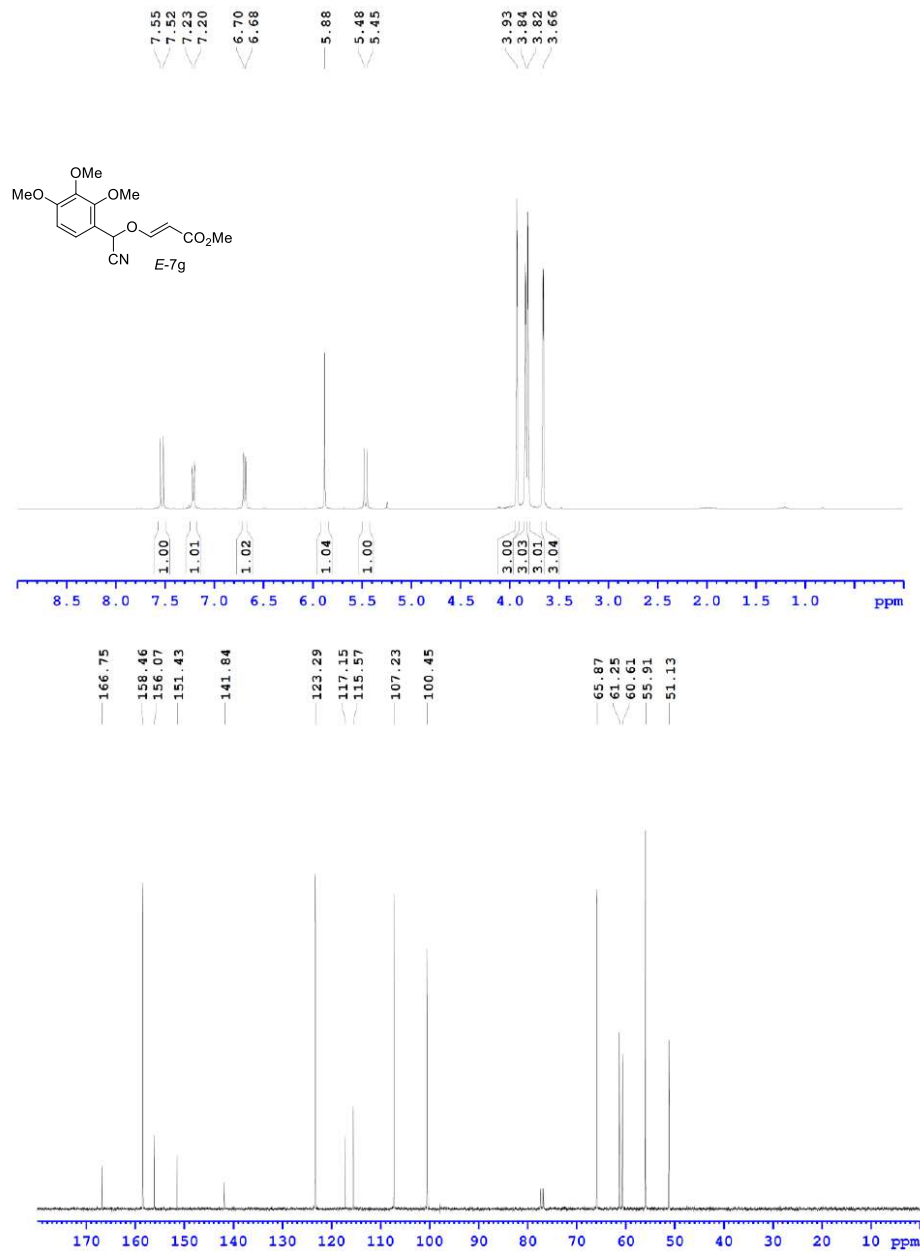
329

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



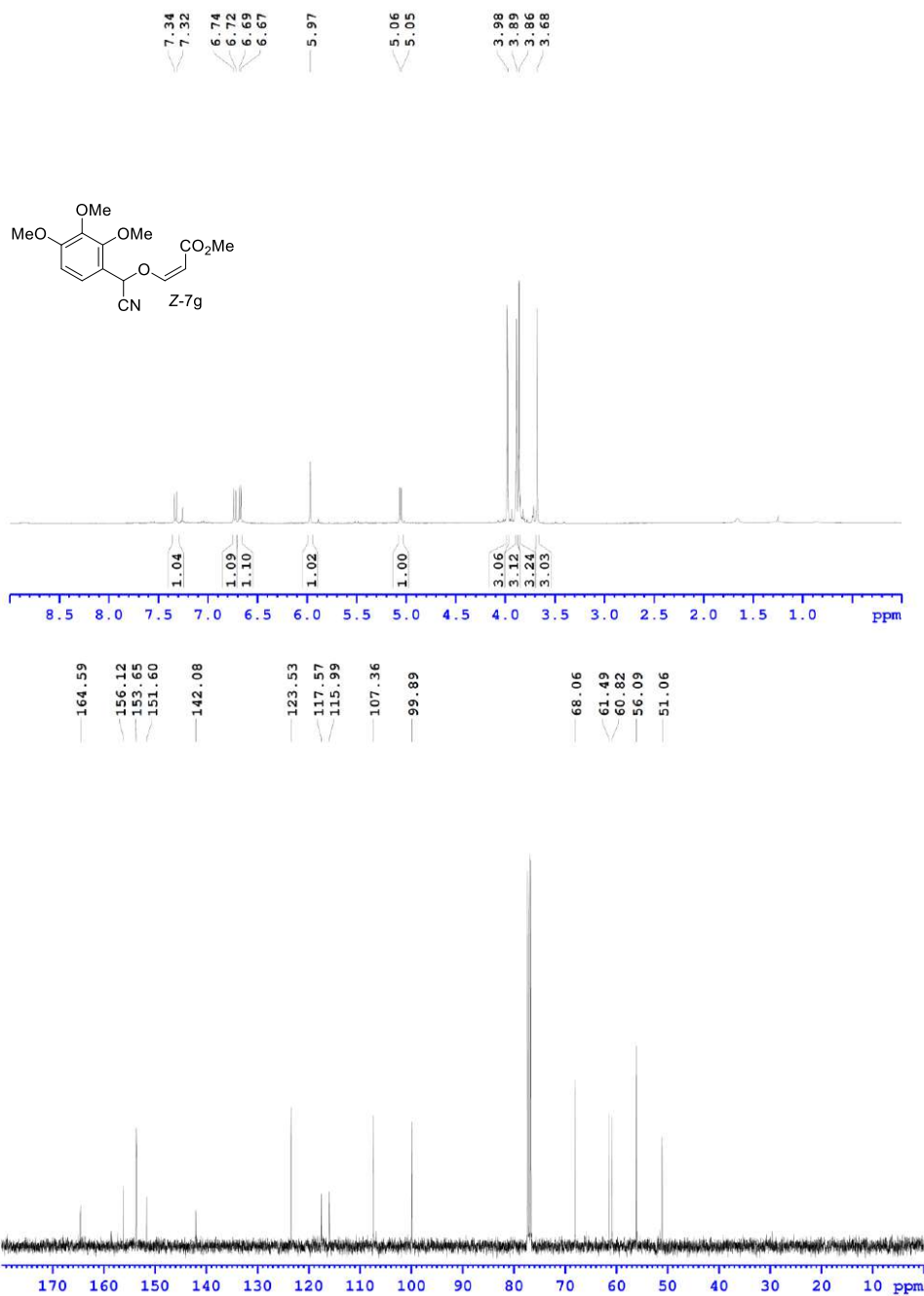
330

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



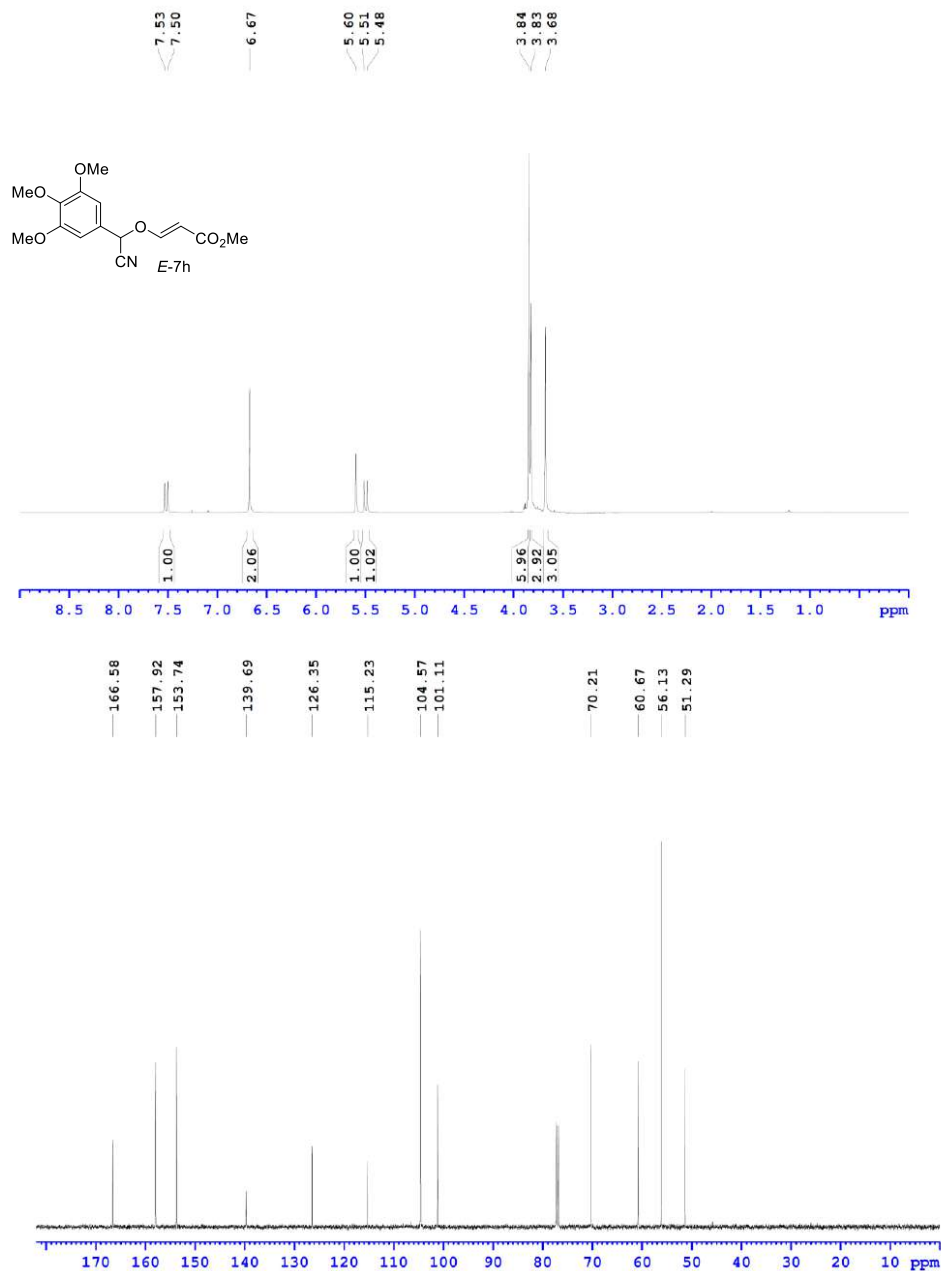
331

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



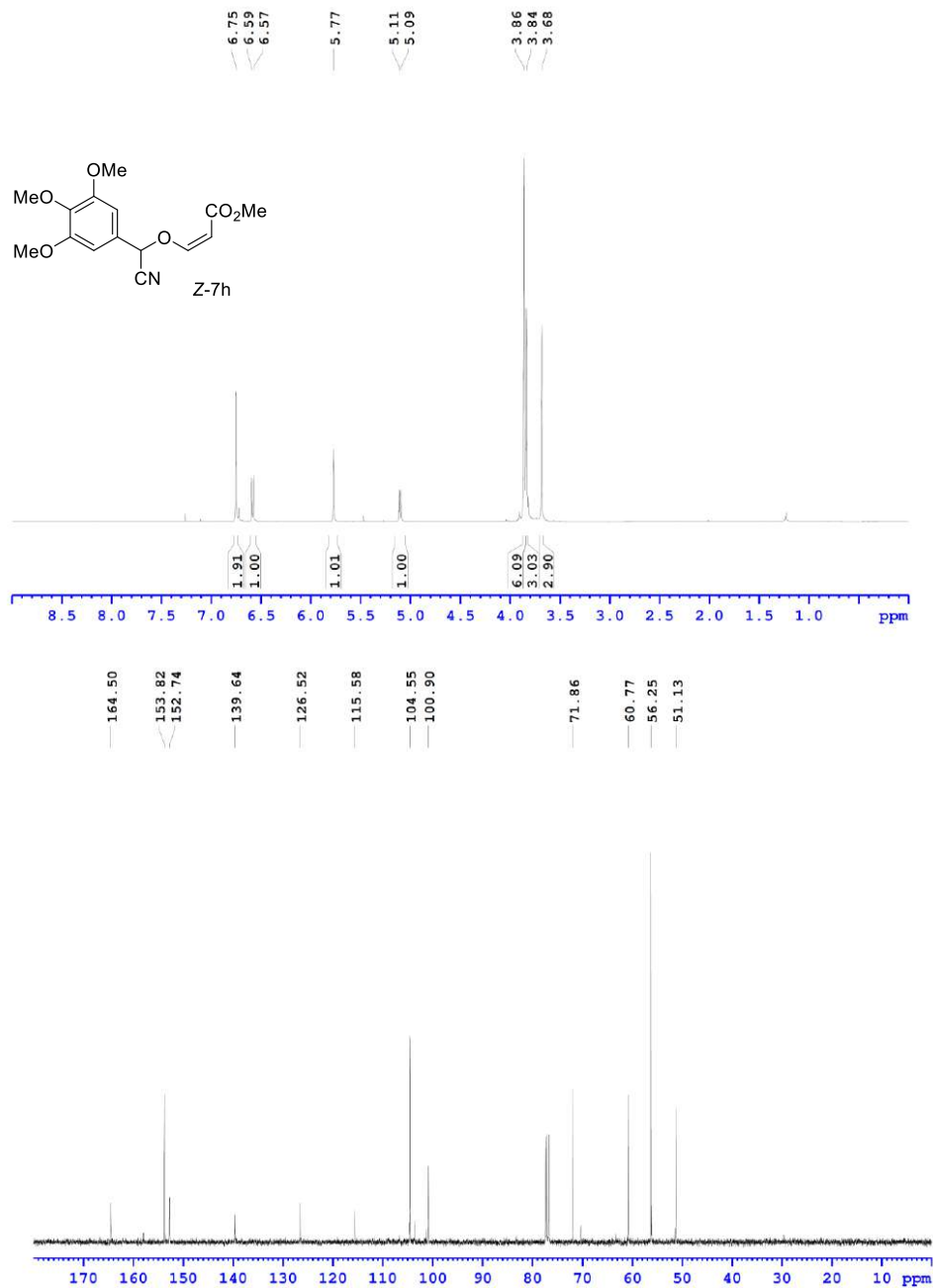
332

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



