

FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Ácidos 2-quinonil borónicos
Síntesis y reactividad en reacciones de
Cicloadición [4+2] y adición conjugada

Marcos Veguillas Hernando

Madrid, Diciembre 2013

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid bajo la dirección de la Dra. M^a del Carmen Carreño y la Dra. María Ribagorda Lobera.

El trabajo se ha llevado a cabo gracias a la financiación del Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Grant No. CTQ2005-02095/BQU), del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN, Grant CTQ2011-24783), la Comunidad de Madrid y el Fondo Social Europeo (Grant SOLGEMAC-S2009/ENE-1617)

Durante el tiempo de realización de esta tesis doctoral se ha realizado una estancia de 6 meses en la Universidad de California, Berkeley bajo la dirección del Profesor Dean F. Toste al cual debo agradecer la oportunidad de haber colaborado en su grupo de investigación.

A mis Padres

“

Hasta el momento de la presentación de esta Memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

- **“Control of the Regio- and Stereoselectivity in Diels–Alder Reactions with Quinone Boronic Acids”**

M. C. Redondo, M. Veguillas, M. Ribagorda. C. Carreño.

Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, *48*, 370 - 374.

- **“Synthesis of Benzo- and Naphthoquinonyl Boronic Acids: Exploring the Diels–Alder Reactivity”**

M. Veguillas, M. C. Redondo, I. Garcia, M. Ribagorda. C. Carreño.

Chem. Eur. J. **2010**, *16*, 3707 - 3719

- **“Regioselective Alkylation of Heteroaromatic Compounds with 3-Methyl-2-Quinonyl Boronic Acids”**

M. Veguillas, M. Ribagorda. C. Carreño.

Org. Lett. **2011**, *13*, 656 – 659

Por otra parte, como el resultado del trabajo llevado a cabo en el grupo del Prof. Dean F. Toste durante la estancia de 6 meses en la Universidad de California, Berkeley se publicó:

- **Gold(I)-catalyzed enantioselective bromocyclization reactions of allenes,**
D. H. Miles, M. Veguillas, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3427-3431.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

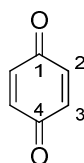
En esta memoria de doctorado se han empleado las abreviaturas y acrónimos recomendadas en “*Guidelines for Authors*” (*J. Org. Chem.* **2013**).

También se han empleado las indicadas a continuación:

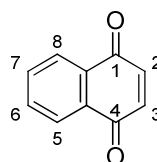
Alk	Alquilo
Cp*	1,2,3,4,5-Pentametilciclopentadienilo
dppb	1,4-Bis(difenilfosfino)butano
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
Dvte.	Disolvente
ee	Exceso enantiomérico
EDG	Grupo dador de electrones
EWG	Grupo atractor de electrones
HD	1,5-Hexadieno
lpc	Isopinocanfonilo
MIDA	<i>N</i> -metilimidodiacetato
MW	Microondas
PIDA	(Diacetatoxi)iodoso benceno
PIFA	Bis(trifluoroacetoxi)iodoso benceno
Pin	Pinacolilo
Piv	Pivaloilo
PyBOX	Piridilbisoxazolina
r.d.	Relación diastereomérica
rdto.	Rendimiento
t.a.	Temperatura ambiente
Tol/ <i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Tolilo

Nomenclatura y numeración utilizada en esta Tesis Doctoral.

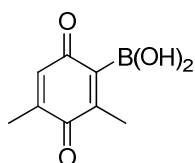
Con objeto de facilitar la lectura de esta memoria, en este trabajo se ha prescindido de la nomenclatura y numeración sistemáticas con respecto a las estructuras de los ácidos quinonil borónicos. Así, siempre que ha sido posible se han nombrado como derivados del núcleo de 1,4-benzoquinona o 1,4-naftoquinona siguiendo la numeración indicada en la Figura 1.



1,4-benzoquinona



1,4-naftoquinona



Acido 2,4-dimetil-3,6-dioxociclohexa-1,4-dienilborónico

Nomenclatura sistemática

Acido 3,5-dimetil-2-benzoquinonil borónico

Nomenclatura utilizada en esta memoria

Figura 1

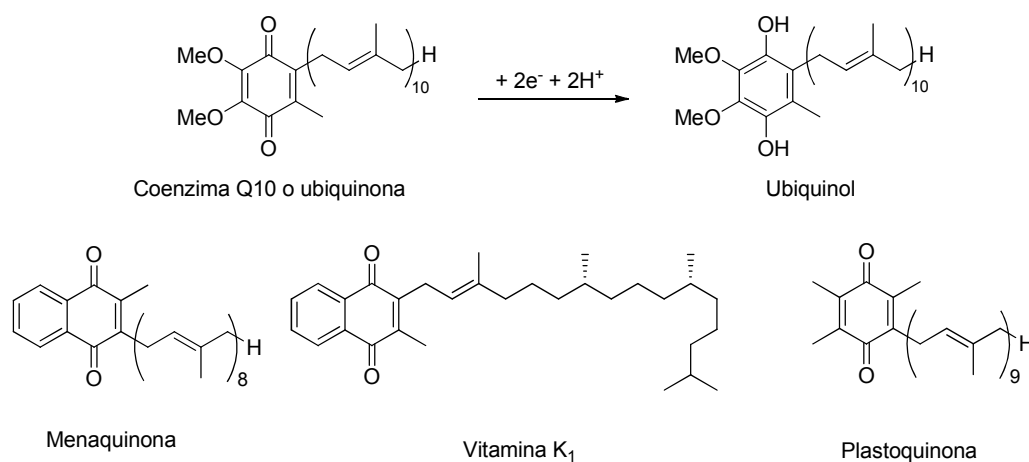
INDICE

1.	Introducción general	17
2.	Reacciones de Diels Alder con ácidos 2-quinonil borónicos.	
2.1.	<i>Introducción y objetivos.</i>	27
2.1.1.	La reacción de Diels Alder con quinonas como filodienos.	27
2.1.2.	La reacción de Diels Alder con derivados de Boro como filodienos.	37
2.2.	<i>Resultados.</i>	48
2.2.1.	Síntesis de ácidos 2-quinonil borónicos.	48
2.2.2.	Reacciones de Diels – Alder de los ácidos 2-quinonil borónicos.	57
2.2.2.1.	Reacciones con dienos cíclicos.	57
2.2.2.2.	Reacciones con dienos acíclicos 1-sustituídos:	
1-metoxi-1,3-butadieno.		63
2.2.2.3.	Reacciones con dienos acíclicos 1-sustituídos: 1,3-pentadieno.	65
2.2.2.4.	Reacciones con dienos acíclicos 1-sustituídos:	
1-acetoxi-1,3-butadieno y 2,4-pentadienoato de etilo.		70
2.2.2.5.	Reacciones con dienos acíclicos 2-sustituídos:	
2-metil-1,3-butadieno.		71
2.2.2.6.	Reacciones con dienos acíclicos 1,3-disustituídos y	
1,2,3-trisustituídos.		74
2.2.2.7.	Reacciones con dienos acíclicos: 2,3-dimetil-1,3-butadieno.	77
2.2.3.	Ensayos de funcionalización de los aductos.	78
2.2.4.	Elucidación estructural.	81
2.2.5.	Curso Regio- y estereoquímico de la reacción de Diels – Alder con ácidos	
2-quinonil borónicos. Propuesta mecanística.		86
2.2.5.1.	Reactividad y regioselectividad.	86
2.2.5.2.	Estereoselectividad.	89
2.2.6.	Reacción de Diels Alder asimétrica con ácidos 2-quinonil borónicos.	94
3.	Reacciones de Friedel-Crafts con ácidos 2-benzo o naftoquinonil borónicos como electrófilos.	
3.1.	<i>Introducción y objetivos.</i>	101
3.3.1.	Aspectos generales sobre la reacción de adición conjugada sobre quinonas.	101
3.3.2.	Reacciones de adición conjugada sobre ácidos	

2-quinonil borónicos.	108
3.3.2.1. Reacciones de adición conjugada de indoles sobre los ácidos 2-quinonil borónicos.	108
3.3.2.2. Reacciones de adición conjugada de pirroles sobre los ácidos 2-quinonil borónicos.	113
3.3.2.3. Reacciones de adición conjugada de derivados de furano y tiofeno sobre los ácidos 2-quinonil borónicos.	116
3.3.2.4. Reacciones de adición conjugada de arilos ricos en electrones.	121
3.3.2.5. Reacciones de adición conjugada de éteres de enol y enaminas.	121
3.3.3. Ensayos de funcionalización de los productos de alquilación de Friedel-Crafts con los ácidos 2-quinonil borónicos.	124
3.3.4. Interpretación mecanística de la reactividad y regioselectividad en las reacciones de Friedel Crafts de heterociclos π -excedentes con ácidos 2-quinonil borónicos.	125
3.3.5. Aproximación enantioselectiva.	128
4. Reacciones de adición conjugada catalizada por Rodio de los ácidos 2-quinonil borónicos y 1,4-dimetoxifenil borónicos.	
4.1. <i>Introducción y objetivos.</i>	135
4.1.1. La reacción de adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por Rodio a sistemas α,β -insaturados. Aspectos generales.	135
4.1.2. Funcionalización de quinonas.	140
4.1.3. Objetivos.	145
4.2. <i>Resultados.</i>	
4.2.1. Reacciones de adición conjugada de ácidos 2-quinonilborónicos catalizada por Rodio a cetonas y esteres α,β -insaturadas.	146
4.2.2. Reacciones de adición conjugada de ácidos 1,4-dimetoxiarilborónicos catalizada por Rodio a esteres α,β -insaturadas.	148
4.2.3. Reacciones de adición conjugada de ácidos 1,4-dimetoxiarilborónicos catalizada por Rodio a otros sistema α,β -insaturados	156
4.2.4. Síntesis de quinonas.	158
5. Conclusiones.	165
6. Parte Experimental.	171

1. Introducción general.

Las quinonas, en particular las 1,4-quinonas o *p*-quinonas, conforman un grupo de moléculas de gran interés tanto sintético como biológico.¹ La estructura de quinona se encuentra ampliamente distribuida en el reino natural, especialmente abundantes en hongos, plantas y artrópodos. Su papel en la respiración celular, es vital en la mayoría de seres vivos. La ubiquinona o coenzima Q10² participa en el proceso de fosforilación oxidativa que permite el transporte de electrones y protones en el interior de la célula mediante el proceso REDOX representando en el Esquema 1.1. Otros organismos utilizan estructuras similares como la menaquinona,³ la vitamina K1 o la plastoquinona,⁴ que se encuentra implicada en la fase luminosa de la fotosíntesis.



Esquema 1.1

Además el esqueleto de quinona se encuentra presente en una gran variedad de compuestos que exhiben importantes propiedades antibióticas,⁵ antitumorales,⁶ antimaláricas,⁷ antineoplásicas,⁸ anticoagulantes⁹ y herbicidas (Esquema 1.2).¹⁰ Numerosas

¹ a) S. Patai, Z. Rappaport, *The Chemistry of Quinonoid Compounds*, Vol II, Wiley: New York, 1988. b) R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones IV. Recent Advances*, Blackie: London, 1997.

² a) L. Ernster, G. Dallner, *Biochim. Biophys. Acta*, **1995**, 1271, 195. b) *Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease*. Ed. V. E Kagan, P. J. Quinn. CRC Press, Boca Raton, 2001.

³ B. Søballe, R. K. Poole, *Microbiology*, **1999**, 145, 1817.

⁴ J. Berg, J. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry (5ta ed.)*. W H Freeman and Company, 2002.

⁵ a) J. A. Hartley, K. Reszka, J. W. Lown, *Photochem. Photobiol.* **1988**, 48, 19. b) J. Koyama, *Recent Pat. Anti-Infect. Drug Discovery* **2006**, 1, 113.

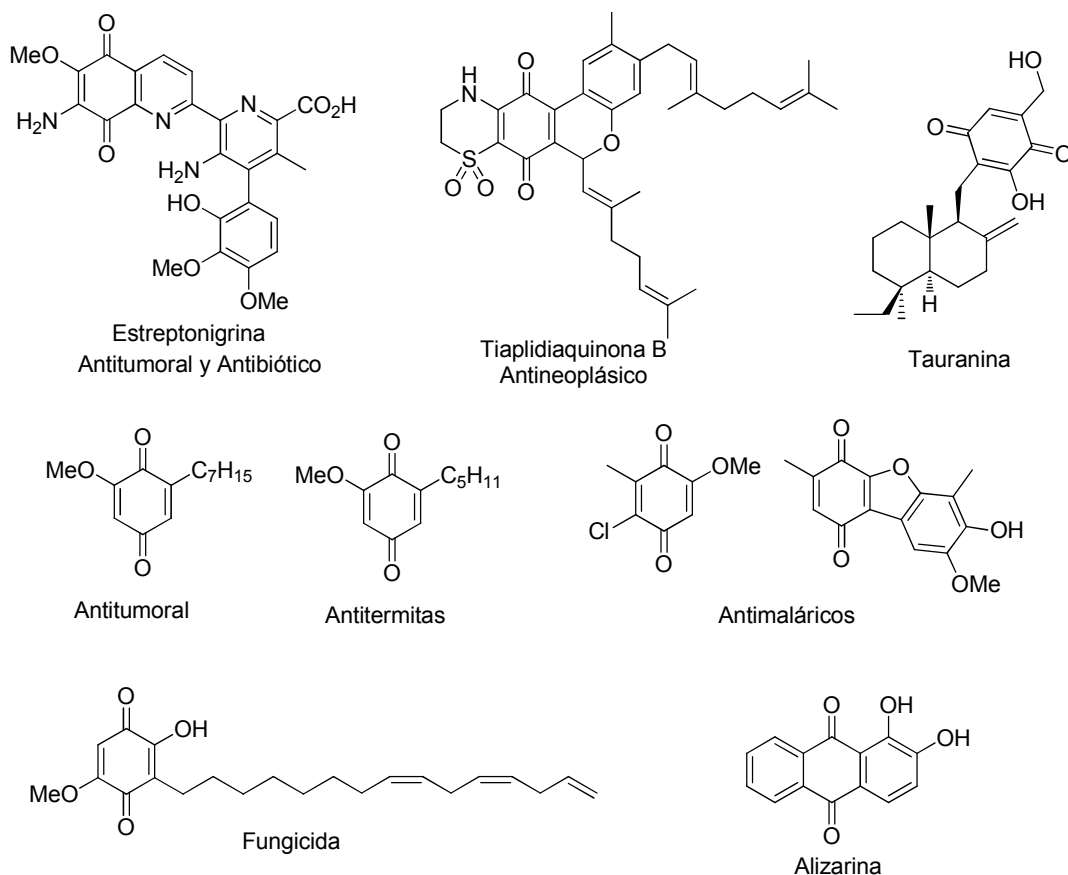
⁶ a) K. Krohn, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1351. b) K. Miyashita T. Imanishi. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4515-4536. c) S. P. Gupta, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1507. d) A. J. M. Silva, C. D. Netto, W. Pacienza-Lima, E. C. Torres-Santos, B. Rossi-Bergmann, S. Maurel, A. Valentin, P. R. R. Costa, *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 176. e) R. A. Anthony, G. O. Grey, B. Udo, S. Peter, W. R. Larry, *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, 9, 623. f) J. O'P. Brien, *Chem. Biol. Interact.* **1991**, 80, 1.

⁷ T. S. Lin, L.Y. Zhu, S. P. Xu, A. A. Divo, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1634.

⁸ A. J. Lin, B. J. Lillis, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 917.

⁹ P. Dowd, Z. B. Zheng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 8171.

quinonas naturales se conocen desde hace siglos y han sido frecuentemente usadas como colorantes.¹¹ Un ejemplo representativo lo constituye la alizarina o 1,2-dihidroxiantraquinona, colorante conocido como “red turkey” por su intenso color rojo.



Esquema 1.2

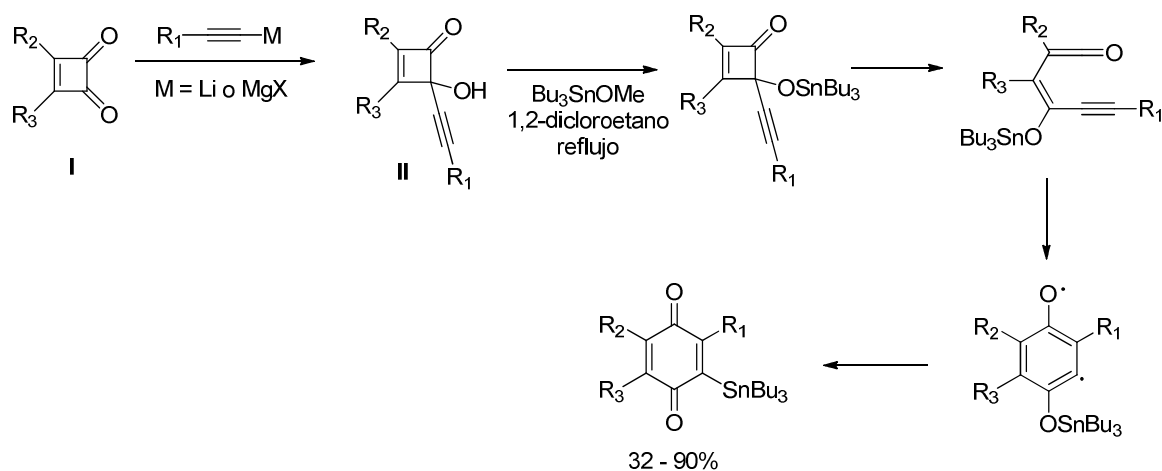
Desde el punto de vista de la síntesis orgánica, las quinonas son sustratos muy utilizados. Su estructura de ciclohexadiendiona y sus propiedades redox les confieren una variada y rica química, en ocasiones lejos del estándar de los esqueletos similares de tipo enona. Su reactividad está muy influenciada por las propiedades electrónicas de los sustituyentes anclados al sistema quinónico, de forma que la introducción de determinados grupos funcionales permite modular fácilmente su reactividad. Las reacciones de adición nucleófila 1,2 y 1,4, junto con diferentes procesos de cicloadición de tipo [4+2], [3+2] y [2+2] son algunas de las reacciones más habituales en la química de las quinonas. Además, la estructura de ciclohexadiendiona hace de estos sustratos sistemas idóneos para desarrollar procesos dominó.¹²

¹⁰ M. Gonzalez-Ibarra, N. Farfan, C. Trejo, S. Uribe, B. Lotina-Hennsen *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 3415.

¹¹ S. Bayen, N. Barooah, R. J. Sharma, T. K. Sen, A. Karmakar, J. B. Baruah, *Dyes Pig.* **2007**, *75*, 770.

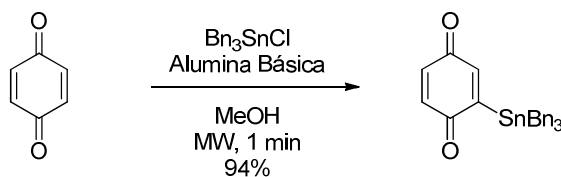
¹² a) T. A. Engler, C. M. Scheibe,, R. Iyengar, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8247. b) T. A. Engler, C. M. Scheibe,, R. Iyengar, *Org. Chem.* **1997**, *62*, 8274. c) S. R. Mothe, D. Susanti, P. Hong Chan, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2136. d) N. V. S. Mudiganti, S. Claessens, N. De Kimpe, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1716. e) Z. He, T. Liu, H. Tao, C.-J. Wang, *Org. Lett.*

A diferencia de los incontables ejemplos de quinonas sustituidas con grupos orgánicos carbonados, oxigenados, nitrogenados o halogenados, en la bibliografía sólo se encuentran descritos ejemplos puntuales donde un átomo metálico se encuentra unido al esqueleto de quinona. Entre ellos cabe citar el trabajo publicado por el grupo de Liebeskind en 1999,¹³ que constituye un protocolo de acceso a quinonas estannil sustituidas a través de un mecanismo de expansión de un anillo de ciclobutenona. Así, la alquilación del correspondiente ácido esquárico **I** da lugar al precursor **II** a partir del que tiene lugar el proceso de expansión mediante la secuencia descrita en el **Esquema 1.3** que origina las estannilquinonas con buenos resultados.



Esquema 1.3

Una alternativa para la introducción del átomo de estaño consiste en la adición de cloruro de tribencil estaño en presencia de alúmina básica y con el uso de microondas. La estannilbenzoquinona se obtuvo así con excelente rendimiento¹⁴ (Esquema 1.4).



Esquema 1.4

También se han publicado diferentes métodos para la introducción de sustituyentes sililados en el sistema quinónico.¹⁵ El grupo de Moore¹⁶ aplicó un procedimiento similar al descrito por Liebeskind para la obtención de estannilquinonas a las quinonas trimetilsilil

2012, 14, 6230. f) J. T. Kuethe, D. L. Comins, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4179. g) S. Jiménez-Alonso, A. Estévez-Braun, A. G. Ravelo, R. Zárate, López M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3066.

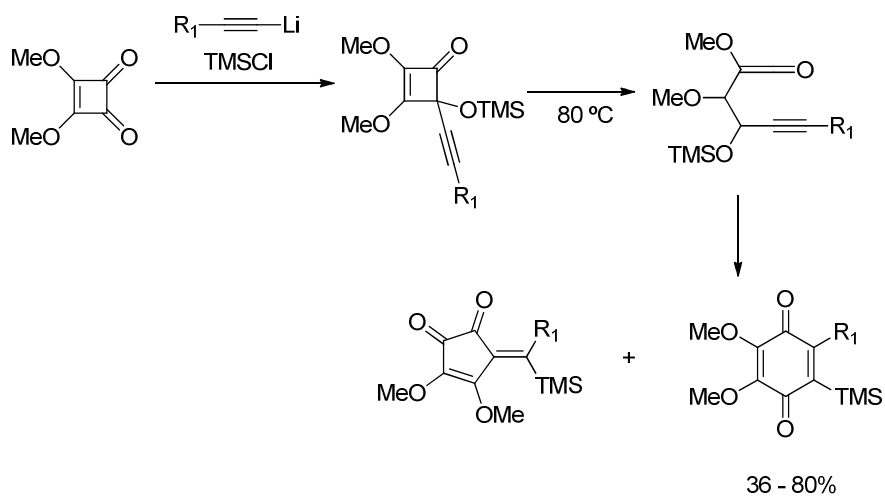
¹³ L. S. Liebeskind, B. F. Foster, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8612.

¹⁴ M. Kidwai, B. Dave, P. Misra, R. K. Saxena, M. Singh, *Inorg Chem. Commun.* **2000**, 3, 465.

¹⁵ a) R. O. Duthaler, P. A. Lyle, C. Heuberger, *Helv. Chim. Acta*, **1984**, 67, 1406. b) S. Tsutsui, K. Sakamoto, K. Ebata, C. Kabuto, J. Sakurai, *Bull. Chem. Soc. Jap.* **2002**, 75, 2661.

¹⁶ L. D. Foland, J. O. Karlsson, S. T. Perri, R. Schwabe, S. L. Xu, S. Patil, H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 975.

sustituidas, sin embargo el rendimiento es fuertemente dependiente de la sustitución y varía ampliamente debido a la aparición de productos secundarios de tipo ciclopentenodiona (Esquema 1.5).

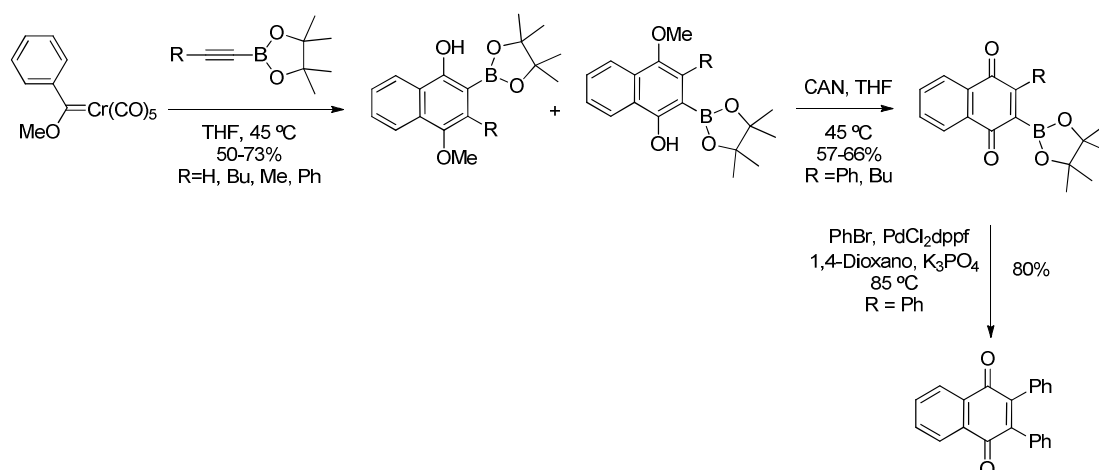


Esquema 1.5

En 1999, el grupo de Harrity¹⁷ publicó la síntesis de 2-naftoquinonil boronatos de pinacolilo aplicando una reacción de Dötz,¹⁸ entre alquínil boronatos de pinacolilo y carbenos de cromo para construir el precursor del esqueleto quinónico. Empleando esta metodología se obtuvo una mezcla regioisomérica de naftohidroquinonas monometiladas que por tratamiento posterior con nitrato cérico amónico (CAN) para dieron lugar a las naftoquinonas con un éster borónico en su estructura. La reactividad de este tipo de derivados fue estudiada por el mismo grupo de investigación en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio para la obtención de las aril quinonas correspondientes con buenos rendimientos (Esquema 1.6).

¹⁷ a) M. W. Davies, C. N. Johnson, P. A. Harrity. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3525. b) M. W. Davies, P. A. Harrity, C. N. Johnson. *Chem. Comm.* **1999**, 2107.

¹⁸ K. H. Dötz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 644.



Esquema 1.6

Desde el estudio de la reacción de hidroboración desarrollada por Brown,¹⁹ hasta el descubrimiento de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio de tipo Suzuki Miyaura²⁰ el uso de organoboranos en química orgánica se ha incrementado exponencialmente.²¹ Su estabilidad y baja toxicidad han resultado esenciales a la hora de aumentar su potencial sintético. Resulta por ello sorprendente que en el momento de empezar la presente tesis doctoral sólo existiera un precedente relativo a la síntesis de quinonas sustituidas con un éster borónico en su esqueleto y sólo se hubiera estudiado su reactividad frente a reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki – Miyaura. La síntesis de ácidos nafto y benzoquinonil borónicos y el estudio de su reactividad en el esqueleto de quinona en reacciones clásicas de Diels – Alder o adición nucleófila permanecían inexplorados.

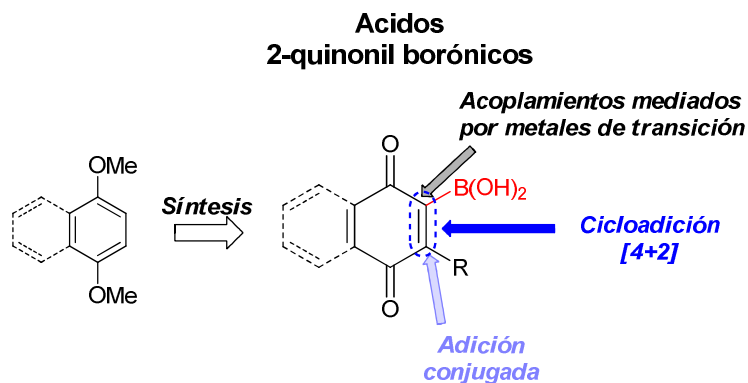
Como punto de partida de este trabajo nos planteamos sintetizar una nueva familia de quinonas con un ácido borónico en el carbono C-2, denominados ácidos 2-quinonil borónicos con el fin de conocer tanto su estabilidad como su reactividad en reacciones de cicloadición de tipo Diels – Alder o en reacciones de adición conjugada sobre el fragmento quinónico, prestando especial atención a los aspectos de estereo y regioselectividad de los diferentes procesos. Por último la introducción del átomo de boro permitiría explorar otras reacciones de formación de enlace C-C catalizadas por metales de transición en los que el sistema podría

¹⁹ H. C. Brown, N. G. Bhat, V. Somayaji, *Organometallics* **1983**, *2*, 1311.

²⁰ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. b) . Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 866. c) N, N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1979**, 513. d) Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine, Ed.: D. Hall, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.

²¹ Para aplicaciones de la química del boro en: Hidroboraciones ver, por ejemplo: K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179. Reacciones nucleófilas con alil boroanos: c) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207. d) W. R. Roush, In *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock, Eds., Pergamon Press, Oxford, 1991, *Vol. 2*, pp. 1-53 y referencias allí citadas. e) W. R. Roush, In *Methods. Org. Chem*, Houben-Weyl, 4th Ed. 1952-, *Vol E21b*, **1995**, pp. 1410. α -Haloalquilboratos: f) D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10555. Reacciones radicalarias: g) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415.

actuar como nucleófilo produciéndose así un “umpolung” de la quinona, que normalmente se comporta como electrófilo (Esquema 1.7).



El trabajo desarrollado en esta tesis doctoral se presenta en tres capítulos diferenciados. En los dos primeros donde se estudian la influencia del boro situado sobre el esqueleto de quinona sobre su reactividad en las cicloadiciones de Diels – Alder y en las adiciones conjugadas:

- “Reacciones de Diels – Alder con ácidos 2-quinonil borónicos”
En el capítulo 2, se describen los resultados relativos a la síntesis de los ácidos 2-quinonil borónicos, así como el estudio del comportamiento de estos derivados como filodienos en la reacción de cicloadición de Diels – Alder, donde se discuten los diferentes aspectos de regio y estereoselectividad de estos procesos con dienos cíclicos y acíclicos.
- “Reacciones de Friedel-Crafts con ácidos 2-benzo o naftoquinonil borónicos como electrófilos”.

En el Capítulo 3, se encuentran descritas las reacciones de adición conjugada sobre los ácidos 2-quinonil borónicos empleando heterociclos π -excedentes como nucleófilos. Todos los aspectos de quimio, regio y estereoselectividad de la reacción se encuentran desarrollados en este capítulo, prestando especial atención a las diferencias de reactividad de esta familia de compuestos en relación a sus análogos sin boro.

- “Reacciones de adición conjugada catalizada por Rodio de los ácidos 2-quinonil borónicos y 1,4-dimetoxifenil borónicos”.

Por último, en el capítulo 4 se encuentra descrito el estudio de la reactividad de los ácidos 2-quinonil borónicos como nucleófilos en las reacciones de adición conjugada catalizada por Rodio sobre olefinas pobres en electrones para originar así las alquil quinonas correspondientes. En este capítulo se recogen además un proceso tándem para acceder a alquil quinonas que implican la reacción de adición conjugada

catalizada por rodio y posterior oxidación de los ácidos 2,5-dimetoxiaril borónicos con diferentes sistemas α,β -insaturados.

Capítulo 2

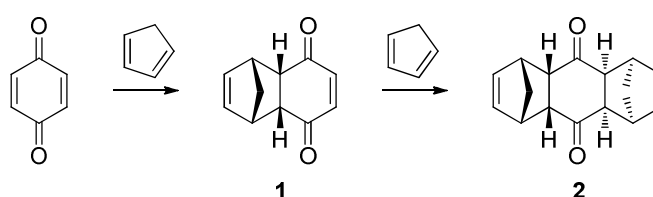
Reacciones de Diels Alder con ácidos 2-quinonil borónicos.

2. Reacciones de Diels Alder con ácidos 2-quinonil borónicos.

2.1. Introducción y objetivos.

2.1.1. La reacción de Diels Alder con quinonas como filodienos.

La publicación en 1928,²² por parte del profesor Otto Diels y su alumno Kurt Alder de la correcta identificación de los productos **1** y **2** que provenían de la reacción entre la *p*-benzoquinona y el ciclopentadieno, supuso el punto de partida del estudio y aplicaciones de esta cicloadición, que inicialmente se llamó síntesis diénica y finalmente llevaría sus nombres y por la cual ambos fueron galardonados en 1950 con el Premio Nobel: “for their discovery and development of the diene synthesis”.²³ (Esquema 2.1.1.1).