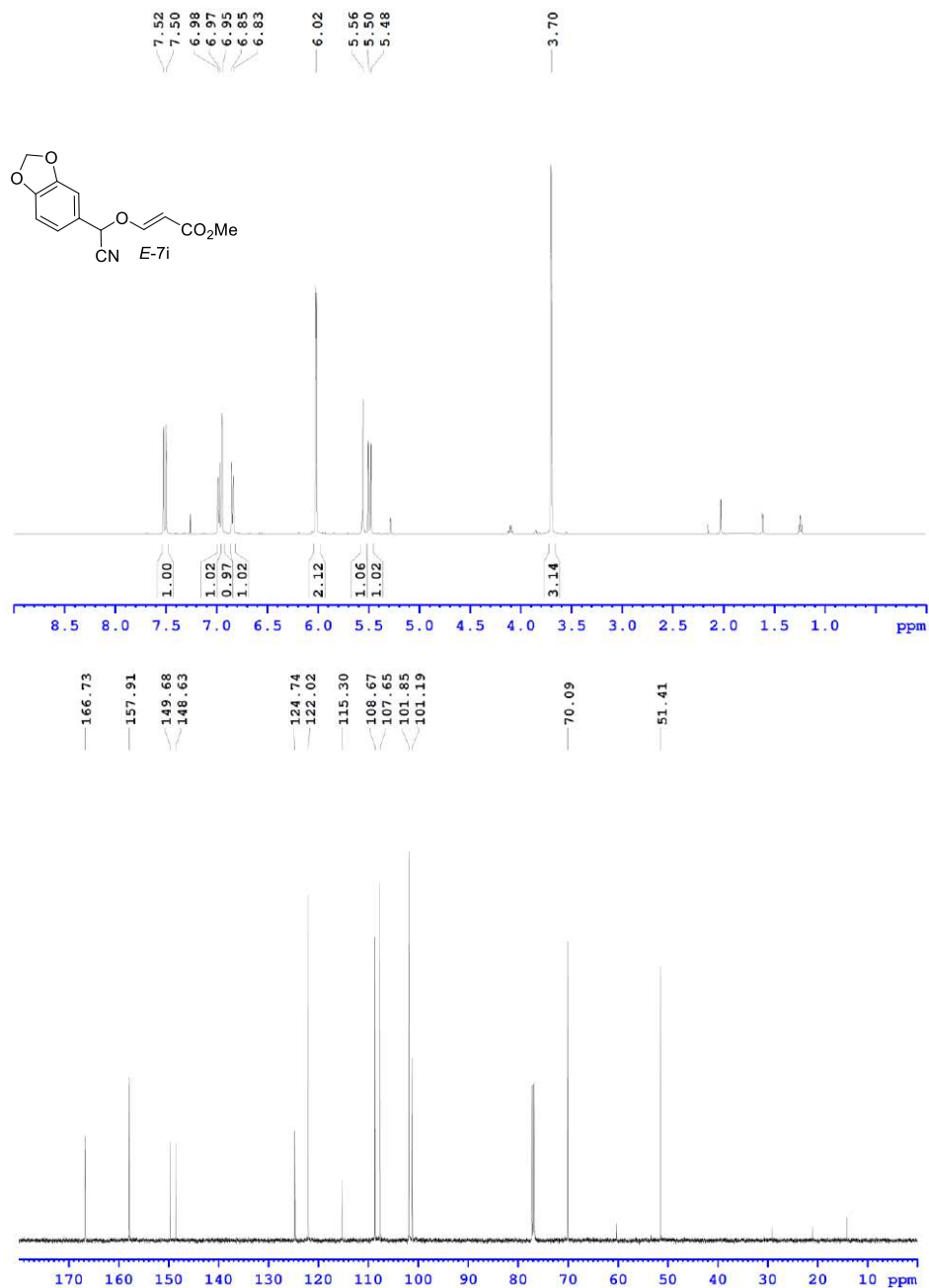
333

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



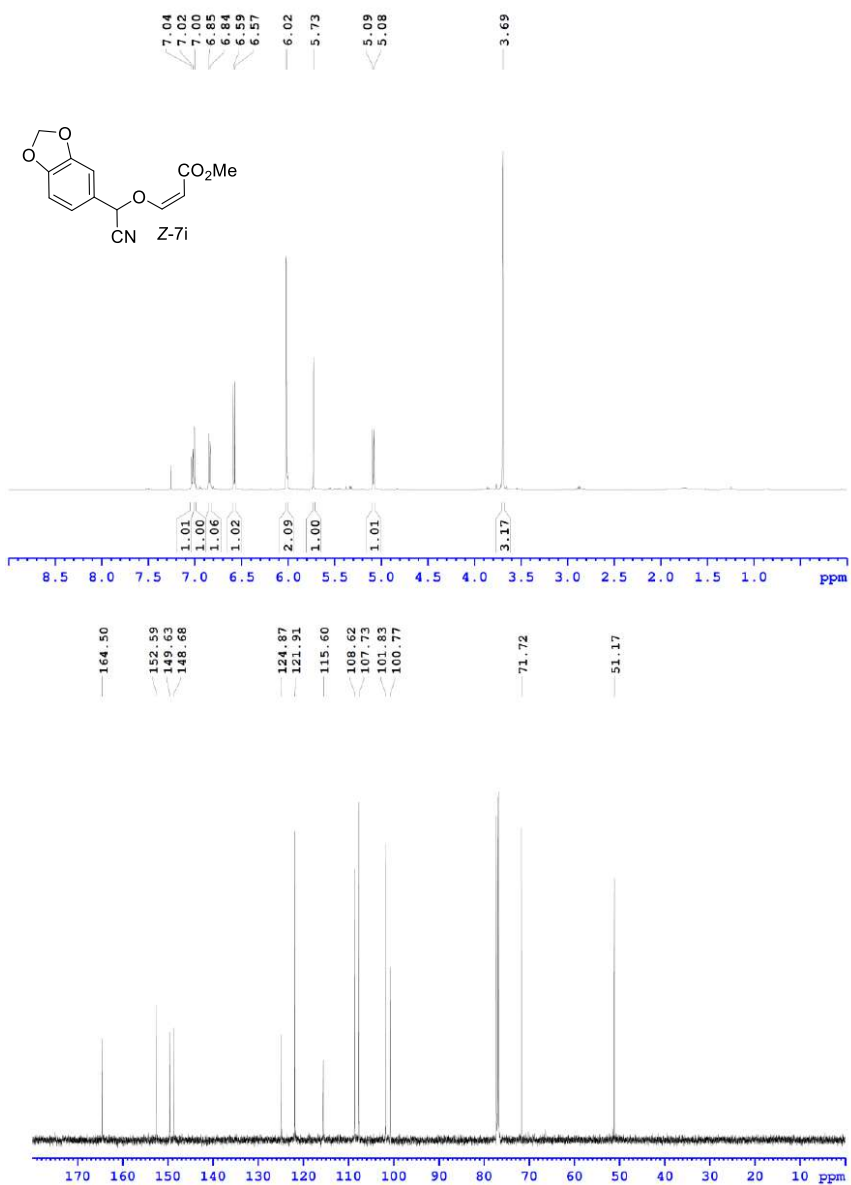
334

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



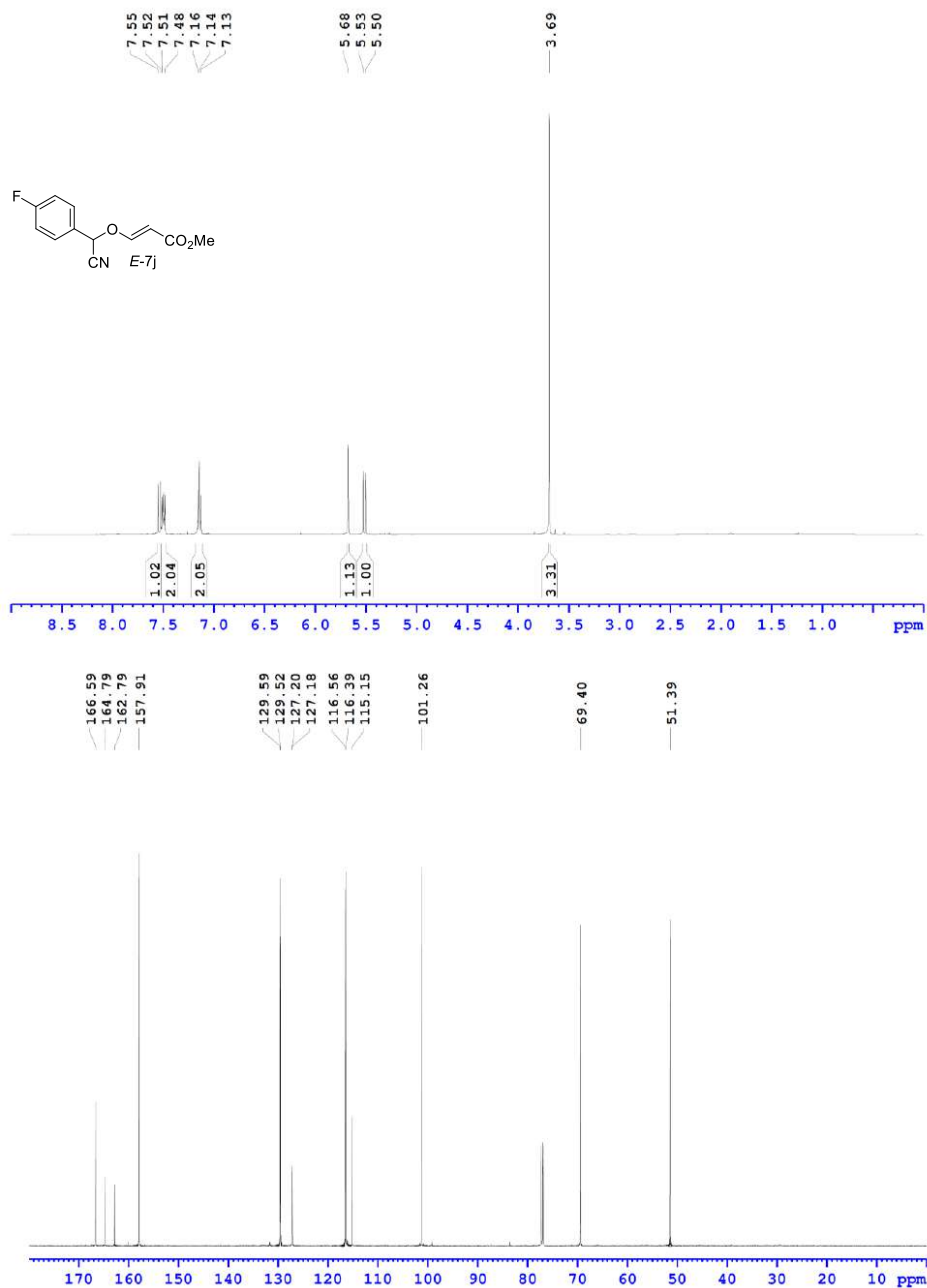
335

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



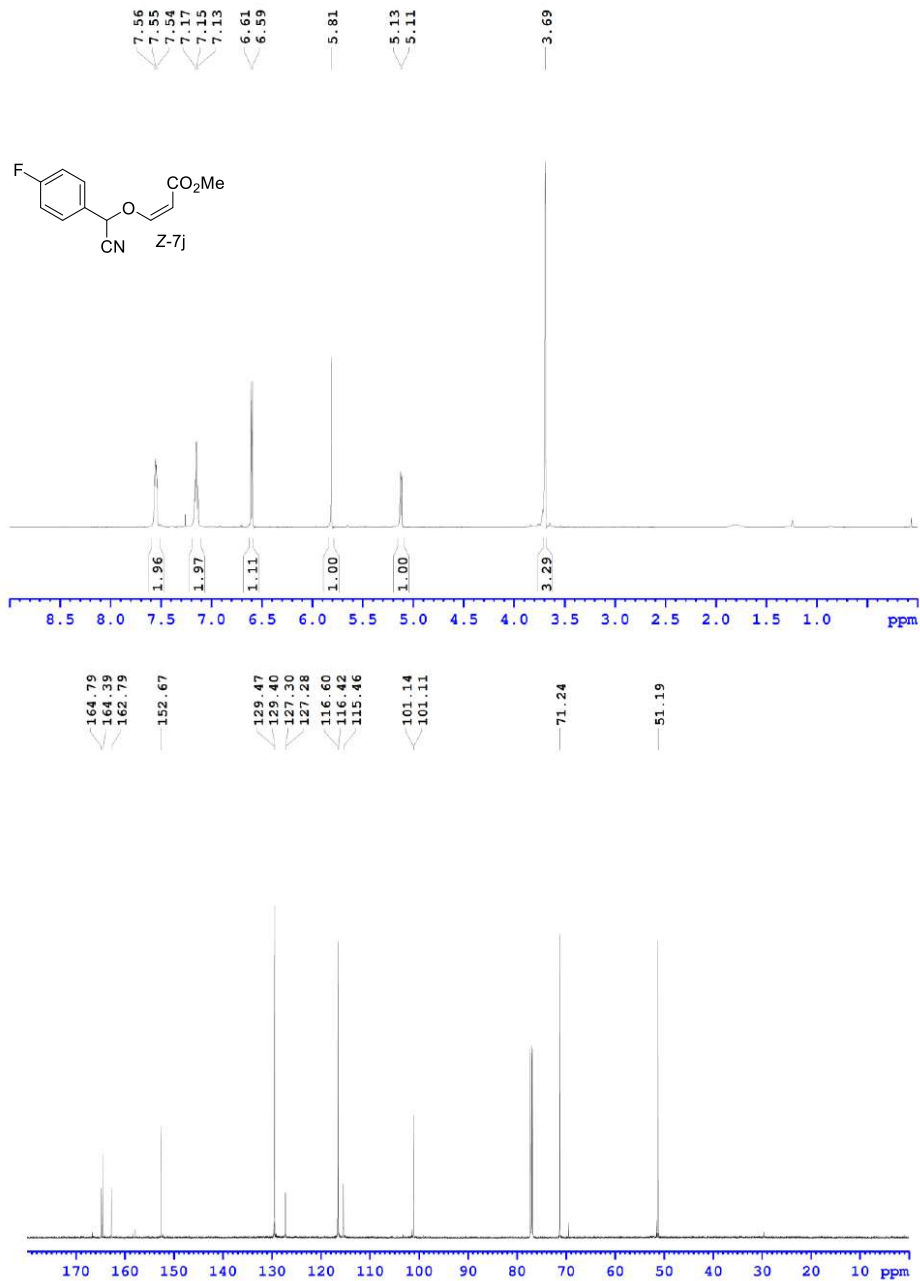
336

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