Esquema 2.1.1.1

En este proceso de cicloadición [4+2] están involucrados un dieno (4 electrones π) que reacciona en su conformación *s-cis*, y un alqueno (2 electrones π), denominado filodieno, formándose dos nuevos enlaces C-C- σ y desapareciendo dos enlaces C-C- π . Se considera una reacción pericíclica que transcurre de forma concertada, aunque en algunos casos especiales también se han considerado mecanismos que implican la formación de diradicales.²⁴ El mecanismo concertado y por lo tanto la ausencia de intermedios ha sido objeto de numerosos estudios. Los trabajos de Diels y Alder condujeron a esta propuesta mecanística que se muestra como la más opción más viable y general. Este mecanismo se apoya en varias evidencias experimentales. Los estudios cinéticos han demostrado la poca influencia de la naturaleza del disolvente sobre la velocidad de reacción. Así, de forma general un cambio drástico en la polaridad del disolvente solo modifica la velocidad de los procesos en un factor de 10, mientras que en cicloadiciones que transcurren a través de intermedios iónicos el cambio observado en las velocidades de reacción con el aumento de la polaridad del disolvente alcanza varios órdenes de magnitud.²⁵ Otra prueba que apoya el mecanismo concertado es la variación de la velocidad de reacción en función de los sustituyentes de los

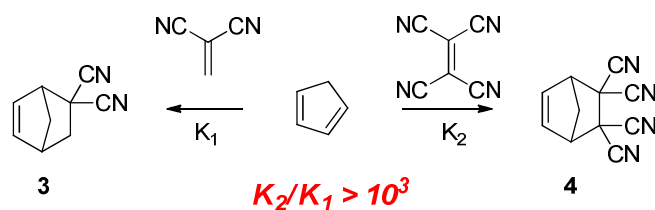
²² a) O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 122. b) J. A. Berson, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 3.

²³ *Nobel Lectures, Chemistry 1942-1962*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1964

²⁴ a) M. Bobrowski, A. Liwo, S. Oldziej, D. Jeziorek, T. Ossowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8112. b) H- Wakayama, S. A J. Sakai, *Phys. Chem.*, **2007**, 111, 13575.

²⁵ a) A. Wassermann, *J. Chem. Soc.* **1942**, 618. b) G. Desimoni, G. Faita, P. P. Righetti, L. Toma, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7951.

compuestos que intervienen en el proceso. Así por ejemplo, si el mecanismo transcurre de forma concertada la reacción entre butadieno y 1,1-dicianoetileno debería tener lugar de manera mucho más lenta que la misma reacción del tetracianoetileno. El resultado experimental indica que de hecho la reacción con este alqueno es 1000 veces más rápida²⁶ (Esquema 2.1.1.2).



Esquema 2.1.1.2

Asimismo los estudios de medida del efecto isotópico en ambos componentes mediante deuteraciones apoyan al proceso concertado.²⁷ Por otro lado los cálculos teóricos llevados a cabo en la reacción entre butadieno y etileno muestran casi de forma unánime que el estado de transición de menor energía corresponde al proceso concertado.²⁸ Según las reglas de conservación de la simetría orbital enunciadas por Woodward-Hoffmann,²⁹ la cicloadición [4+2] es térmicamente permitida siempre que ambos componentes se aproximen de forma suprafacial. Aplicando la teoría de orbitales frontera³⁰ (Figura 2.1.1.1), independientemente del componente cuyo orbital frontera se considere como LUMO o como HOMO, la aproximación entre ambos muestra la simetría correcta para el solapamiento orbital en una aproximación de tipo suprafacial. En ambos casos se mantiene la simetría de los orbitales que interaccionan.

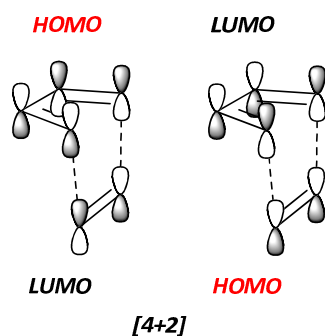


Figura 2.1.1.1

²⁶ R. Huisgen, R. Schug, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7819.

²⁷ M. Taagepera, E. R. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1168.

²⁸ F. Bernardi, A. Bottoni, M. J. Field, M. F. Guest, I. H. Hillier, M. A. Robb, A. Venturini, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3050.

²⁹ R. B. Woodward, R. Hoffmann *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.

³⁰ I. Fleming, *Front Matter*, in *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Reference Edition, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2010.

Otro aspecto fundamental es que en condiciones de control cinético se generan los aductos electrónicamente más favorables resultantes de la aproximación *endo* (Figura 2.1.1.2).

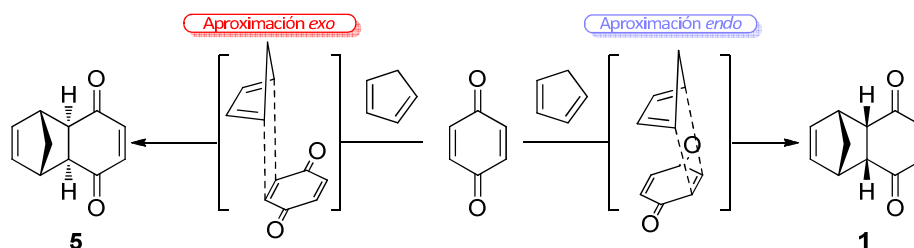


Figura 2.1.1.2

Así, se ha observado que la reacción de Diels Alder es un proceso estereoespecífico, en el que se conserva la estereoquímica inicial tanto de dieno como del filodieno, lo que se denomina el principio *cis*.³¹ Estos resultados estereoquímicos de la cicloadición permitieron a Alder enunciar lo que se ha dado a llamar las reglas de Alder.³²

A pesar de que han transcurrido ya 85 años desde el descubrimiento de esta reacción, su estudio continúa proporcionando resultados sorprendentes y sigue siendo objeto de numerosos artículos de revisión.³³ El éxito de esta reacción se debe fundamentalmente a su gran eficiencia en la generación de ciclos de 6 miembros de forma directa, regio y estereocontrolada y sin formación de subproductos. Es por tanto, como todas las cicloadiciones un proceso que transcurre con máxima economía atómica. La reacción de Diels Alder se ha utilizado con mucha frecuencia en la síntesis total de moléculas complejas, como el propio profesor Diels anticipó “*Thus it appears to us that the possibility of synthesis of complex compounds related to or identical with natural products such as terpenes, sesquiterpenes, perhaps even alkaloids, has been moved to the near prospect*”. Esta gran versatilidad se ve

³¹ K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, 50, 510.

³² a) K. Alder, G. Stein, F. von Budedenbrock, W. Eckardt, W. Frercks, S. Scheneider, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1934**, 514, 1. b) K. Alder, G. Stein, M. Liebmann, E. Rolland, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1934**, 514, 197. c) K. Alder, G. Stein, E. Rolland, G. Schulze, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1934**, 514, 211. d) M. B. Smith, J. March, “*March’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*”, 6 Ed. Ed Wiley, Chischester, 2007.

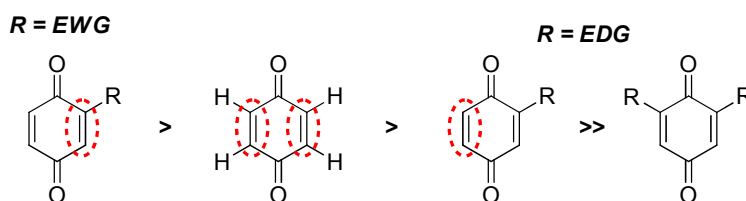
³³ a) W. Carruthers, *Cycloadditions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**. b) K. Ishihara, A. Sakakura, *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis*, **2011**, 3, 67. Ed. J. G.; De Vries, G. A.; Molander, P. A. Evans. c) H.; Daniel, G. O. Jones, K. N. Houk, *Adv. Synth. Cat.* **2006**, 348, 2337. **Síntesis total**; d) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668. e) M. Juhl, D. Tanner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2983. **Versiones Asimétricas**: f) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1650. g) J. Li, T. Liu, Y. Chen, *Acc. Chem. Res.*, 2012, 45, 1491-1500. h) X. Jiang, R. Wang, *Chem. Rev.* **2013**, 7, 5515. i) P. Merino, E. Marques-Lopez, T. Tejero, R. P. Herrera, *Synthesis*, **2010**, 1, 1. j) M. Hatano, K. Ishihara, *Chem. Comm.*, **2012**, 48, 4273. k) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2197. **Hetero Diels Alder**; l) K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558. m) G. Masson, C. Lalli, M. Benohoud, G. Dagousset, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 902. **Aplicaciones**; n) Y.-L. Liu, T.-W. Chuo, *Polym. Chem.* **2013**, 4, 2194. o) J.-A. Funel, S. Abele, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3822.

reforzada gracias a las enormes posibilidades que ofrece la elección tanto del filodieno como del dieno en cuanto a la naturaleza de sus sustituyentes.

En particular, el empleo de quinonas como filodienos es una de las estrategias más recurrentes en síntesis total de compuestos de estructura compleja, gracias a la posibilidad que el sistema quinónico ofrece para instalar una serie de anillos y estereocentros en los esqueletos, que pueden ser selectivamente transformados para acceder a las moléculas objetivo.

Quimioselectividad

La quinona más sencilla, la benzoquinona, posee dos dobles enlaces filodiénicos capaces de reaccionar con dienos, proporcionando los correspondientes bisaductos, como resultado de dos reacciones de cicloadición [4+2] y un aumento considerable de la complejidad de la estructura molecular. La presencia de sustituyentes en el esqueleto quinónico, permite también modular y dirigir la reacción de Diels-Alder hacia uno de los dos dobles enlaces de forma controlada. En este sentido, es tremendamente importante la naturaleza electrónica de los sustituyentes. Así, en el caso de una reacción de Diels-Alder de demanda normal, el filodieno aumenta su reactividad con sustituyentes atractores de electrones. Como consecuencia, un sustituyente dador de electrones en uno de los dobles enlaces de la *p*-benzoquinona disminuye la reactividad del mismo, dirigiendo la cicloadición hacia el doble enlace quinónico que no está sustituido. Por otra parte, la presencia de sustituyentes atractores de electrones favorece la reacción de cicloadición [4+2], disminuyendo la energía del LUMO del doble enlace filodiénico en el que se sitúan y dirigiendo por tanto la reacción hacia él. En el Esquema 2.1.1.3 se recoge de forma orientativa el orden de reactividad del doble enlace filodiénico señalado en rojo, de quinonas sustituidas con grupos R = atractor de electrones (EWG), R = H y R = dador de electrones (EDG).

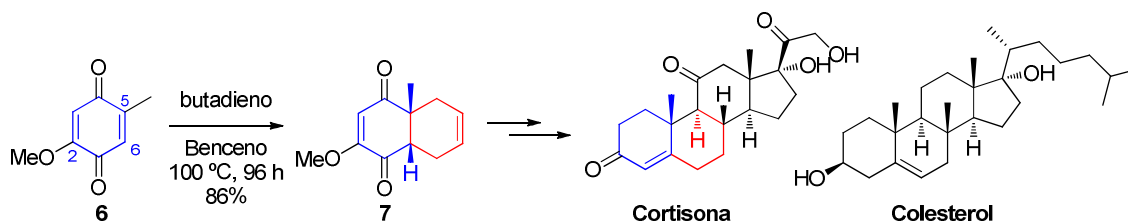


Esquema 2.1.1.3

Uno de los primeros ejemplos de aplicación de las quinonas como filodienos en síntesis total, en el que se hace uso de la naturaleza de los sustituyentes para controlar la quimioselectividad del proceso corresponde a la publicación por parte de del grupo de Woodward de una ruta de síntesis de esteroides. En esta publicación que data de 1952,³⁴ la

³⁴ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.

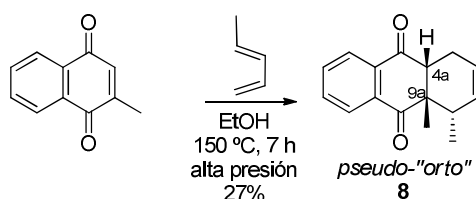
primera etapa de la síntesis consiste en la reacción entre la 2-metoxi-5-metil-1,4-benzoquinona y el 1,3-butadieno. El único aducto que se genera corresponde al de la cicloadición por el doble enlace C5-C6 que posee el sustituyente Me, menos dador de electrones que el OMe. Sobre el aducto **7** resultante se construyó el esqueleto de distintos esteroides (Esquema 2.1.1.4).



Esquema 2.1.1.4

Regioselectividad.

Cuando se emplean dienos no simétricos, la regioselectividad de las reacciones de Diels-Alder con benzoquinonas se obtienen mayoritariamente los aductos *pseudo-orto* o *pseudo-para* frente a los aductos *pseudo-meta*. Así, en el caso de la reacción entre la 2-metil-1,4-naftoquinona y el piperileno³⁵ se obtiene una mezcla compleja tras 7 h en condiciones de alta presión y temperatura, el aducto "orto" con un 27% de rendimiento (Esquema 2.1.1.5).



Esquema 2.1.1.5

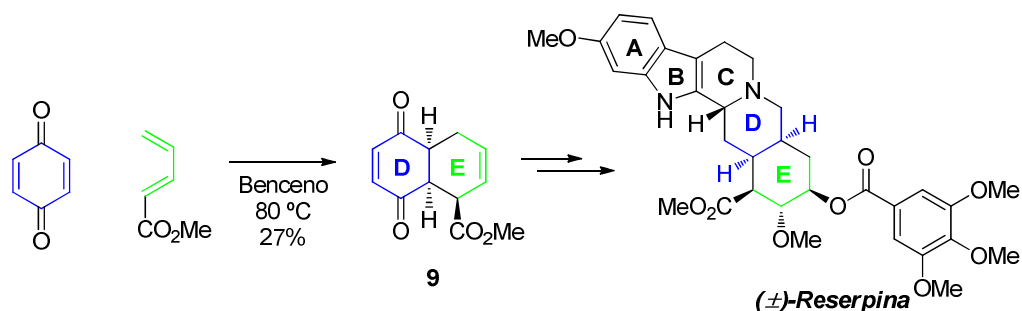
Esteroselectividad.

En cuanto al curso estereoquímico de la reacción, las quinonas siguen las pautas generales, proporcionando los aductos resultantes de la aproximación *endo*.³⁶ Aprovechando la *endo*-selectividad de la cicloadición, Woodward logró en 1956,³⁷ la síntesis total de la reserpina. La síntesis se inició mediante un proceso de Diels Alder entre la benzoquinona y el 2,4-pentadienoato de metilo, el cual genera tres centros estereogénicos en el intermedio **9**, que gobernarán el curso estereoquímico global de las transformaciones posteriores (Esquema 2.1.1.6). La reserpina enantiopura se logró por resolución del racémico a través de la formación de las correspondientes sales con ácido (+)-alcanforsulfónico.

³⁵ A. K. Bhattacharya, B. Miller, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 2412.

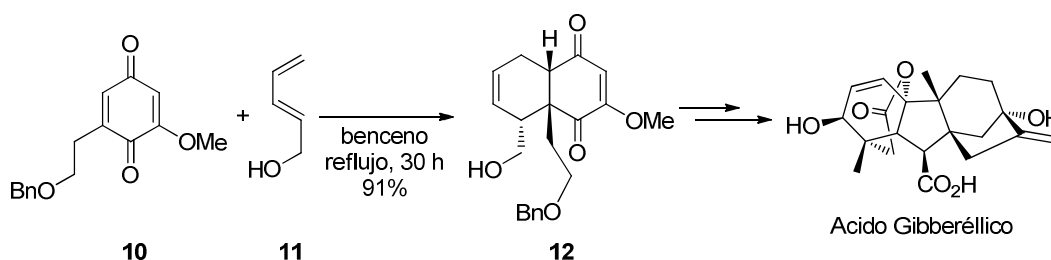
³⁶ K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* 1937, 50, 510.

³⁷ R. B. Woodward, R. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* 1958, 2, 1.



Esquema 2.1.1.6

Corey en 1978,³⁸ demostró el gran potencial sintético de la reacción de Diels – Alder con quinonas, en la etapa inicial de la síntesis estereoselectiva del ácido gibberélico, poniendo además en evidencia el excelente control químico, regio y estereoquímico del proceso enfrentando la benzoquinona disustituida **10** y el dieno 1-hidroximetil sustituido **11**. La cicloadición [4+2] dio lugar al compuesto bicíclico **12**, mediante la aproximación *endo* del dieno al doble enlace más pobre en electrones de la benzoquinona, obteniendo el regioaducto pseudo-*orto* (Esquema 2.1.1.7).



Esquema 2.1.1.7

Enantioselectividad.

El control de la estereoquímica absoluta en las reacciones de Diels – Alder empleando quinonas como filodienos fue lograda en la década de los noventa. Se han contemplado todas las perspectivas posibles: mediante la utilización de un dieno quiral, un filodieno quiral o un catalizador quiral.

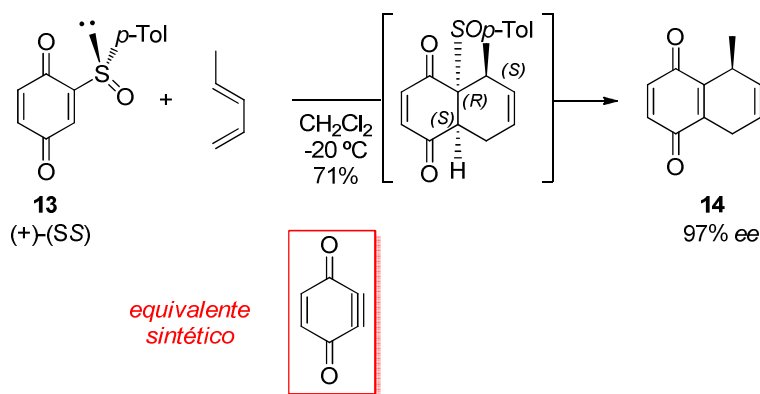
Otra aproximación, más clásica, para la obtención de aductos de Diels – Alder enantiopuros empleando quinonas como filodienos lo constituye el uso de auxiliares quirales anclados al doble enlace reactivo de la quinona. Nuestro grupo de investigación, en el año 1992 describió la síntesis de quinonas enantiopuras que presentan un sulfóxido³⁹ en uno de los

³⁸ E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J. L. Gras. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031.

³⁹ a) M. C. Carreño, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. b) M. C. Carreño, G. Hernández-Torres, M. Ribagorda, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2009**, *41*, 6129.

doble enlaces filodiénicos, las 2-*p*-tolil-sulfinil benzoquinonas.⁴⁰ Su posterior empleo en reacciones de cicloadición [4+2] con distintos dienos demostró que el sulfóxido es un excelente inductor de la quiralidad. La reacción de Diels – Alder procede con total selectividad *endo* así como una alta diastereoselectividad π -facial. Esta alta selectividad facial se debe a la conformación reactiva adoptada por la sulfinil quinona, que dispone el doble enlace filodiénico y el grupo sulfinilo en conformación *s-cis* generando así un entorno facial muy diferenciado. El aducto *endo* resultante de la aproximación favorecida sufre una eliminación pirolítica en el medio de reacción de forma espontánea, hecho que permite recuperar la estructura quinónica en una única etapa sintética.⁴¹ La incorporación del sulfóxido al doble enlace de la quinona no sólo controla la estereoselectividad de las reacciones de Diels – Alder, sino que además confiere una reactividad única como filodieno.

De esta forma la 2-(*p*-tolilsulfinil)benzoquinona se podría considerar como un equivalente sintético de una quinona quiral con un triple enlace. Un ejemplo representativo de este proceso dominó se encuentra ilustrado en el Esquema 2.1.1.8. en la reacción entre la (+)-(SS)-2-(*p*-tolilsulfinil)benzoquinona **13** y el *trans*-piperileno. La reacción transcurre en condiciones muy suaves y genera, de manera directa, la (5S)-5-metil-5,8-dihidro-1,4-naftoquinona **14** con un 97% de exceso enantiomérico. La disposición *sin* del grupo sulfinilo con el hidrogeno vecinal en el aducto intermedio, que no se aísla, facilitan la eliminación sin pirolítica que permite el acceso directo a la dihidronaftoquinona **14**.

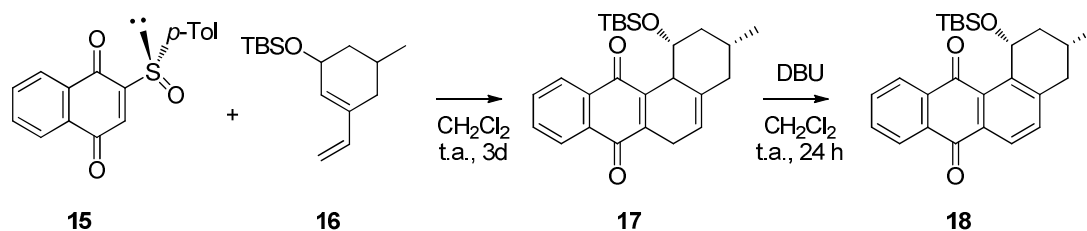


Esquema 2.1.1.8

⁴⁰ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, *Synthesis*, **1992**, 651

⁴¹ a) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M.A. Toledo, A. Urbano, C.Z. Remor, V. Stefani, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 503. b) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, M. A. Hoyos, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2980. c) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, M. I. López-Solera, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 976. d) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, C. Z. Remor, A. Urbano, J. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 9077. e) M. C. Carreño, S. García-Cerrada, A. Urbano, C. Di Vitta, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 2965. f) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, C. Lafuente, M. A. Toledo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1119. g) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, C. Z. Remor, Y. Arroyo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 453. h) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, M. A. Toledo, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 288. i) M. C. Carreño, J. L. García Ruano, A. Urbano, C. Z. Remor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4279. j) M. C. Carreño, A. Urbano, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4117.

La explotación sintética de esta secuencia de reacciones dominó ha permitido completar la síntesis asimétrica de distintos antibióticos pertenecientes al grupo de las angliclinonas.^{42, 43} En el ejemplo indicado en el Esquema 2.1.1.9 la introducción de la información quiral tuvo lugar a través de un proceso de doble inducción asimétrica⁴⁴ con el dieno quiral racémico **16**. La cicloadición transcurrió con resolución cinética del dieno racémico para originar el compuesto **17** resultante de la secuencia cicloadición y pirolisis con excelente exceso enantiomérico (Esquema 2.1.1.9).



Esquema 2.1.1.9

Más recientemente, este proceso dominó se ha utilizado para la construcción enantioselectiva de productos de elevada complejidad estructural como los helicenos.⁴⁵ La síntesis asimétrica de estas estructuras poliaromáticas helicénicas, sin centros estereogénicos, supone la transferencia completa de la quiralidad central existente en el sulfóxido a la quiralidad helicoidal. El proceso dominó de Diels Alder asimétrica y posterior eliminación *syn*-pirolítica de las sulfinilquinonas y el derivado de 6-vinil-7,8-dihidrofenantreno genera los 4,5 y 7-helicenos con enantioselectividades superiores al 95% Esquema 2.1.1.10.⁴⁶

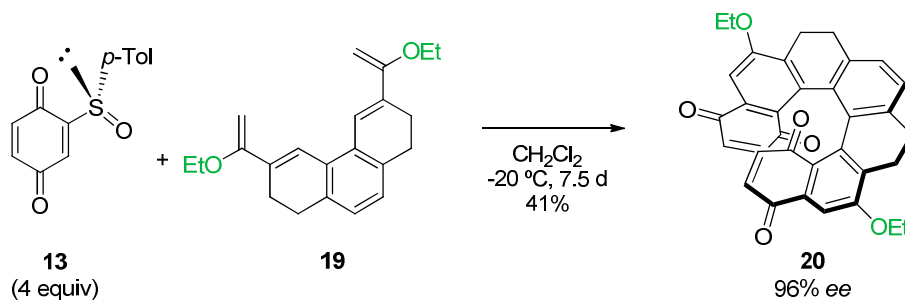
⁴² a) M. C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *Chem. Commun.* **1999**, 817. b) M.C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 906.

⁴³ M. C. Carreño, M. Ribagorda, A. Somoza, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755.

⁴⁴ a) M. C. Carreño, A. Urbano, J. Fischer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1621. b) M.C. Carreño, A. Urbano, C. Di Vitta, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8320.

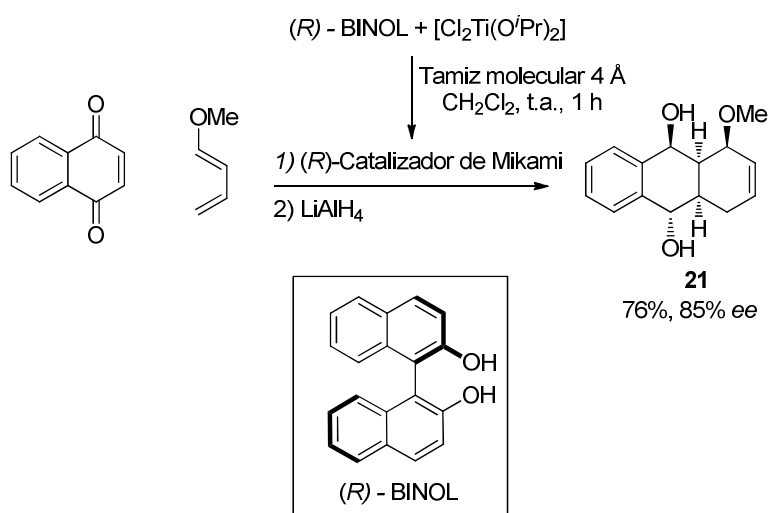
⁴⁵ a) A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3985. b) A. Urbano, M. C. Carreno, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 699.

⁴⁶ a) M.C. Carreño, S. García-Cerrada, M.Jesús Sanz-Cuesta, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2001**, 1452. b) M. C. Carreño, A. Enríquez, S. García-Cerrada, M. J. Sanz-Cuesta, A. Urbano, F. Maseras, A. Nonell-Canals, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 603. c) M.C. Carreño, R. Hernández-Sánchez, J. Mahugo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1387. d) M. C. Carreño, S. García Cerrada, A. Urbano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7929. e) M. C. Carreño, S. García Cerrada, A. Urbano, *Chem. Commun.* **2002**, 1412. c) M. C. Carreño, S. García Cerrada, A. Urbano, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4118. f) M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Chem Commun.* **2005**, *5*, 611.



Esquema 2.1.1.10

El primer ejemplo relativo al uso de catalizadores quirales en la reacción de Diels Alder con quinonas se publicó en 1991,⁴⁷ Mikami y col. describieron el uso de una mezcla de (*R*)-BINOL y $\text{Cl}_2\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ como catalizador quiral en la reacción de Diels Alder entre la 1,4-naftoquinona y el 1-metoxi-1,3-butadieno para obtener el producto **21** con un *ee* de 85%, tras la reducción del sistema quinónico del aducto inicialmente formado con LiAlH_4 que transcurre de forma estereoselectiva (Esquema 2.1.1.11).

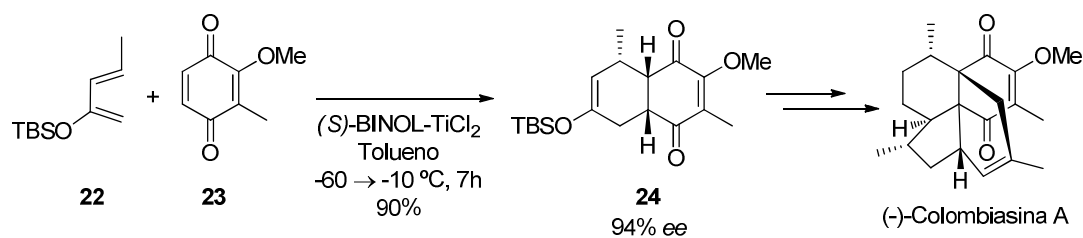


Esquema 2.1.1.11

El grupo de Nicolaou empleó un catalizador similar en la reacción de Diels Alder entre el derivado de *p*-benzoquinona **23** y el silil enol éter **22** que permitió controlar el curso estereoquímico posterior de la síntesis total de la (-)-colombiasina,⁴⁸ generando el aducto **24** con un 94% *ee*, en un proceso totalmente *endo*-selectivo y con una excelente diastereoselectividad π -facial, (Esquema 2.1.1.12).

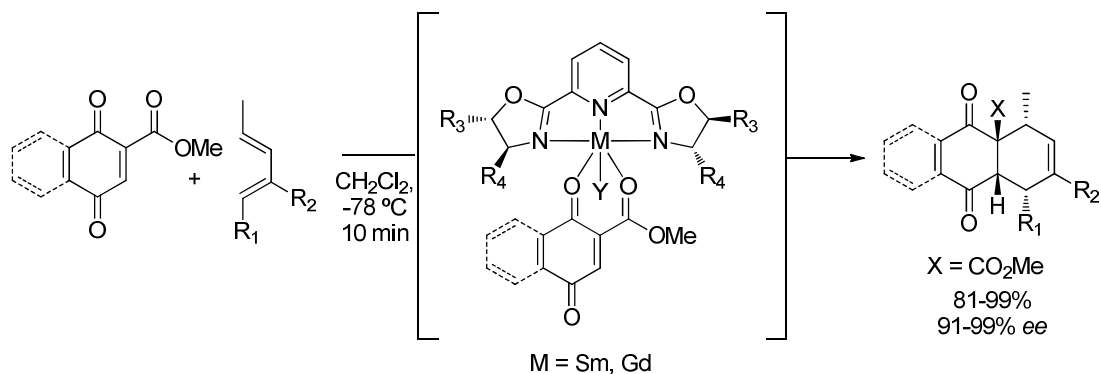
⁴⁷ a) K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai. *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, 2, 643. b) K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812.

⁴⁸ K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.



Esquema 2.1.1.12

El grupo de Evans⁴⁹, en 2003 describió una nueva familia de ácidos de Lewis enantiopuros constituidos por un átomo central de Samario o Gadolinio y ligandos tipo piridilbisoxazolona (pyBOX) para transferir la información quiral. En estos ejemplos se requiere la presencia de un grupo carboxilato de metilo (CO₂Me) en la posición 2 de la quinona que permite una asociación muy eficiente del catalizador quiral al sistema filodiénico a través de un quelato con el metal (Esquema 2.1.1.13).



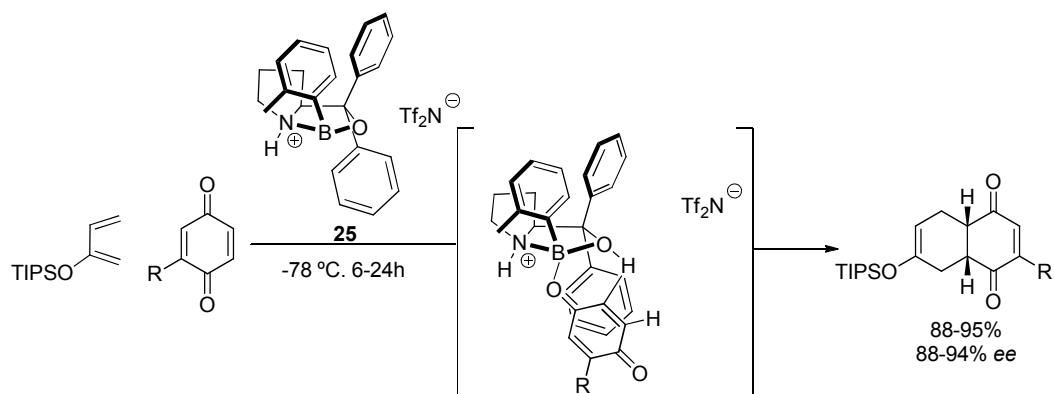
Esquema 2.1.1.13

En el mismo año, el grupo de Corey⁵⁰ describió lo que constituye hoy en día uno de los pocos métodos generales para la reacción de Diels – Alder catalítica asimétrica empleando quinonas como filodienos. La reacción de cicloadición [4+2] entre diferentes dienos y los distintos derivados de *p*-benzoquinona en presencia de la oxazaborolidina quiral **25** transcurre en condiciones muy suaves de reacción conduciendo de manera altamente regio y π facial diastereoselectiva a los aductos *endo*. La alta inducción asimétrica obtenida se explicó en base a la coordinación de un oxígeno carbonílico de la quinona al átomo de boro y la asociación por enlace de hidrógeno entre el oxígeno del anillo de oxazaborolidina y el hidrógeno vecinal de la quinona, generan un intermedio que presenta una alta diferenciación entre las caras del

⁴⁹ D. A. Evans, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10162.