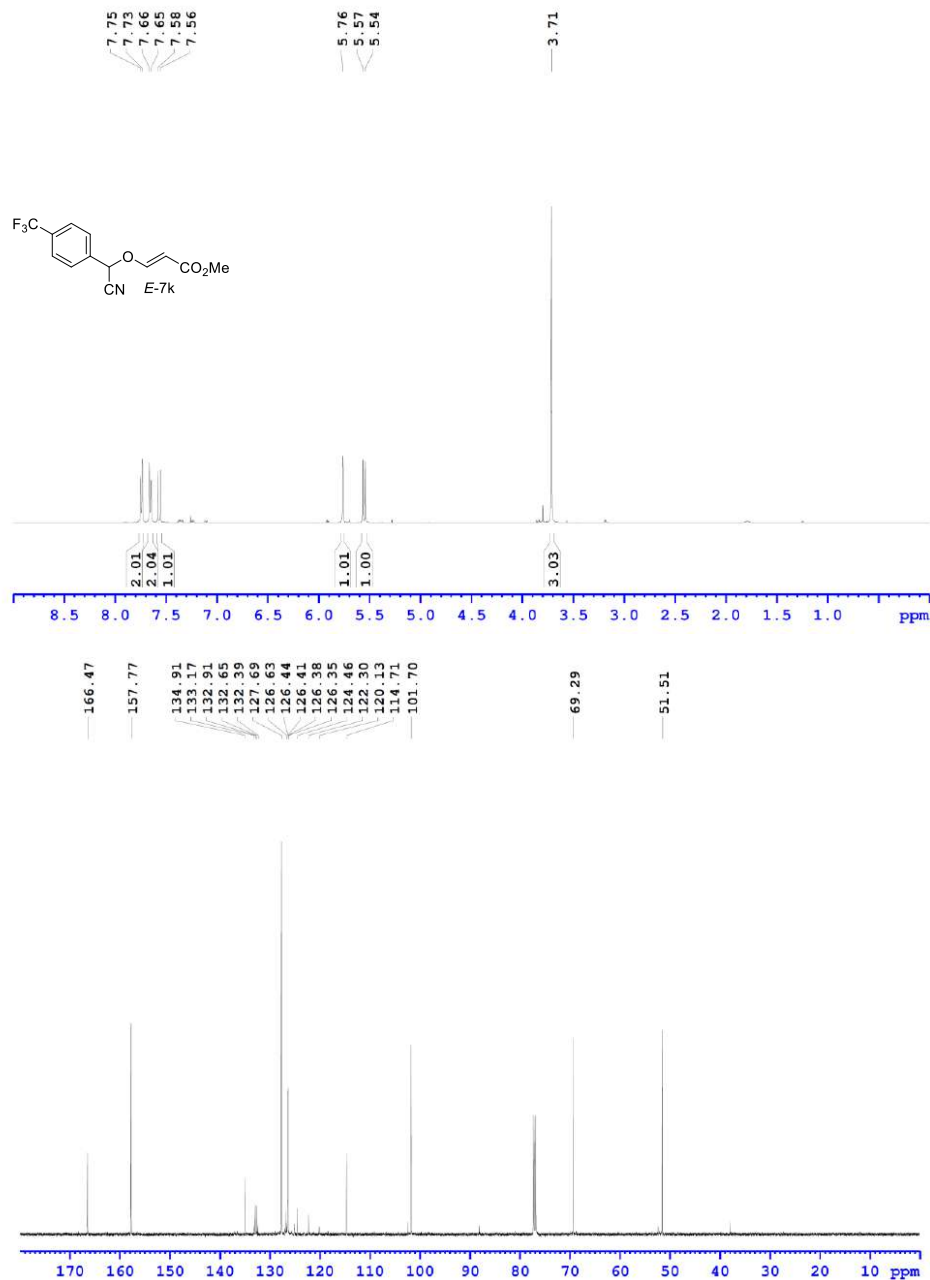
337

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



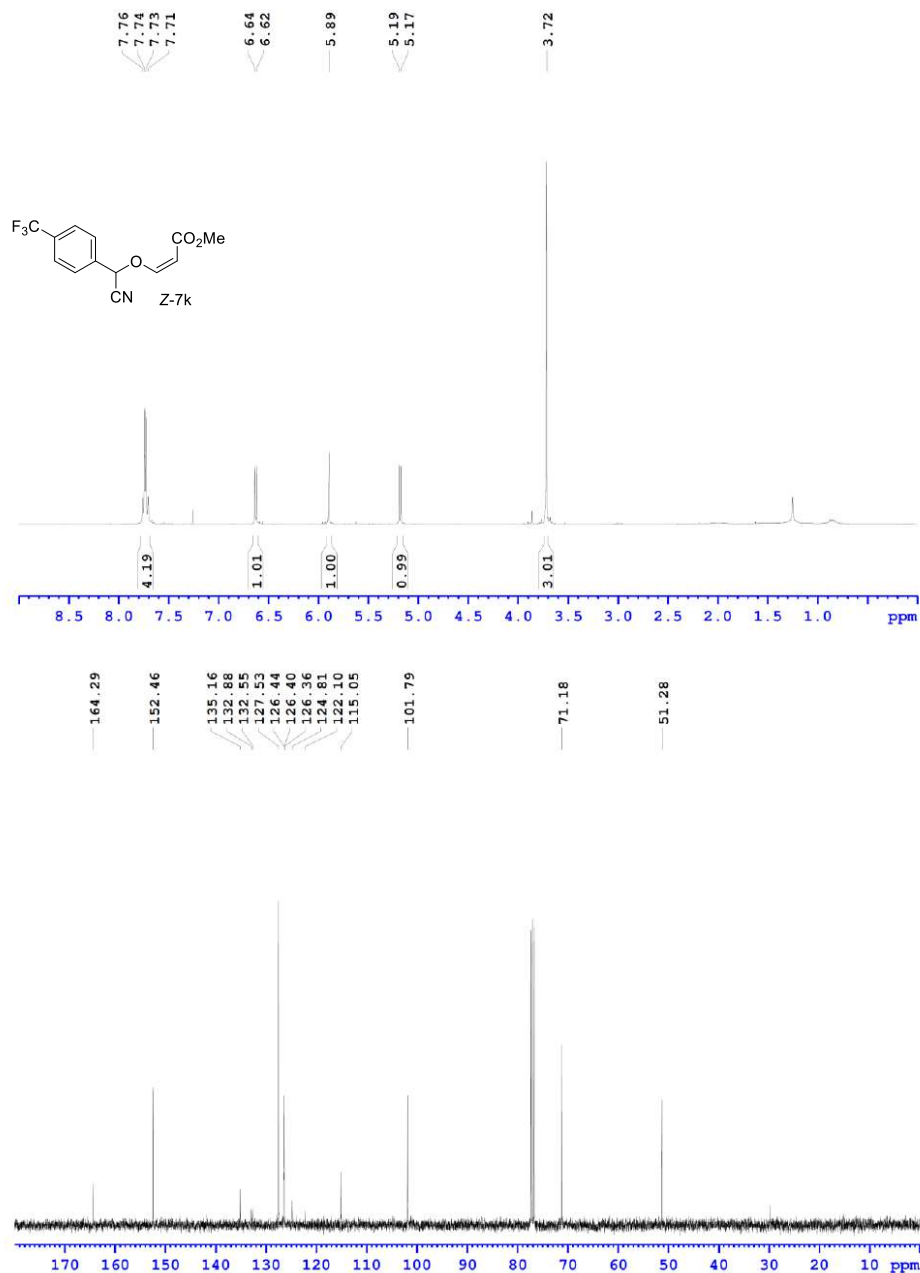
338

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



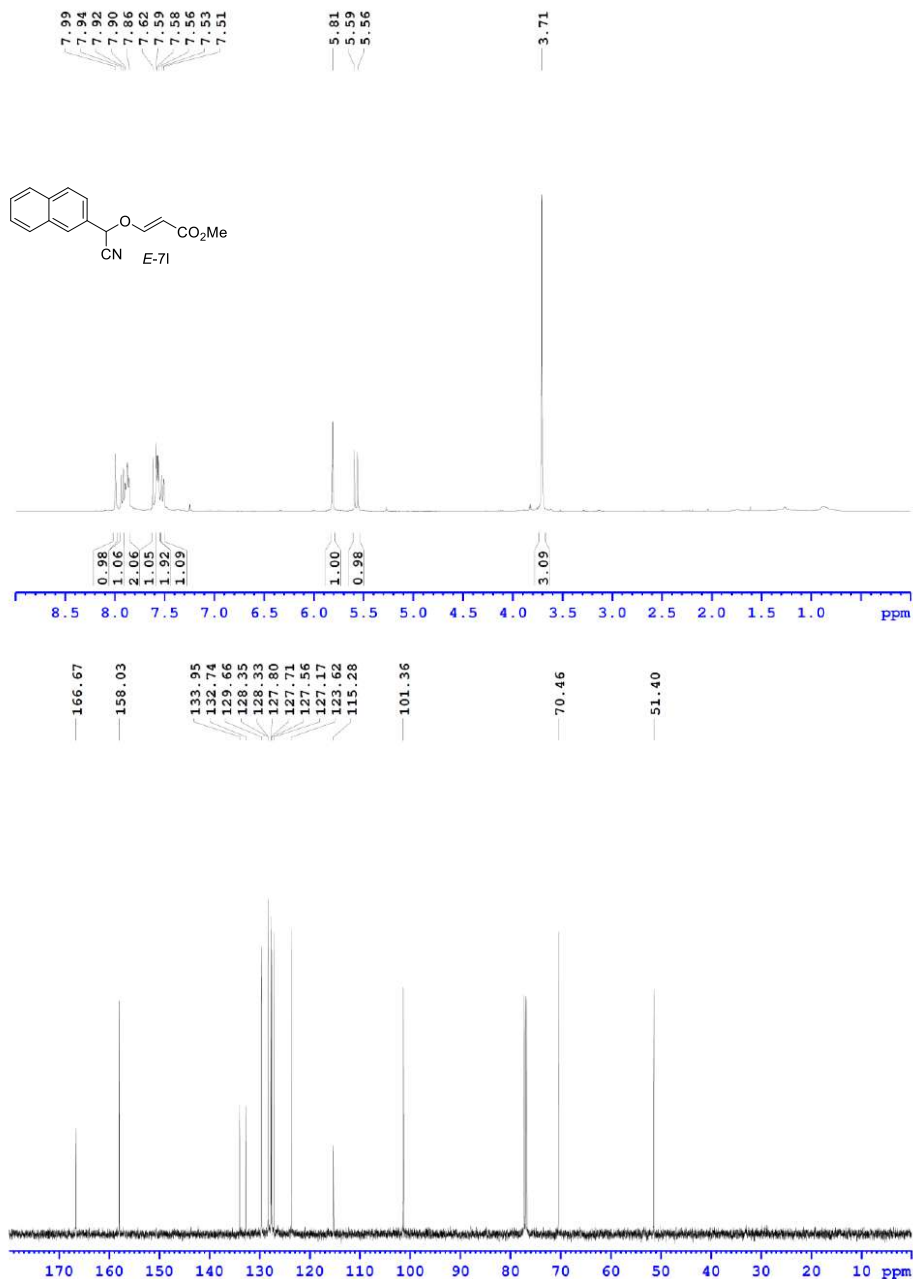
339

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



340

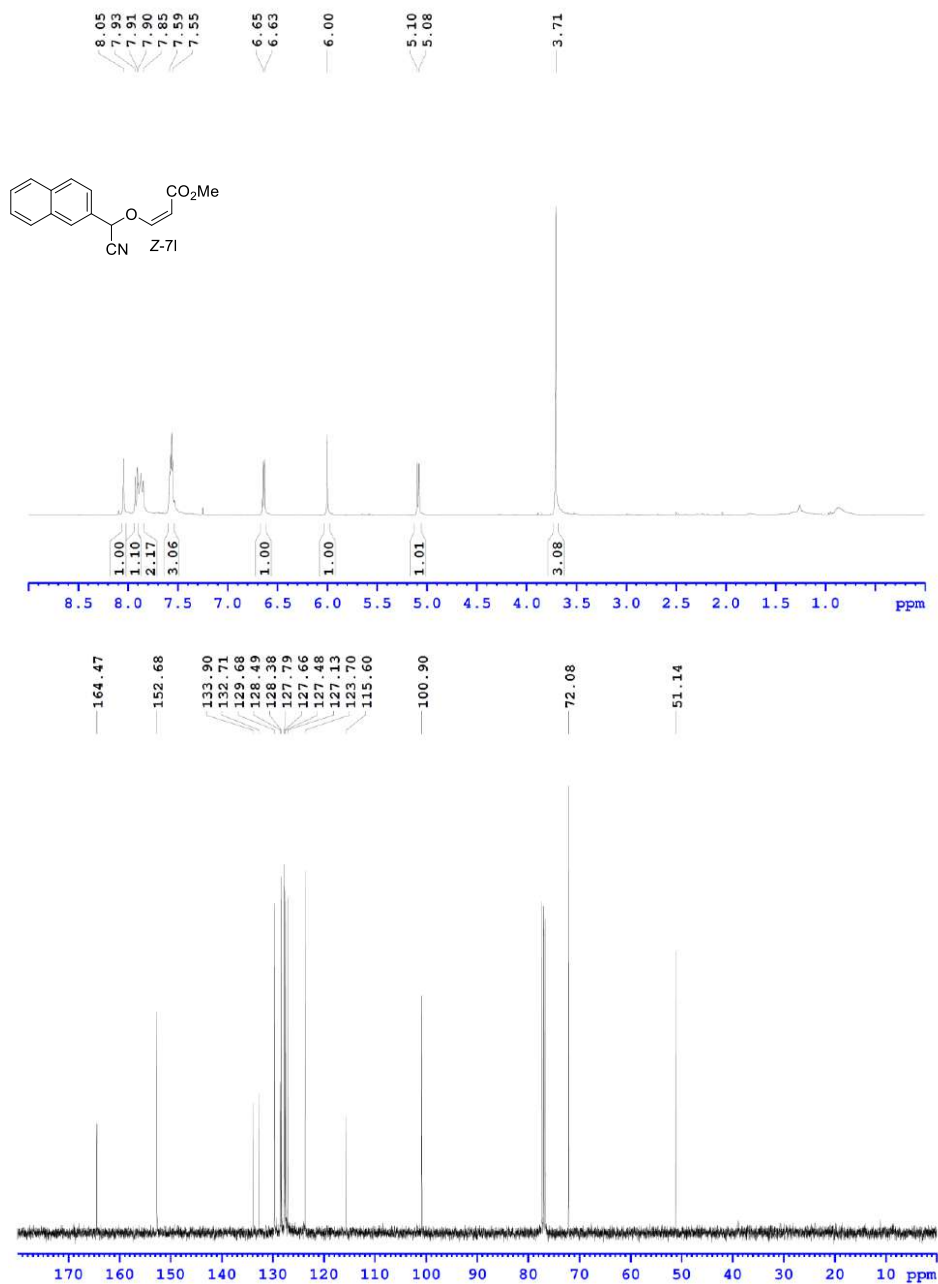
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:

Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



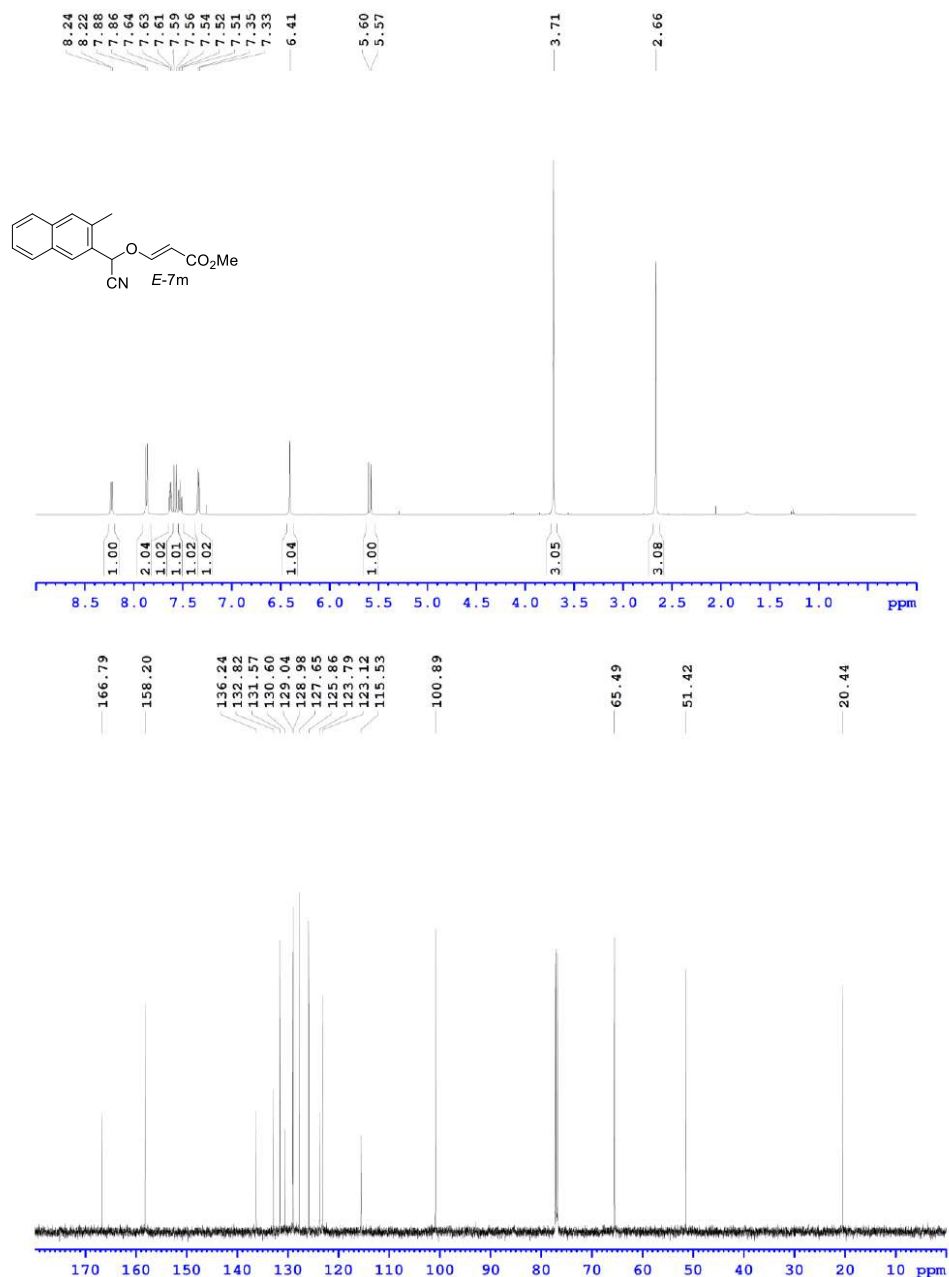
341

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



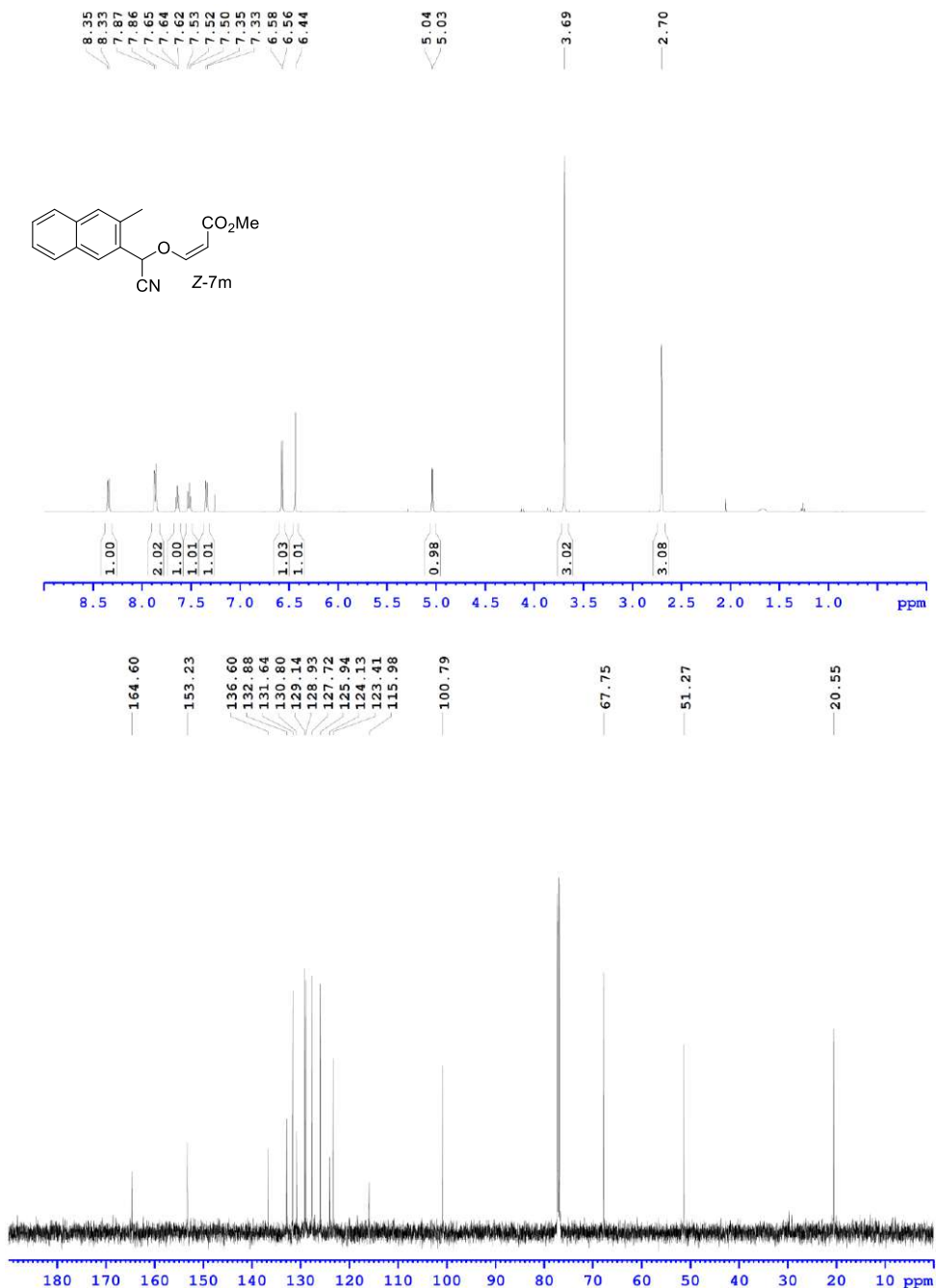
342

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



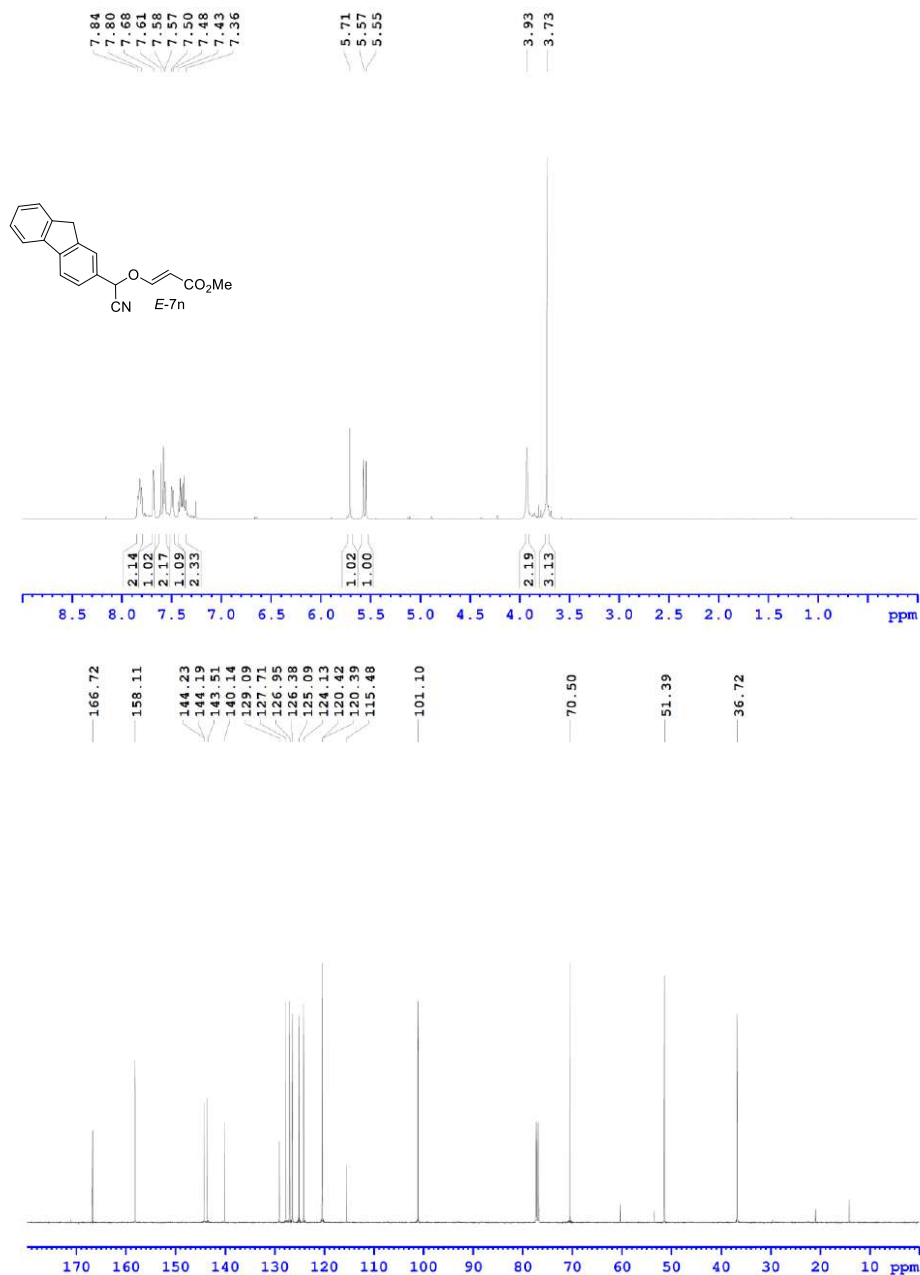
343

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



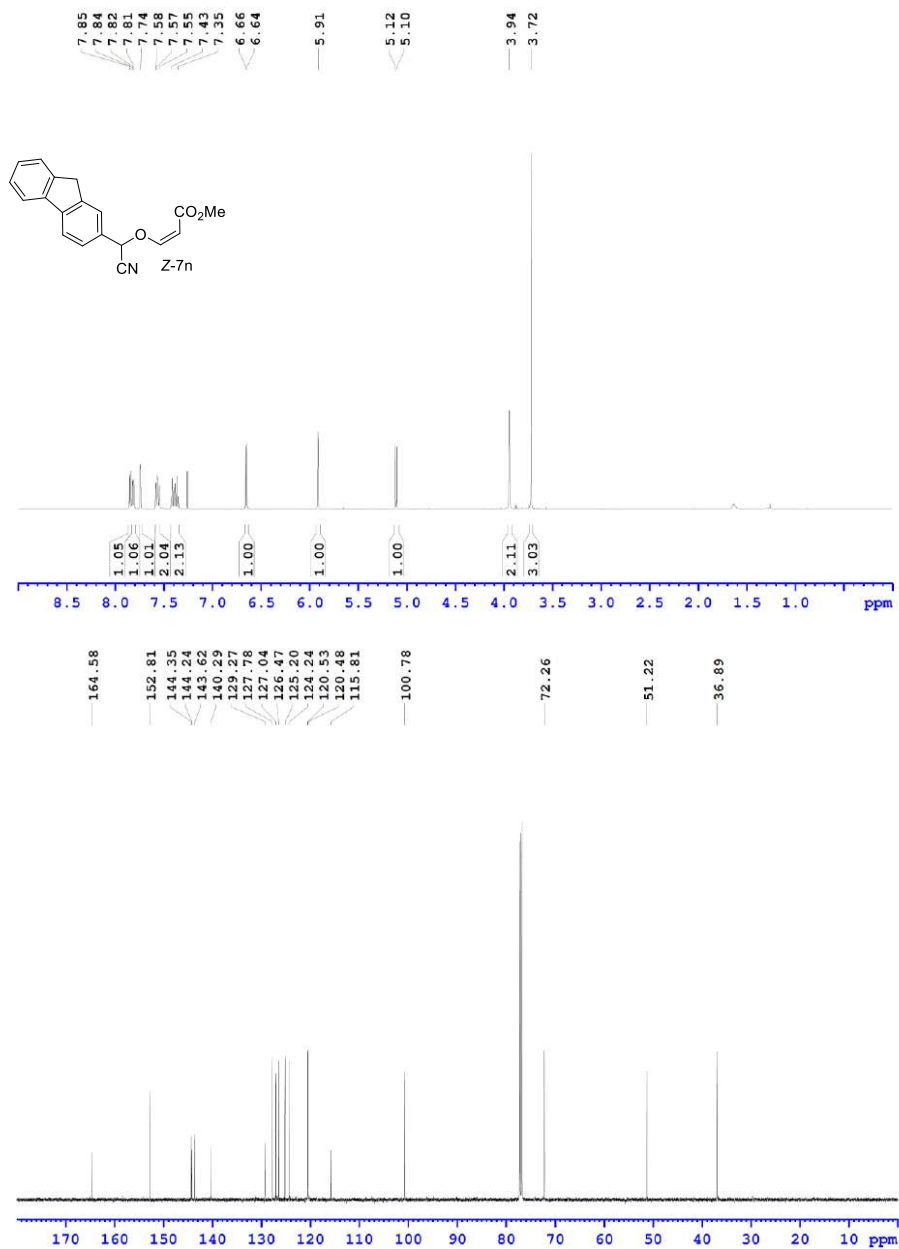
344

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



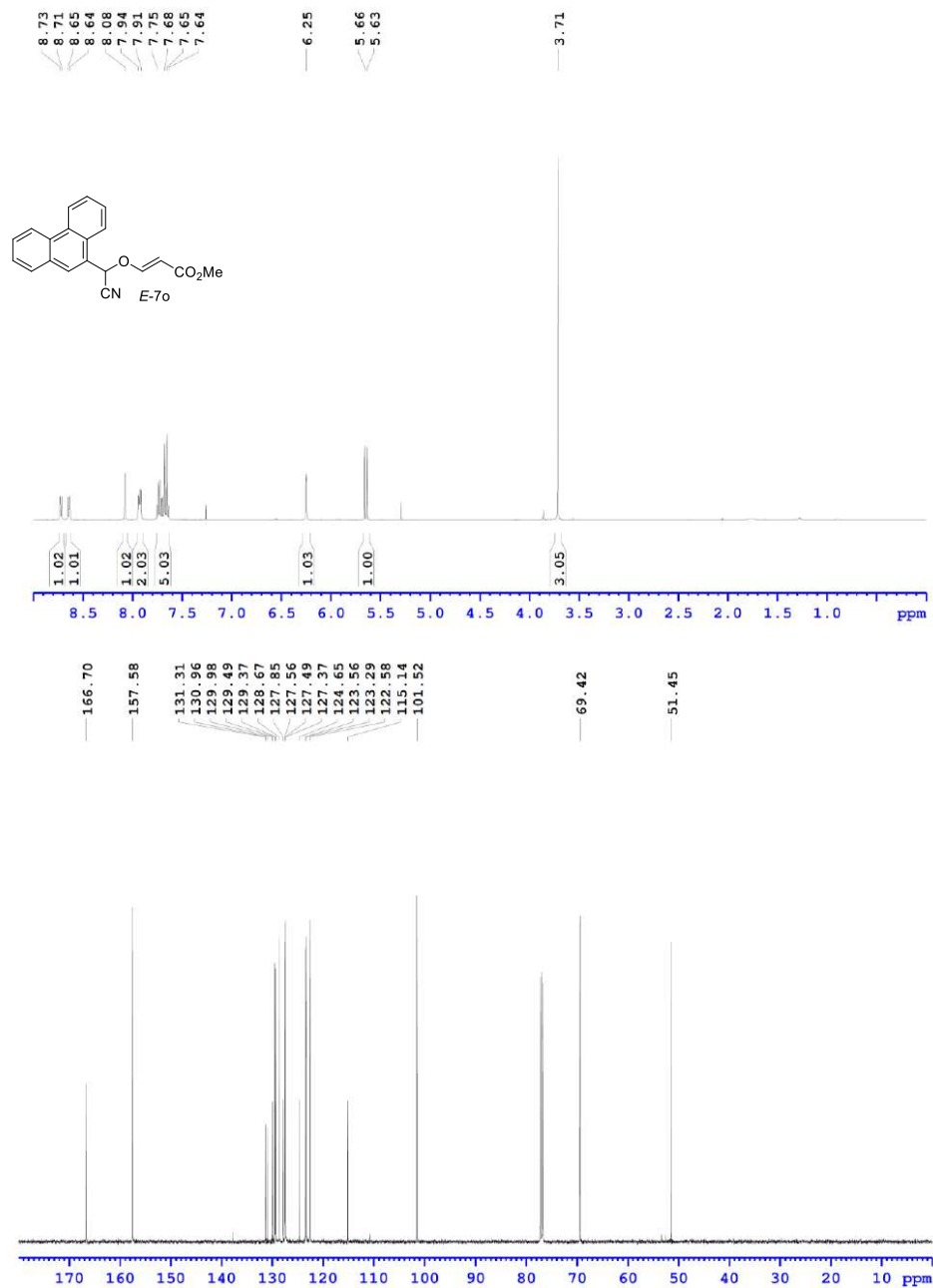
345

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



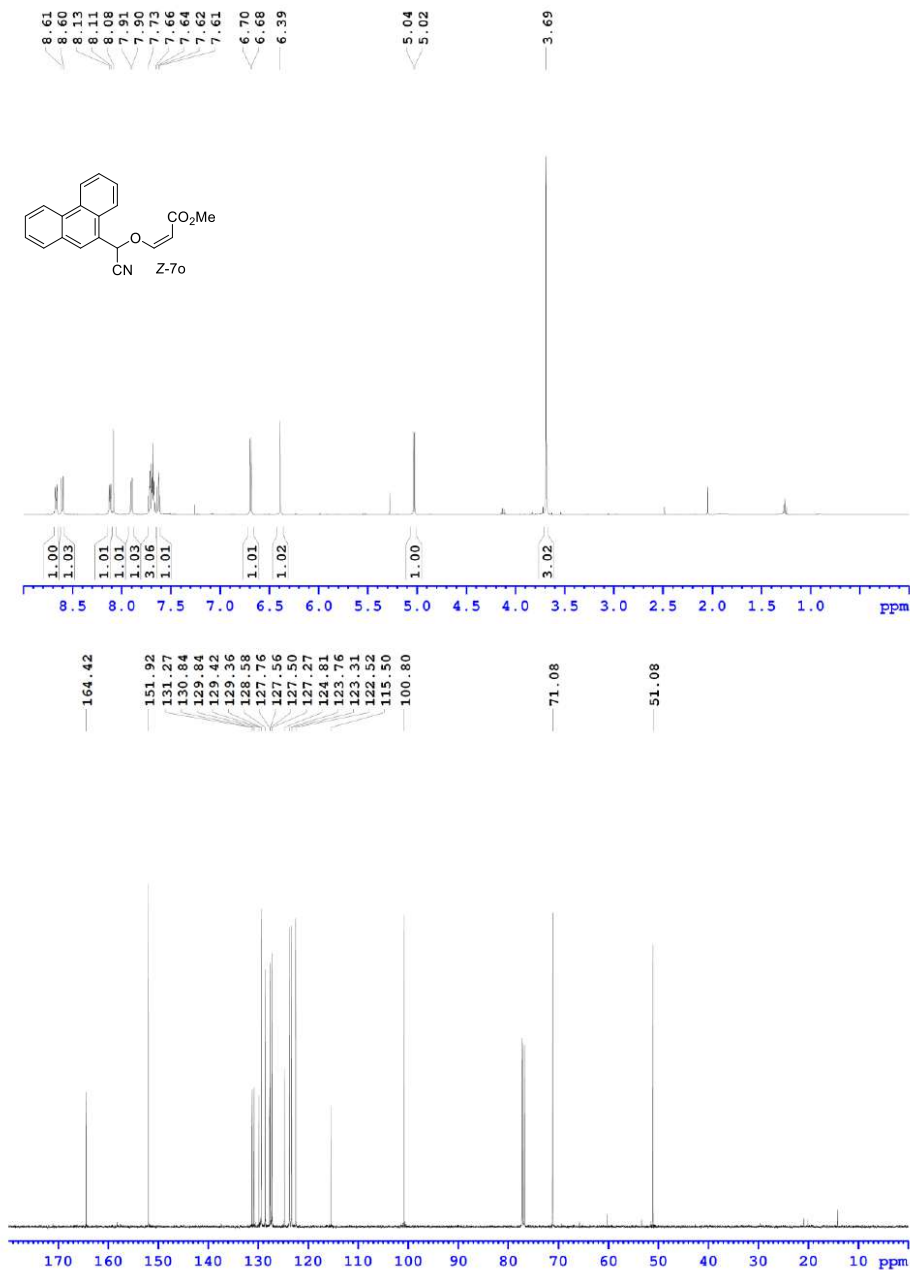
346