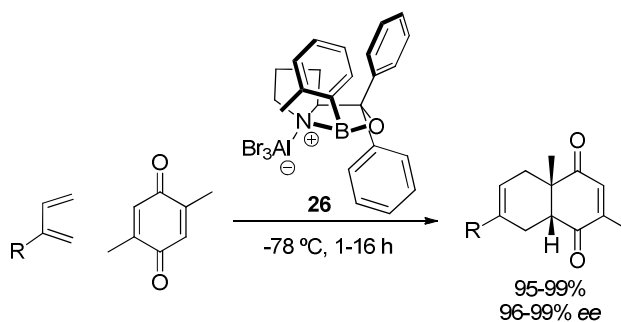
⁵⁰ a) H. Ryu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800-4082. b) K. T. Sprott, E. J. Corey. *Org. Lett.* **2003**, 2465.

filodieno quedando expuesta únicamente la cara frontal para la aproximación del dieno (Esquema 2.1.1.14).



Esquema 2.1.1.14

En 2007,⁵¹ este mismo grupo publicó una mejora del método, posibilitando la reacción con quinonas metil-sustituidas en el doble enlace filodiénico empleando la oxazaborolidina **26**, los aductos correspondientes se obtuvieron con excelentes regio y enantioselectividades (Esquema 2.1.1.15).



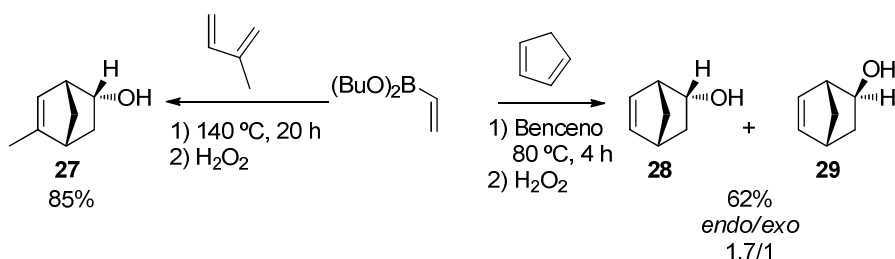
Esquema 2.1.1.15

2.1.2. La reacción de Diels Alder con derivados de Boro como filodienos.

. Los alquenos que poseen un sustituyente derivado de boro son generalmente filodienos poco reactivos requiriendo condiciones agresivas para la obtención del producto de cicloadición correspondiente. Este tipo de alquenos suelen ser inestables al aire y a la humedad, especialmente los boranos. Sin embargo los ésteres de ácidos borónicos, principalmente los derivados de pinacol, son estables y pueden purificarse por los métodos habituales. En cuanto a su reactividad, estos ésteres borónicos pueden considerarse como sustituyentes aceptores que facilitan las reacciones de Diels Alder de los filodienos, y evolucionando bajo condiciones térmicas aunque con baja selectividad *endo/exo*. La primera utilización de este tipo de filodienos en una cicloadición fue descrita por el grupo de Matteson

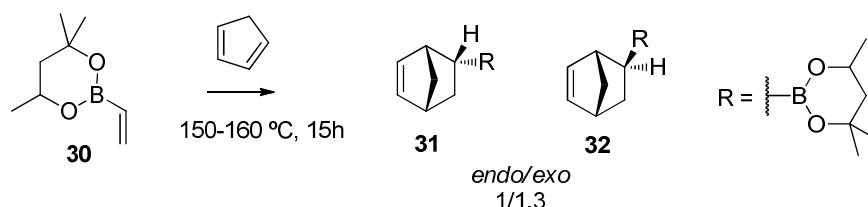
⁵¹ D. Liu, E. Canales, E. J. Corey. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1498.

en 1963.⁵² La reacción del vinil boronato de butilo con ciclopentadieno transcurrió a reflujo de benceno dando lugar a una mezcla *endo/exo* con selectividad y rendimiento moderado. Bajo estas mismas condiciones, el isopreno no originó el aducto, siendo en este caso necesario utilizar condiciones térmicas aún más drásticas para conseguir la reacción. Así, con el dieno como disolvente calentando a 140 °C durante 20 horas, y tras un proceso de oxidación por tratamiento con peróxido de hidrógeno, se pudo obtener el alcohol **27** resultante de una aproximación *endo* con un 85% de rendimiento (Esquema 2.1.2.1).



Esquema 2.1.2.1

En 1966,⁵³ Woods publicó un estudio sobre el uso de derivados de boro en Diels Alder, con el objetivo de evitar reacciones de dimerización previamente observados con los vinil boronatos de butilo. Con este fin, sintetizaron el éster borónico **30** derivado de un diol con mayor demanda estérica. Sin embargo, este filodieno si bien evitó el proceso de dimerización observado por Matteson, condujo de nuevo a una mezcla *exo/endo* con una selectividad muy baja, en el mismo rango que los vinil boronatos de butilo a 150 °C (Esquema 2.1.2.2).



Esquema 2.1.2.2

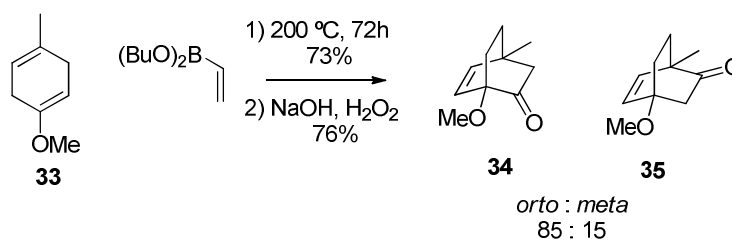
La baja selectividad *endo/exo* condicionó la utilidad sintética de estos filodienos como equivalentes sintéticos de cetenas. El grupo de Evans⁵⁴ describió este proceso, la utilización de estas condiciones con el vinil boronato de butilo como filodieno en la reacción que se recoge en el siguiente esquema. La isomerización de un aducto de reducción de Birch **33** en las condiciones de calefacción empleadas, (200 °C), genera *in situ* el dieno que reacciona con el vinil boronato de butilo a 200 °C originando después de 72 h y que tras un proceso de oxidación en medio básico con peróxido de hidrogeno da lugar a una mezcla regioisomérica de

⁵² D. S. Matteson, J. O. Wasserbillig, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 366.

⁵³ W. G. Woods, I. S. Bengelsdorf, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2769.

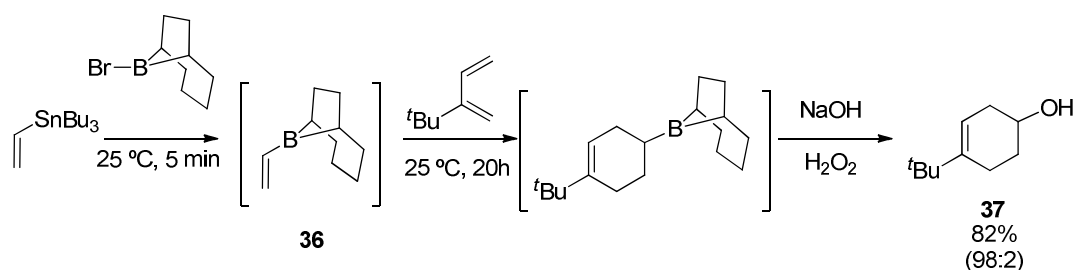
⁵⁴ D. A. Evans, W. L. Scott, L. K. Truesdale, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *2*, 121.

las cetonas **34** y **35** en una proporción 85:15 con buenos rendimientos en ambas etapas (Esquema 2.1.2.3).



Esquema 2.1.2.3

Como muestran los anteriores ejemplos, los vinil boronatos son filodienos poco reactivos que requieren calefacción alta y prolongada para su reacción. Esta tendencia pudo variarse utilizando grupos alquilo en lugar de alcóxidos, sobre el boro, sin embargo esto hace también aumentar su inestabilidad frente al agua y al oxígeno. Una importante contribución en este campo fue aportada por el grupo de Singleton, que describió la síntesis y el uso de vinil 9-Borabicyclo(3.3.1)nonano **36** en reacciones de Diels Alder como equivalente sintético de hidroxialquenos.^{55,56} Como puede verse en el Esquema 2.1.2.4 un proceso de transmetalación permitió acceder de forma sencilla a este tipo de filodienos, pudiéndose realizar el proceso completo en una única etapa aislándose finalmente los alcoholes como **37** con un 81% de rendimiento. Aunque la reacción es altamente regioselectiva a favor del aducto *para*, se detectó un 2% del correspondiente regioisómero *meta*.



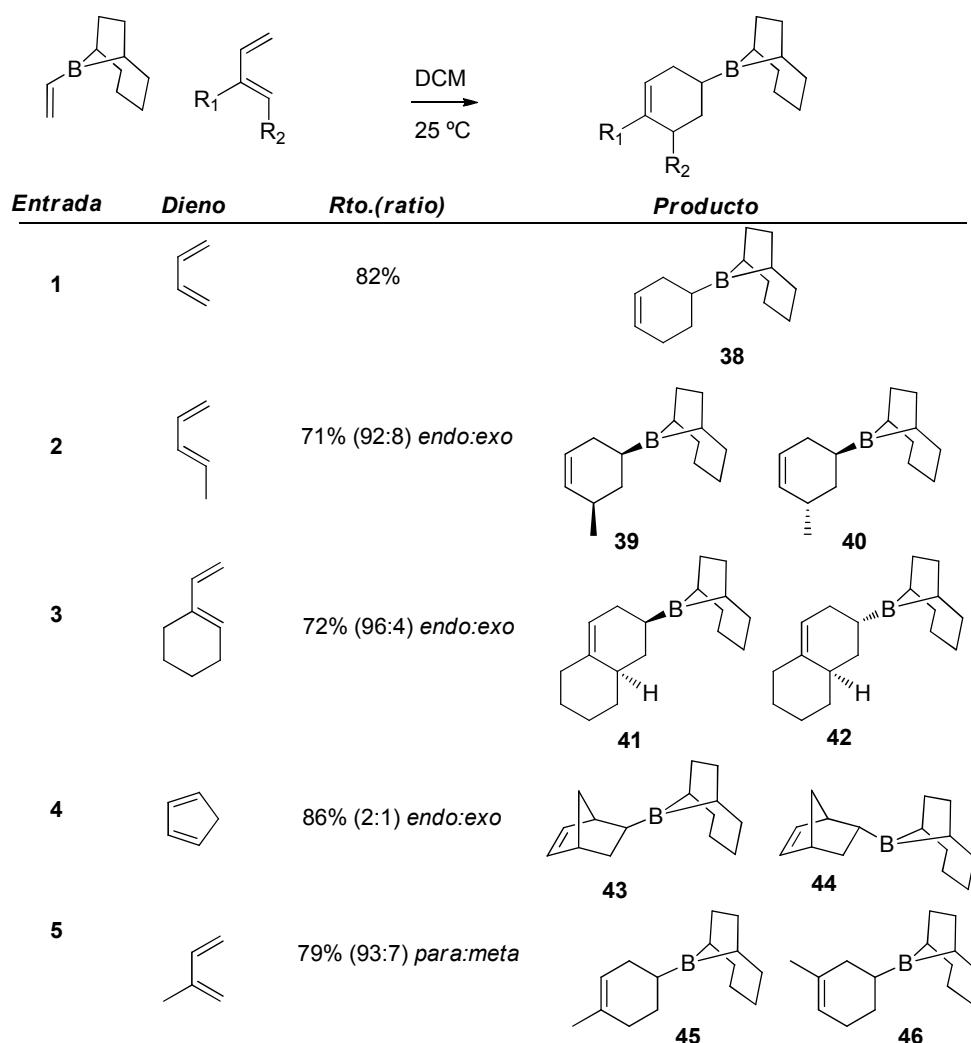
Esquema 2.1.2.4

Los filodienos análogos a **36** reaccionan bajo condiciones suaves de reacción, 25 °C en CH_2Cl_2 , dando lugar a los aductos con rendimientos entre buenos y moderados y *endo* selectividades del orden del 90 % como se indica en la tabla del Esquema 2.1.2.5. Los dienos 1-sustituídos, como el piperileno y el vinil ciclohexeno (Entradas 2 y 3, Esquema 2.1.2.5) dieron lugar de forma mayoritaria a los aductos con regioselectividad *meta*. Para explicar este hecho no esperado, los autores esgrimen que la gran demanda estérica del BBN genera una interacción desfavorable en la aproximación que originaría el aducto *para*. No obstante el ciclopentadieno presentó una selectividad más baja de lo esperado, probablemente también

⁵⁵ D. A. Singleton, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7423.

⁵⁶ D. A. Singleton, J. P. Martinez, G. M. Ndip, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5768.

debido al impedimento estérico del sustituyente voluminoso 9-borilbiciclo[3.3.1]nonano (Entrada 4, Esquema 2.1.2.5). Para el caso de dienos 2-sustituidos como el isopreno, la regioselectividad es *para*, como podría esperarse en base a los coeficientes de los orbitales frontera (Entrada 5, Esquema 2.1.2.5).



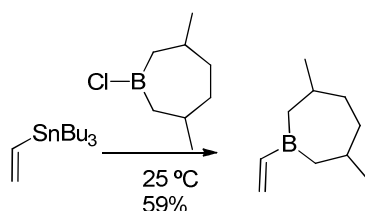
Esquema 2.1.2.5

Estos filodienos se habían considerado hasta este momento como de demanda electrónica normal, considerando al boro como un grupo atractor de electrones debido a la deslocalización del doble enlace sobre el átomo de boro. Aunque estudios teóricos y experimentales sugerían que esta deslocalización existe, las pruebas basadas en espectroscopia RAMAN e IR así como en RMN publicadas indicaban que el carácter de doble enlace del enlace C-B era muy bajo.⁵⁷ En este sentido resultó muy significativo el desplazamiento químico del C_β, ya que en derivados de alquil boranos este desplazamiento es

⁵⁷ a) J. D Odom, T. F. Moore, S. A Johnston, J. R Durig, *J. Mol. Struct.*, **1979**, 54, 49. b) L. W. Hall, J. D. Odom, P. D. Ellis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4527.

menor que el del vinil cloro borano o el de los vinil boronatos, lo cual implicaría la presencia de un sustituyente dador. Con objeto de arrojar luz sobre la inusual reactividad de este tipo de filodienos, Singleton y col. llevaron a cabo varios experimentos que mostraron que estos compuestos reaccionan a velocidades similares con dienos electrónicamente pobres o ricos. Estas observaciones parecían descartar el efecto de deslocalización del doble enlace sobre el átomo de Boro responsable de la activación en este tipo de filodienos, por lo que la incógnita relativa a su reactividad permanecía sin explicación razonable.⁵⁸

Un serio inconveniente de los alqueniil boranos como para su explotación sintética es su baja estabilidad. El grupo de Singleton publicó posteriormente la síntesis de un derivado más estable el 3,6-dimetilborepano de vinilo (Esquema 2.1.2.6). Sin embargo su reactividad y selectividad resultaron más bajas que las del sistema de 9-BBN de alqueniilo.⁵⁹



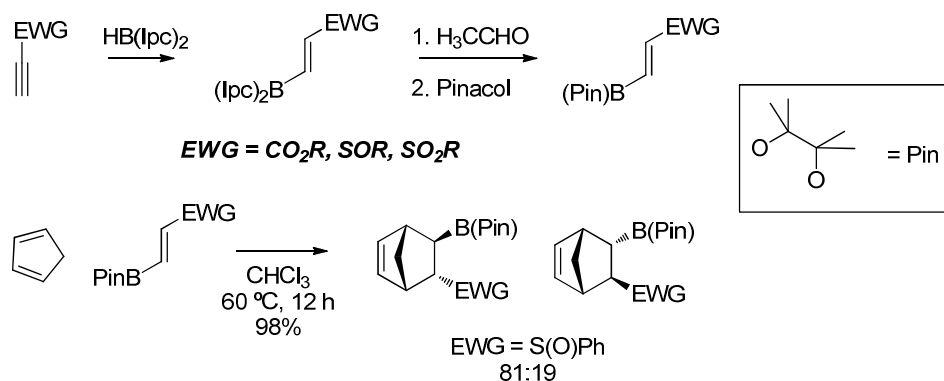
Esquema 2.1.2.6

Los boronatos de alquilo a pesar de su baja reactividad bajo condiciones térmicas han sido más utilizados debido a su mayor estabilidad. Para incrementar su reactividad, el grupo de Vaultier⁶⁰ publicó la síntesis de varios vinil boronatos sustituidos con grupo atractores de electrones en posición β . La síntesis se logró por una secuencia de hidroboreación de alquinos que contenían el sustituyente atractor de electrones, posterior hidrolisis del borano resultante en presencia de acetaldehído y transesterificación a éster de pinacolilo (Esquema 2.1.2.7). El proceso de cicloadición con ciclopentadieno se completó calentando a $60\text{ }^\circ\text{C}$ en CHCl_3 y condujo con un excelente rendimiento dando lugar a una mezcla de isómeros en la cual el grupo atractor de electrones ejerce de grupo *endo* director con buenos resultados.

⁵⁸ D. A. Singleton, J. P. Martinez, J. V. Watson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1017.

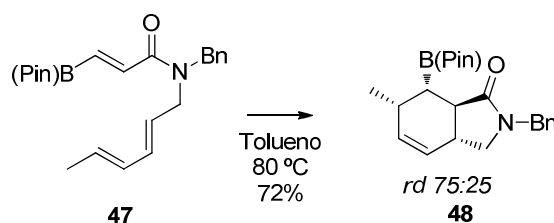
⁵⁹ D. A. Singleton, J. P. Martinez, J. V. Watson, G. M. Ndip, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5831.

⁶⁰ P. Martinez-Fresneda, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2929.



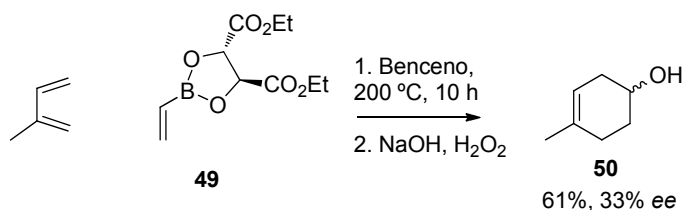
Esquema 2.1.2.7

Posteriormente los grupos de Singleton⁶¹ y Vaultier⁶² publicaron sendas versiones intramoleculares del uso de este tipo de filodienos, mostrando su eficiencia en la síntesis de moléculas de interés biológico (Esquema 2.1.2.8).



Esquema 2.1.2.8

El uso de boronatos también permite introducir en la estructura alcoholes quirales que se podrían comportar como inductores de diastereoselectividad facial. Sin embargo, por el momento, los resultados relativos a la inducción asimétrica han sido infructuosos. Las drásticas condiciones empleadas, 200 °C en un tubo sellado, proporcionaron en el mejor caso el alcohol **50** con un exceso enantiomérico del 33% resultante de la reacción de Diels Alder entre el isopreno y el filodieno quiral **49** y posterior oxidación con peróxido de hidrógeno.⁶³ (Esquema 2.1.2.9)



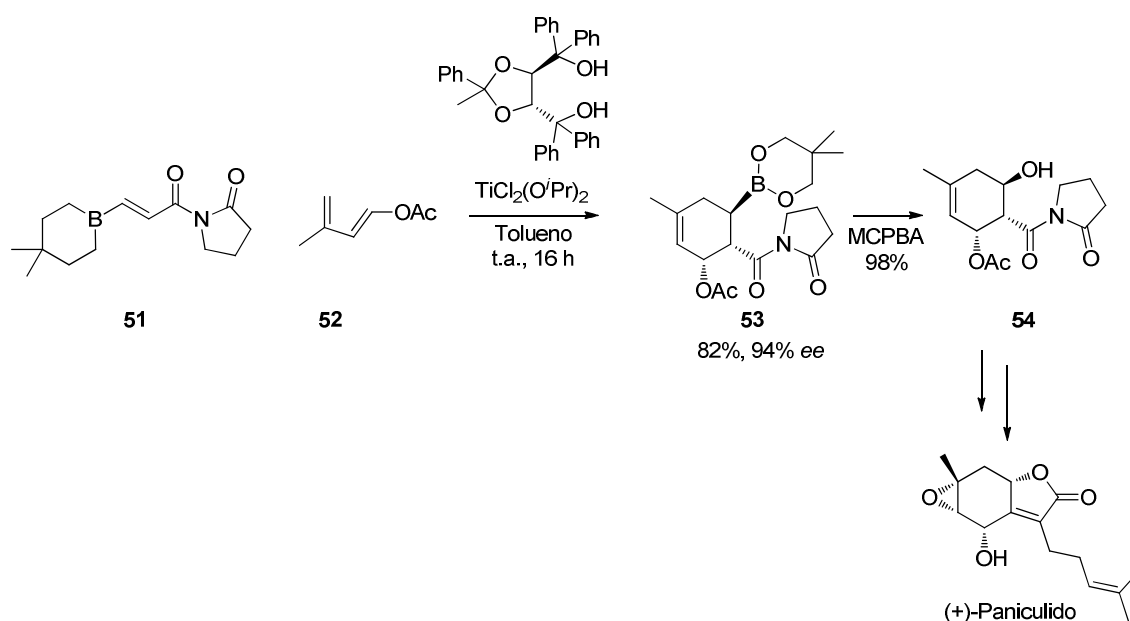
Esquema 2.1.2.9

⁶¹ D. A. Singleton, Y.-K. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3473.

⁶² G. Lorvelec, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5185.

⁶³ J. D. Bonk, M. A. Avery, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1149.

La primera aproximación asimétrica con altos niveles de enantioinducción fue descrita por el grupo de Narasaka.⁶⁴ El uso de vinil oxazolidinonas con un borano en posición β , resultó eficaz en la reacción catalizada indicada en el Esquema 2.1.2.10. La presencia de los dos grupos carbonilo en disposición relativa 1,3 en la oxazolidinona resultó fundamental como punto de anclaje para la utilización de catalizador de Mikami. Así, la reacción entre **51** y **52** condujo al cicloadducto **53** que presenta una alta complejidad estructural, con excelentes rendimiento y diastereoselectividad π facial. El propio grupo de Narasaka empleó esta estrategia en la síntesis asimétrica del (+)-paniculido. En el proceso, la reacción de Diels Alder con catálisis asimétrica permitió acceder al núcleo estructural del producto natural con excelentes rendimiento y enantioselectividad (Esquema 2.1.2.10)

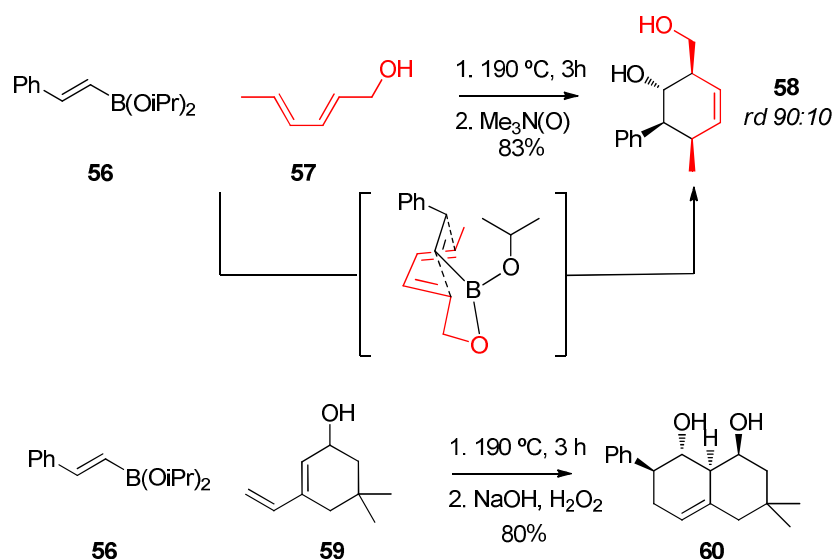


Esquema 2.1.2.10

Una táctica conceptualmente similar fue empleada por Batey en 1999.⁶⁵ En este ejemplo, el uso de un dieno que portaba un grupo OH (**57**) facilitó la asociación con el (fenil)vinil boronato **56** en una reacción *pseudo* intramolecular. Como puede verse en el Esquema 2.1.2.11 la reacción se completó a alta temperatura a través de la transesterificación que condujo al intermedio representado cuya cicloadición condujo al aducto **58** con buen rendimiento y *endo* diastereoselectividad dirigida por el grupo fenilo.

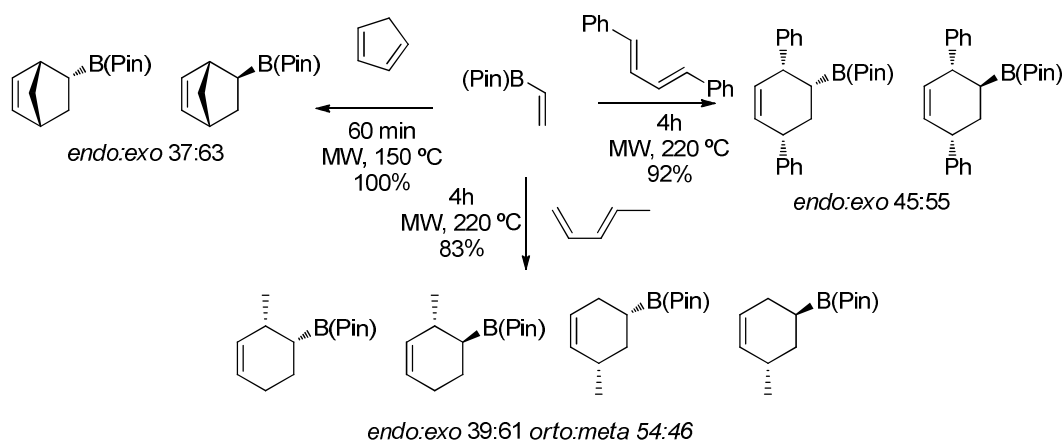
⁶⁴ a) K. Narasaka, I. Yamamoto, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5743. b) I. Yamamoto, K. Narasaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 3327.

⁶⁵ a) R. A. Batey, A. N Thadani, A. J. Lough, *Chem. Comm.* **1999**, 475. b) R. A. Batey, A. N Thadani, A. J. Lough, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 450.



Esquema 2.1.2.11

El uso de microondas⁶⁶ también se ha descrito como medio para acelerar las cicloadiciones con los vinil boronatos. Aunque esta estrategia conduce a los aductos de cicloadición con buenos rendimientos, el proceso transcurre con una selectividad prácticamente nula en términos de regio y diastereoselectividad, como se indica en los ejemplos recogidos en el Esquema 2.1.2.12.



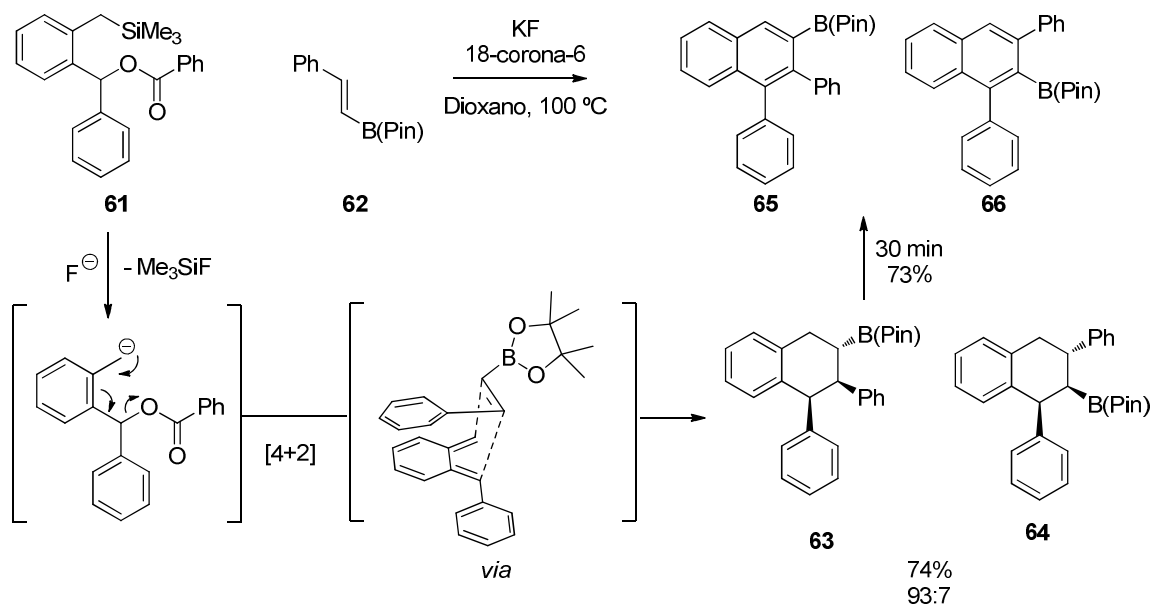
Esquema 2.1.2.12

El grupo de Yoshida⁶⁷ publicó la síntesis de diferentes naftalenos sustituidos con esteres borónicos derivados de pinacol como **65** y **66** en un proceso tándem de Diels-Alder/aromatización que se da cuando el fenil boronato de alqueno **62** y el fenil derivado orto dialquiltrimetilsilil sustituido **60** se calientan en presencia de KF. La fuente de F⁻ produce la

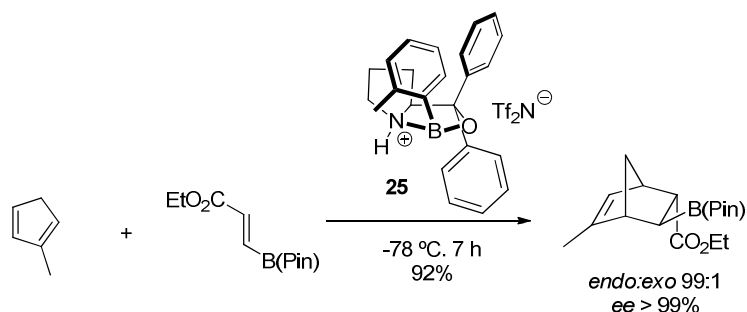
⁶⁶ A. M. Sarotti, P. L. Pisano, S. Pellegrinet, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5069.

⁶⁷ H. Yoshida, M. Mukae, J. Ohshita, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 5253.

ruptura del grupo trimetilsililo y facilita la formación de un ortoquinodimetano intermedio gracias a la expulsión del resto benzoato. El dieno intermedio así generado reacciona con el fenil vinyl boronato **62**, a través de la aproximación *endo* representada para dar lugar al regioisómero **63** mayoritario. El alto regiocontrol de la reacción resultó ser muy dependiente de la estructura del ortoquinodimetano. Los autores propusieron una interacción secundaria con el sustituyente fenilo en la posición indicada que estabilizaría uno de los regioisómeros, para explicar la regioselectividad (Esquema 2.1.2.13).



Muy recientemente, Corey⁶⁸ ha realizado una importante contribución extendiendo el uso de la oxazaborolidina enantiopura **25** como catalizador asimétrico de la reacción de Diels Alder entre el acrilato de etilo sustituido en posición 3-*trans* con un éster borónico y el 2-metil-1,3-ciclopentadieno. Los resultados conseguidos en cuanto a rendimiento, regio y enantioselectividad son excelentes (Esquema 2.1.2.14)



⁶⁸ S. Mukherjee, E. J. Corey, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1024.

2.1.3. *Objetivos.*

Como muestran la mayoría de los ejemplos descritos en la bibliografía, los alquenil y dienil derivados de boro no son filodienos o dienos particularmente ideales en reacciones de Diels – Alder. Sin embargo, el enorme potencial sintético de los cicloaductos generados justifica el esfuerzo científico dirigido hacia el estudio y mejora de las reacciones de cicloadición con este tipo de derivados de boro. En el caso de los esteres alquenil borónicos, su estabilidad en presencia de humedad y aire les hace especialmente útiles, sin embargo la baja *endo*-selectividad y reactividad de sus cicloadiciones [4+2] hace necesaria la presencia de un grupo activante y *endo* director adicional, en el doble enlace filodiénico, para conseguir resultados aceptables. Las nafto y benzoquinonas son considerados unos filodienos clásicos en reacciones de Diels – Alder. En este sentido, resultaba sorprendente que a pesar de la enorme utilidad sintética de los compuestos de boro en química orgánica, así como la de las quinonas como filodienos en la reacción de Diels Alder, no existieran en el momento de iniciar esta tesis doctoral ejemplos descritos en la bibliografía sobre el comportamiento de boro – quinonas en cicloadiciones [4+2]. Hasta el momento de inicio de este trabajo, sólo el grupo de Harrity había publicado la síntesis de naftoquinonas que poseían un éster borónico derivado del pinacol, mediante la reacción de Dötz entre carbenos de Fisher y alquenil pinacolato de boro, y posterior oxidación con CAN del intermedio de benzoanulación. Además, en esta publicación se estudió el comportamiento de estos esteres 2-naftoquinonil borónicos en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki – Miyaura para dar lugar a quinonas aril- o alquenil disustituidas.

De acuerdo con los antecedentes existentes resultaba de enorme interés estudiar el comportamiento de los ácidos 2-quinonil borónicos como filodienos en reacciones de Diels Alder. Así, la primera parte de esta tesis doctoral se ha marcado como objetivo el estudio de estos procesos.

Aunque ya se encontraba descrito el método de síntesis de los esteres borónicos basado en la reacción de Dötz para genera el esqueleto quinónico, nos planteamos una nueva ruta sintética que pudiera dar acceso de forma sencilla a los derivados de boro tanto de nafto como benzoquinonas.

Los objetivos concretos de esta primera parte corresponden a los que se indican a continuación:

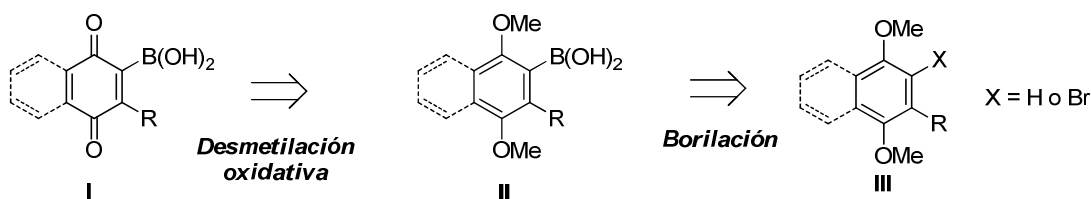
- ***Síntesis de ácidos 2-quinonil borónicos.***

La reacción de benzoanulación descrita por Harrity daba lugar a esqueletos de naftohidroquinona monometiladas que por reacción con CAN generaban los correspondientes esqueletos de naftoquinona, respetando en todos los casos el enlace C-3.

Teniendo esto en cuenta, nos planteamos la síntesis de nafto y benzoquinonas I mediante la reacción de desmetilación oxidativa de los ácidos borónicos 1,4-dimetoxi aril o naftil sustituidos II.

Los ácidos borónicos II podrían obtenerse mediante reacción de borilación del derivado aromático correspondiente, bien mediante reacción de *orto*-litiación directa del derivado aromático 1,4-dimetoxi sustituido y posterior transmetalación con trialquilborato o bien a partir de los derivado halogenados 1,4-dimetoxi aril sustituidos, mediante intercambio metal – halógeno y posterior transmetalación con trialquilboratos.

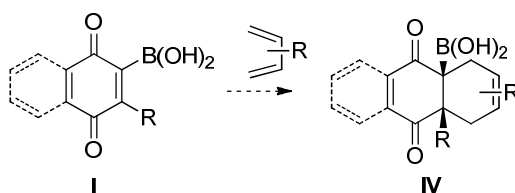
La puesta a punto de este nuevo método se basó en la secuencia de reacciones recogida en el Esquema 2.1.2.15. Así, la síntesis se iniciará a partir de un bromo derivado aromático 1,4-dimetoxi sustituido sobre el que se llevará a cabo la introducción del ácido borónico a través de un intercambio bromo-litio y posterior tratamiento con borato de isopropilo. La posterior desmetilación oxidativa del sistema por tratamiento con $[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6(\text{NH}_4)_2]$ (CAN), permitirá acceder a la quinona III.



Esquema 2.1.2.15

- **Reacciones de Diels Alder con ácidos 2-quinonil borónicos como filodienos.**

Una vez obtenidos los nuevos ácidos 2-quinonil borónicos, se llevará a cabo un estudio para conocer su comportamiento en las reacciones de Diels-Alder con dienos cíclicos y acíclicos, considerando todos los aspectos de regio y estereoselectividad de esta cicloadición (Esquema 2.1.2.16).

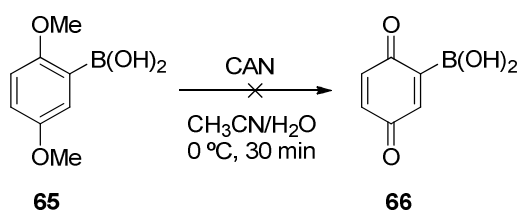


Esquema 2.1.2.16

2.2. Resultados.

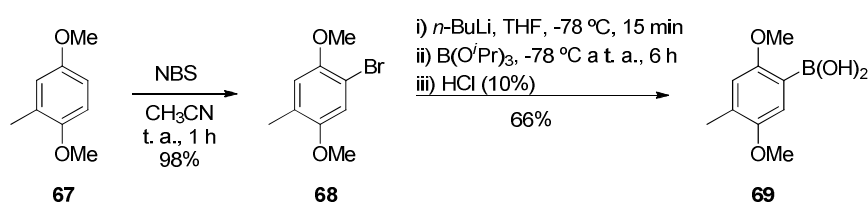
2.2.1. Síntesis de ácidos 2-quinonil borónicos.

La síntesis de la benzoquinona más sencilla, el ácido 2-benzoquinonil borónico **66**, se llevó a cabo por oxidación del ácido (2,5-dimetoxifenil)borónico comercial, con CAN, en CH₃CN a 0 °C en 30 min. Tras un lavado con H₂O y posterior extracción con AcOEt, el ácido 2-benzoquinonil borónico **65** no pudo detectarse en el crudo de reacción (Esquema 2.2.1.1).



Esquema 2.2.1.1

Considerando la influencia de los efectos electrónicos sobre la estabilidad del sistema quinónico, con objeto de aumentar la estabilidad del mismo introduciendo sustituyentes dadores de electrones, se ensayó la síntesis de los ácidos 2-quinonil borónicos metil sustituidos, necesarios para acceder a las correspondientes quinonas metil sustituidas. El ácido (4-metil-2,5-dimetoxifenil)borónico **69** se obtuvo fácilmente a partir del 2,5-dimetoxitolueno **67** en dos etapas: bromación por tratamiento con NBS,⁶⁹ en CH₃CN a 25 °C, que originó exclusivamente el derivado bromado **68** con un 98% de rendimiento y reacción de borilación mediante el intercambio bromo-litio (*n*-BuLi, THF) y posterior reacción con borato de isopropilo. El éster borónico intermedio se hidrolizó por tratamiento en medio ácido (HCl 10%) para acceder al ácido aril borónico **69** con un 66% de rendimiento aislado (Esquema 2.2.1.2).



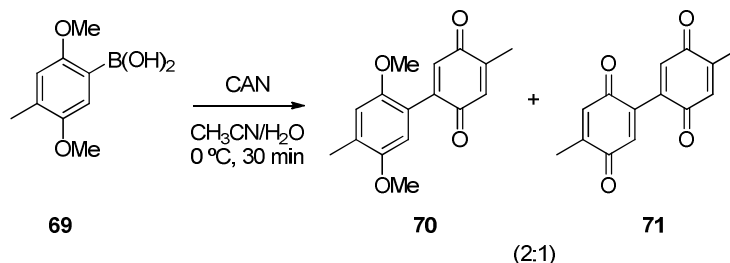
Esquema 2.2.1.2

La reacción de desmetilación oxidativa con CAN del compuesto **69** condujo al ácido 5-metil-2-quinonilborónico objetivo sino a una mezcla de dos quinonas: la 2-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-5-metilciclohexa-2,5-dien-1,4-diona **70** y 4,4'-dimetil-1,1'-bis(ciclohexa-3,6-dien)-2,2',5,5'-tetraona⁷⁰ **71**, en una proporción 2:1 respectivamente (Esquema 2.2.1.3). Ambas quinonas se pudieron separar por cromatografía en columna y caracterizarse de forma

⁶⁹ M. C. Carreño, J. L. García Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5328.

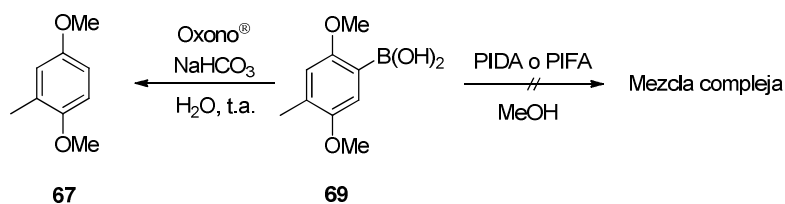
⁷⁰ M. H. Ali, M. Niedbalski, G. Bohnert, D. Bryant, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1751.

inequívoca. Ensayos de oxidación variando la dilución, la temperatura (-20 °C o -40 °C) o la cantidad de agente oxidante no condujeron en ningún caso al ácido quinonil borónico. Todos los resultados fueron referibles a los anteriores formándose siempre una mezcla de los productos **70** y **71**.



Esquema 2.2.1.3

La formación de estas quinonas **70** y **71**, ya se encontraba descrita en la bibliografía a partir del 2,5-dimetoxitolueno por tratamiento con CAN.⁷¹ En nuestro caso, la obtención de estos compuestos parecía indicar que en el medio de reacción se producía la ruptura inicial del enlace C-B y la posterior dimerización dando lugar a la mezcla de benzoquinona **70** y la bisquinona **71** a partir de un intermedio tipo radicalico. Puesto que el CAN era capaz de producir este tipo de acoplamiento, se decidió intentar la síntesis del ácido 2-benzoquinonil borónico utilizando otros reactivos oxidantes. Desafortunadamente todos los reactivos ensayados condujeron a similares resultados. En el caso del uso de reactivos basados en yodo hipervalente, como ((diacetoxi)iodo)benceno (PIDA) o (bis(trifluoroacetoxi)iodo)benceno (PIFA), la reacción dio lugar a una mezcla compleja en la cual no pudo identificarse ningún producto mayoritario. Otro reactivo oxidante usado, el Oxono[®], produjo la desboronación casi total del precursor (Esquema 2.2.1.4), sin alterar el estado de oxidación del anillo dimetoxisustituido.



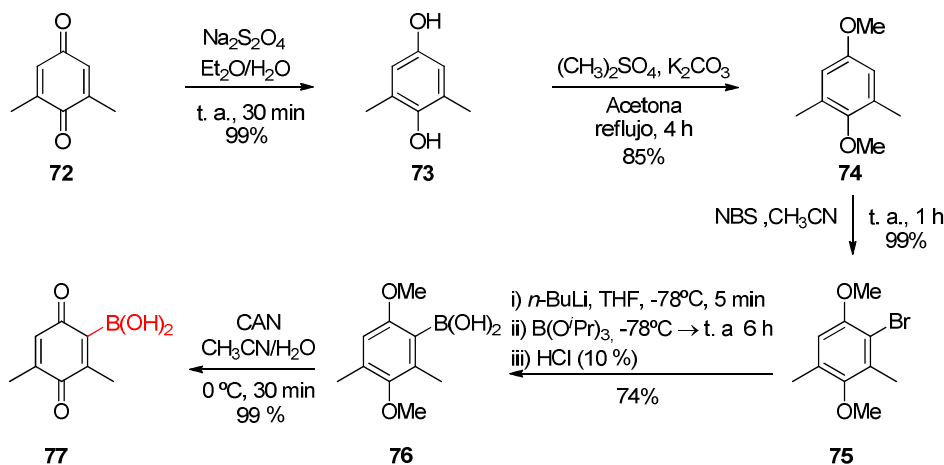
Esquema 2.2.1.4

A continuación se decidió sintetizar los precursores de los ácidos borónicos con dos sustituyentes metilo en su esqueleto. Por un lado estos sustituyentes dadores de electrones debían favorecer la estabilidad del sistema quinonil borónico una vez formado frente a la reducción y además, podrían dificultar el proceso de dimerización promovido por el CAN, debido al aumento del impedimento estérico. Por otra parte, la síntesis de los ácidos borónicos

⁷¹ P. Jacob III, P. S. Callery, A. T. Shulgin, N. Castagnoli Jr., *J. Org. Chem.* **1976**, *22*, 3627.

derivados de quinonas que poseen un sustituyente metilo en C-3 resultaba muy interesante para el estudio posterior en reacciones de cicloadición, ya que las quinonas análogas metil sustituidas, que no presentan el ácido borónico, por lo general son muy poco reactivas como filodienos en reacciones de cicloadición [4+2].^{72,73,74}

En primer lugar, se preparó el ácido (2,4-dimetil-3,5-dimetoxifenil)borónico **77**. Los precursores necesarios para acceder a **77** no eran comerciales y hubieron de ser sintetizados a partir de la 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona **72**. Así, la reducción de **72** con ditionito sódico, seguido de la metilación de los grupos hidroxilo, permitió obtener el 2,6-dimetil-1,4-dimetoxibenceno **74**. La bromación de **74** con NBS y posterior tratamiento secuencial con *n*-BuLi y B(OⁱPr)₃ condujo, tras la hidrólisis ácida, al ácido borónico **76** con buen rendimiento. Finalmente la reacción de **76** con CAN, en CH₃CN a 0 °C, proporcionó el ácido benzoquinonilborónico 3,5-dimetil sustituido **77** con un 99% de rendimiento aislado, como un sólido amarillo estable (Esquema 2.2.1.5).



Esquema 2.2.1.5

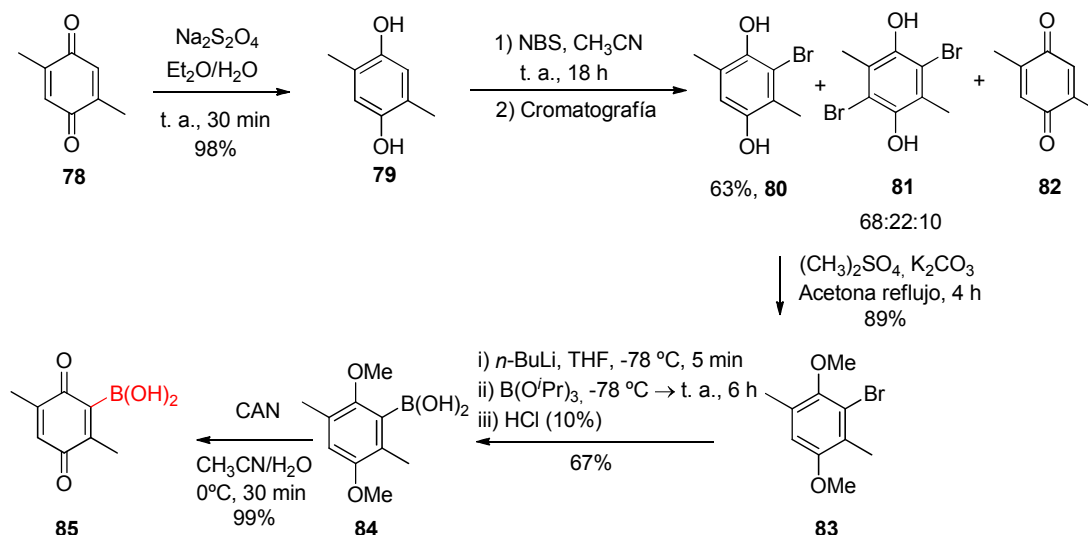
La síntesis del ácido 2-benzoquinonil borónico 3,6-dimetil sustituido **85** se llevó a cabo siguiendo una secuencia sintética similar, a partir de la hidroquinona **79**, que se obtuvo cuantitativamente por tratamiento de la benzoquinona **78** con ditionito sódico. En este caso se lograron los mejores resultados introduciendo el bromo sobre la hidroquinona **79** cuyo tratamiento con NBS (CH₃CN, t. a.) condujo a una mezcla del compuesto monobromado **80**, el 1,4-dibromo-2,5-dihidroxi-3,6-dimetilbenceno **81** y la 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona **78** en proporción 68:22:10, determinada por ¹H-RMN. Tras purificación cromatográfica, se pudo aislar el compuesto **80** puro con un 63% de rendimiento. El posterior tratamiento de **80** con sulfato de dimetilo y carbonato potásico dio lugar al 1,4-dimetoxi derivado **83**. El ácido

⁷² A. G. Mehta, N. Murthy, D. S. Reddy, A. V. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3443.

⁷³ D. Liu, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498.

⁷⁴ A. K. Bhattacharya, B. Miller, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3139.

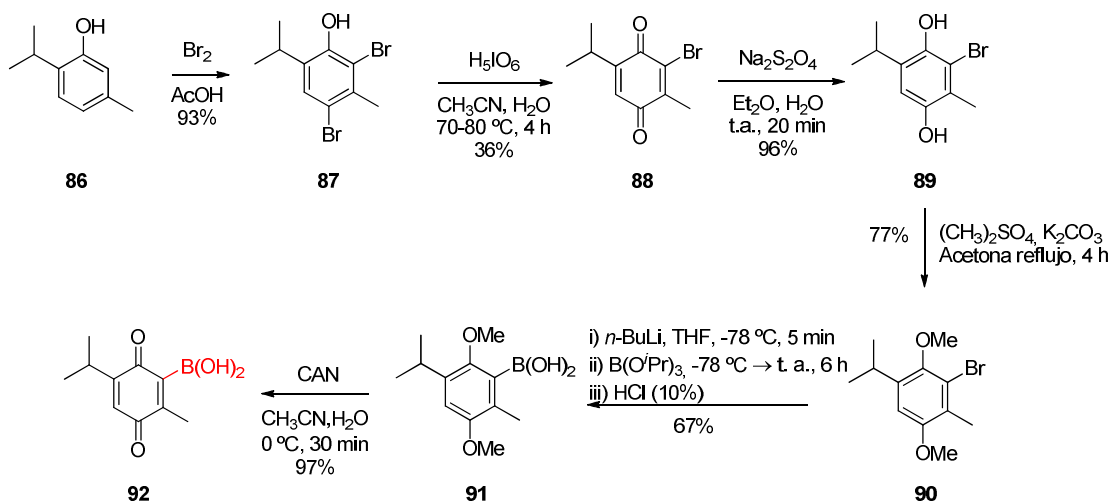
fenilborónico **84** se obtuvo a partir de **83**, tras intercambio bromo-litio, adición de borato de isopropilo y tratamiento ácido, con un 67% de rendimiento tras cromatografía en columna. Por último, la reacción de **84** con CAN en CH₃CN a 0 °C proporcionó el ácido 2-benzoquinonil borónico 2,5-dimetil sustituido **85** con excelente rendimiento, como un sólido amarillo estable (Esquema 2.2.1.6).



Esquema 2.2.1.6

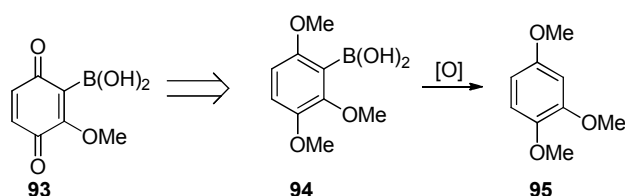
En este punto, se decidió acceder a un esqueleto de benzoquinona que tuviese un modelo de sustitución asimétrico, manteniendo el grupo metilo que evitaba el acoplamiento promovido por CAN. Así, se sintetizó el ácido 2-benzoquinonil borónico 3-metil-6-isopropil sustituido **92** (Esquema 2.2.1.7). El bromo derivado precursor **90** hubo de obtenerse a través de la secuencia indicada en el Esquema 2.2.1.7 a partir del 2-isopropil-5-metilfenol **86**. Así el tratamiento de **86** con Br₂ en ácido acético condujo al dibromoderivado **87** con un 93% de rendimiento aislado. La oxidación de **87** proporcionó únicamente un 36% de la quinona **88**, debido en gran medida a las proporciones variables de *o*-quinona presentes en la mezcla de reacción y su difícil separación mediante procedimientos cromatográficos como se encontraba descrito en la bibliografía.⁷⁵ La reducción de **88** a hidroquinona y posterior metilación se efectuó mediante el procedimiento habitual de tratamiento secuencial con ditionito sódico y sulfato de dimetilo en medio básico. La reacción de borilación se realizó sobre **90** por intercambio bromo – litio y posterior adición del B(O^{*i*}Pr)₃ que, tras la hidrólisis ácida condujo al ácido aril borónico **91** con un 67% de rendimiento. Finalmente la oxidación con CAN permitió obtener el ácido 2-benzoquinonil borónico **92** como un sólido anaranjado estable con un 97% de rendimiento aislado.

⁷⁵ P. T. Perumal, M. V. Bhatt, *Synthesis*, **1979**, 205.



Esquema 2.2.1.7

Por último, resultaba muy interesante introducir un grupo metoxilo sobre el doble que soporta el ácido borónico en la quinona, para su posterior utilización como filodieno. Desafortunadamente el acceso a la quinona **93** no fue posible a partir del ácido borónico comercial **94** utilizando el método habitual que supone su oxidación con CAN . El tratamiento de **94** con CAN en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ a 0 °C condujo a una mezcla compleja de reacción (Ver Tabla del Esquema 2.2.1.8). La oxidación de **94** con Oxono® o por electrolisis en MeOH utilizando KOH como electrolito, produjeron la ruptura del enlace C-B de forma mayoritaria. El reactivo de yodo hipervalente PIDA dio lugar a una mezcla compleja de reacción sin que se pudiera observar en el crudo de reacción ni siquiera trazas de la quinona.

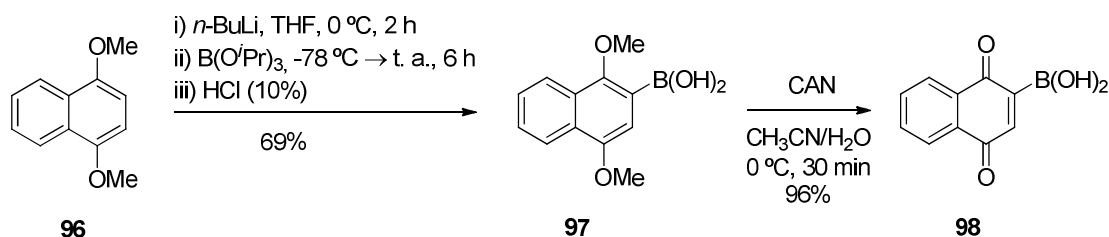


Entrada	[O]	Condiciones	Resultado
1	CAN	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 0 °C	Mezcla compleja
2	PIDA	$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, 25 °C	Mezcla compleja
3	Oxono	$\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$, 25 °C	91
4	Electrolisis	MeOH/KOH , 25 °C	91

Esquema 2.2.1.8

En el caso de los ácidos 2-naftoquinonil borónicos si fue posible el aislamiento del derivado quinónico más sencillo **98** en dos etapas sintéticas (Esquema 2.2.1.9), a partir del compuesto comercial 1,4-dimetoxinaftaleno **96**. En este caso el proceso de *orto*-metalación

con *n*-BuLi a 0 °C, seguido de tratamiento con B(OⁱPr)₃ a -78 °C y posterior hidrólisis ácida del éster borónico, condujo al ácido borónico dimetoxi sustituido **97** con un 69% de rendimiento. Finalmente, la reacción de desmetilación oxidativa por tratamiento con CAN permitió acceder al ácido 2-naftoquinonil borónico **98**, con un 96% de rendimiento.

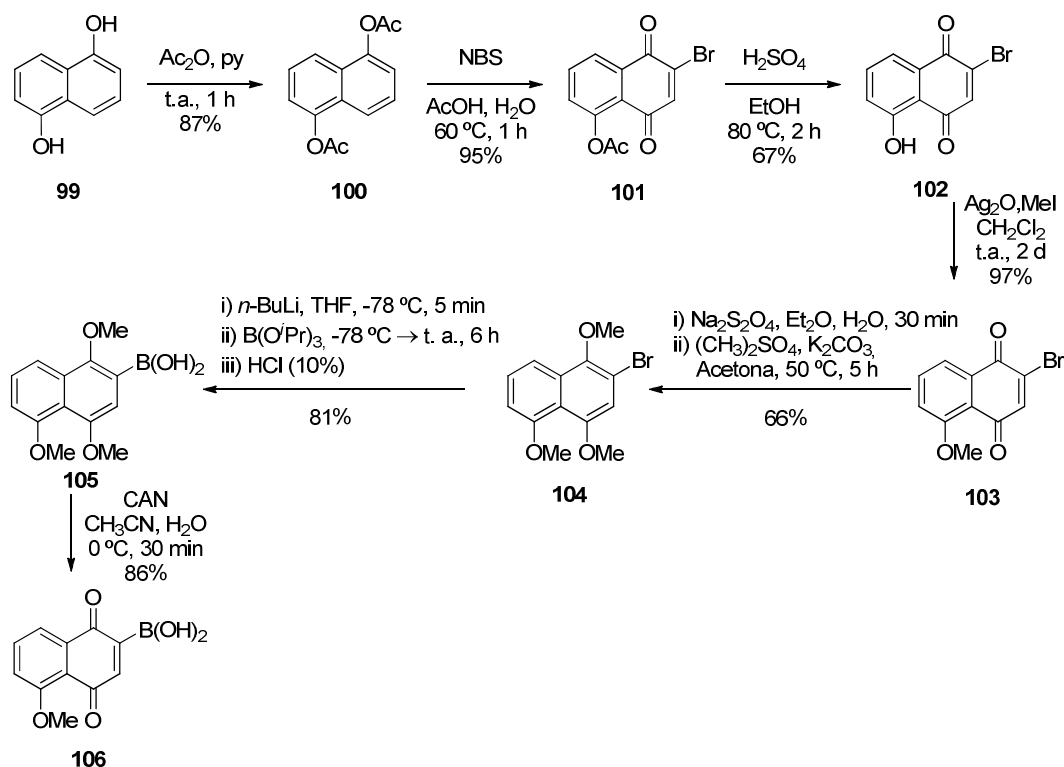


Esquema 2.2.1.9

Es importante señalar que esta quinona presenta una menor estabilidad en comparación con los ácidos 2-benzoquinonil borónicos las alquil sustituidos anteriormente sintetizados. Aunque el compuesto **98** se pudo aislar, se descompone rápidamente y es conveniente utilizarlo inmediatamente después de su obtención: los cristales, inicialmente de color naranja, se oscurecían con el tiempo al aire o por exposición a la luz. A continuación se sintetizaron varios ácidos 2-naftoquinonil borónicos con diferentes propiedades electrónicas.

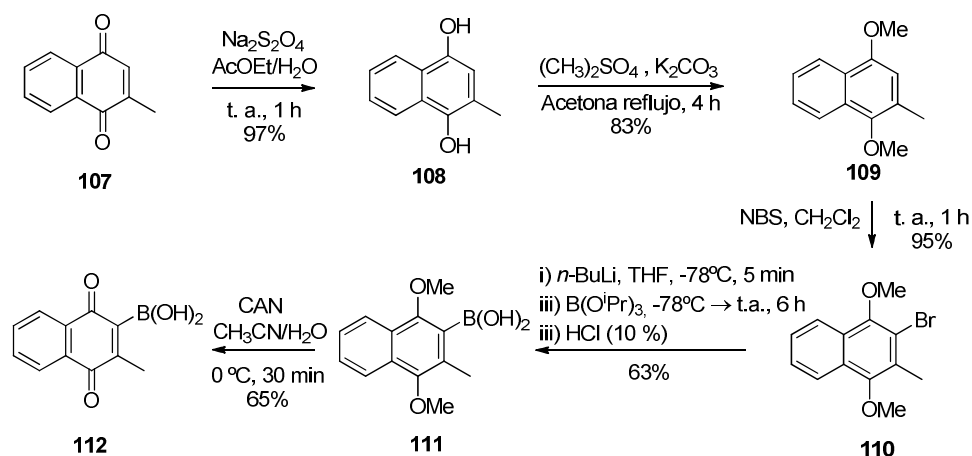
La síntesis del ácido borónico derivado de metil juglona **106** se llevó a cabo a partir de la bromo metil juglona **103**, que ya se encontraba descrita en la bibliografía. Así, siguiendo el método descrito por Ishikawa⁷⁶ (Esquema 2.2.1.10) la síntesis comenzó a partir del 1,5-hidroxinaftaleno **99** con los grupos fenólicos protegidos como acetilos. El tratamiento de **100** con NBS condujo a la obtención del sistema quinónico **101** con el bromo en la posición C-2. La hidrólisis del acetato del compuesto **101** con H₂SO₄ produjo la desprotección del fenol que se transformó en la etapa posterior en el metil éter por tratamiento con Ag₂O y MeI. La reducción del sistema quinónico y su transformación en el metil éter se efectuó de forma secuencial con ditionito sódico seguido de la adición sulfato de dimetilo y carbonato de potasio para dar el 2-bromo-1,3,5-trimetoxinaftaleno **104** en un 66% de rendimiento. Una vez obtenido este intermedio, la introducción del ácido borónico se realizó por metalación con *n*-BuLi, captura del anión con borato de isopropilo y posterior hidrólisis ácida. Este procedimiento proporcionó el ácido borónico aromático trimetoxi sustituido **105** con un 81% de rendimiento aislado. Finalmente el ácido 2-naftoquinonil borónico **106** pudo ser aislado con un rendimiento excelente como un sólido anaranjado tras tratamiento de **105** con CAN a 0 °C.

⁷⁶ Y. Kitani, A. Morita, T. Kumamoto, T. Ishikawa, *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 1186.



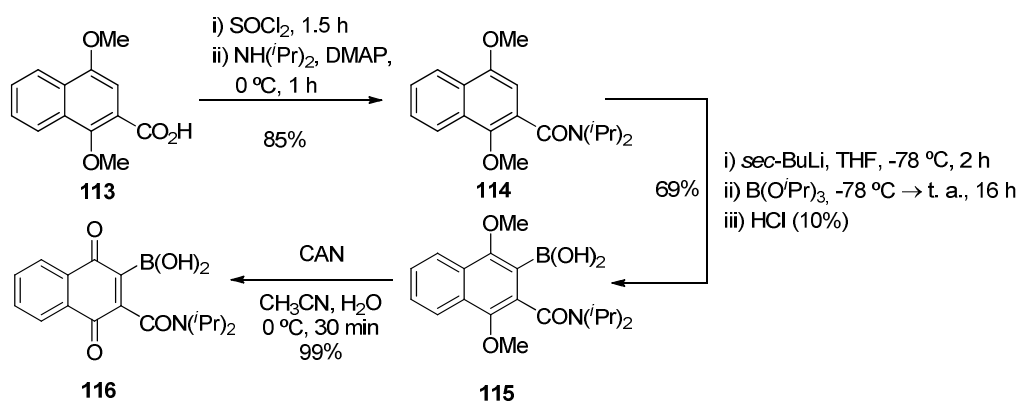
Esquema 2.2.1.10

La síntesis del ácido 3-metil-2-naftoquinonil borónico **112** se llevó a cabo a partir de la 2-metilnaftoquinona **107** en cinco etapas de reacción: reducción con ditionito sódico, metilación de los grupos hidroxilo de la naftohidroquinona **108**, bromación con NBS, reacción de metalación y adición de $\text{B(O}^i\text{Pr)}_3$ e hidrólisis y desmetilación oxidativa con CAN. El ácido 2-naftoquinonil borónico 3-metil sustituido **112** se aisló como un sólido estable (Esquema 2.2.1.11). Cabe destacar que en este caso la etapa de bromación del sistema aromático dimetoxi sustituido de **109** se ha de hacer en diclorometano ya que el disolvente habitual CH_3CN dio lugar una mezcla compleja de productos de bromación.