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



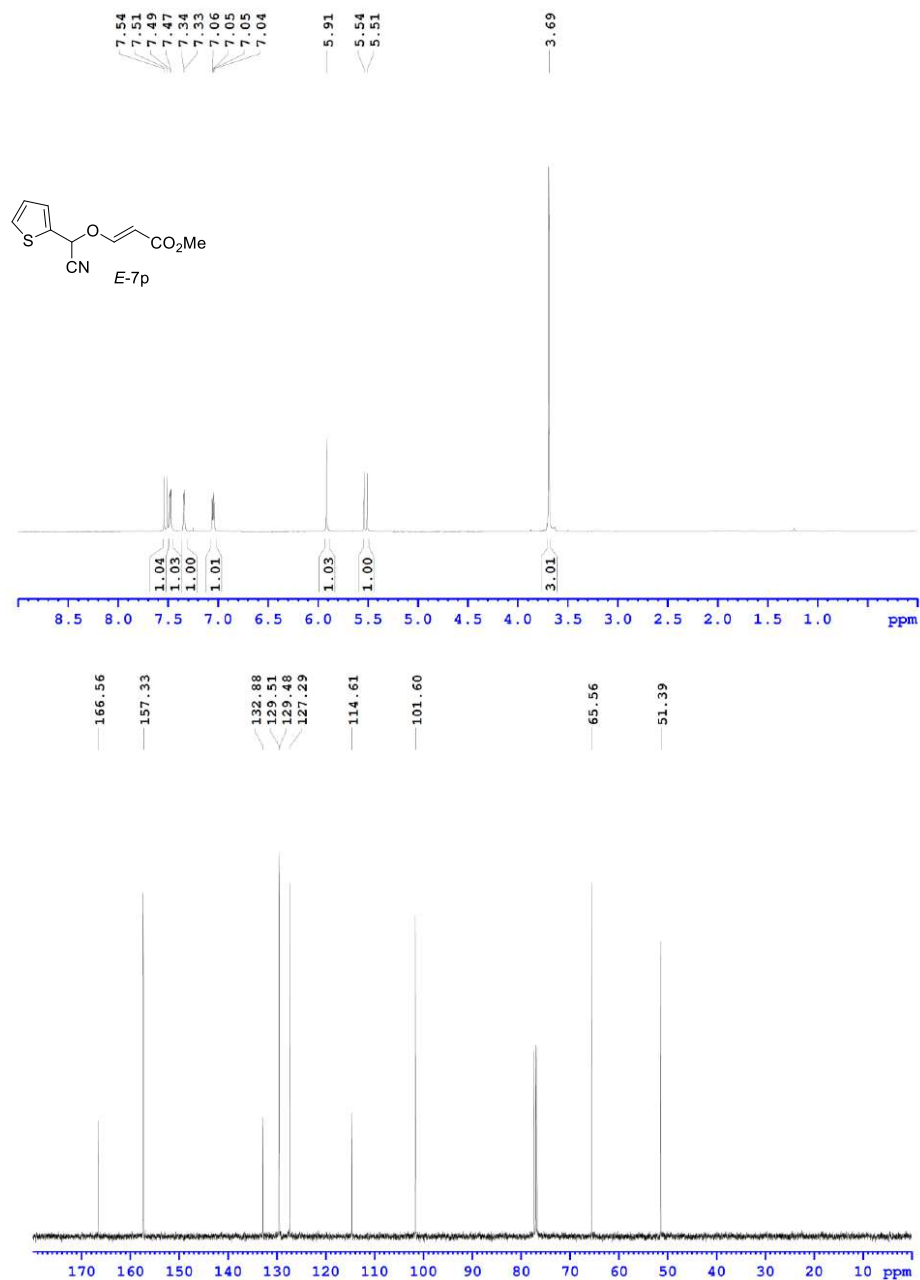
347

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



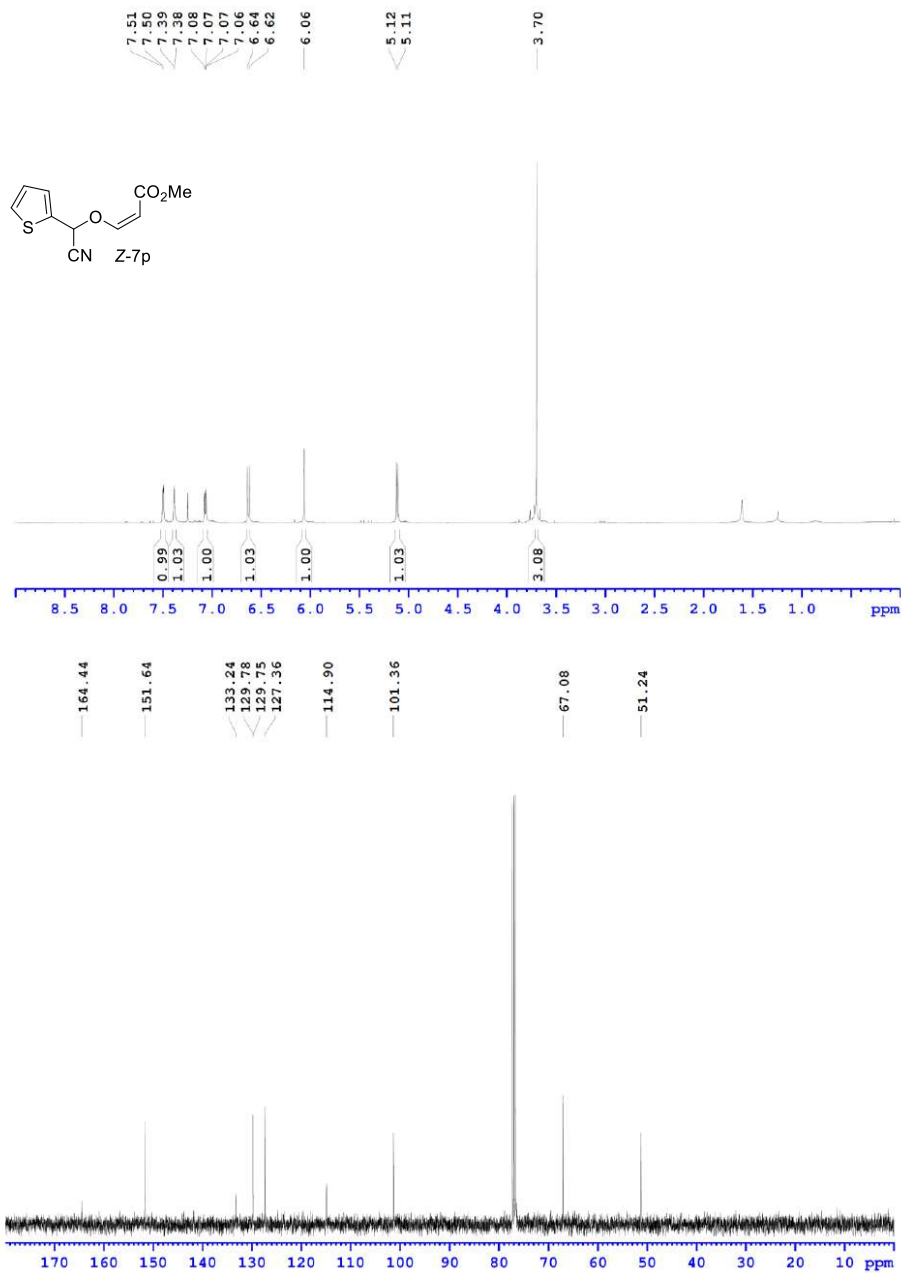
348

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



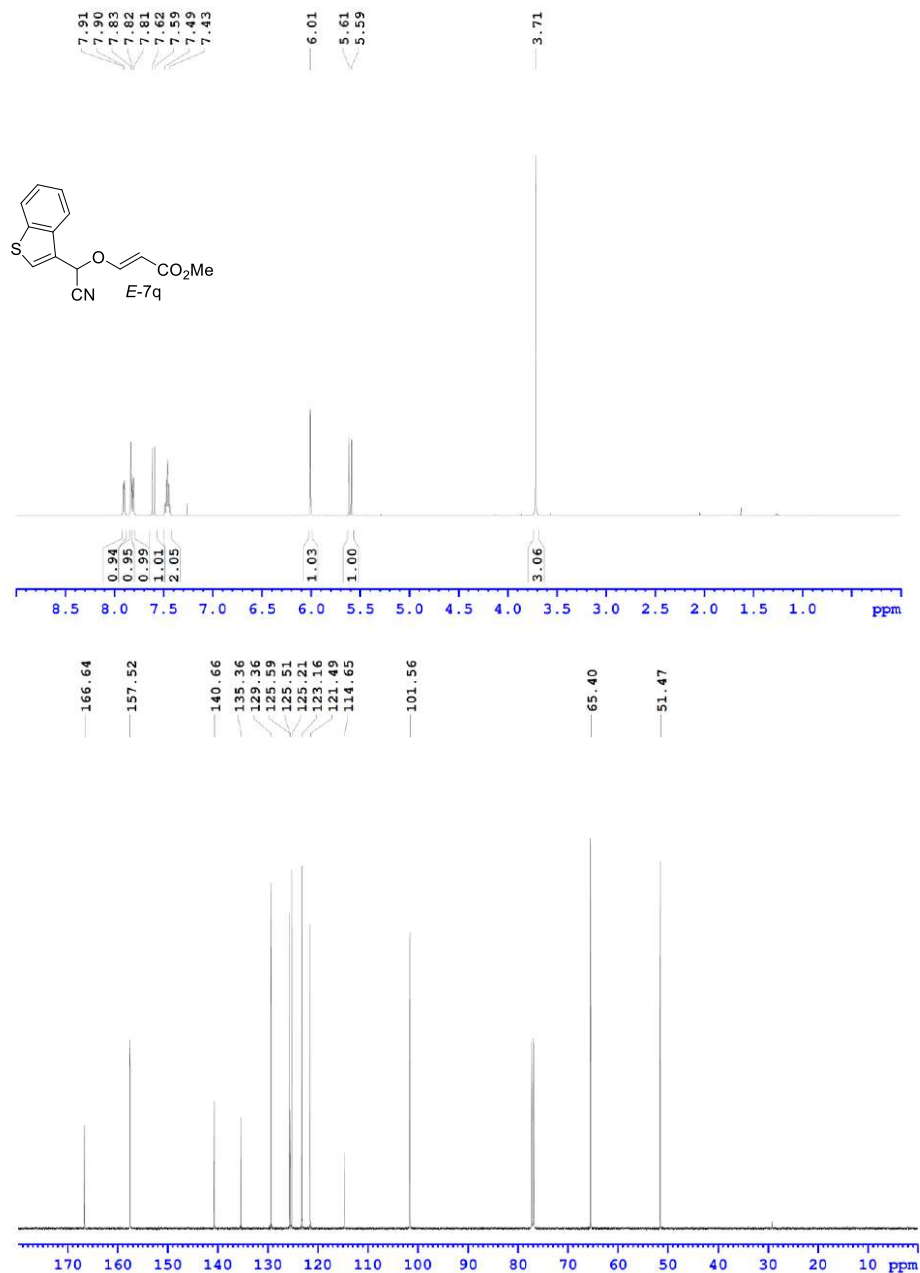
349

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



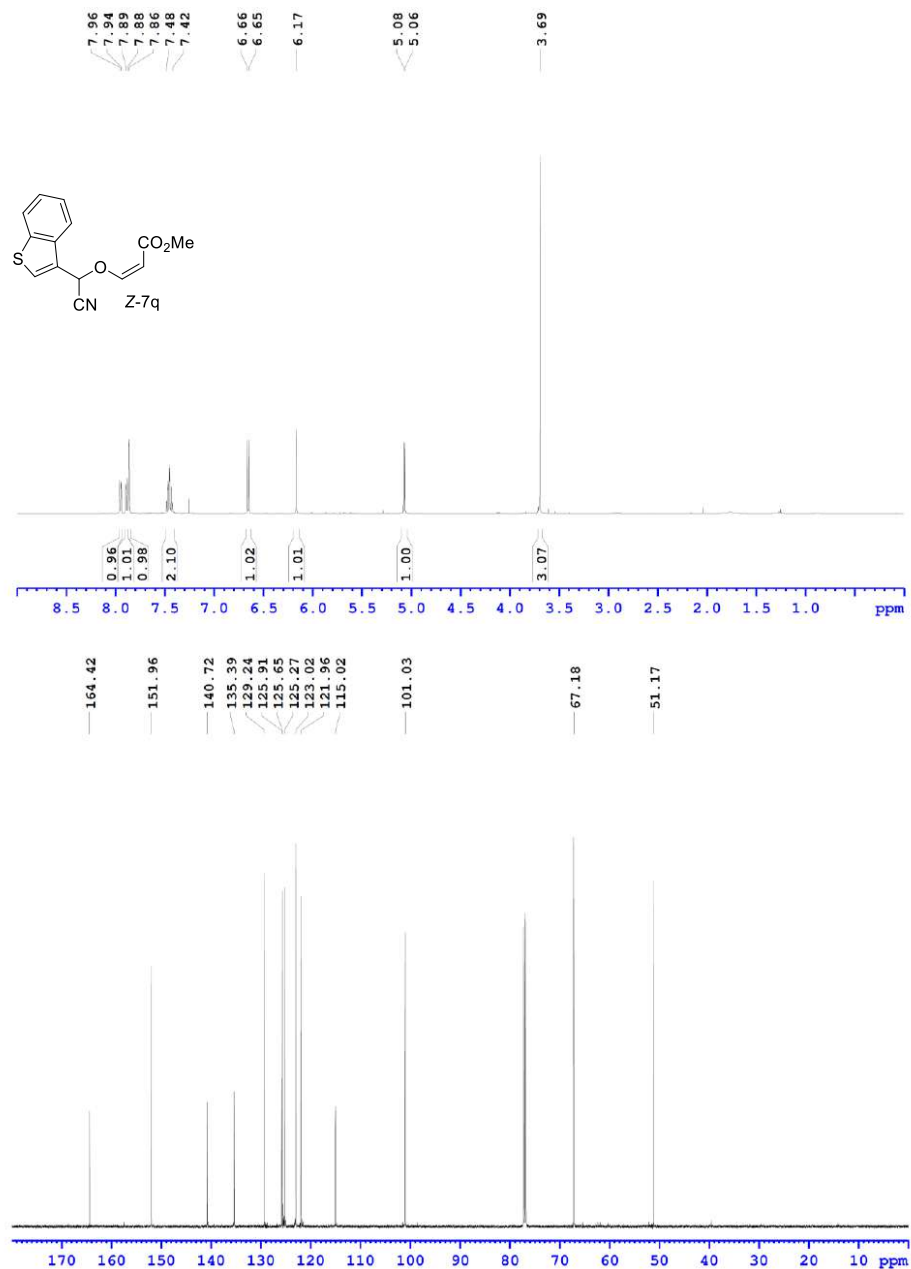
350

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



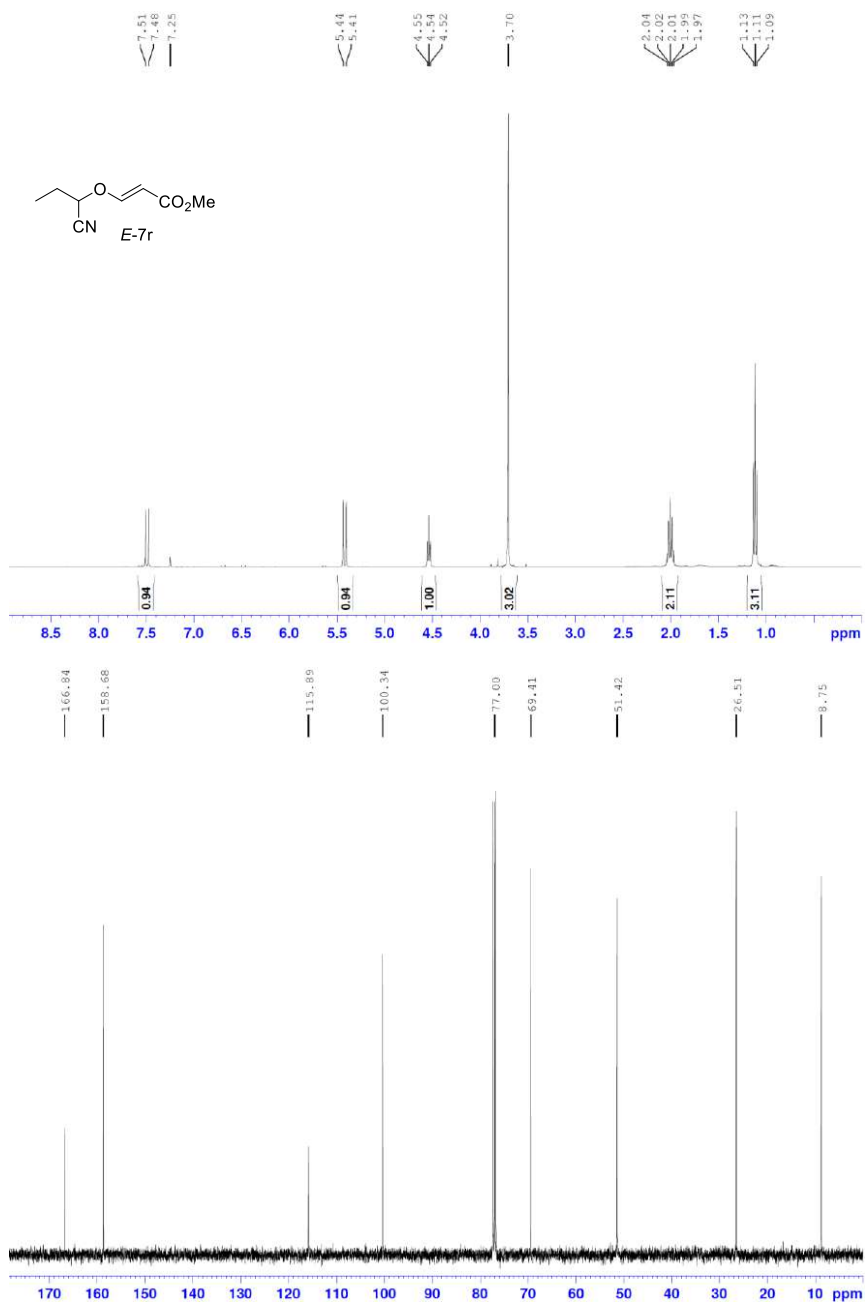
351

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



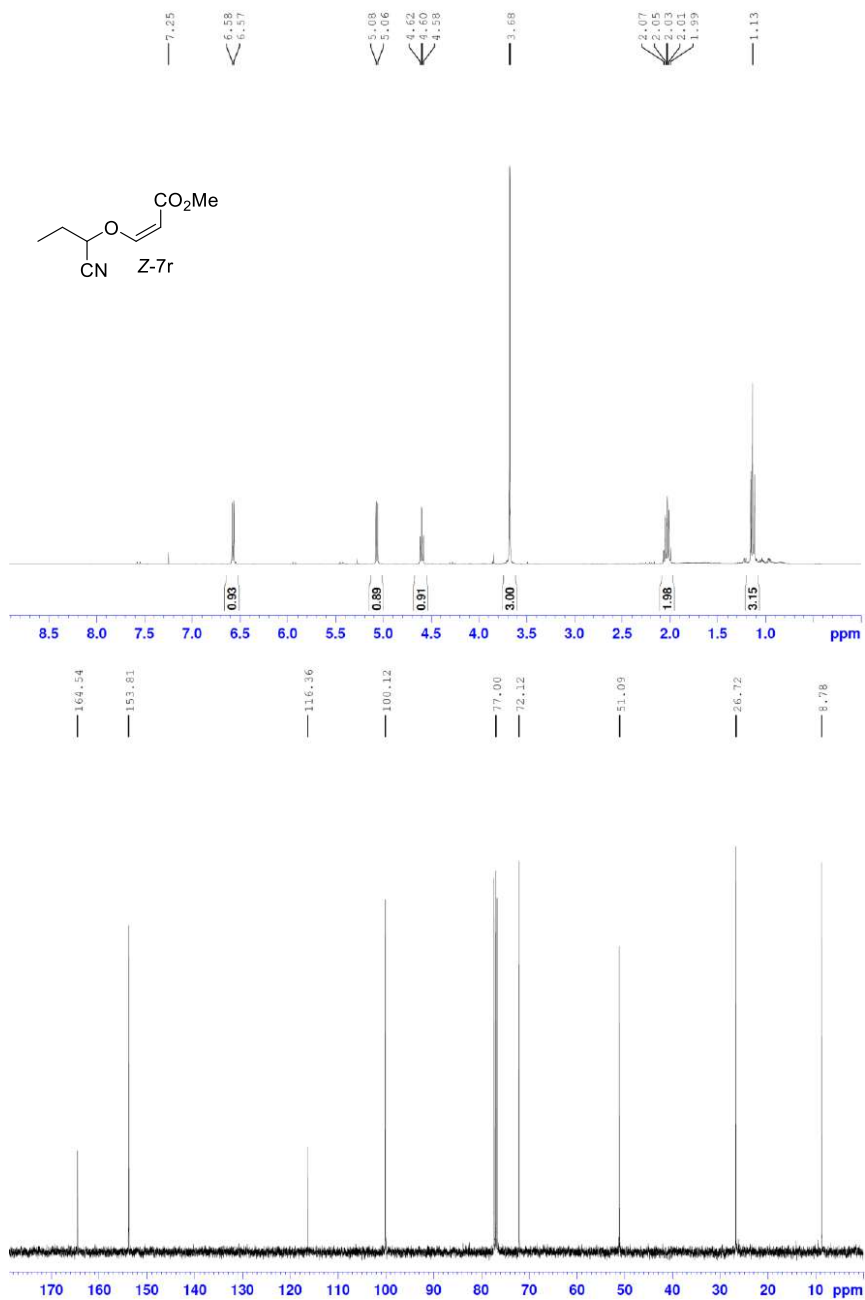
352