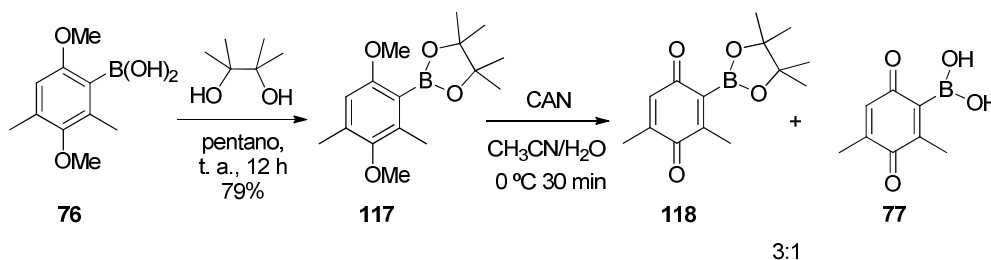
Esquema 2.2.1.11

Por último, se sintetizó la quinona **116**, portadora de un grupo atractor de electrones sobre el mismo doble enlace que soporta el ácido borónico en el sistema quinónico. Para ello se abordó la síntesis de la amida **114** (Esquema 2.2.1.12), a partir del ácido naftóico dimetoxi sustituido **113**. El tratamiento de **113** con cloruro de tionilo y posterior adición de diisopropil amina, condujo a la amida **114** con un 85% de rendimiento. La *ortho*-metalación dirigida de este compuesto mediante el uso de *sec*-BuLi, seguida de adición de $B(O^iPr)_3$ y posterior acidificación de la mezcla con HCl, dio lugar al ácido borónico **115** que fue sometido al tratamiento habitual con CAN para generar el ácido 2-quinonil borónico **116** con un rendimiento global del 58% desde el compuesto comercial **113**.



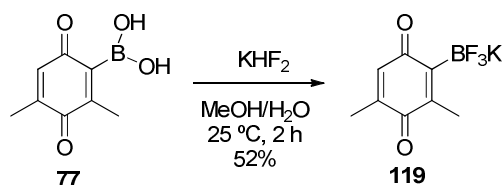
Esquema 2.2.1.12

Se decidió sintetizar además diferentes derivados de boro del ácido 2-quinonil borónico **77**. Así el tratamiento de **76** con pinacol en pentano durante 12 h originó el boronato **117** (79 %). cuya oxidación con CAN (CH_3CN , 0 °C) dio lugar al pinacolato quinónico **118** impurificado con un 25% de ácido 2-quinonil borónico **77** (Esquema 2.2.1.13).



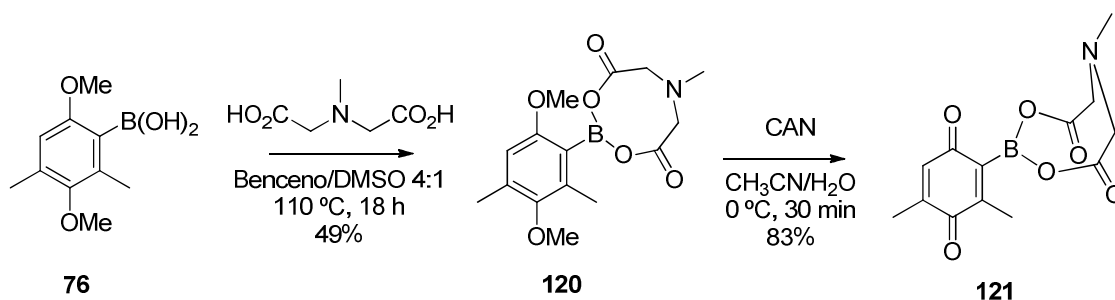
Esquema 2.2.1.13

El trifluoroborato de potasio derivado pudo ser sintetizado por tratamiento del ácido 2-quinonil borónico **77** con KH_2F . Sin embargo el producto resultó ser altamente insoluble y su aislamiento resultó en un bajo rendimiento (Esquema 2.2.1.14).



Esquema 2.2.1.14

Los esteres derivados del ácido *N*-metil iminodiacético han sido utilizados como precursores de los ácidos borónicos correspondientes, cuando estos han resultado inestables. El éster MIDA (*N*-metiliminodiacetato) derivado del ácido 2-quinonil borónico **77** no pudo ser sintetizado de forma directa por el tratamiento con el ácido *N*-metiliminodiacético. Se logró la síntesis mediante la formación del éster MIDA aromático 1,4-dimetoxi sustituido **120** a través del tratamiento del ácido borónico **76** con el ácido *N*-metiliminodiacético a reflujo de Benceno/DMSO durante 18 h. La posterior oxidación de **120** con CAN proporcionó el MIDA derivado quinónico **121** (Esquema 2.2.1.15).



Esquema 2.2.1.15

La estructura del ácido 2-quinonil borónico **77** fue confirmada inequívocamente mediante cristalografía de rayos X. En su estructura se puede observar que existe una cierta desviación de la coplanaridad en el sistema quinónico con el ácido borónico. Además se puede observar la formación de un enlace de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo en C-1 y el hidrógeno de uno de los grupos -OH del ácido borónico (Figura 2.2.1.1).

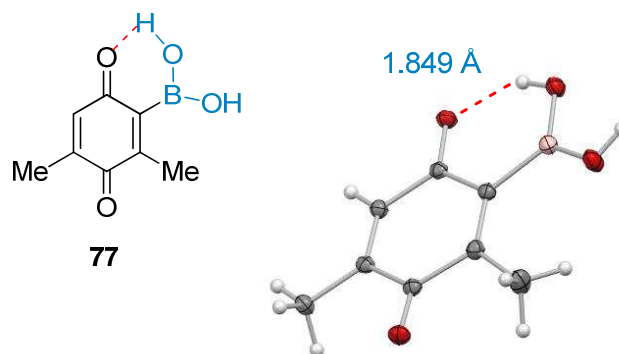


Figura 2.2.1.1

Derivados de ácidos 2-quinonil borónicos sintetizados:

Como resumen de esta parte del trabajo, en la Figura 2.2.1.2 se encuentran recogidos todos los ácidos 2-nafto y 2-benzoquinonil borónicos sintetizados así como el éster de pinacol, el trifluoroborato de potasio y el ester MIDA derivados **118**, **119** y **121**.

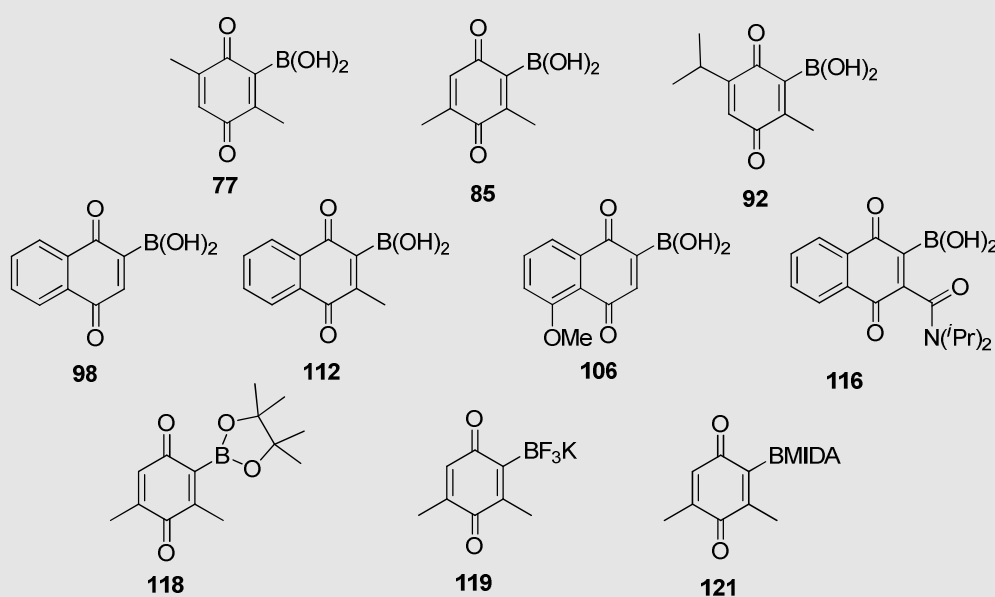
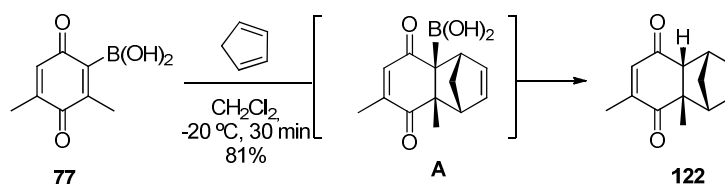


Figura 2.2.1.2

2.2.2. Reacciones de Diels – Alder de los ácidos 2-quinonil borónicos.**2.2.2.1. Reacciones con dienos cíclicos.**

Una vez sintetizados los ácidos 2-quinonil borónicos se inició el estudio de su reactividad en reacciones de Diels – Alder. El primer dieno ensayado fue el ciclopentadieno que posee una reactividad alta debido a su conformación fija *s-cis* y es el dieno modelo normalmente utilizado para evaluar la reactividad de un nuevo filodieno. En esta reacción se empleó CH₂Cl₂ como disolvente y 4 equiv del dieno recién destilado, para provocar la reacción de retro Diels Alder de su dímero. Así, la reacción entre el ácido 3,5-dimetil-2-benzoquinonil borónico **77** y el ciclopentadieno, se completó en tan sólo 30 min a -20 °C, obteniéndose el compuesto **122** que se pudo aislar puro con un 81% de rendimiento. Sorprendentemente, el compuesto obtenido **122** no presentaba el ácido borónico del filodieno inicial en su estructura, encontrándose en su lugar un átomo de hidrógeno. Este resultado indicaba que tras el proceso

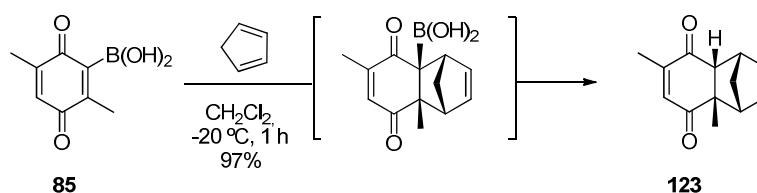
de cicloadición [4+2], que previsiblemente originaría el aducto **A**, debía tener lugar una protodesboronación espontánea (Esquema 2.2.2.1.1).



Esquema 2.2.2.1.1

La estructura de este compuesto **122** se asignó sobre la base de sus datos espectroscópicos, fundamentalmente de ^1H y ^{13}C RMN; que resultaron ser idénticos a los descritos en la bibliografía para el aducto resultante de la cicloadición entre la 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona y el ciclopentadieno. La estereoquímica del producto resultante corresponde a una aproximación *endo* entre los reactivos. De acuerdo con la estereoquímica *endo* del producto **122** obtenido, se puede suponer que la reacción entre la quinona **77** y el ciclopentadieno ha tenido lugar a través de una aproximación *endo* para generar el aducto intermedio **A**. Este producto no se aísla y evoluciona en las condiciones de reacción hasta el producto final **122** resultante de la protodesboronación.

De la misma forma, la reacción entre el ácido 2-benzoquinonil borónico 3,6-dimetilsustituido **85** y el ciclopentadieno dio lugar al aducto protodesboronado **123** con configuración *endo*, con un 97% de rendimiento, en sólo 1 h (Esquema 2.2.2.1.5). Cabe destacar que en ambos casos el proceso de protodesboronación se produce con retención de la configuración de ese centro, con una diastereoselectividad completa.



Esquema 2.2.2.1.2

La estructura del aducto **123** se asignó en base a la comparación de sus datos espectroscópicos con los datos descritos en la bibliografía que resultaron idénticos. De esta forma quedó determinada su estereoquímica que se confirmó de forma inequívoca por el análisis de un monocristal por difracción de Rayos X obtenido por una recristalización en una mezcla de hexano y AcOEt (Figura 2.2.2.1.1).

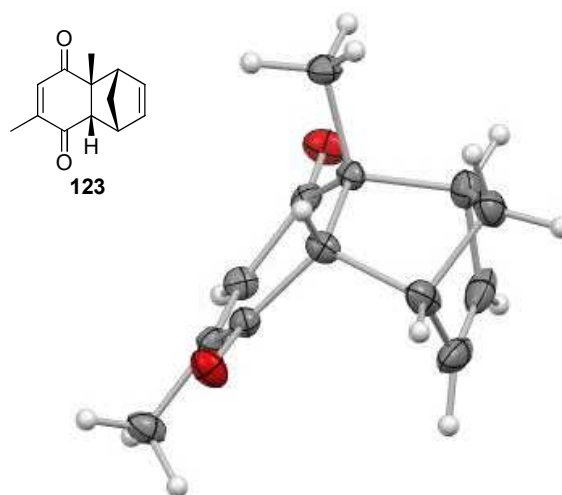
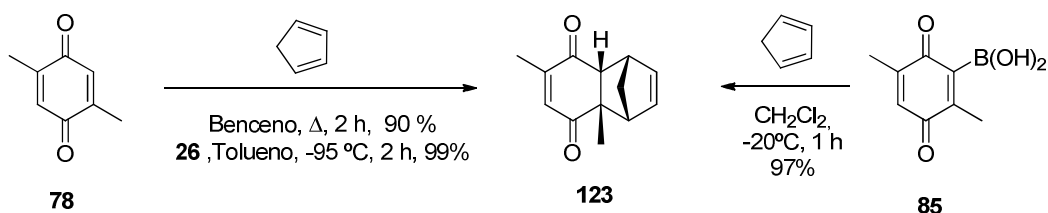


Figura 2.2.2.1.1

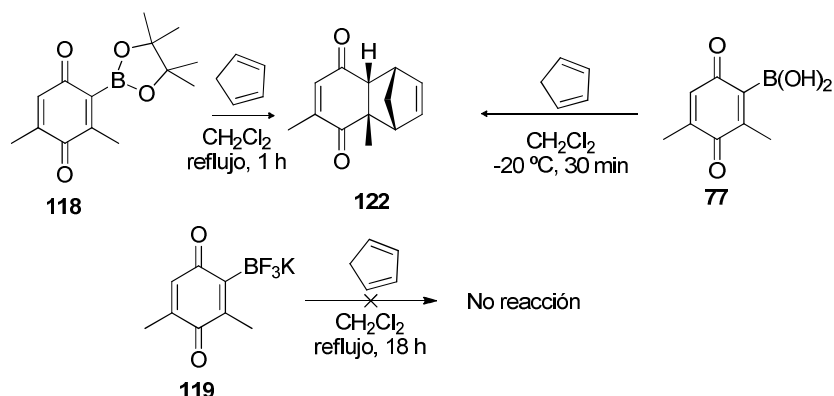
El aducto inicial que se debe generar con el ácido borónico en su estructura no pudo ser aislado en ningún caso. Para intentar arrojar luz sobre el mecanismo de la reacción se intentó detectar dicho intermedio **A** realizándose un seguimiento de la reacción entre el ácido 3,5-dimetil quinonil borónico **77** y el ciclopentadieno en un tubo de resonancia utilizando CD_2Cl_2 como disolvente por ^1H -RMN. Desafortunadamente, únicamente se pudo detectar en los espectros, la formación del producto final **122**. Este resultado sugería que el ácido borónico situado sobre el doble enlace quinónico dispara un proceso dominado en el cual la cicloadición de Diels Alder es seguida por un rápido proceso de protodesboronación, probablemente favorecido por el carácter de ácido de Lewis del átomo de boro contiguo a uno de los grupo carbonilo.

Las suaves condiciones de reacción empleadas, 25 °C en disolución de diclorometano, junto a los excelentes rendimientos obtenidos, y sobre todo, los cortos tiempos de reacción evidencian un notable incremento en la reactividad de estos filodienos con respecto a las quinonas análogas que no poseen el sustituyente ácido borónico en su estructura. Así por ejemplo, bajo condiciones térmicas⁷² la 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona **78** únicamente reacciona con el ciclopentadieno tras 2 h a reflujo de benceno (Esquema 2.2.2.1.3). Las condiciones de alta temperatura necesarias para lograr la cicloadición con la quinona **78** pueden evitarse en presencia de catalizadores ácidos de Lewis como las oxazaborolidinas descritas por Corey,⁷³ capaces de formar el aducto *endo* con un rendimiento excelente además de la alta enantioselectividad. En el caso de la reacción del boro derivado análogo **85**, la cicloadición se completa en 60 min a -20 °C, con similar rendimiento del aducto *endo* **123**.



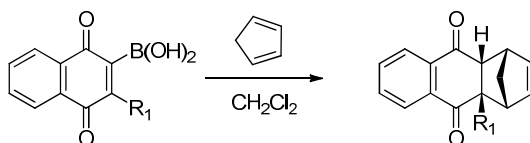
Esquema 2.2.2.1.3

Para evaluar la influencia de distintas especies de boro en la reactividad de la quinona se llevó a cabo la reacción entre el piperileno y el éster **118** y el trifluorborato de potasio **119**. Así, bajo las condiciones en que el ácido borónico **77** había completado la reacción con ciclopentadieno en 30 min ($-20\text{ }^\circ\text{C}$, CH_2Cl_2), el boronato **118** no mostró evolución alguna durante 12 h, dándose únicamente la reacción después de calentar la mezcla una hora a reflujo de CH_2Cl_2 . Este resultado es consistente con los resultados descritos en la bibliografía para el comportamiento de los vinil boronatos^{52,53,54} (Esquema 2.2.2.1.4). En el caso del trifluorborato de potasio derivado del ácido 2-quinonil borónico **77** la reacción no tuvo lugar bajo prolongados tiempos de reacción a reflujo de CH_2Cl_2 .



Esquema 2.2.2.1.4

Las naftoquinonas con el grupo ácido borónico **98**, **112** y **116** mostraron un comportamiento similar a las benzoquinonas análogas. En todos los casos, en las reacciones con ciclopentadieno se obtuvieron los aductos sin el grupo ácido borónico resultantes de una cicloadición *endo*-selectiva seguida de la protodesboronación con estereoquímica *cis* (Esquema 2.2.2.1.5). Así, el ácido 2-naftoquinonil borónico **98** reaccionó con ciclopentadieno a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ para dar lugar al aducto **124** con un rendimiento cuantitativo en solo 20 min.



Filidieno

Condiciones

Rdto.

Producto



Esquema 2.2.2.1.5

Como ya se ha comentado, de forma general, las quinonas metil sustituidas en el doble enlace filodiénico son muy poco reactivas en las reacciones de Diels-Alder. De hecho la 2-metilnaftoquinona no es capaz de reaccionar con ciclopentadieno bajo condiciones térmicas siendo necesario el uso de ácidos de Lewis.⁷⁷ Sin embargo, la introducción del ácido borónico en su estructura incrementa de tal forma la reactividad del ácido 3-metil-2-quinonil borónico **112** que su reacción con ciclopentadieno condujo al derivado **125** en sólo 10 min con un 90% de rendimiento y a temperatura ambiente. Por último la introducción de un grupo atractor de electrones como la amida **116** sobre el enlace de la quinona no tuvo una influencia significativa sobre la reactividad del sistema como filodieno. Así, la reacción entre la amida **116** y el ciclopentadieno -20 °C generó en 15 min el aducto protodesboronado **126** con un 82% de rendimiento aislado.

La estructura de los compuestos **124-126** se determinó a partir de sus espectros de resonancia magnética de ¹H y ¹³C, comparando los datos con los aductos descritos. Además, la difracción de Rayos X de **123** y **126** (Figura 2.2.2.1.2) permitió establecer de forma inequívoca su estructura, que se debe originar como consecuencia de una reacción de cicloadición [4+2], a través de una aproximación *endo* selectiva, seguida de una protodesboronación que genera el aducto con una fusión *cis*.

⁷⁷ a) J. A. Valderrama, O. Espinoza, M. F. Gonzalez, R. A. Tapia, J. A. Rodriguez, C. Theodulobz, G. Schmeda – Hirschmann, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2631. b) T. Ooi, A. Saito, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39,3745.

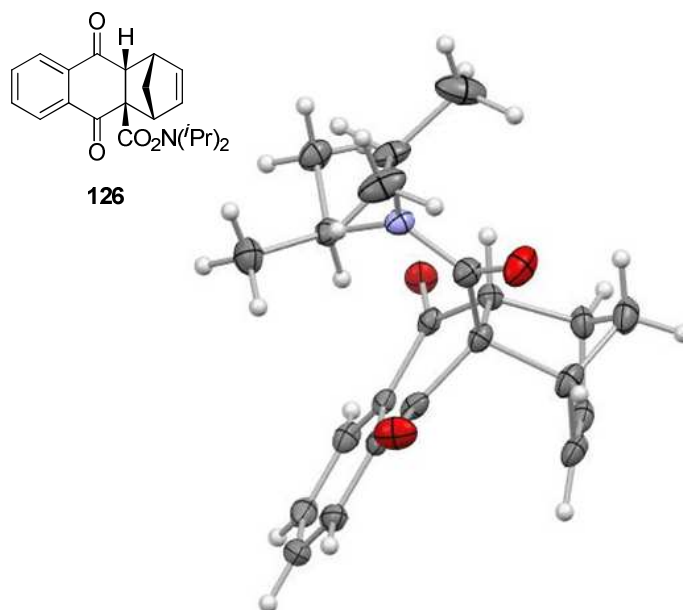
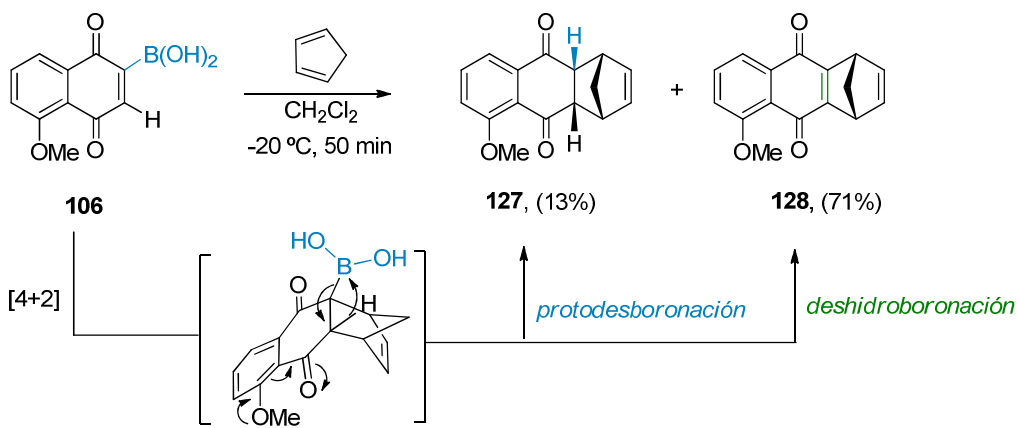


Figura 2.2.2.1.2

La reacción entre el ácido 5-metoxi-2-naftoquinonil borónico **106** y el ciclopentadieno en disolución de CH_2Cl_2 y a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, se completó en 50 min y condujo a una mezcla del producto de protodesboronación con fusión *cis* **127** y el derivado de antraquinona **128**, que pudieron aislarse con rendimientos del 13 y 71%, respectivamente. El producto **128** debió originarse en un proceso dominó que comprende la reacción de Diels Alder para dar el cicloadducto intermedio representado en el Esquema 2.2.2.1.6, que no se aisló, seguido de un proceso de deshidroboración recuperándose *in situ* el doble enlace quinónico.

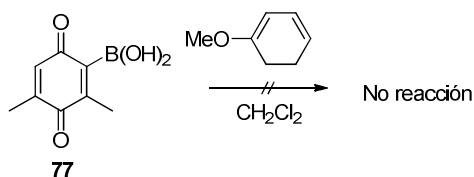


Esquema 2.2.2.1.6

Para intentar tener algún indicio mecanístico sobre este proceso se llevó a cabo la reacción bajo condiciones anhidras estrictas y en una atmosfera de Argón encontrándose finalmente una relación de productos análoga a la obtenida en las condiciones habituales.

Desafortunadamente otro dieno cíclico como el 1-metoxi-1,3-ciclohexadieno no dio reacción alguna bajo las condiciones habituales (Esquema 2.2.2.1.7) con el ácido 3,5-dimetil-2-

quinonil borónico que se eligió como modelo. Probablemente la menor reactividad de los derivados de ciclohexadieno se encuentre en el origen de este resultado negativo.

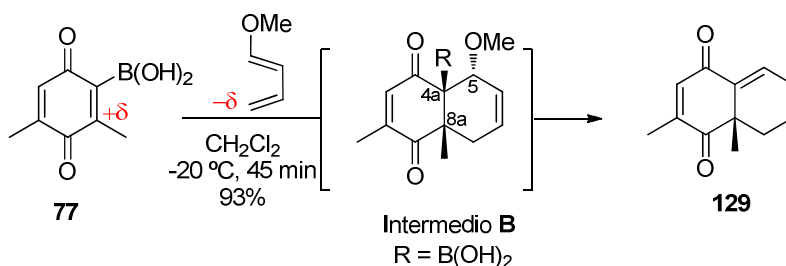


Esquema 2.2.2.1.7

2.2.2.2. Reacciones con dienos acíclicos 1-sustituídos: 1-metoxi-1,3-butadieno.

Para continuar con el estudio de la reactividad de los ácidos 2-quinonil borónicos como filodienos, se decidió ensayar las reacciones con dienos acíclicos como el 1-metoxi-1,3-butadieno. De esta manera que se podría evaluar el efecto que sobre la regioquímica de la reacción de Diels Alder tiene la introducción del ácido borónico en el sistema quinónico.

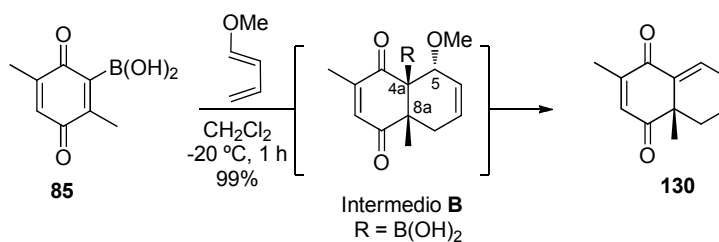
La benzoquinona **77** reaccionó en 45 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ con el 1-metoxi-1,3-butadieno de una forma limpia dando lugar al producto **129** con excelente rendimiento (Esquema 2.2.2.2.1).



Esquema 2.2.2.2.1

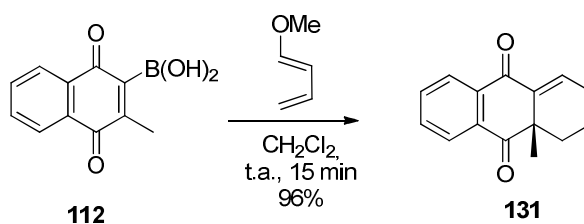
La determinación estructural de este compuesto **129** puso de manifiesto la ausencia del sustituyente B(OH)_2 y del grupo OMe. Como se indica en el Esquema 2.2.2.2.1 cabe suponer que la reacción ha transcurrido a través de la formación inicial de un aducto representado como el intermedio **B** que puede evolucionar al aducto **129** por eliminación del ácido metoxiborónico, más favorecido en este caso que la protodesboronación, origina un doble enlace entre C-4a y C-5. En el espectro del crudo de reacción de $^1\text{H-RMN}$ sólo pudieron observarse trazas del compuesto derivado de la protodesboronación del intermedio **B**.

Bajo las mismas condiciones de reacción, el ácido borónico **85** reaccionó con el 1-metoxi-1,3-butadieno dando lugar, de forma cuantitativa, al producto **130** en 60 min y a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Esquema 2.2.2.2.2

El ácido 3-metil-2-naftoquinonil borónico **112** reaccionó con el 1-metoxi-1,3-butadieno a t.a. proporcionando el compuesto **131** (96% rdto.) en 15 min. Este compuesto es también resultante de un proceso dominó de cicloadición [4+2], seguida de la eliminación de los grupos $B(OH)_2$ y OMe. (Esquema 2.2.2.2.3).



Esquema 2.2.2.2.3

Aunque el grupo metoxilo del dieno se eliminó en todos los casos, la posición del doble enlace resultante de la eliminación del grupo OMe permite asegurar que el aducto inicial sitúa este grupo metoxilo en posición relativa "orto" con respecto al ácido borónico de la quinona inicial (Intermedio **B**, Esquema 2.2.2.2.2). Este resultado por tanto indica que la distribución electrónica del doble enlace filodiénico en estas quinonas sitúa el $+\delta$ en el C-3 metil sustituido. En este sentido es importante señalar que las dimetilbenzoquinonas o de las 2-metilnaftoquinonas presentan la distribución electrónica opuesta, situando el $+\delta$ en el carbono vecinal no sustituido (Figura 2.2.2.2.1).

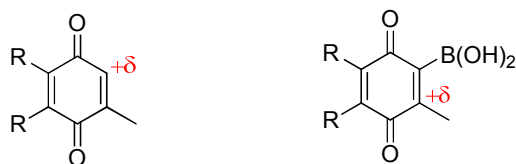
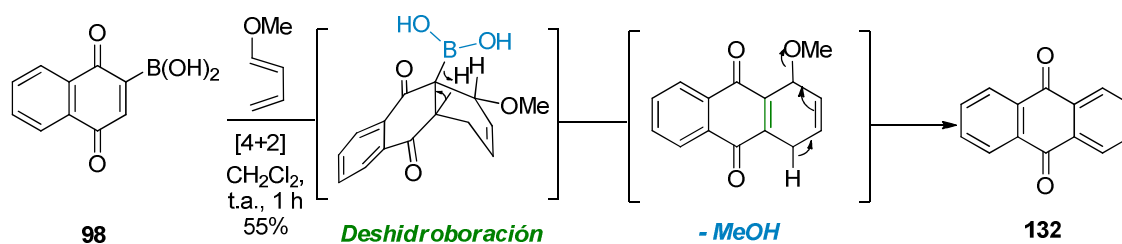


Figura 2.2.2.2.1

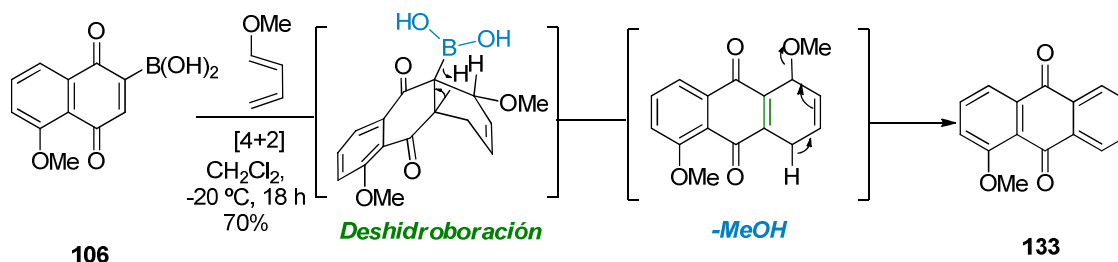
Teniendo en cuenta que tras el proceso de cicloadición [4+2], el aducto sufre una desboronación y pérdida del grupo OMe espontánea originando un único productos en todos los casos (**129**, **130** y **131**) se puede considerar que el ácido borónico además de aumentar la reactividad del doble enlace filodiénico en el que se sitúa, actúa como un excelente controlador temporal de la regioquímica de la cicloadición.

La evolución de los aductos resultantes de las reacciones de Diels Alder con los ácidos 2-naftoquinonil borónicos que carecen de un sustituyente metilo en C-3 resultó diferente. La reacción entre la quinona **98** y el 1-metoxi-1,3-butadieno en CH_2Cl_2 a t.a. dio lugar a la antraquinona **132** con un 55% de rendimiento. En esta ocasión, el cicloaducto inicial debe evolucionar a través de un proceso de deshidroboración seguido de la eliminación 1,4 de MeOH, muy favorecida como consecuencia de la aromaticidad del anillo formado. El moderado rendimiento obtenido con el ácido 2-naftoquinonil borónico **98** podría explicarse debido a la mayor temperatura de reacción necesaria en este caso, ya que cuando las reacciones de **77** y **85** se llevaron a cabo a t.a. se obtuvieron menores rendimientos debido a la mayor complejidad del crudo de reacción (Esquema 2.2.2.2.4).



Esquema 2.2.2.2.4

La reacción del ácido 5-metoxi-2-naftoquinonil borónico **106** con 1-metoxi-1,3-butadieno dio lugar al compuesto **133** de estructura análoga a **132**, que se debe formar mediante el mismo proceso dominó de cicloadición, eliminación de $\text{B}(\text{OH})_3$ y de MeOH (Esquema 2.2.2.2.5).



Esquema 2.2.2.2.5

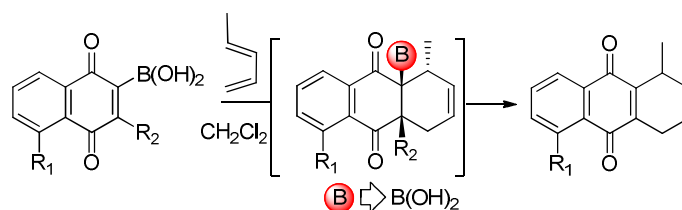
2.2.2.3. Reacciones con dienos acíclicos 1-sustituídos: 1,3-pentadieno.

Continuamos el estudio del comportamiento de los ácidos 2-quinonil borónicos a otros dienos-1-sustituídos menos reactivos y menos regiodirectores, como el 1,3-pentadieno conocido como piperileno. Cuando se hizo reaccionar el ácido 2-naftoquinonil borónico **98** en CH_2Cl_2 con piperileno, el proceso se completó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ en 30 min generando el producto **134** procedente del proceso dominó de Diels Alder y deshidroboración con un 83% de rendimiento (Entrada 1, Tabla 2.2.2.3.1). Como se había observado en el caso del 1-metoxi-1,3-butadieno, la reacción de deshidroboración está altamente favorecida en el caso de los ácidos quinonil

borónicos sin sustituyentes en el carbono C-3, ya que se recupera el esqueleto de quinona muy estable. Es importante señalar que a pesar de que el piperileno es un dieno poco reactivo, la reacción se completa a baja temperatura (-20 °C) y en muy poco tiempo (30 min). Estos resultados ponen en evidencia de nuevo que la presencia del ácido borónico en la posición C-2 de la quinona aumenta de manera sobresaliente la reactividad del doble enlace filodiénico. Además, el proceso de deshidroboración que tiene lugar hace que el ácido 2-naftoquinonil borónico de partida se comporte como un equivalente sintético de la quinona con un triple enlace.

La reacción entre el derivado de juglona **106** y el piperileno requiere una temperatura ligeramente más elevada (t.a.) y un poco más de tiempo (2 h) para completarse. El producto que se obtiene se caracterizó como la 1-metil-5-metoxi-1,4-dihidro-9,10-antraquinona **135** y se aisló puro con un rendimiento del 91% (Entrada 2, Tabla 2.2.2.3.1).

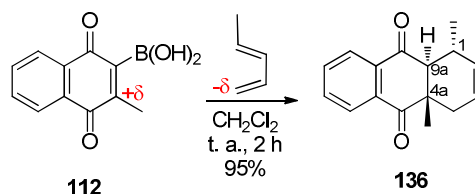
Sorprendentemente la reacción de la quinona **116** con el grupo amida en posición C-3, con piperileno dio lugar al mismo producto **134** que se había obtenido con el ácido 2-naftoquinonil borónico **98**, con un 83% de rendimiento bajo las mismas condiciones. Este proceso de eliminación podría estar favorecido por la asociación entre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo del enlace peptídico y el átomo de boro en el aducto *orto*, como se representa en la Entrada 3 de la Tabla 2.2.2.3.1.



Entrada	Filodieno	Condiciones	Rdto.	Producto
1		-20 °C , 30 min	83%	
2		t.a, 2 h	91%	
3		-20 °C , 30 min	83%	

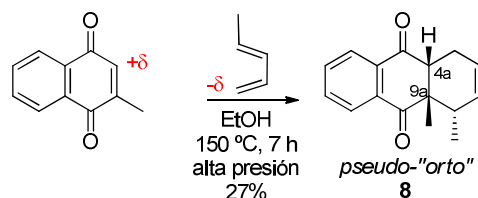
Tabla 2.2.2.3.1

La reacción entre el ácido 3-metil-2-naftoquinonil borónico **112** y el piperileno en CH_2Cl_2 se completó en 2 h de reacción a 25 °C, obteniéndose el producto **136** con un rendimiento aislado del 95% (Esquema 2.2.2.3.1).



Esquema 2.2.2.3.1

Este resultado es especialmente relevante teniendo en cuenta que la reacción de Diels – Alder entre la 2-metil naftoquinona y el piperileno conduce al aducto **8** con tan sólo un 27% de rendimiento después de 7 h a 150 °C y a alta presión³⁵ (Esquema 2.2.2.3.2).



Esquema 2.2.2.3.2

La estructura del aducto **136**, obtenido en la reacción con **112**, quedó determinada de forma inequívoca gracias al análisis de difracción de Rayos X de un monocristal. Como puede verse en la Figura 2.2.2.3.1, el compuesto **136** corresponde a la 1,4-dimetil-1,4,4a,9a-tetrahidro-9,10-antraquinona resultante del proceso de dominó de cicloadición seguido de protodesboronación.

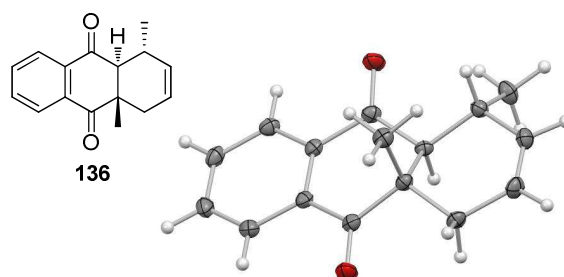


Figura 2.2.2.3.1

La estereoquímica relativa de los sustituyentes sobre C-4a y C-9a es *trans*, lo que resultó muy sorprendente, ya que en las reacciones de Diels Alder se conserva la estereoquímica del filodieno. Asimismo en las cicloadiciones anteriormente estudiadas de los ácidos 2-quinonil borónicos 3-metil sustituidos con ciclopentadieno, los productos resultantes

de la protodesboronación mantenían la fusión *cis* de los ciclos. El compuesto **136** tiene una estructura que se corresponde con un isómero del aducto de Diels Alder que se obtiene en la reacción de la 3-metil-2-naftoquinona, sin el sustituyente ácido borónico, con el piperileno (Esquema 2.2.2.3.2).

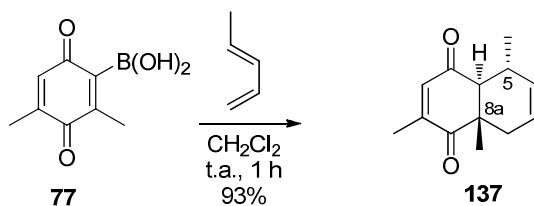
El derivado que se forma en la reacción del piperileno con el ácido 3-metil-2-naftoquinonil borónico es un regioisómero del aducto obtenido con la 3-metilnaftoquinona y difiere del mismo en la estereoquímica relativa *trans* del sistema tricíclico generado. La comparación de estos procesos pone de manifiesto tres aspectos que es importante resaltar en términos de reactividad, regioselectividad y estereoselectividad. El aumento de la reactividad de las quinonas como filodienos cuando soportan un ácido borónico ya se había puesto de manifiesto a lo largo de todo este trabajo.

Al igual que en el caso de 1-metoxi-1,3-butadieno, la regioselectividad de la reacción está controlada por el ácido borónico de **112**. Al contrario que en la 3-metilnaftoquinona, el carbono que presente mayor deficiencia electrónica en **112** es el carbono C-3, originando tras la etapa de protodesboronación el regioisómero *meta*. Este resultado es especialmente relevante desde el punto de vista sintético, ya que el uso del ácido 3-metil-2-naftoquinonil borónico permite acceder, de forma directa a los aducto "*meta*" que no están en ningún caso favorecidos en las reacciones entre dienos 1-sustituídos y quinonas 2-alkil sustituidas que carecen del sustituyente ácido borónico. En cuanto a la estereoquímica la configuración relativa *trans* entre C-4a y C-9a observada en **136**, indicaba que una vez completada la cicloadición, tenía lugar la protodesboronación *in situ* con inversión de la configuración del centro quiral, que en el intermedio inicialmente formado soportaba el ácido borónico. De nuevo, la formación directa de los aductos con fusión *trans* en los centros angulares tiene mucha relevancia sintética. Estos sistemas *trans*-fusionados sólo son accesibles a partir de los aductos *cis-endo* que se obtienen directamente en las reacciones con quinonas, a través de una etapa adicional de epimerización del CH en posición α al grupo carbonilo por tratamiento con ácidos⁷⁸ o bases fuertes.⁷⁹ Aunque en estos casos se obtienen los isómeros con fusión *trans*, las drásticas condiciones empleadas producen generalmente mezclas de epímeros que suelen ser muy difíciles de separar.

En el caso de la reacción del piperileno y el ácido 3,5-dimetil benzoquinonil borónico **77**, después de 1 h a t.a. se pudo aislar con un 93% de rendimiento el derivado de 4a,5,8,8a-tetrahidro-1,4-naftoquinona **137**, que también presentaba una disposición de los grupo metilo sobre C-5 y C-8a que correspondería a la de un aducto "*meta*" (Esquema 2.2.2.3.3).

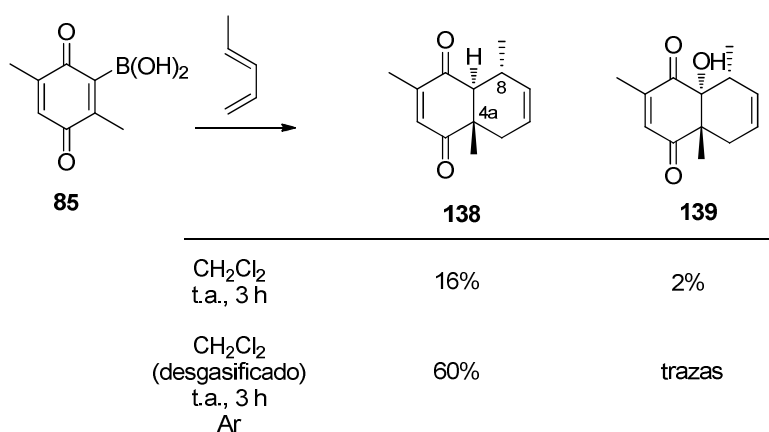
⁷⁸ C. Liu, D. J. Burnell, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3683.

⁷⁹ P. A. Grieco, K. Yoshida, P. Garner, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3139.



Esquema 2.2.2.3.3

Cuando el ácido 3,6-dimetil 2-quinonil borónico **85** se hizo reaccionar con piperileno en las mismas condiciones de reacción (CH_2Cl_2 , t.a.) se obtuvo, al cabo de 3 h, una mezcla compleja de la cual únicamente pudo aislarse un 16% del aducto **138** y un 2% de un nuevo producto que se pudo caracterizar como el alcohol **139**, que debía proceder de la oxidación del aducto intermedio. Afortunadamente cuando la reacción se realizó bajo unas condiciones inertes y con desgasificación previa del disolvente, el aducto **138** se aisló con un 60% de rendimiento, aunque también pudieron detectarse trazas del producto oxigenado **139** (Esquema 2.2.2.3.4).



Esquema 2.2.2.3.4

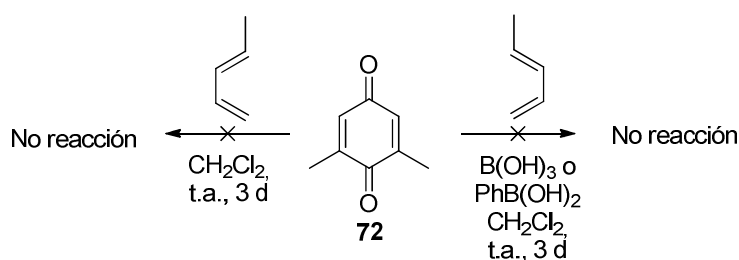
La asignación estructural de **138** puso de manifiesto también la disposición relativa “*meta*” de los grupos CH_3 sobre C-4 y C-8a, así como la fusión *trans* del biciclo. De acuerdo con los resultados obtenidos en las reacciones de los ácidos 2-quinonil borónicos metil sustituidos **77**, **85** y **112**, se puede concluir de forma general que este sustituyente aumenta de forma sobresaliente la reactividad del doble enlace del sistema quinónico metil sustituido y es un excelente controlador temporal de la regioquímica de la cicloadición, que permite obtener los regioaductos complementarios a los descritos en la bibliografía.

De nuevo, es interesante comparar en el caso de los ácidos 2-benzoquinonil borónicos **77** y **85**, las reacciones análogas descritas en la bibliografía con la 2,5-dimetilbenzoquinona⁸⁰ y

⁸⁰ a) J. B. Hendrickson, V. Singh, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 837; b) J. Augé, R. Gil, S. Kalsey, N. Lubin-Germain, *Synlett.* **2000**, 877-879. c) W-S. Chung, J-Y. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 971.

su isómero la 2,6-dimetilbenzoquinona.⁸¹ Estas quinonas reaccionan en condiciones térmicas a altas temperaturas y con prolongados tiempos de reacción para dar los aductos con fusión *cis* y regioselectividad *orto*, con rendimientos moderados. Si bien, los tiempos de reacción se acortaron trabajando en presencia de sales de Li (LiClO₄ o LiOTf) o catalizadores ácidos de Lewis, la regioquímica y estereoquímica de la reacción es la misma.

En las reacciones de los derivados que poseen el sustituyente ácido borónico cabía la posibilidad de que se produjera una catálisis por alguna especie de boro presente en el medio de reacción.⁸² Con el fin de aclarar si este era el caso, se llevó a cabo la reacción que se indica en el Esquema 2.2.2.3.5, entre la 2,6-dimetilbenzoquinona **72** y el piperileno en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente y en presencia de Ph(BOH)₂, que podría actuar como catalizador.



Esquema 2.2.2.3.5

En estas condiciones no se detectó el cicloaducto incluso después de 3 días. Este experimento descarta que en la reacción análoga de la quinona que posee el sustituyente ácido borónico, haya tenido lugar un proceso catalizado.

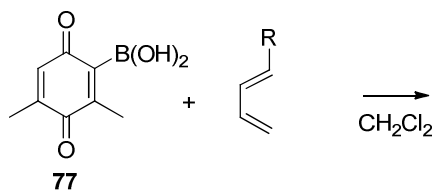
2.2.2.4. Reacciones con dienos acíclicos 1-sustituidos: 1-acetoxi-1,3-butadieno y 2,4-pentadienoato de etilo.

El incremento de la reactividad mostrada por los ácidos 2-quinonil borónicos sugería que podrían reaccionar con dienos menos reactivos que los hasta aquí estudiados. Por esta razón se llevaron a cabo las reacciones del ácido 3,5-dimetil-2-quinonil borónico **77** con el 1-acetoxi-1,3-butadieno y el 2,4-pentadienoato de etilo. Los ensayos realizados se encuentran resumidos en la Tabla 2.2.2.4.1. Como puede verse, cuando la reacción de **77** se llevó a cabo con 1-acetoxi-1,3-butadieno a t.a., después de 18 h no se observó evolución alguna (Entrada 1, Tabla 2.2.2.4.1). Prolongados tiempos condujeron a la polimerización del dieno (Entrada 2, Tabla 2.2.2.4.1). En la reacción entre **77** y pentadienoato de etilo a temperatura ambiente, también se observó la polimerización del dieno (Entrada 3, Tabla 2.2.2.4.1). Cuando la reacción

⁸¹ a) K. Krohn, J. Micheel, M. Zukowski, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4753. b) T. R. Kelly, A. Whiting, N. S. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510. c) P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4595; d) Z. Stojanac, R. A. Dickinson, N. Stojanac, R. J. Woznow, Z. Valenta, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 616.

⁸² K. Hayakawa, K. Ueyama, K. Kanematsu. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1963.

se realizó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, al cabo de 18 h no se habían detectado ni siquiera trazas del aducto esperado (Entrada 4, Tabla 2.2.2.4.1).

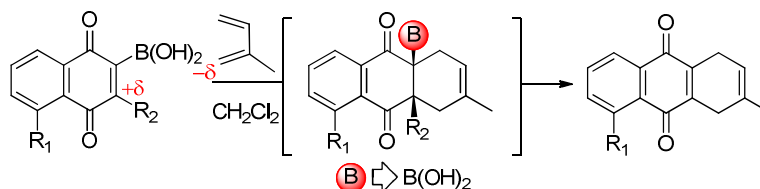


Entrada	R	Condiciones	
1	OAc	t.a., 18 h	Material de partida
2	OAc	t.a., 5 d	Polimerización del dieno
3	CO ₂ Et	t.a., 5 d	Polimerización del dieno
4	CO ₂ Et	- $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h	Material de partida

Tabla 2.2.2.4.1

2.2.2.5. Reacciones con dienos acíclicos 2-sustituídos: 2-metil-1,3-butadieno.

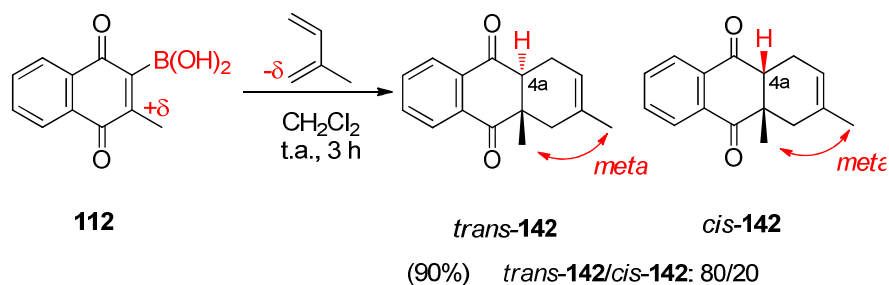
Con objeto de evaluar el comportamiento de estos filodienos quinónicos derivados de ácidos borónicos, frente a dienos 2-sustituídos se ensayaron las reacciones de las naftoquinonas **98**, **106** y **116** con el isopreno. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 2.2.2.5.1. Como puede verse la reacción del ácido 2-naftoquinonil borónico **98** transcurrió de nuevo a través del proceso dominó Diels Alder/deshidroboreación para dar lugar al aducto **140** con un 96% de rendimiento (Entrada 1, Tabla 2.2.2.5.1). La reacción del isopreno con el ácido 5-metoxi-2-naftoquinonilborónico **106** originó un único regioisómero **141** resultante del proceso dominó anteriormente indicado con un rendimiento del 67% (Entrada 2, Tabla 2.2.2.5.1). La formación exclusiva de la antraquinona 1,7-disustituída **141** indica que el cicloaducto previo a la protodesboronación sitúa el metilo y el ácido borónico en disposición relativa *para*. La regioselectividad de esta cicloadición es la esperada teniendo en cuenta que en la 7-metiljuglona la densidad de carga $+\delta$ en el filodieno recae sobre el carbono C-3. Finalmente, la quinona **116** con el grupo diisopropil amida en C-3 no presentó reactividad alguna frente al isopreno recuperándose el producto de partida incluso después de prolongados tiempos de reacción.



Filodieno	Condiciones	Rdto.	Producto
 98	25 °C, 4 h	96%	 140
 106	25 °C, 1 h	91%	 141
 116	25 °C, 72 h	---	---

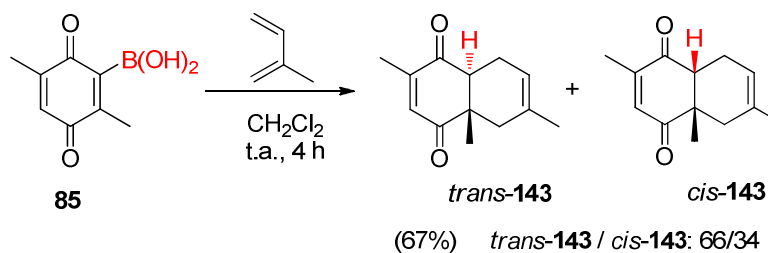
Tabla 2.2.2.5.1

La reacción entre el isopreno y el ácido 3- metil-2-naftoquinonil borónico **112**, generó una mezcla inseparable de dos estereoisómeros en proporción relativa 80:20, con un 90% de rendimiento. Esta mezcla se pudo caracterizar como una mezcla de epímeros en C-4a *trans*:*cis* 80:20. Por otro lado el proceso fue completamente regioselectivo formándose exclusivamente el aducto “*meta*” después de la protodesboronación. Aunque la diastereoselectividad en la etapa de protodesboronación conduce a una mezcla de epímeros *cis* y *trans*, el diastereoisómero mayoritario sigue siendo el ciclo con fusión *trans*. (Esquema 2.2.2.5.1).



Esquema 2.2.2.5.1

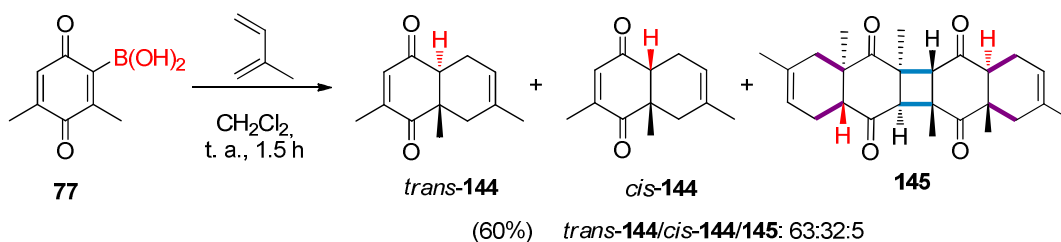
El derivado de benzoquinona 3,6-dimetil sustituido **85** reaccionó con isopreno también en condiciones suaves generando la mezcla diastereomérica *trans*:*cis* **143** con un 67% de rendimiento en proporción 66:34, medida del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción (Esquema 2.2.2.5.2).



Esquema 2.2.2.5.2

Tanto en el caso de la quinona **112**, como en **85** el ácido borónico vuelve a comportarse como un excelente controlador temporal de la regioquímica. Tras la etapa de protodesboronación se obtienen los aductos *meta*, inaccesibles a partir de la quinona sin el ácido borónico.

Cuando se empleó la quinona **77** en la reacción con isopreno, el sustrato de partida se consumió en 1.5 h a t.a. En el espectro de ^1H -RMN de la mezcla bruta se podía observar la presencia de tres compuestos que se identificaron como *trans-144*:*cis-144*, ambos regioisómeros *meta*, y el dímero **145**, en una proporción relativa 63:32:5 (Esquema 2.2.2.5.3).



Esquema 2.2.2.5.3

Desafortunadamente, tampoco fue posible la separación de estos compuestos mediante técnicas cromatográficas. Sin embargo, la cristalización de la mezcla en AcOEt y Hexano proporcionó un monocristal del compuesto **145**, cuya difracción de Rayos X permitió asignar la estructura pentacíclica indicada en la Figura 2.2.2.5.1.

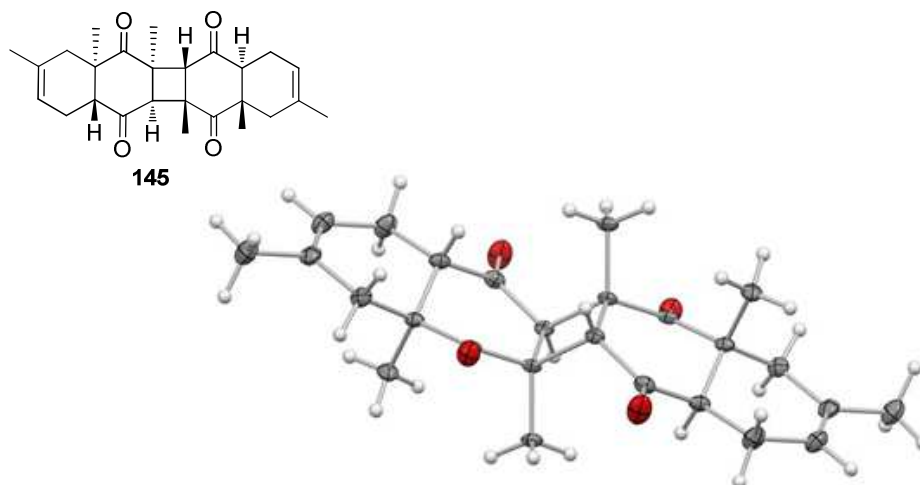
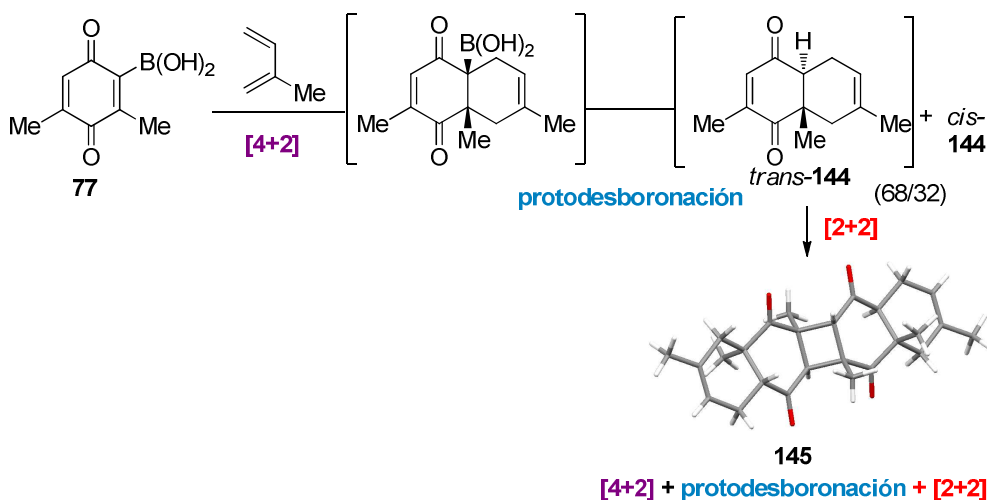


Figura 2.2.2.5.1

Este compuesto debe provenir de un proceso dominado que implica tres reacciones: reacción de Diels-Alder entre **77** y piperileno, *trans*-protodesboronación y dimerización del producto resultante a través de una cicloadición [2+2] por el doble enlace filodiénico restante, formándose 6 nuevos enlaces C-C y 8 nuevos carbonos estereogénicos (Esquema 2.2.2.5.4). Desafortunadamente, todos los intentos encaminados a obtener el dímero **145** en mayor proporción resultaron infructuosos. Así, tiempos prolongados de reacción condujeron a la misma proporción de los tres productos. Tampoco supuso un cambio significativo la irradiación de la mezcla, con una lámpara de Hg de alta presión (400 W), para favorecer el proceso de cicloadición [2+2]. También decidimos llevar a cabo la reacción en presencia de catalizadores que promovieran la cicloadición [2+2],⁸³ como el BF₃·Et₂O pero lamentablemente, en ningún caso se consiguió el resultado deseado, obteniéndose en estos casos crudos de reacción más complejos.



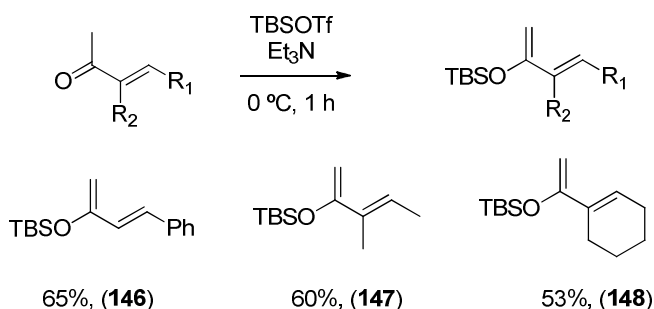
Esquema 2.2.2.5.4

2.2.2.6. Reacciones con dienos acíclicos: 1,3-disustituídos y 1,2,3-trisustituídos.

Para determinar el efecto de la sustitución en el dieno sobre la diastereoselectividad del proceso de protodesboronación en los ácidos 2-quinonil borónicos con un sustituyente metilo en posición C-3 había variado de las reacciones con dienos 1-sustituídos, donde se obtenían exclusivamente los aductos con fusión *trans*, a los 2-sustituídos en donde se obtenía de un 30 a un 20% del aducto minoritario con fusión *cis*. Por ello decidimos continuar nuestro estudio empleando dienos 1,3-disustituídos como el dieno de Danishefsky para determinar el efecto de la sustitución en el dieno sobre la diastereoselectividad del proceso. Sorprendentemente, en las condiciones habituales de reacción (CH₂Cl₂, t.a.) la quinona **77**

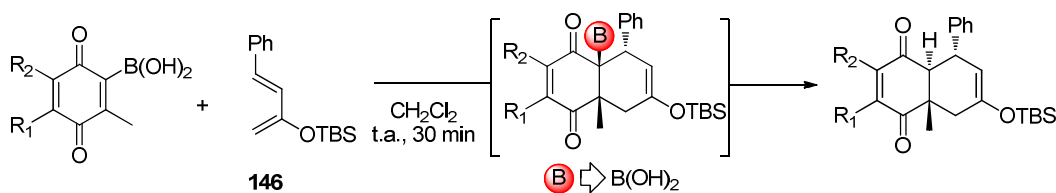
⁸³ E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686.

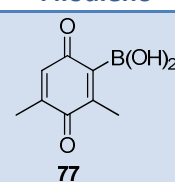
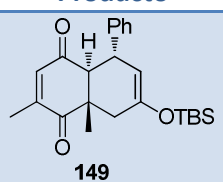
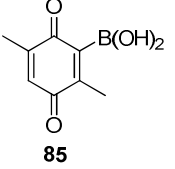
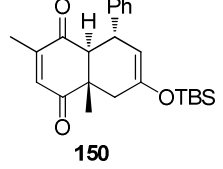
evolució hacia a un complejo crudo de reacción en el cual no se pudieron detectar ni aislar productos de interés. Probablemente la baja estabilidad del protector trimetilsililoxi (TMSO) y la presencia del grupo metoxilo vinílico frente a los ácidos sea la razón de esta observación. Para evitar la descomposición de los dienos se decidió sintetizar los dienos 1,3-disustituidos **146** y 1,2,3-trisustituidos **147** y **148** respectivamente protegidos con un grupo como el *terc*-butildimetilsililo (TBS). Todos ellos se obtuvieron fácilmente a partir de las enonas correspondientes, mediante el tratamiento con Et₃N y TBSCl (Esquema 2.2.2.6.1).⁸⁴



Esquema 2.2.2.6.1

La reacción entre el ácido borónico **77** y el dieno **146** en CH₂Cl₂ transcurrió a 25 °C en 30 min dando lugar exclusivamente al aducto **149**, protodesboronado que presenta una regioquímica *meta* y fusión *trans* entre los ciclos. El producto **149** pudo ser aislado con un 70% de rendimiento tras purificación cromatográfica. Bajo las mismas condiciones, las reacciones entre las quinonas **85** y **112** y el dieno **146** finalizaron en 30 min, obteniéndose también los aductos *meta* con fusión *trans* **150** y **151** con un 61% y 81% de rendimiento, respectivamente (Tabla 2.2.2.6.1).



Filodieno	Producto	Rdto.
 77	 149	70%
 85	 150	61%

⁸⁴ K. Ohkata, Y. G. Lee, Y. Utsumi, K. Ishimaru, K. Akiba, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5052.