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



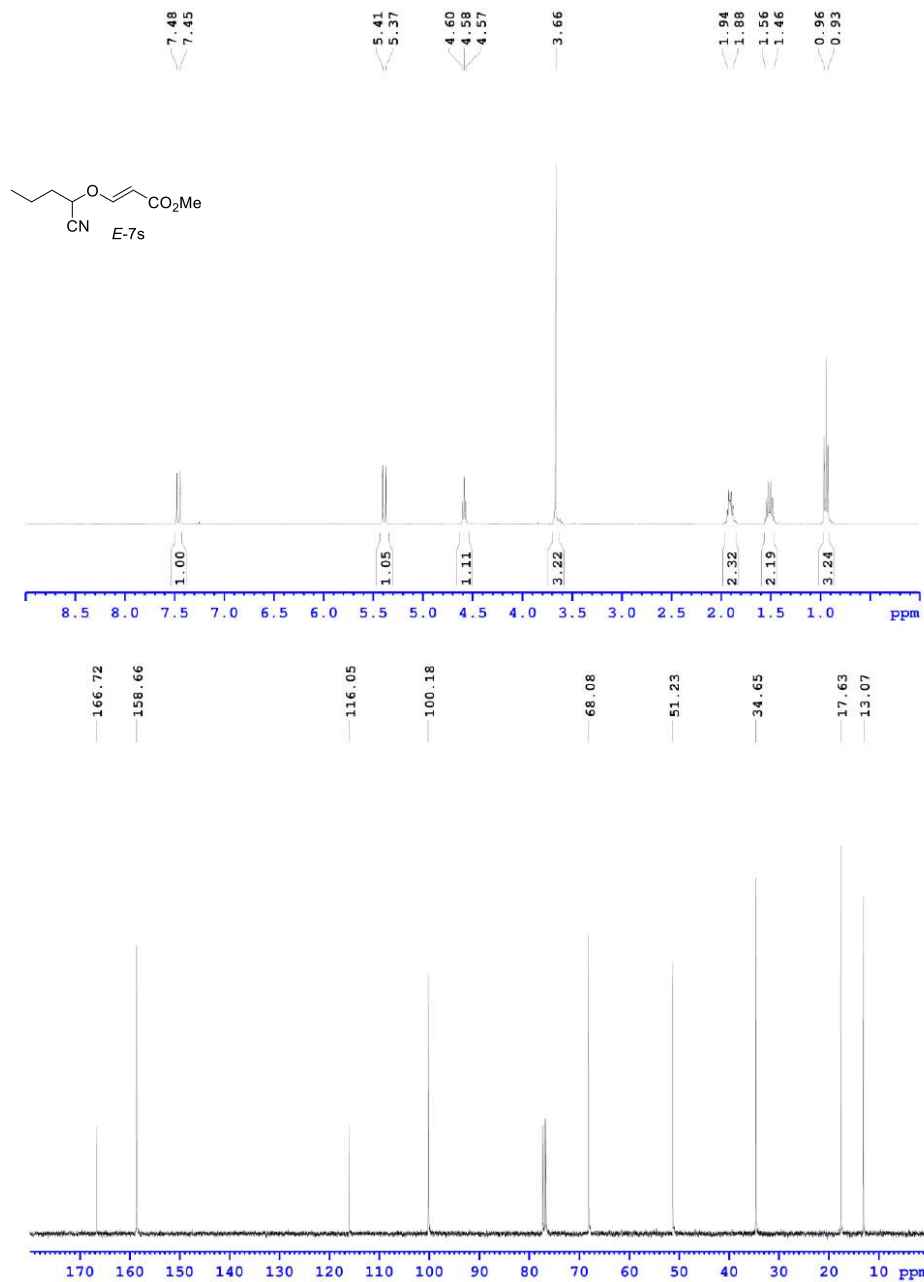
353

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



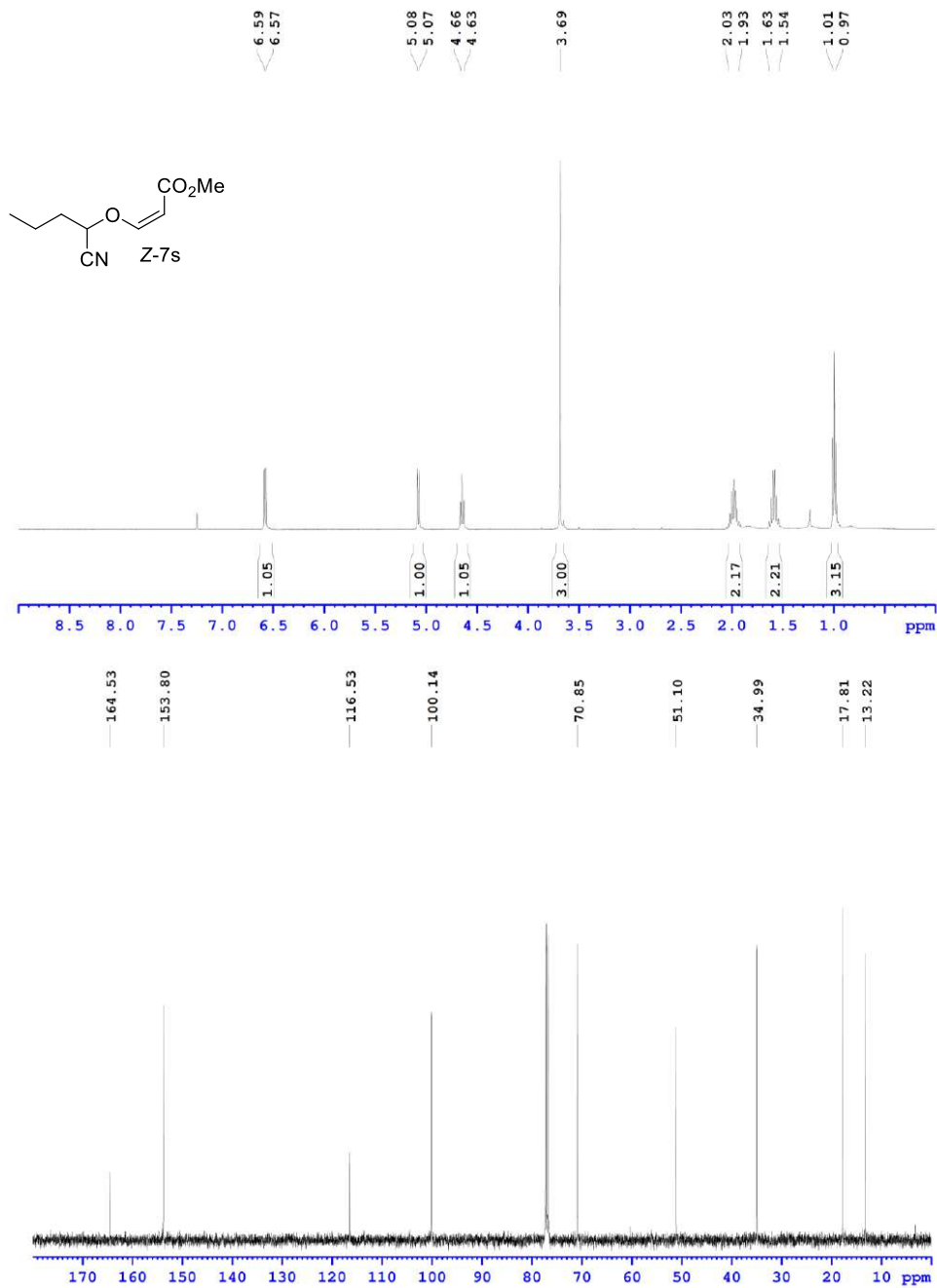
354

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



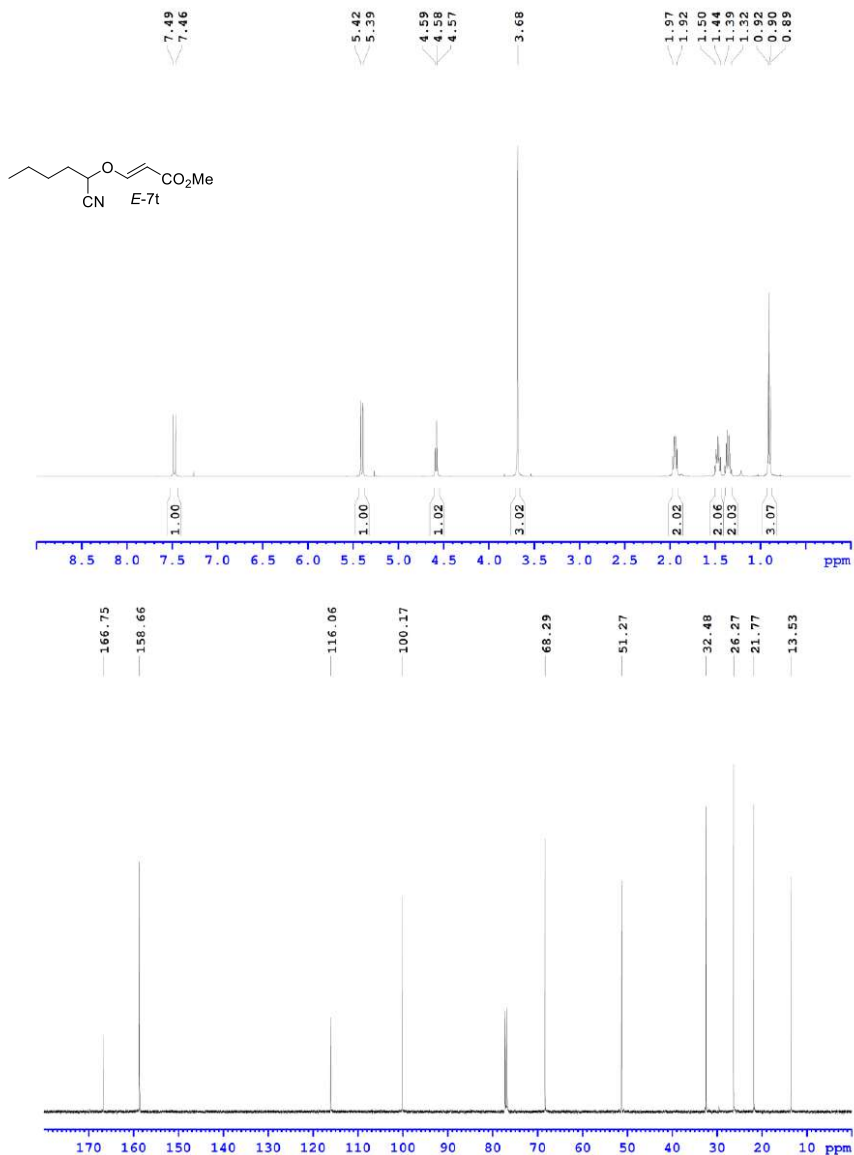
355

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



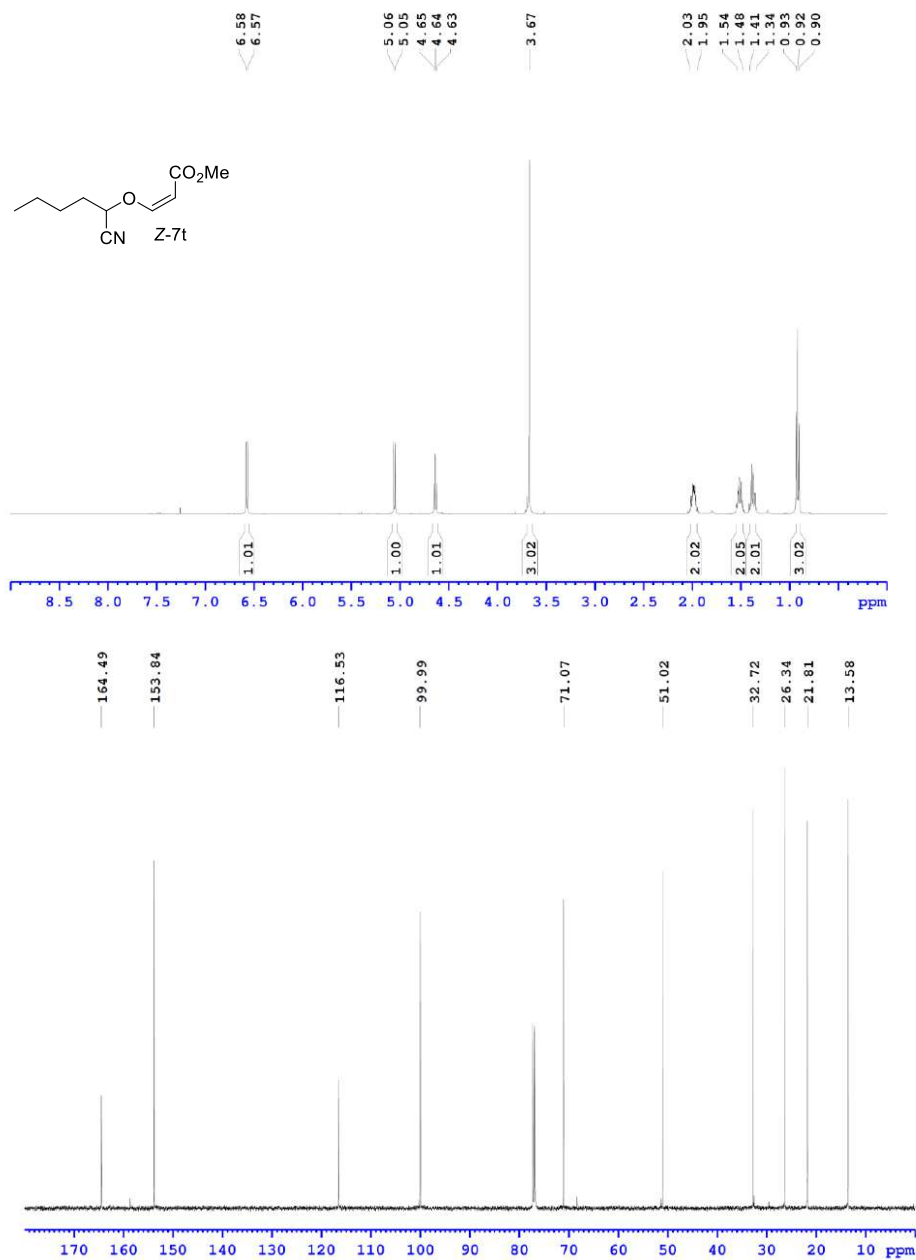
356

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



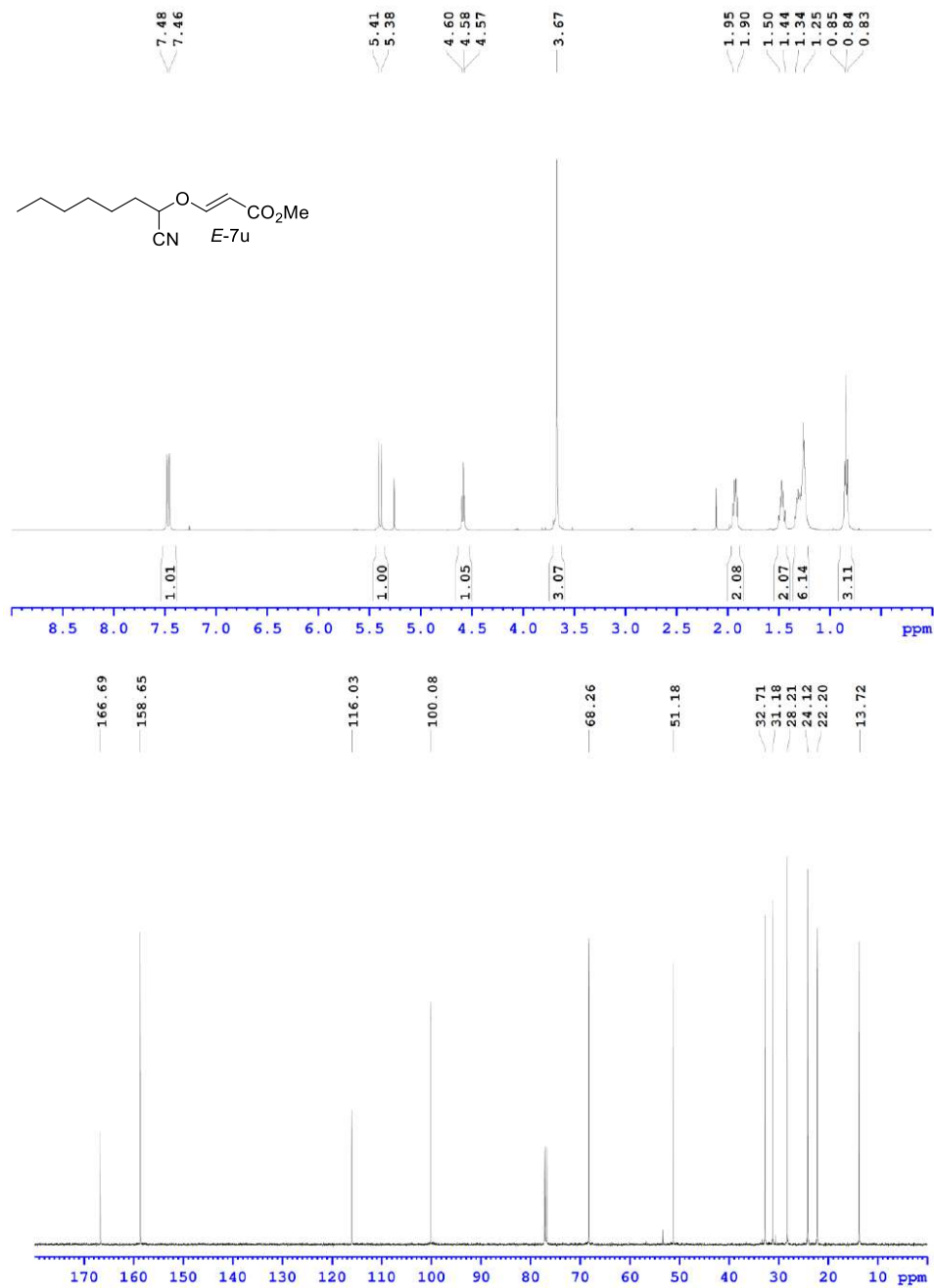
357

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: ll4EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



358

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



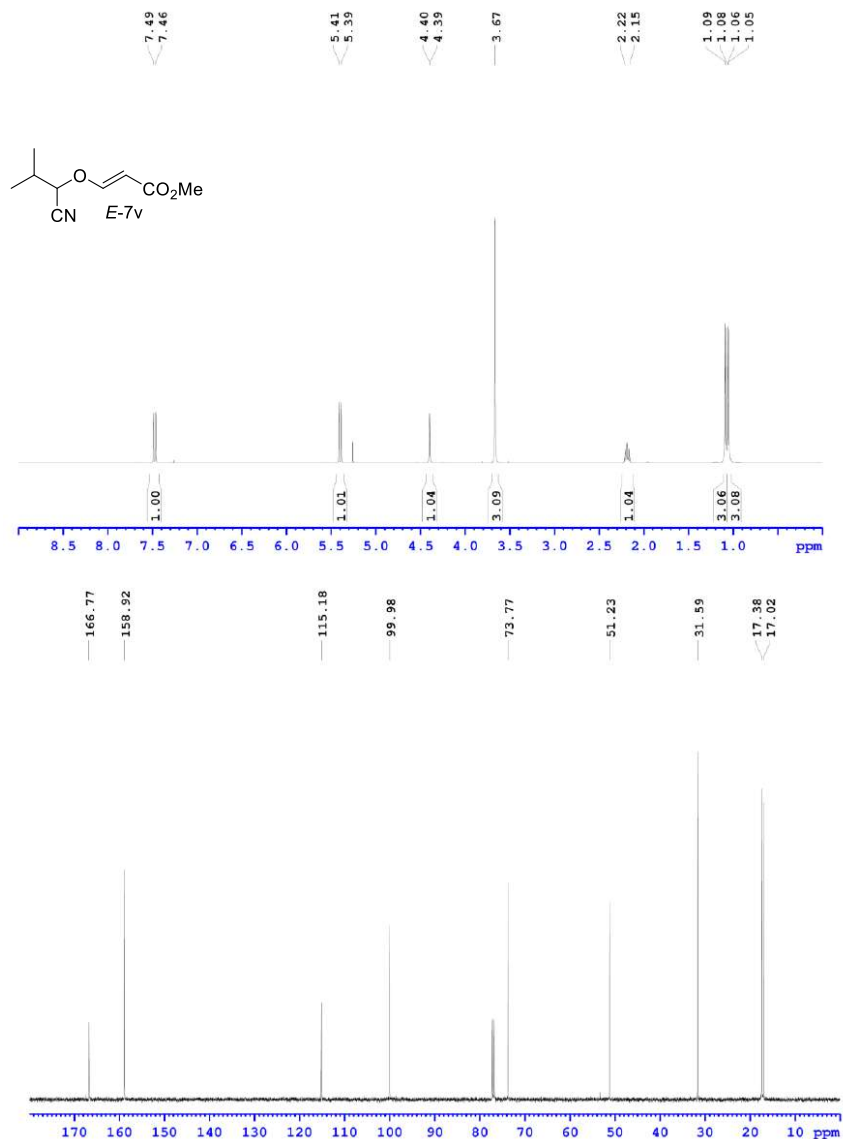
359

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



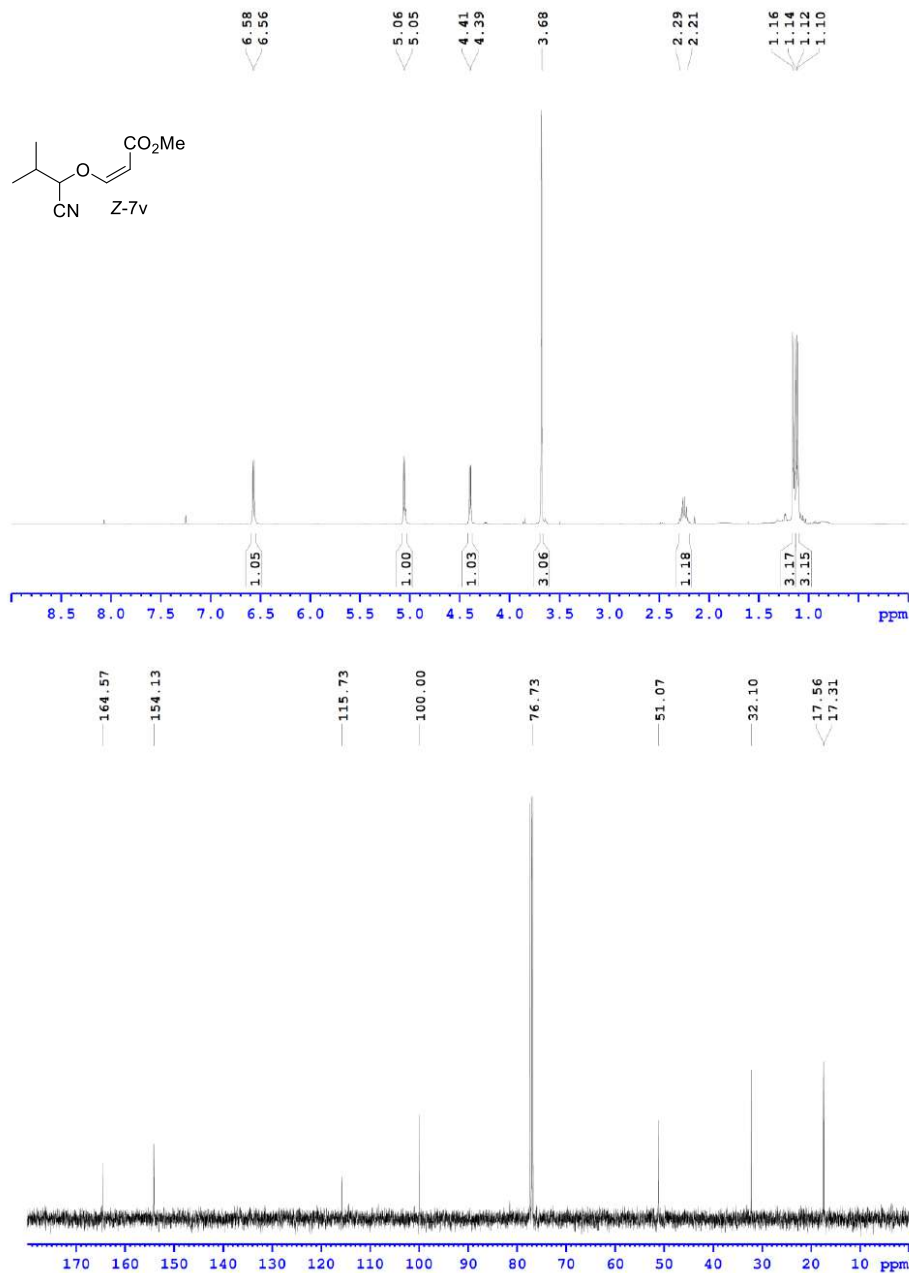
360

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



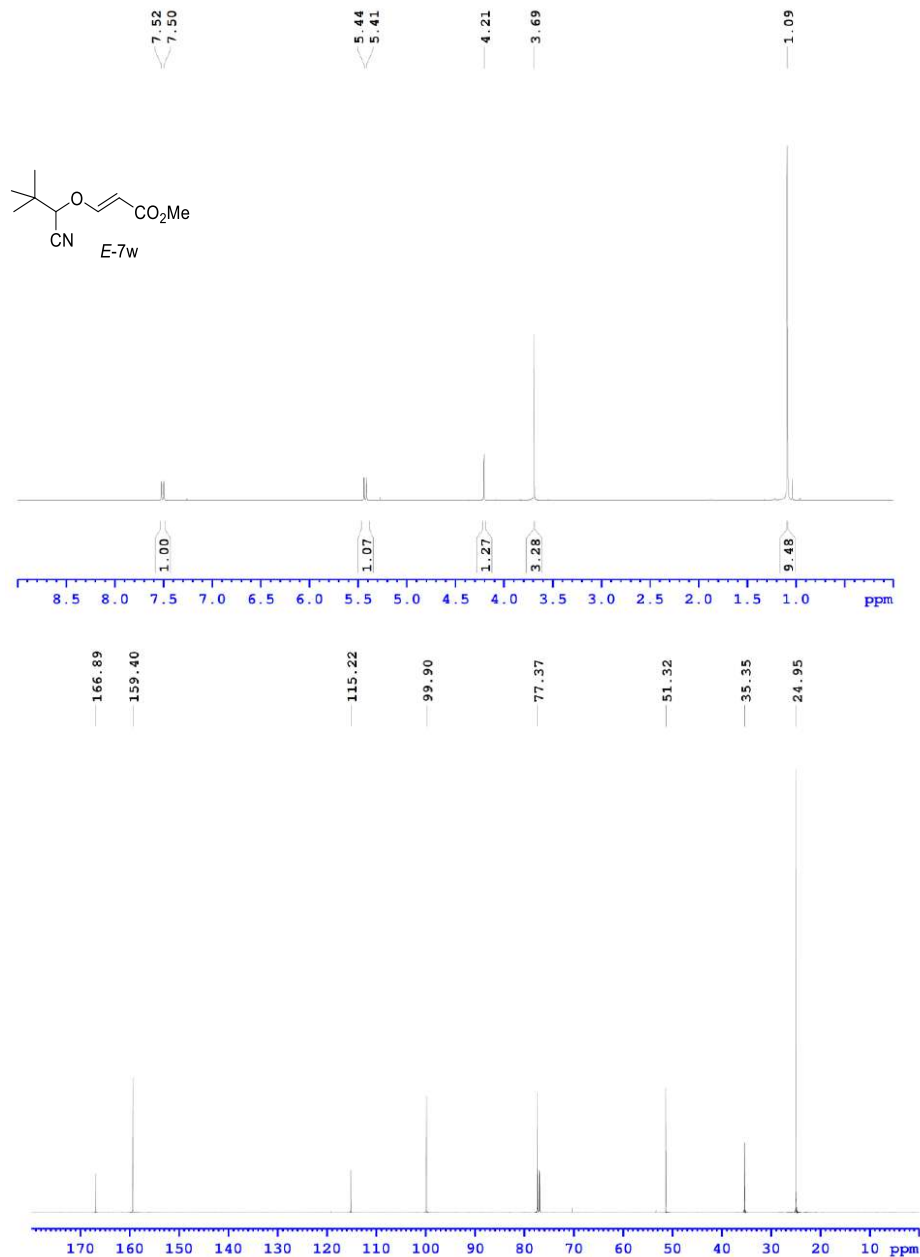
361

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



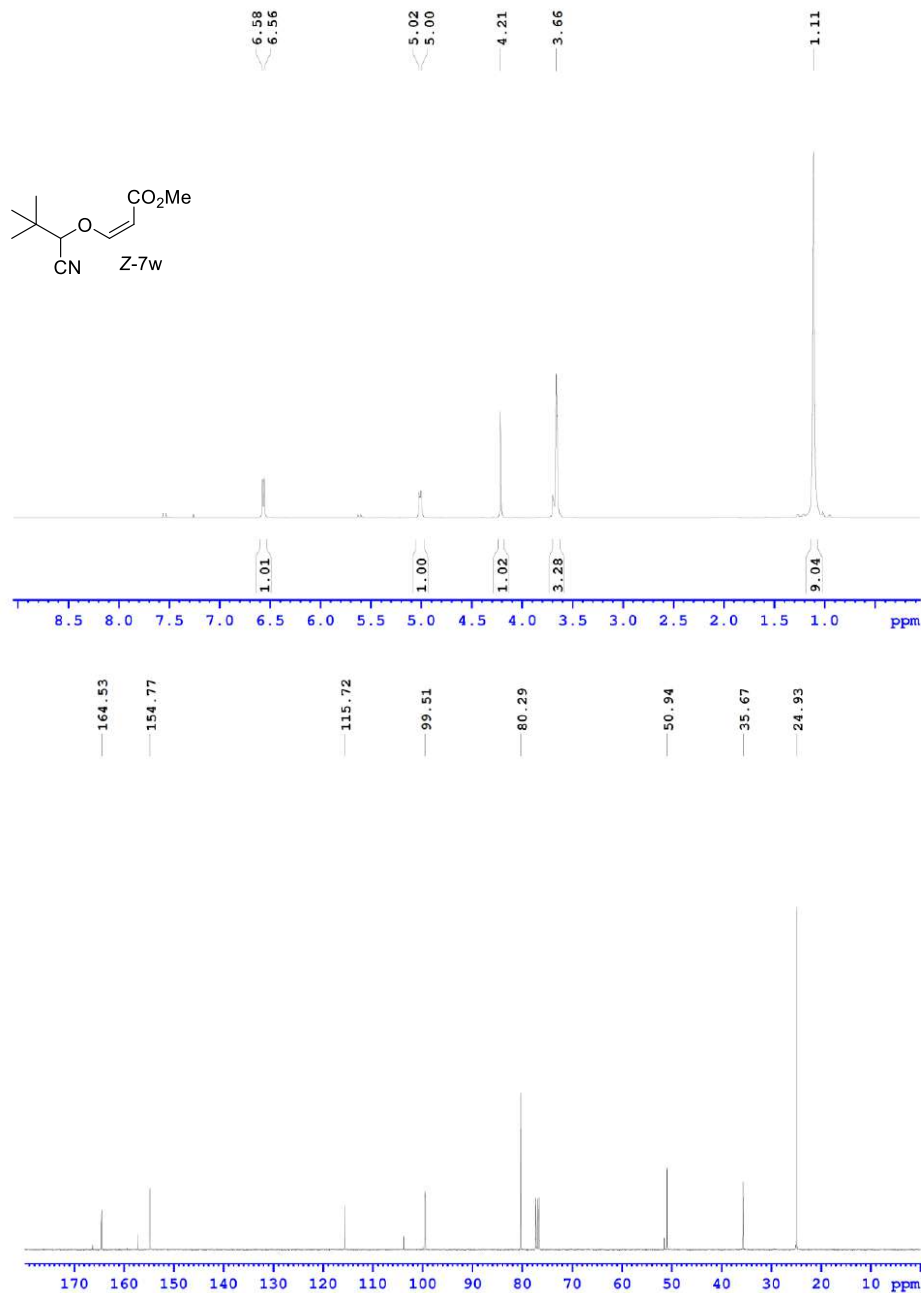
362

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

5.2. Cyanovinylation of Aldehydes:
 Organocatalytic multicomponent synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers



363

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

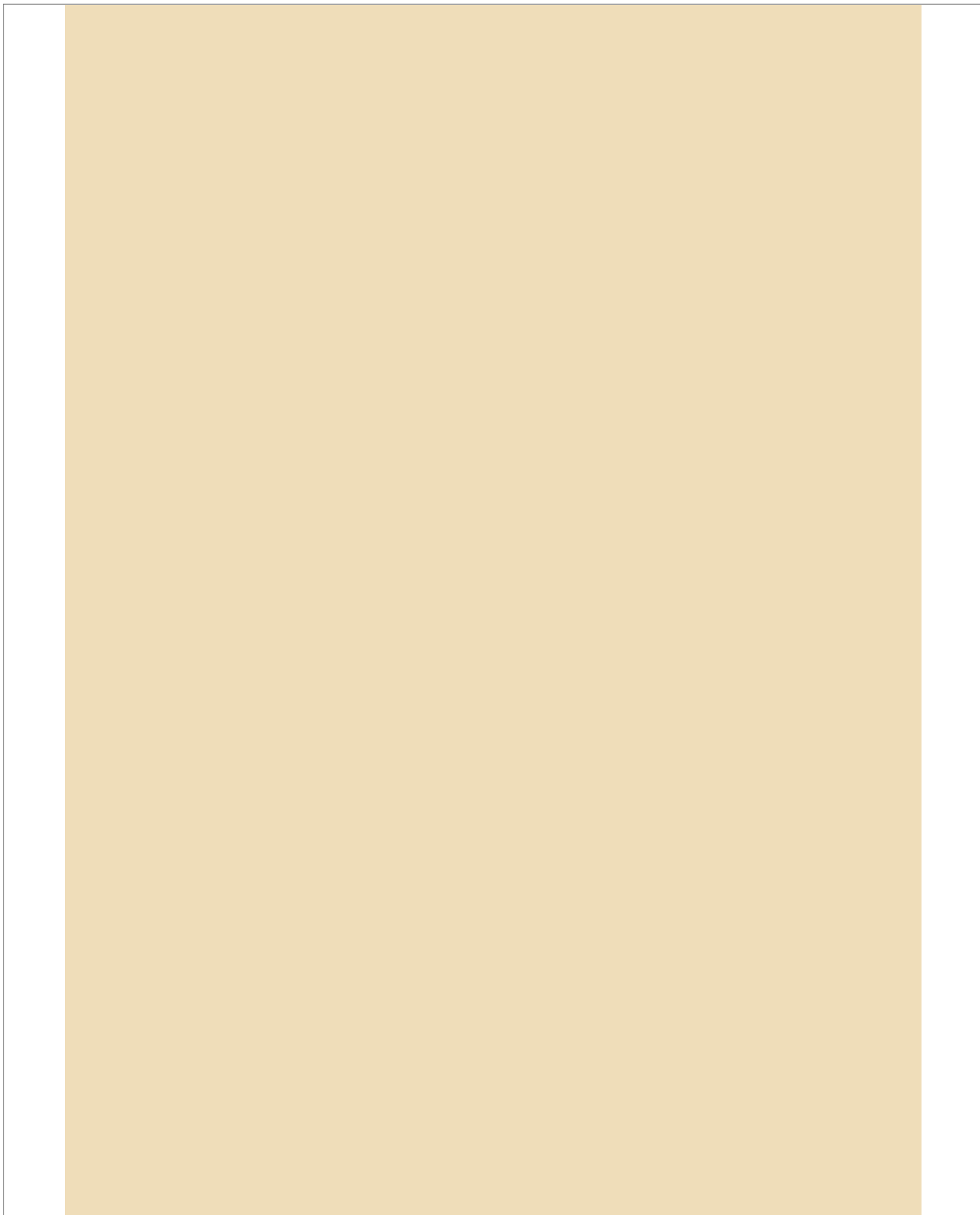


Conclusiones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 Conclusiones generales