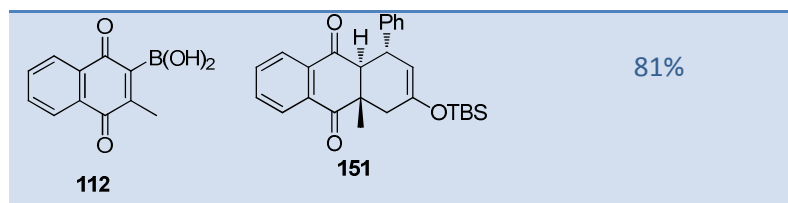
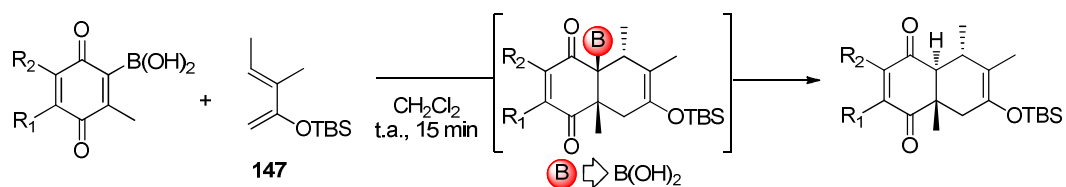


Tabla 2.2.2.6.1

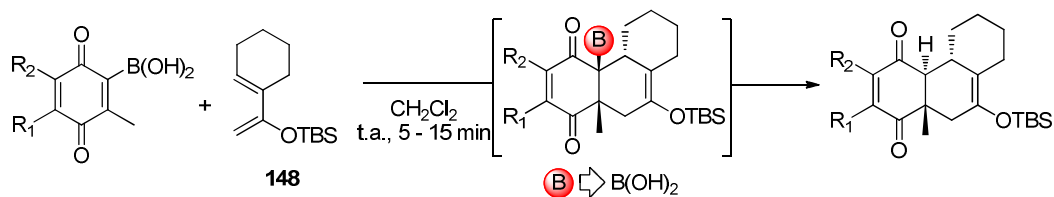
Cuando se hizo reaccionar el ácido 2-benzoquinonil borónico **77** con el dieno 1,2,3-trisustituido **147** la reacción se completó en 30 min a t.a. en disolución de CH_2Cl_2 . El producto **152** pudo ser aislado con un 72% de rendimiento tras purificación cromatográfica. De forma análoga el proceso dominó de reacción de Diels Alder y protodesboronación tuvo lugar en 15 min a t.a. en las reacciones de los ácidos 2-quinonil borónicos **85** y **112** con el dieno **147**. El proceso dominó transcurrió con total regio y diastereoselectividad originando los aductos **153** y **154** con un 66 y 75% de rendimiento respectivamente. En ambos casos se obtuvo únicamente los regioisómeros de tipo *meta* con una fusión *trans* de ciclos (Tabla 2.2.2.6.2).



Filodieno	Producto	Rdto.
 77	 152	72%
 85	 153	66%
 112	 154	75%

Tabla 2.2.2.6.2

Cuando se utilizó el dieno 1,2,3-trisustituido **148** en las reacciones de Diels Alder con los ácidos 2-quinonil borónicos **77**, **85** y **112** el proceso dominó se completó en todos los casos en menos de 15 min generándose también los isómeros *meta* con fusión *trans* de forma exclusiva y con rendimientos en el rango del 70% (Tabla 2.2.2.6.3).

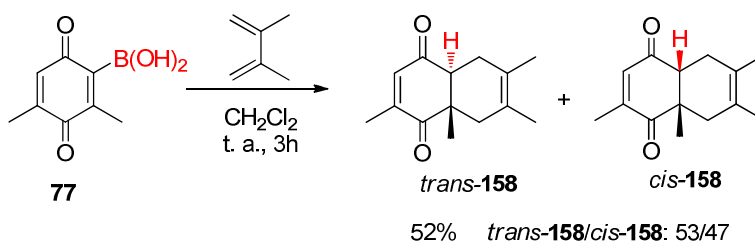


Filodieno	Producto	Rdto.
 77	 155	73%
 85	 156	60%
 112	 157	72%

Tabla 2.2.2.6.3

2.2.2.7. Reacciones con dienos acíclicos: 2,3-dimetil-1,3-butadieno.

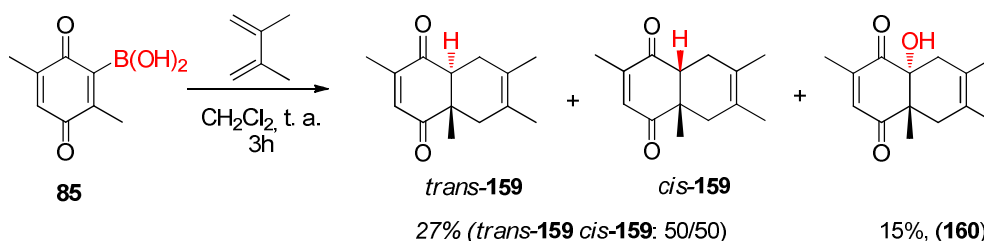
Por último estudiamos la reacción de Diels – Alder con dienos 2,3-disustituídos, en el caso de la reacción del 2,3-dimetil-1,3-butadieno con el ácido 3,5-dimetil-2-benzoquinonil borónico **77** se pudo aislar después de 3 h a t.a. en disolución de CH_2Cl_2 , una mezcla de epímeros en C-8, que debe de formarse como consecuencia del proceso dominó de reacción de Diels Alder y protodesboronación. Esta mezcla *trans*-**158**/*cis*-**158** se aisló con un 52% de rendimiento y una proporción diastereomérica *trans*-**158**/*cis*-**158** 53:47 (Esquema 2.2.2.7.1).



Esquema 2.2.2.7.1

Cuando se empleó la quinona **85** en la reacción con 2,3-dimetil-1,3-butadieno, el material de partida se consumió en 3 h a t.a. En el espectro de ^1H -RMN de la mezcla del crudo de reacción se podía observar la presencia de tres compuestos que se identificaron como *trans*-**159**/*cis*-**159** y el alcohol **160**. Tras separación en columna pudo aislarse la mezcla de

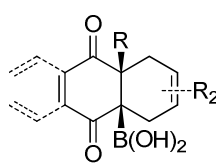
epímeros **159** en una proporción 50:50 con un 27% rendimiento y el alcohol **160** con un 15% de rendimiento (Esquema 2.2.2.7.2).



Esquema 2.2.2.7.2

2.2.3. Ensayos de funcionalización de los aductos.

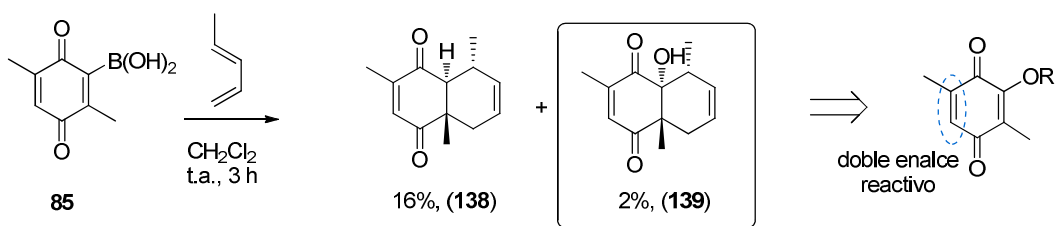
Hasta el momento, el estudio sobre las reacciones de Diels-Alder empleando ácidos quinonil borónicos había puesto de manifiesto que el boro activaba la reacción de cicloadición de forma extraordinaria, actuando como un controlador temporal de la regioselectividad, ya que, en el intermedio de cicloadición, el ácido borónico se eliminaba espontánea y limpiamente mediante un proceso de protodesboronación (intermedio **B**, R = Me) o de deshidroboración (intermedio **B**, R = H) (Figura 2.2.3.1). Teniendo en cuenta el gran potencial sintético de estos intermedios con una estructura de tipo enolato de boro, decidimos examinar el proceso de cicloadición entre la quinona **77** y el piperileno en presencia de un electrófilo adicional, que permitiera capturar dicho enolato de boro. Desafortunadamente, la reacción en presencia de diferentes electrófilos como el di-*terc*-butildiazacarboxilato, MeI, *p*-nitrobenzaldehido, *p*-fluorobenzaldehido o NBS, no dieron el resultado esperado, obteniéndose siempre el producto de reacción habitual o mezclas más complejas de reacción.



Intermedio B

Figura 2.2.3.1

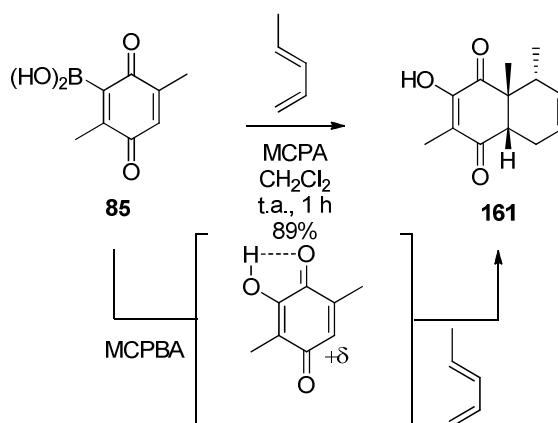
Estos resultados indicaban una vez más, que la etapa de protodesboronación estaba muy favorecida y que se producía de forma inmediata. El único caso donde se había detectado un aducto distinto a la protodesboronación o deshidroboración fue en la reacción entre el ácido quinonil borónico 3,6-dimetil sustituido **85** y el piperileno, en donde junto con el aducto habitual se pudo aislar el compuesto **139** (Esquema 2.2.3.1).



Esquema 2.2.3.1

Este tipo de aductos presentan un enorme valor sintético,⁸² ya que son inaccesibles a partir de quinonas análogas con funciones oxigenadas. De hecho la reactividad de un doble enlace quinónico que soporta un grupo hidroxilo o metoxilo como filodieno disminuye de forma drástica. Motivados por este resultado y debido al gran interés sintético de este tipo de estructuras, realizamos varios ensayos encaminados a la obtención mayoritaria del alcohol **139** mediante la oxidación del enlace C-B presente en los intermedios de Diels-Alder.

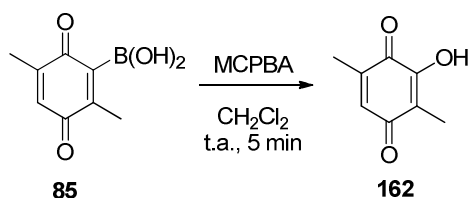
En primer lugar, se estudió la reacción entre ácido quinonil borónico **85** y el piperileno en CH_2Cl_2 en presencia de peróxido de benzoilo, obteniéndose como producto mayoritario el aducto de protodesboronación **138**. La irradiación de la reacción de Diels-Alder con una lámpara de Hg de 150 V, en presencia de rosa bengala como fotosensibilizador, condujo a una mezcla compleja de reacción de la que no pudo identificarse ningún producto de interés. La reacción entre **85** y el piperileno en presencia del ácido *m*-cloroperbenzóico condujo al aducto **161** con un 88% de rendimiento aislado (Esquema 2.2.3.2)



Esquema 2.2.3.2

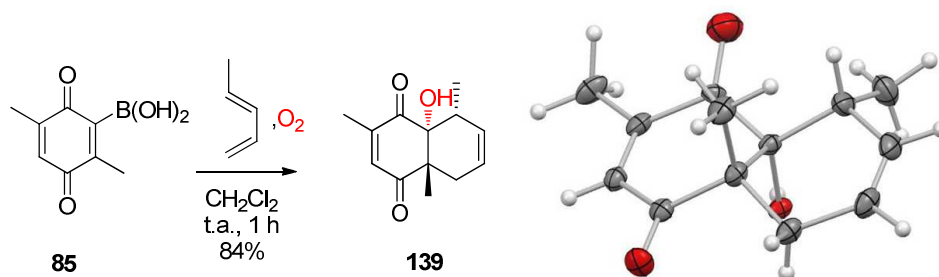
La formación de **161**, tiene que ser el resultado de la oxidación inicial del enlace C-B, formándose la 2-hidroxi-3,6-dimetilbenzoquinona, que por reacción de Diels Alder con el piperileno, formaría el aducto *endo*-**161**. En este caso la reacción de Diels – Alder tiene lugar a través del doble enlace C5-C6 más reactivo, la regioquímica *orto* obtenida corresponde a una polarización del doble enlace C5-C6, que sitúa la densidad de carga positiva (δ^+) sobre C-5 (

Esquema 2.2.3.2), esta polarización está en consonancia con la presencia de un posible puente de hidrógeno descrito previamente en la bibliografía.⁸⁵ Con el fin de comprobar la formación previa de la hidroxiquinona bajo estas condiciones de reacción, se trató la quinona **85** con *m*-CPBA formándose de forma cuantitativa la hidroxiquinona **162** (Esquema 2.2.3.3).



Esquema 2.2.3.3

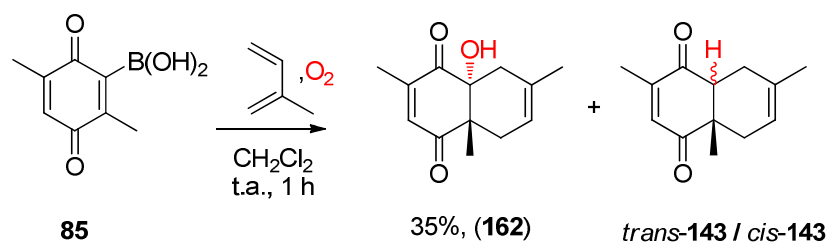
Finalmente, se llevó a cabo la reacción entre **85** y el piperileno bajo una corriente de O₂, en este caso tras 1 h de reacción se obtuvo exclusivamente el aducto **139** con un 84% de rendimiento aislado tras purificación cromatográfica. La estructura de **139** fue confirmada inequívocamente mediante difracción de Rayos X, a partir de un monocristal, obtenido por cristalización en una mezcla hexano:AcOEt (Esquema 2.2.2.1.7). Desafortunadamente los ensayos dirigidos a ampliar el alcance de este proceso oxidativo de captura con O₂ con otras quinonas fallaron para conducir al aducto resultante de la reacción de Diels Alder/protodesboronación.



Esquema 2.2.3.4

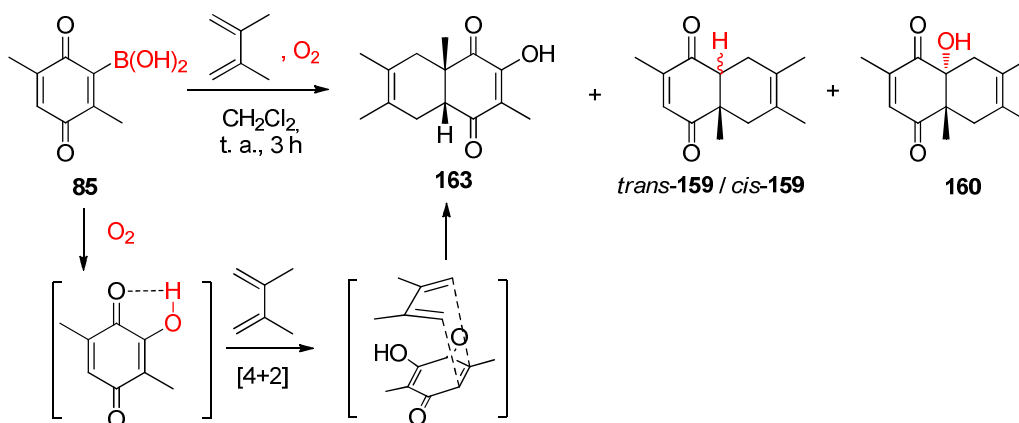
Cuando se aplicaron estas condiciones, empleando como dieno el isopreno, tras 1 h de reacción a t.a. en CH₂Cl₂, se pudo aislar un 35% del alcohol en posición angular **162**, junto con la mezcla epimérica de *trans*-**143**/*cis*-**143** (Esquema 2.2.3.5).

⁸⁵ S. Spyroudis, *Molecules*, **2000**, 5, 1291.



Esquema 2.2.3.5

Desafortunadamente cuando se realizó la reacción entre la quinona **85** y el 2,3-dimetilbutadieno en presencia de una corriente de oxígeno no se logró aumentar de forma sensible el porcentaje de alcohol **160**, cuya presencia se había observado en la reacción sin la presencia del oxidante. Además, estas condiciones generaban que en el medio de reacción se produjese la oxidación previa del ácido borónico, dando así una reacción de Diels Alder entre la hidroxiquinona intermedia y el 2,3-dimetilbutadieno originando el producto **163**. Las proporciones de estas mezclas resultaron ser difíciles de reproducir originando proporciones variables de los cuatro productos (Esquema 2.2.3.6).



Esquema 2.2.3.6

2.2.4. Elucidación estructural.

La elucidación estructural de los productos obtenidos en esta tesis doctoral se realizó mediante el uso de las técnicas espectroscópicas habituales, fundamentalmente por resonancia magnética nuclear de 1H y ^{13}C . La estructura de los compuestos **122**,⁷⁰ **123**,⁸⁶ y **125**^{77a} se confirmó además por comparación de sus datos espectroscópicos con los descritos en la bibliografía para estos compuestos, que resultaron idénticos (Figura 2.2.4.1).

⁸⁶ D. H. Ryu, E.J Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388.

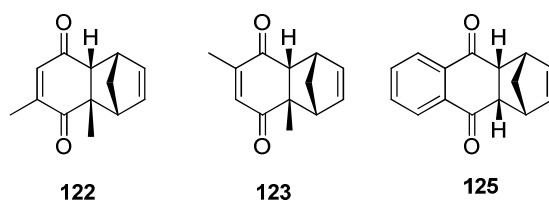


Figura 2.2.4.1

La estereoquímica *endo* de los aductos obtenidos en la reacción de cicloadición y protodesboronación de las quinonas con ciclopentadieno se corroboró además mediante difracción de Rayos X de los aductos **123** y **126** (Figura 2.2.4.2).

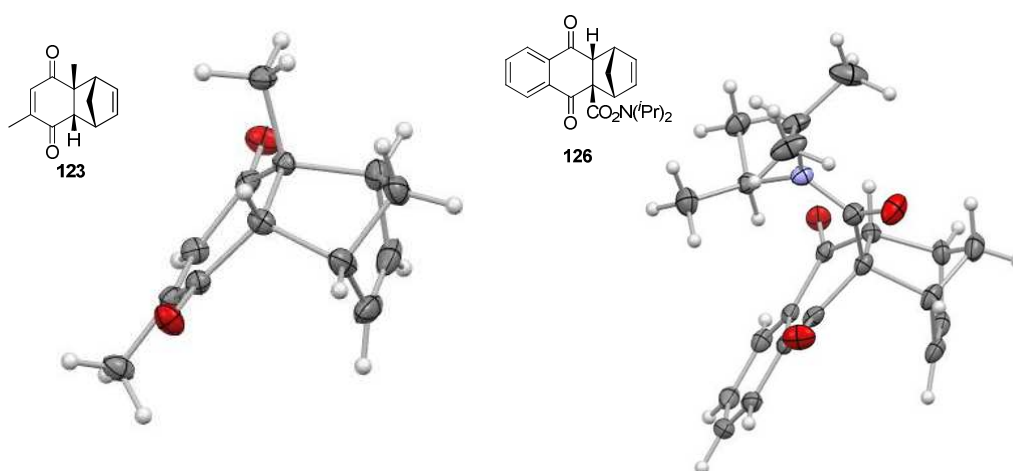


Figura 2.2.4.2

Para el caso de los productos obtenidos en la reacción con *trans*-piperileno, la difracción de Rayos X del compuesto **136** (Figura 2.2.4.3) permitió establecer de forma inequívoca tanto la regioquímica, como la fusión *trans* de los anillos.

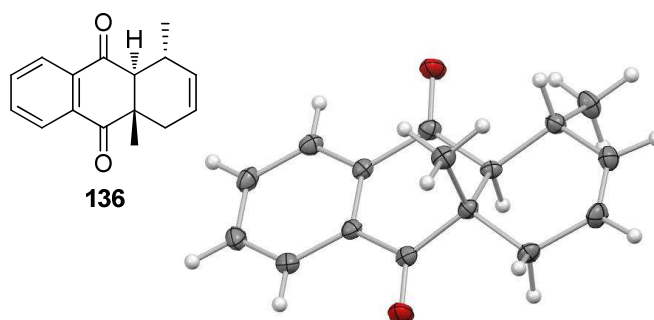


Figura 2.2.4.3

La asignación estructural del resto de los aductos obtenidos con el *trans*-piperileno se llevó a cabo por comparación de los datos espectroscópicos de ^1H -RMN con los de **136**. En este sentido, son muy representativos los desplazamientos químicos de los metilos angulares. Se encontraba bien documentado en la bibliografía,⁸⁷ que el valor del desplazamiento químico de

⁸⁷ H. W. Thompson, D. J. Long, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4201.

los metilos angulares en sistemas de decalinas se puede utilizar como criterio para asignar la disposición *cis* o *trans* de los sustituyentes de la fusión de los dos anillos en el sistema bicíclico. Así, los metilos angulares de una fusión *cis* aparecen a mayor desplazamiento químico que los correspondientes *trans* siendo la diferencia entre ellos de aproximadamente 0.13 ppm. Así según se puede observar en los datos recogidos en la Figura 2.2.4.4 correspondientes a compuestos descritos en la bibliografía,⁷⁸ esta misma diferencia se mantiene en los desplazamientos de los metilos angulares de los compuestos bicíclicos, con fusión *trans* y *cis*. En los derivados *cis*-**158** y *cis*-**159**, el metilo angular aparece a 1.29 y 1.17 ppm respectivamente, mientras que en los epímeros *trans*-**158** y *trans*-**159** este metilo aparece a campo más alto 1.08 ppm.

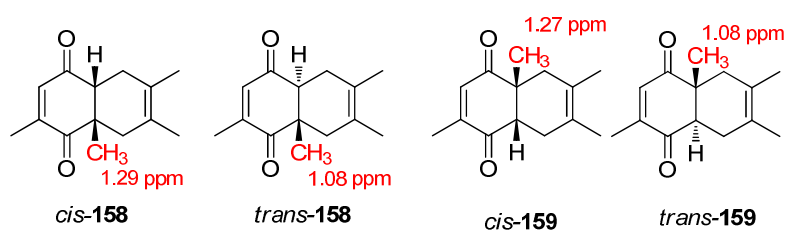


Figura 2.2.4.4

En los aductos obtenidos en este trabajo recogidos en la Figura 2.2.4.5, el desplazamiento químico del metilo angular del compuesto **136** ($\delta=1.18$ ppm), cuya estructura se había confirmado por difracción de Rayos X era similar a los encontrados para los aductos **137** ($\delta = 1.09$ ppm) y **138** ($\delta = 1.12$ ppm), lo que verificaba la fusión *trans* en todos los casos.

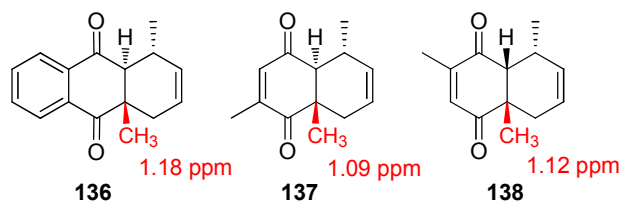


Figura 2.2.4.5

La asignación estructural de **142**, **143** y **144** también se llevó a cabo por resonancia magnética nuclear. De igual modo que en los compuestos anteriores, los desplazamientos químicos de los metilos angulares resultaron de gran valor diagnóstico para la identificación de la estereoquímica de fusión *cis* o *trans* entre los ciclos. Como puede verse en la Figura 2.2.4.6 en todos los casos el desplazamiento químico del metilo angular en el aducto mayoritario (fusión *trans*) era inferior ($\delta = 1.08$ -1.14 ppm) que en el isómero minoritario (fusión *cis*) ($\delta = 1.28$ -1.37 ppm), encontrándose una diferencia entre ambos en torno a $\Delta\delta = 0.20$ -0.23 ppm. Teniendo en cuenta los datos anteriormente comentados, se asignó al isómero mayoritario la fusión *trans* y al minoritario la fusión *cis*.

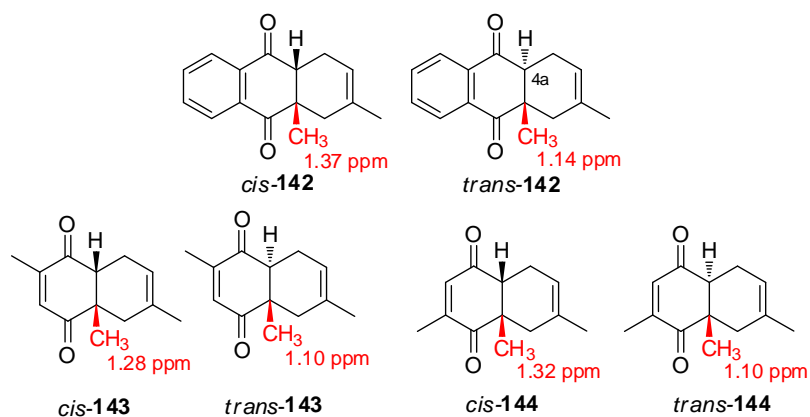


Figura 2.2.4.6

Por otro lado, la asignación de la estereoquímica de estos isómeros se pudo corroborar mediante experimentos NOESY en los productos *trans*-**142** y *cis*-**142**. En el caso de *cis*-**142** se observa un punto de cruce entre H-4a, que aparece a $\delta=1.37$ ppm, y el grupo metilo en C-9a, que no está presente en el isómero mayoritario *trans*-**142** (Figura 2.2.4.7). Por último, la regioquímica meta para ambos isómeros se confirmó a través de los espectros bidimensionales COSY y NOESY. En la Figura 2.2.4.7 se encuentran representadas las correlaciones más significativas para los isómeros **142**.

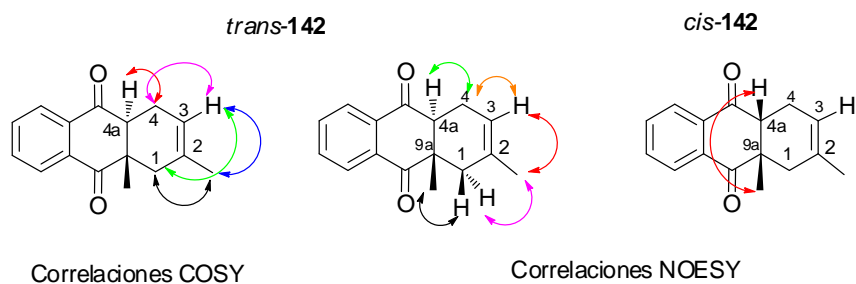


Figura 2.2.4.7

Además la difracción de Rayos X del dímero **145**, que provenía de la cicloadición [2+2] del aducto *trans*-**144**, permitió realizar la asignación estructural de forma inequívoca y además corroboraba la posición relativa *meta* entre el metilo situado sobre el carbono olefínico y el metilo en C-6a (Figura 2.2.4.8).

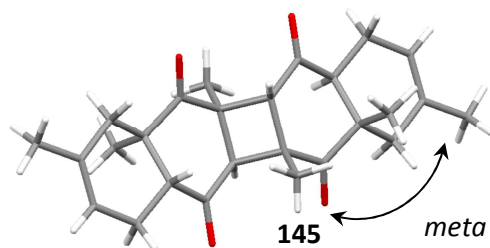


Figura 2.2.4.8

Para la asignación estructural de los compuestos **149-157** de nuevo fue muy significativo el desplazamiento químico del metilo angular para discernir la fusión *cis* o *trans* de

los anillos y establecer así la diastereoselectividad del proceso de protodesboronación. Para los compuestos **155** ($\delta = 1.10$ ppm) y **152** ($\delta = 1.11$ ppm) los desplazamientos químicos están en el rango de los isómeros *trans* al igual que en los casos anteriores. Análogamente el compuesto **149** ($\delta = 1.25$ ppm) también debe ser un isómero *trans*, aunque su mayor desplazamiento químico debe ser probablemente debido al efecto de los sustituyentes de su estructura (Figura 2.2.4.9). La constante de acoplamiento entre H-5 y H-4a registrada para el compuesto **149** tiene un valor de 10.2 Hz lo que correspondería a una disposición *trans* de dichos hidrógenos.

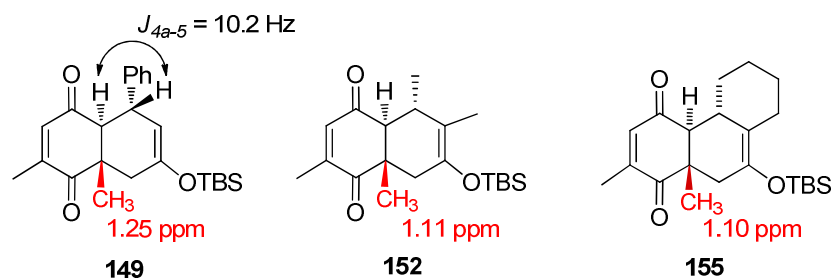


Figura 2.2.4.9

Para corroborar esta asignación se registraron los espectros NOESY de los aductos que en ningún caso mostraron picos de cruce entre el metilo angular y el hidrógeno de la fusión del biciclo. La regioquímica *meta* de los aductos, fue confirmada en todos los casos por experimentos HMBC y NOESY. (Figura 2.2.4.10).

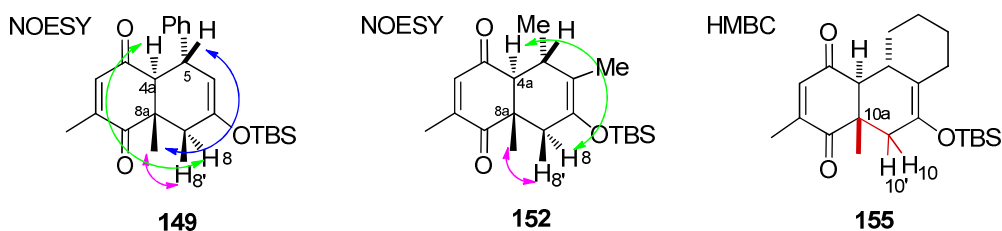


Figura 2.2.4.10

Las estructuras de los compuestos indicados en la Figura 2.2.4.11 fueron asignados de forma análoga a los obtenidos en el caso del ácido 2-quinonil borónico **77**. Como se ha mostrado anteriormente, los desplazamientos recogidos en la se encuentran en el rango de los asignados a isómeros *trans*. Por su parte, las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H₅ y H_{4a} tienen valores indicativos de una disposición axial-axial siendo 9.8 Hz para el producto **150** y 10.0 Hz para el **151**, lo que indicaría de nuevo la fusión *trans* de los ciclos. (Figura 2.2.4.11).

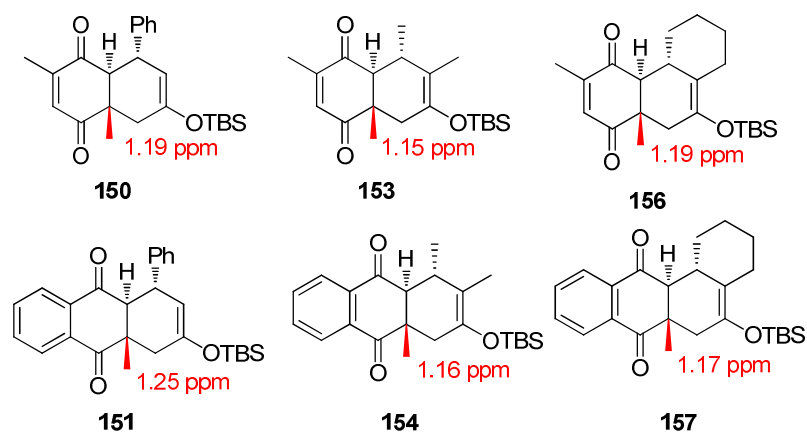


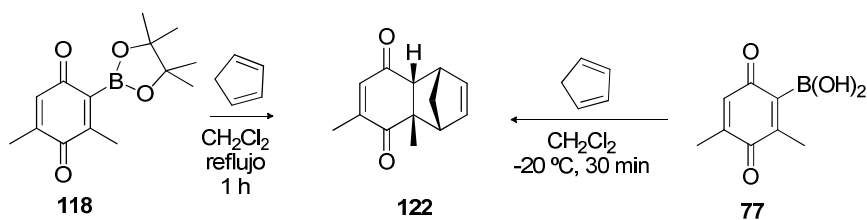
Figura 2.2.4.11

2.2.5. Curso Regio- y estereoquímico de la reacción de Diels – Alder con ácidos 2-quinonil borónicos. Propuesta mecanística.