- » El reagrupamiento sigmatrópico [3,3] de los éteres propargílicos vinílicos constituye algo más que la simple versión acetilénica del reagrupamiento de Claisen. Como hemos visto en esta memoria, puede ser incorporado en procesos dominó para generar complejidad química, a menudo de forma muy elegante.
- » La disponibilidad de los éteres propargílicos vinílicos ha despertado gran interés tanto en el diseño como en el desarrollo e implementación de nuevos procesos dominó basados en estas estructuras. La combinación del reagrupamiento sigmatrópico [3,3] con otras reactividades presentes en la molécula y compatibles con él, permitirá generar procesos dominó nuevos y más potentes, que abrirán aún más el alcance y el poder sintético que esta herramienta ofrece para la generación de complejidad química.
- » Se ha demostrado que es posible el uso de éteres propargílicos vinílicos como plataformas pluripotentes con el fin de generar la máxima diversidad estructural a partir de una única plataforma de construcción molecular. Además, hemos demostrado que estas plataformas se pueden generar de manera inmediata (una o dos etapas sintéticas), eficiente y a cualquier escala.
- » Basado en el principio catalítico “un buen nucleófilo genera una base fuerte” se han implementado dos nuevas reacciones dominó: la reacción de hidrocianación organocatalítica y la reacción de cianovinilación multicomponente de aldehídos.
- » Las nuevas metodologías dominó presentadas en esta memoria reúnen, entre otras virtudes, rapidez (las reacciones se llevan a cabo en tiempos razonablemente cortos), economía (tanto de átomo como de procesado), sencillez experimental (no se requiere un especial cuidado con los disolventes ni con la atmósfera de reacción) y respeto al medio ambiente.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Conclusiones

6.1.2 Conclusiones específicas

- » Se ha desarrollado una síntesis orientada a la diversidad de 2,4-ciclohexadienona asistida por microondas a partir de éteres propargílicos vinílicos terciarios de fácil acceso que contienen un grupo metino en la posición homopropargílica.
- » Se ha demostrado que la reacción de benzoanulación es útil para la construcción de anillos de salicilaldehídos en estructuras naturales que incorporen una función cetona. El protocolo implica la transformación de la cetona, contenida en un producto natural, en su derivado éter propargílico vinílico (dos pasos sintéticos), y su posterior reordenamiento dominó catalizado por imidazol y asistido por microondas para generar el anillo de salicilaldehído.
- » Se ha desarrollado una estrategia sintética y regioselectiva para acceder a las 15 geométricas posibles de salicilaldehídos perarilados (TASA), utilizando materiales de partida económicos y comercialmente disponibles. Esta estrategia da acceso a la formación de salicilaldehídos tetraarilsustituídos a través de: reagrupamiento de Claisen propargílico del correspondiente éter propargílico vinílico, bromación y acoplamiento tipo Suzuki.
- » Unidades de éteres propargílicos vinílicos terciarios dotados con una cadena de alqueno en sus estructuras han sido convertidas de manera eficiente en motivos estructurales de 2-oxabicyclo[2,2,2]oct-5-eno, mediante un nuevo proceso dominó que implica: un reagrupamiento sigmatrópico [3,3], una migración [1,3] de hidrógeno, una oxa-6 π -electrociclación y una reacción intramolecular de Diels-Alder, donde la formación del intermedio 2*H*-pirano es el paso clave del proceso.
- » Basado en el principio catalítico “un buen nucleófilo genera una base fuerte”, se estableció un protocolo universal y organocatalítico para la hidrocianación de alquinos conjugados terminales que proporciona acilonitrilos sustituidos en β con diferentes grupos electrón atrayentes. Asimismo, se desarrolló una reacción multicomponente y organocatalítica de cianovinilación de aldehídos para la síntesis de éteres cianometílicos vinílicos (CMVEs). Ambos métodos utilizan la cianohidrina de acetona como fuente segura de cianuro (nucleófilo) y son catalizados por una base de Lewis para generar plataformas sintéticas de alto valor añadido en síntesis orgánica.

366

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

6.2. CONCLUSIONS

6.2.1 General conclusions

- » The [3,3] sigmatropic rearrangement of propargyl vinyl ethers is more than just the acetylenic version of the Claisen rearrangement. As we have seen, it may be combined with other known reactivities to gain access to much more complex compounds, often in a very elegant manner.
- » The availability of the propargyl vinyl ethers along with novel metal-catalysed and microwave-induced strategies have sparked a great interest in the development of new domino processes. It is anticipated that the future will bring the design of new strategies that will combine the propargyl Claisen rearrangement with other reactivities in yet more innovating domino processes. Furthermore, new methodologies will be designed for the synthesis of propargyl vinyl ethers which will aid in the broadening of this powerful organic synthetic tool.
- » It has been demonstrated that it is possible to use propargyl vinyl ethers as pluripotent platforms in order to obtain as much scaffold diversity as possible leading to a wide range of different skeletons. They are rapidly and easily assembled from commercial or readily available simple starting materials.
- » The catalytic principle “a good nucleophile generates a strong base” has been implemented into two domino reaction, organocatalytic hydrocyanation and multicomponent cyanovinylation of aldehydes.
- » The newly design methodologies have been carried out under metal-free conditions. Therefore, these processes are fast, economical, bench-friendly (they do not require special care with solvent and reaction atmospheres) and environmentally benign.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53

Conclusions

6.2.2 Specific conclusions

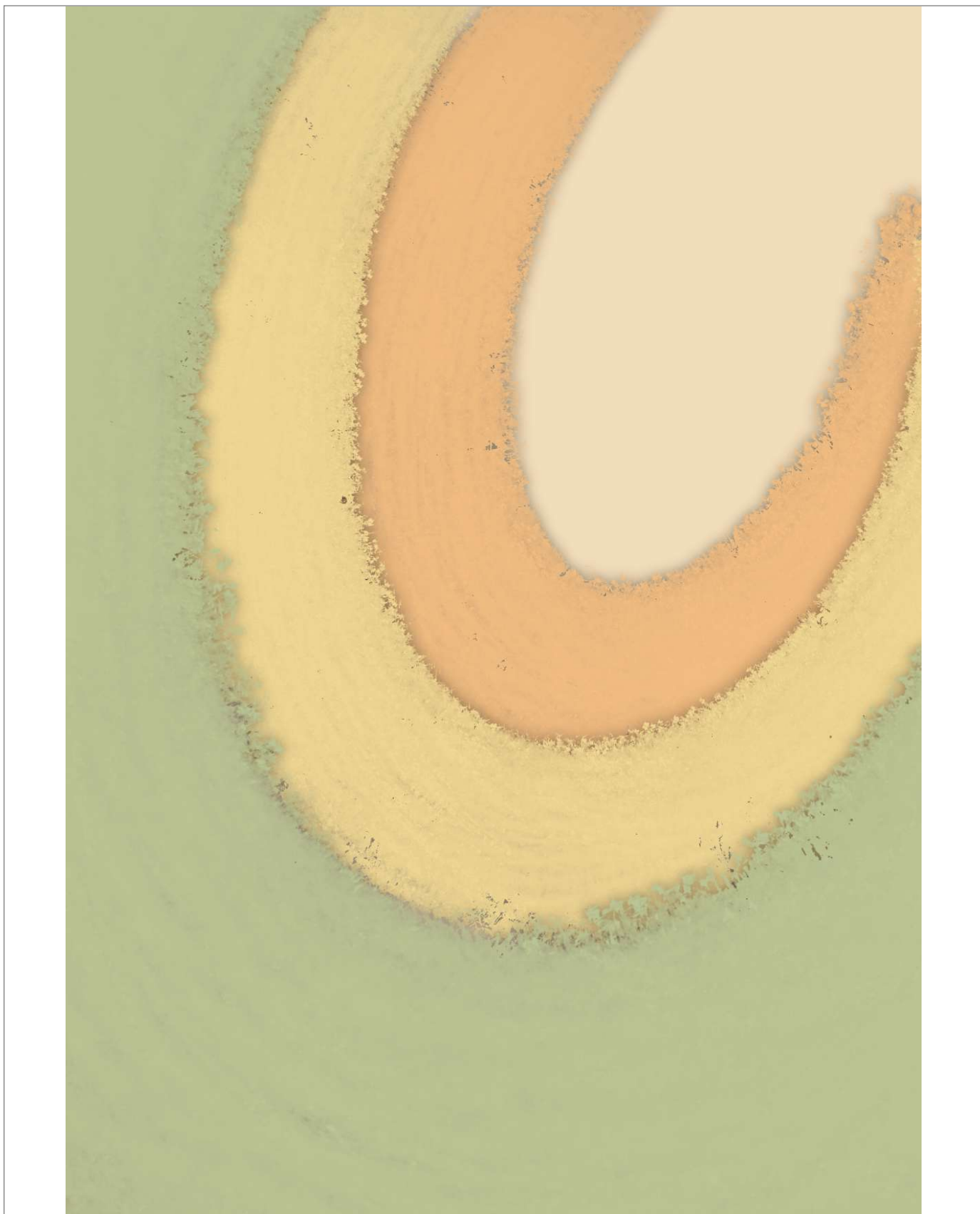
- » A microwave-assisted diversity-oriented synthesis of 2,4-cyclohexadienone has been developed from easily accessible tertiary propargyl vinyl ethers containing a methine group at the homopropargylic position.
- » The salicylaldehyde-annulation reaction has been shown to be an excellent plug and play toolkit to diversify the complexity of natural occurring ketones. The protocol entails the transformation of the polycyclic natural ketone into its propargyl vinyl ether derivative (two synthetic steps) and its microwave-assisted imidazole-catalyzed domino rearrangement to generate the salicylaldehyde ring.
- » A modular and regioselective synthetic strategy has been developed to access all 15 different possible geometrical variants of perarylated salicylaldehydes (TASAs) using cheap and commercially available starting materials. This strategy entitles the formation of the salicylaldehyde core via a Claisen rearrangement of the corresponding propargylvinyl ether, followed by bromination and Suzuki cross-coupling reactions.
- » Readily available tertiary PVEs endowed with an alkene chain in their structures have been efficiently converted into 2-oxabicyclo[2,2,2]oct-5-eno, via novel domino process involving: [3,3] propargyl Claisen rearrangement, pseudo-pericyclic [1,3]-H shift, oxa-6 π -electrocyclization and intramolecular Diels–Alder reaction, where the formation of the intermediate 2*H*-pyran is the key step of the process.
- » Based on the catalytic principle “a good nucleophile generates a strong base”, a universal organocatalytic hydrocyanation protocol to provide β -substituted acrylonitriles bearing different electron-withdrawing functionalities was established. Likewise, a multicomponent cyanovinylation of aldehydes was developed for the synthesis of conjugated cyanomethyl vinyl ethers. Both methods use acetone cyanohydrine as the cyanide anion source (nucleophile) and a base-catalyzed process to gain access to highly valuable building blocks in organic synthesis.

368

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

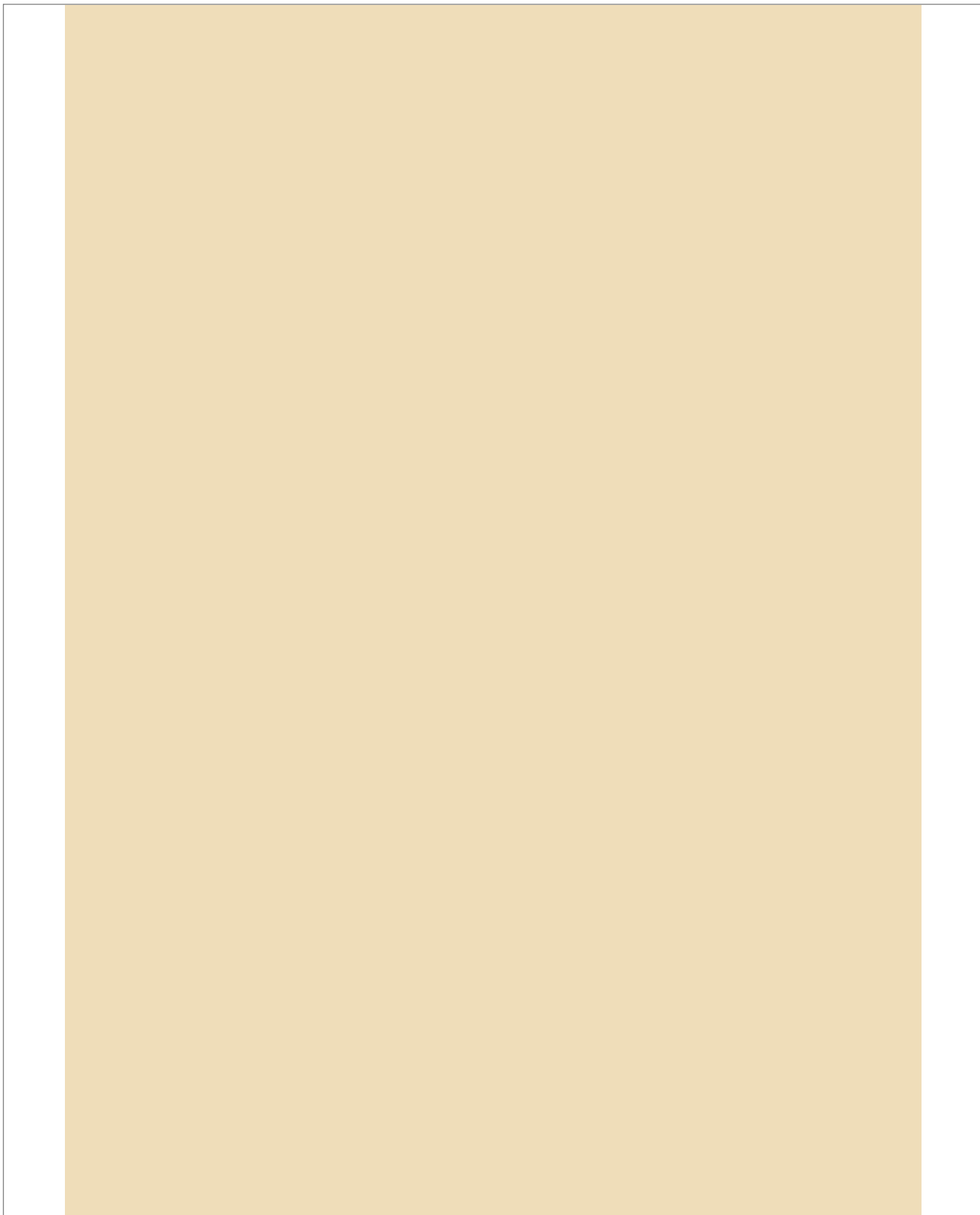
Firmado por:	Fecha:
Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

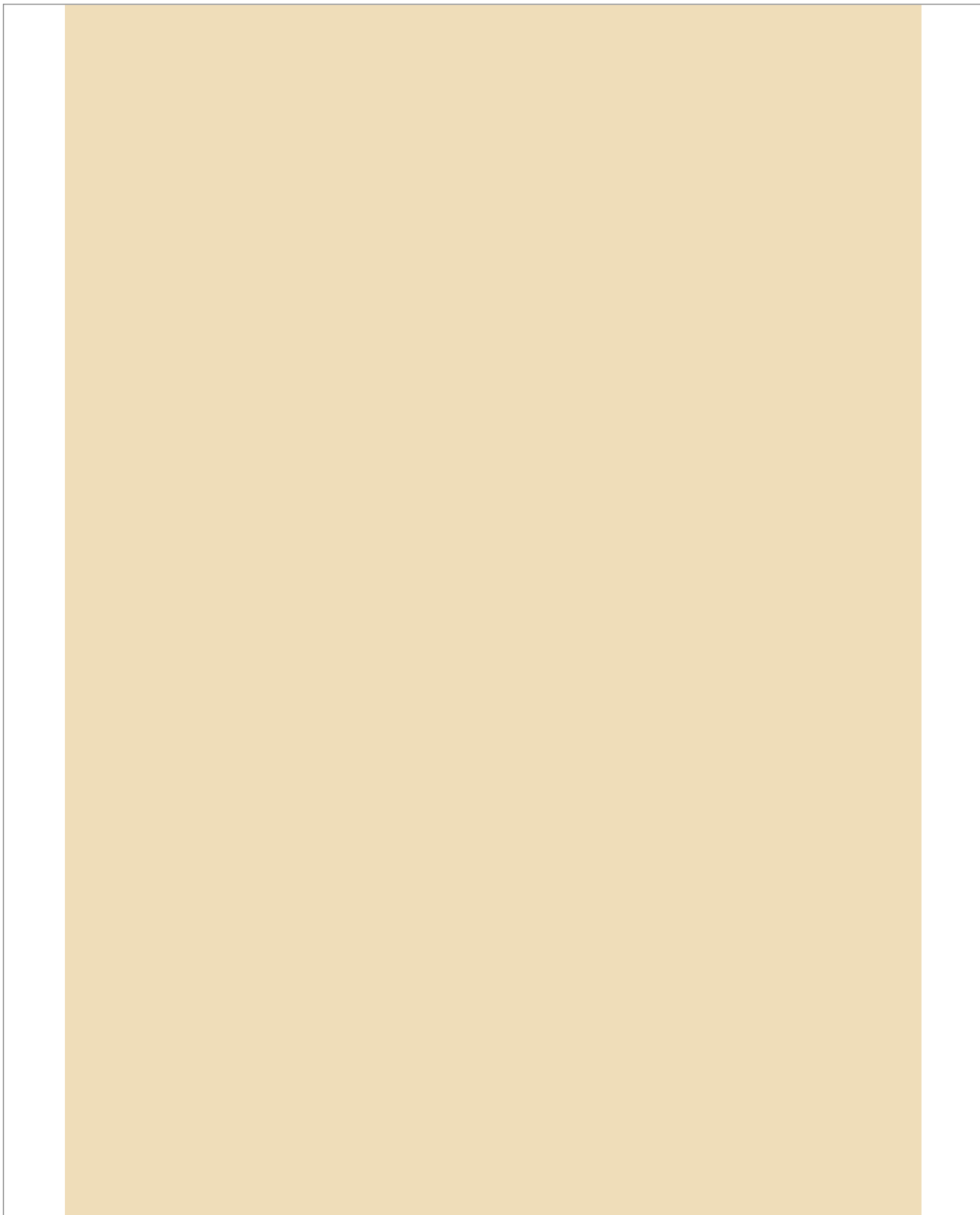
Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguiar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilár UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 3739469 Código de verificación: 114EK+dS

Firmado por: Samuel Delgado Hernández UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 12/08/2021 19:06:55
FERNANDO GARCIA TELLADO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	12/08/2021 21:16:11
DAVID TEJEDOR ARAGON UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	13/08/2021 08:13:23
Víctor Sotero Martín García UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	14/08/2021 12:42:55
María de las Maravillas Aguiar Aguilar UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	30/09/2021 08:50:53