2.2.5.1. Reactividad y regioselectividad.

Como han mostrado los resultados hasta ahora comentados, los ácidos-2-quinonil borónicos exhiben una alta reactividad en sus reacciones de Diels-Alder. Especialmente notable en el caso de quinonas que poseen un sustituyente metilo en el doble enlace filodiénico que en general hace disminuir de forma muy significativa la reactividad del filodieno. El efecto activante observado en presencia del sustituyente $B(OH)_2$ podría deberse a una extensión de la conjugación de los electrones π del filodieno al vacante orbital p del boro, que en términos de la teoría de orbitales frontera estabilizaría el orbital LUMO del filodieno disminuyendo así su contenido energético y por lo tanto la diferencia energética con el orbital HOMO del dieno, favoreciendo la reacción. Sin embargo este factor no parecía ser determinante para la reactividad, ya que los ésteres borónicos derivados de las quinonas análogas no resultaron igualmente reactivos.

Como puede verse en el Esquema 2.2.5.1.1, la reacción del ciclopentadieno con el éster de pinacol **118** requiere tiempo de reacción más largos (12 h) y temperaturas más elevadas (reflujo de CH_2Cl_2), dando lugar al aducto **122** de Diels – Alder/protodesboronación con una conversión del 100% medida del espectro de 1H -RMN del crudo de reacción.



Esquema 2.2.5.1.1

Un hecho que podría explicar la inusual activación por parte del grupo ácido borónico sería la asociación por enlace de hidrogeno de un grupo hidroxilo con el carbonilo en C-1 del carbono contiguo. Esta asociación aumentaría el efecto atractor de electrones tanto de dicho grupo carbonilo como del ácido borónico y contribuiría a disminuir sustancialmente la energía de orbital LUMO³⁰ del doble enlace filodiénico de la quinona. Este efecto activante explicaría las diferencias de reactividad observadas con el éster borónico. Este resultado es consistente con los resultados descritos en la bibliografía para el comportamiento de los vinil boronatos^{52,53,54}

Este resultado indicaba que el ácido borónico libre era fundamental para aumentar de forma significativa la reactividad de estas quinonas como filodienos, gracias a la formación del enlace de hidrógeno anteriormente propuesta. La existencia de este enlace de hidrógeno intramolecular en el ácido 3,5-dimetil-2-quinonil borónico se confirmó gracias a la difracción de Rayos X de un monocristal de la quinona **77** (Figura 2.2.5.1.1).

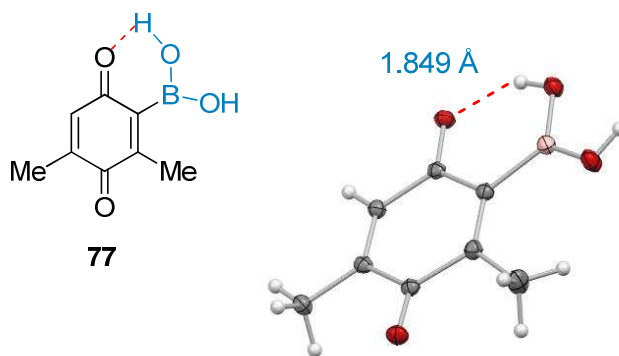


Figura 2.2.5.1.1

Por otro parte, los valores de δ de ¹³C-RMN del C- β en los filodienos pueden darnos una estimación del carácter activante de un sustituyente. En este sentido, la comparación de los desplazamientos químicos de los C- β en las quinonas mostradas en la Figura 2.2.5.1.2 son especialmente significativos.

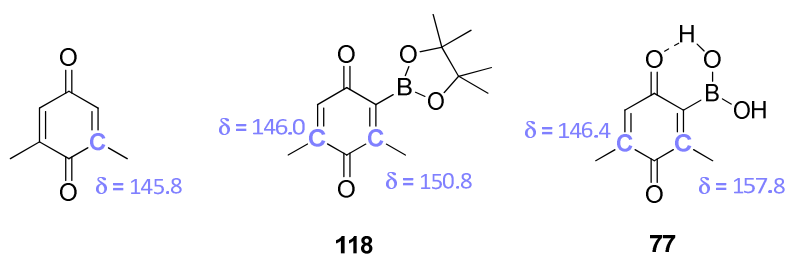


Figura 2.2.5.1.2

El valor de δ de ¹³C-RMN del C-2 en la 2,6-dimetilbenzoquinona es de 145.8 ppm. La presencia de un grupo éster borónico sobre el carbono contiguo en la quinona análoga **118** produce un aumento significativo de dicho valor hasta 150.8 ppm. Este desplazamiento a

campo más bajo es característico de la presencia de un grupo atractor de electrones en este caso el B(Pin) situado en el carbono vecinal. Cuando el sustituyente es una ácido borónico, como en la quinona **77**, este valor de δ sube todavía más hasta 157.8 ppm como consecuencia de la presencia de un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular que aumenta el carácter atractor de electrones del $B(OH)_2$ y, como consecuencia, justifica el aumento de la reactividad observada en estos filodienos. La diferencia observada entre el desplazamiento químico de los carbonos C-3 y C-5 (157.8 y 146.4 ppm respectivamente) es muy significativo y justifica que la reacción tenga lugar exclusivamente sobre el doble enlace que posee el grupo $-B(OH)_2$.

Esta hipótesis está reforzada por el hecho de que la reactividad de estos derivados se inhibe en presencia de disolventes capaces de participar en la formación de puentes de hidrogeno como el H_2O o disolventes coordinantes como el THF, los cuales al coordinarse al átomo de boro podrían variar su geometría lo que dificultaría la asociación por enlace de hidrógeno.

La asociación por enlace de hidrogeno a su vez podría ser la causa de la alta regioselectividad mostrada en el proceso. Si consideramos al boro como un sustituyente ligeramente aceptor sumado a la polarización producida por el enlace de hidrogeno, el efecto sinérgico estabilizaría el orbital LUMO del filodieno aumentando el coeficiente en posición α al ácido borónico. Así, teniendo en cuenta la distribución de carga de los dienos utilizados y considerando una cesión electrónica desde el HOMO del dieno al LUMO del filodieno, el solapamiento orbital de menor energía sería aquel que da lugar a la regioquímica 1,2-relativa al boro que tras el proceso de desboronación espontáneo genera el isómero menos favorecido termodinámicamente 1,3-sustituido (Figura 2.2.5.1.3).

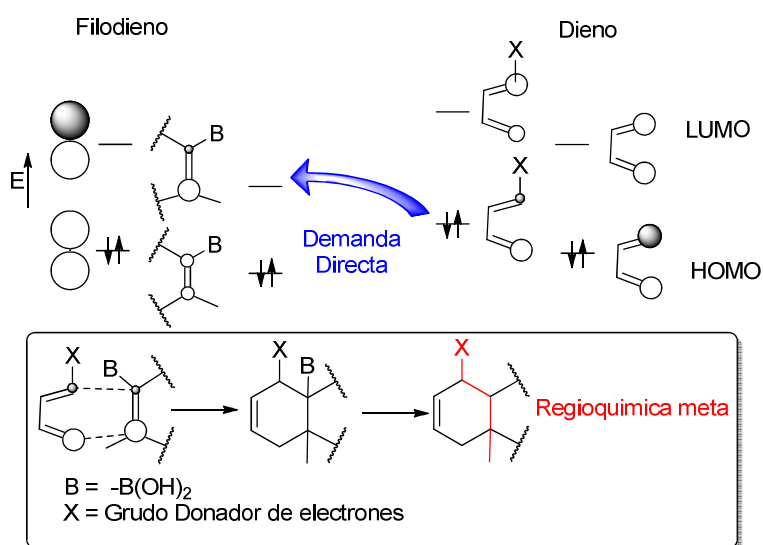
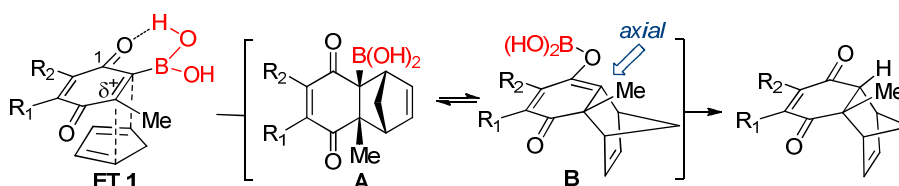


Figura 2.2.5.1.3

2.2.5.2. Estereoselectividad.

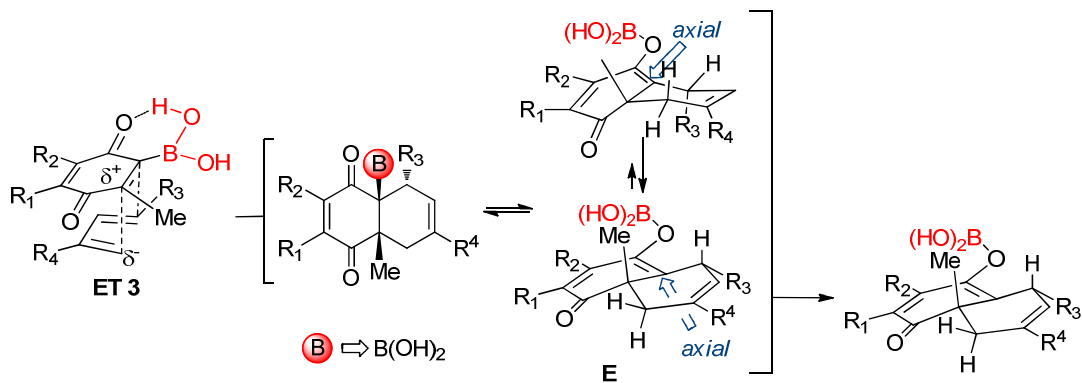
La estereoquímica del proceso de protodesboronación para los ácidos 2-quinonilborónicos 3-metil sustituidos se podría explicar suponiendo que una vez generado el aducto y debido a la naturaleza de ácido de Lewis del átomo de boro, se formase un enolato de boro que posteriormente se protonaría. La estereoselectividad del proceso de protonación para generar los aductos con fusión *cis*-o *trans*- es por tanto muy dependiente de la conformación que puede adaptar el aducto de Diels – Alder. En este sentido los sustituyentes de la quinona y del dieno pueden ser determinantes para controlar la estereoselectividad del proceso de protonación, así como de la estructura del conformero reactivo. Para explicar los resultados, hay que considerar cada caso particular.

Para dienos cíclicos como el ciclopentadieno, la aproximación *endo* de ambos componentes en la cicloadición debe dar lugar al aducto A. Este compuesto, un C-enolato de boro, en equilibrio con su O-enolato (especie B), sólo presenta la cara convexa expuesta para la protonación debido a la alta congestión estérica existente en la cara cóncava, lo que explica la alta selectividad del proceso. Así, la entrada axial del protón, favorecida además por efectos estereoelectrónicos genera el cicloaducto observado con una fusión de ciclos *cis* (Esquema 2.2.5.2.1).



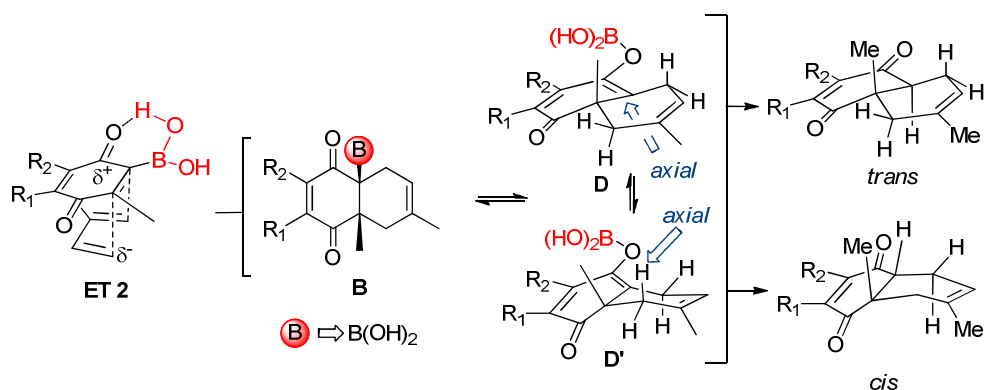
Esquema 2.2.5.2.1

En el caso de las reacciones de estos filodienos con dienos 1-, 1,3- y 1,2,3- sustituidos, la diastereoselectividad obtenida puede explicarse considerando la evolución de la conformación del enolato de boro, representada como E, en el Esquema 2.2.5.2.2, que dispone el grupo R₃ en C-5 en disposición pseudo ecuatorial (Especie E). El sustituyente en la posición 1 del dieno R₃ fija así el equilibrio conformacional en el aducto diferenciando energéticamente el ataque por ambas caras, ocurriendo la protonación de forma diastereoselectiva por la cara inferior para evitar las interacciones con el metilo en disposición axial y dando lugar al aducto con fusión *trans*.



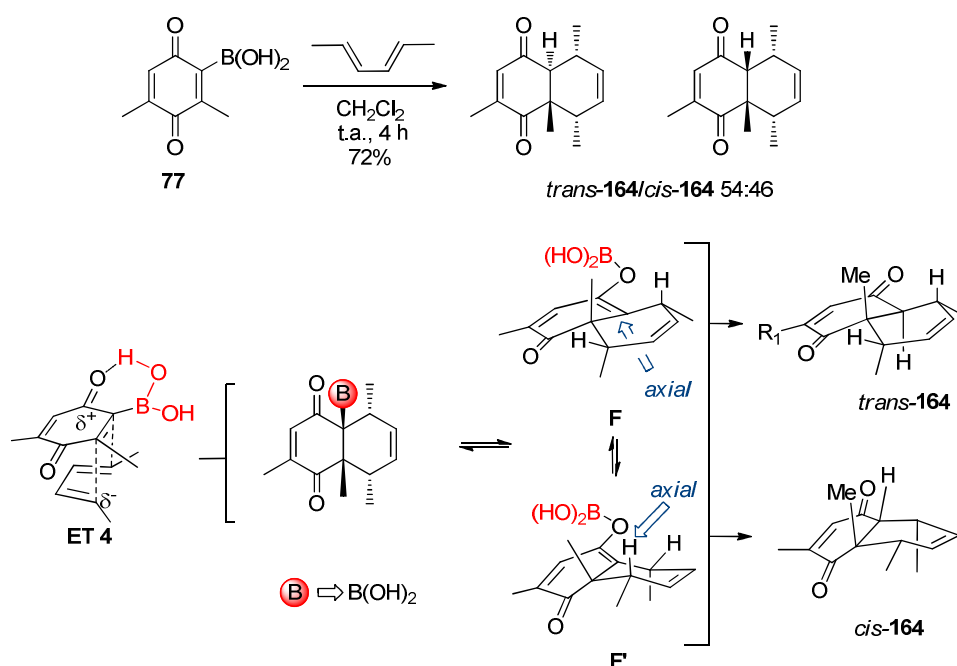
Esquema 2.2.5.2.2

Quando se utilizan dienos 2-sustituídos como el isopreno en la reacción de Diels Alder con los ácidos 2-quinonil borónicos, el proceso de protodesboronación se da con una selectividad moderada en la mayoría de los casos. En este caso, el intermedio C resultante de la aproximación *endo* evoluciona hacia el O-enolato de boro, que podría tener dos conformaciones D y D'. Considerando las interacciones existentes en D y D'. Las diferencias observadas en el caso de dienos 1-sustituídos no están tan marcadas en este caso por la ausencia del sustituyente en C-5. De esta forma, la aproximación axial del protón por la cara inferior del conformero D explica la formación mayoritaria del isómero *trans*, más favorecida, ya que se produce por la cara opuesta a la que contiene el metilo angular axial. La evolución del conformero D', que en principio debería ser más estable porque dispone el Me angular en posición ecuatorial, debe producirse por la cara superior para que el protón se aproxime en dirección axial. Esta aproximación, que genera el compuesto *cis*, está menos favorecida por la interacción estérica desfavorable que se desarrollaría en el estado de transición con el grupo Me de la posición vecinal situado en la misma cara, cuando el protón se aproximase por la misma cara (Esquema 2.2.5.2.3).



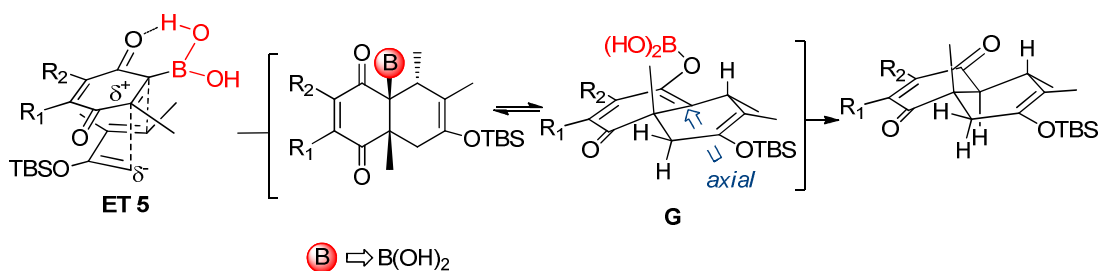
Esquema 2.2.5.2.3

Para comprobar esta hipótesis se realizó la reacción de la quinona **77** con el 2,4-hexadieno bajo las condiciones habituales. Este dieno daría lugar a un enolato de boro (Especies F y F') en que ambas conformaciones F y F' poseen interacciones desfavorables similares por lo que se debería dar una mezcla estadística de ambos isómeros. De hecho, cuando se llevó a cabo la reacción el resultado fue la formación de una proporción 54:46 de isómeros *trans/cis* (Esquema 2.2.5.2.4) como consecuencia de la protodesboronación. Este resultado confirma que el bloqueo conformacional del sustituyente en C-1 del dieno controla la diastereoselectividad del proceso de protodesboronación para conducir al aducto *trans*.



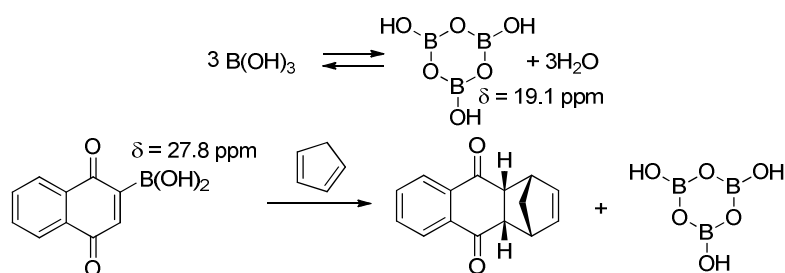
Esquema 2.2.5.2.4

Por último, la total diastereoselectividad obtenida en las reacciones de los ácidos 2-quinonil borónico **77**, **85** y **112** con el dieno **148**, pone de manifiesto que es el sustituyente en posición C-1 del dieno el que dirige la diastereoselectividad del proceso de protodesboronación gracias al bloqueo conformacional ejercido por el grupo metilo angular en la posición C-5 (Esquema 2.2.5.2.5).



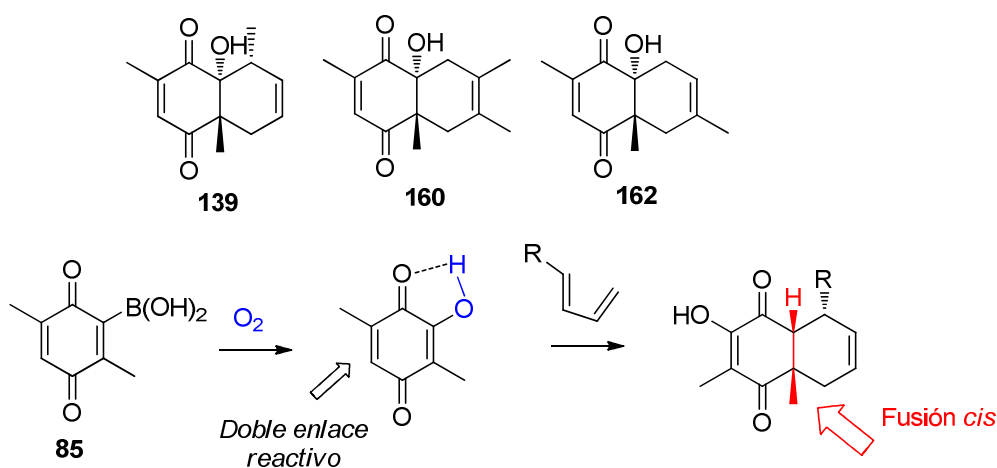
Esquema 2.2.5.2.5

Cuando las reacciones se realizan bajo una corriente de Argón y en condiciones anhidras el proceso de protodesboronación sigue teniendo lugar. En un intento de aclarar la procedencia del protón que sustituye al grupo $-B(OH)_2$ en este proceso, se realizó la reacción del ácido naftoquinonil borónico **112** con ciclopentadieno en un tubo de resonancia, empleando CD_2Cl_2 como disolvente, y se monitorizó por ^{11}B -RMN. Tras 30 minutos se pudo observar en el crudo de reacción una nueva señal de boro $\delta=19.1$ ppm, que se asignó a la boroxina derivada del ácido bórico $B(OH)_3$. El H_2O procedente de la formación de la boroxina derivada podrían ser las responsables de esta protonación (Ecuación 1).⁸⁸



Ecuación 1

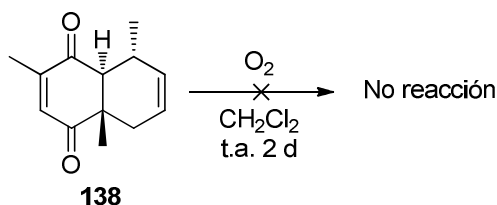
La formación diastereoselectiva de los alcoholes **139**, **160** y **162** cuando se dan los procesos secundarios de oxidación no es obvia. La oxidación del átomo de boro en la quinona de partida se puede descartar ya que en este caso la reacción de Diels Alder se produciría mayoritariamente sobre el doble enlace que no porta el grupo hidroxilo, que este sustituyente es dador de electrones y disminuye la reactividad del doble enlace en que se encuentra. Además, la configuración *trans* del metilo y el alcohol que se observa experimentalmente violaría el principio *cis* que rige la cicloadición de Diels-Alder (Esquema 2.2.5.2.6).



Esquema 2.2.5.2.6

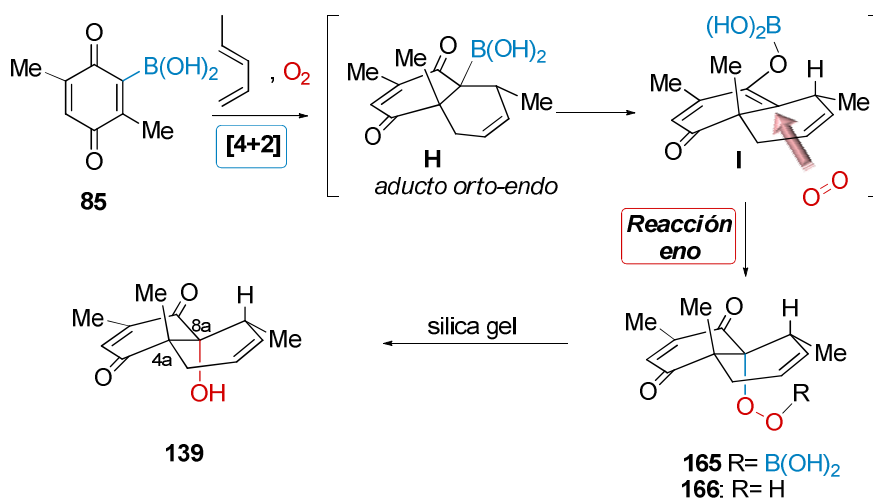
⁸⁸ a) R. A. Baber, N. C. Norman, A. G. Orpen, J. Rossi, *New. J. Chem.* **2003**, 27, 733. b) H. R. Snyder, M. S. Konecky, W. J. Lennarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3611.

Además, en las condiciones en que se lleva a cabo la reacción se puede desechar la hipótesis de un desplazamiento por un nucleófilo oxigenado del átomo de boro. Tampoco sería posible la formación del alcohol a partir del aducto protodesboronado correspondiente, ya que cuando se sometió al aducto **138** a una corriente de oxígeno durante dos días no se apreció evolución alguna recuperándose **138** inalterado (Esquema 2.2.5.2.7).



Esquema 2.2.5.2.7

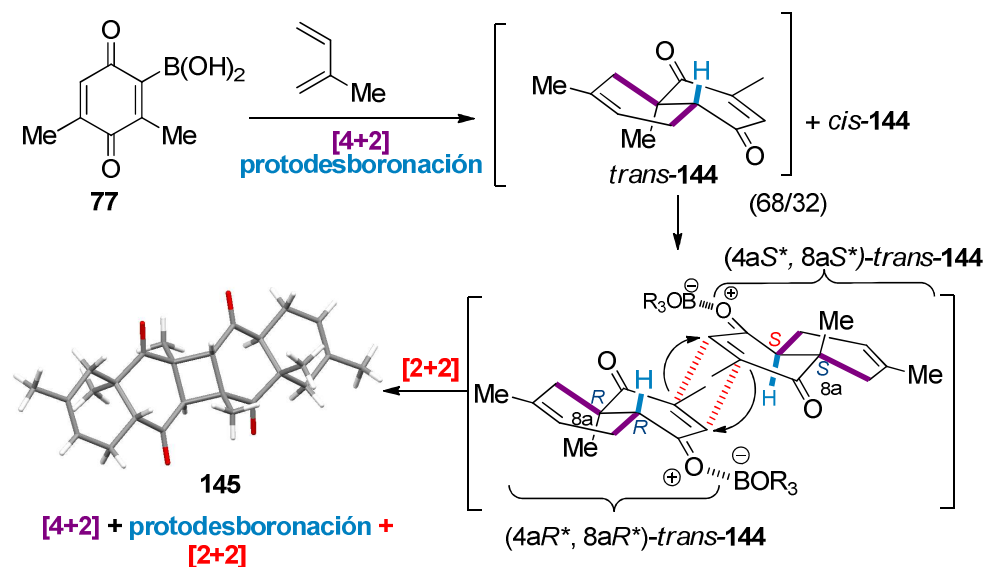
Un minucioso análisis del crudo resultante en la reacción entre el *trans*-piperileno y la quinona **85** por ^1H -RMN en CDCl_3 reveló la presencia de un singlete ancho en 8.35 ppm que se asignó al átomo de hidrógeno de un hidroperóxido **166**, que, después de la columna cromatográfica, se reduciría al alcohol observado **139** que presenta un singlete en torno a 2.10 ppm en el espectro de ^1H -RMN. La existencia de este derivado podría ser consistente con una reacción de tipo eno, que tendría lugar de forma estereoselectiva, entre el enolato de Boro I y el O_2 (Esquema 2.2.5.2.8).



Esquema 2.2.5.2.8

La formación de la estructura pentacíclica **145** tampoco es sencilla de justificar, el hecho de que la formación del producto tenga lugar incluso en condiciones de ausencia de luz, descarta un mecanismo de cicloadición [2+2] fotoquímicamente permitido por la leyes de Woodward-Hoffmann para la formación del ciclo de cuatro eslabones. Para explicar la formación de este compuesto se puede suponer un proceso dominó de Diels-Alder seguido

por una protodesboronación diastereoselectiva y una cicloadición [2+2] catalizada por las especies de boro presentes en el medio, que se produciría en último lugar. Un detallado análisis de la estructura de rayos X del compuesto pentacíclico muestra que este compuesto se ha debido formar por la dimerización de ambos enantiómeros del compuesto mayoritario *trans*-144. Así, la aproximación representada entre los dos enantiómeros por la cara menos impedida de cada uno de ellos, explica la formación de un compuesto *meso* con simetría S_2 (Esquema 2.2.5.2.9).

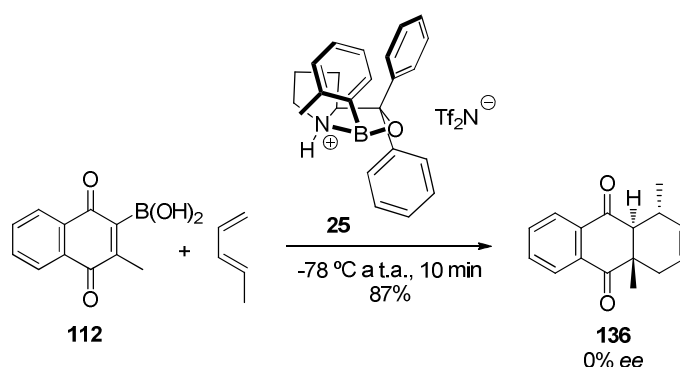


Esquema 2.2.5.2.9

2.2.6. Reacción de Diels Alder asimétrica con ácidos 2-quinonil borónicos.

La excelente diastereoselectividad exhibida por los ácidos 2-quinonilborónicos les hace idóneos como precursores para la obtención de *trans*-decalinas de forma directa. El control de la diastereoselectividad facial en la cicloadición de Diels-Alder supondría el acceso a este tipo de codiciadas estructuras de forma enantioselectiva. Hasta la realización de este trabajo, la única posibilidad descrita en la bibliografía para acceder este tipo de estructuras consistía en la reacción de Diels Alder de forma asimétrica y una posterior etapa de epimerización del carbono en posición vecinal al carbonilo. La escasez de ejemplos descritos sobre catalizadores asimétricos generales para el uso de quinonas en reacciones de Diels-Alder de forma enantioselectiva evidencia la dificultad de conseguir la enantioinducción de estos procesos. En la actualidad, el control de la diastereoselectividad π -facial se encuentra únicamente resuelto para quinonas gracias al catalizador de Corey y sus Col., sin embargo, la etapa de epimerización da lugar generalmente a mezclas isoméricas de difícil purificación lo cual supone un grave inconveniente. Así pues decidimos estudiar una variante asimétrica del proceso dominó descrito para los filodienos ácidos 2-quinonil borónicos que permitirían acceder en

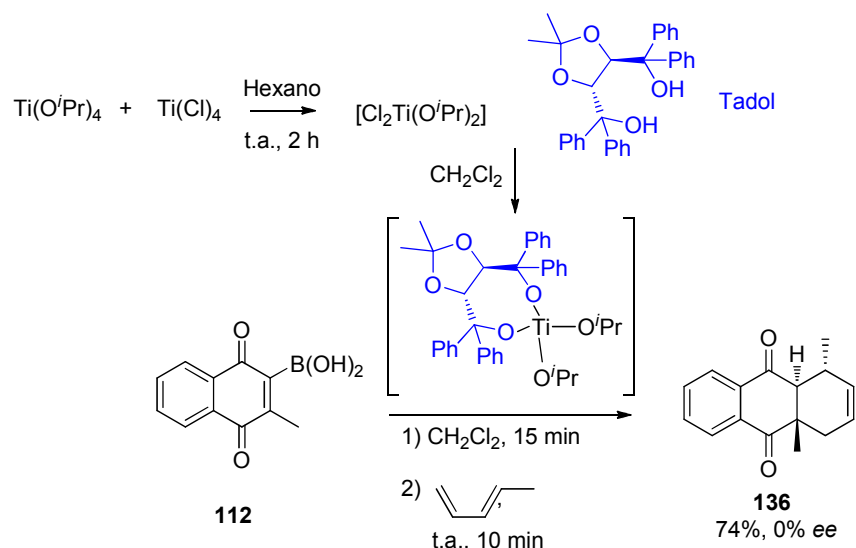
una única etapa a los aductos *trans* – *meta* de forma enantioselectiva. En primer lugar se ensayó el uso del catalizador más general hasta el momento descrito para reacciones de Diels Alder asimétrica de quinonas; el sistema catalítico basado en oxazaborolidinas descrito por Corey. Desafortunadamente, la reacción entre el ácido 2-quinonil borónico **77** y el piperileno en presencia del catalizador **25**, condujo al compuesto racémico **136** que indicaba que este catalizador no mostraba la capacidad suficiente para introducir la información quiral bajo las condiciones habituales en el proceso (Esquema 2.2.6.1). Merece la pena destacar el hecho de que la reacción no se produzca bajo las condiciones descritas por Corey para este tipo de sustratos, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en CH_2Cl_2 , completándose únicamente a t.a. lo que podría indicar que únicamente está operando el proceso no catalizado.



Esquema 2.2.6.1

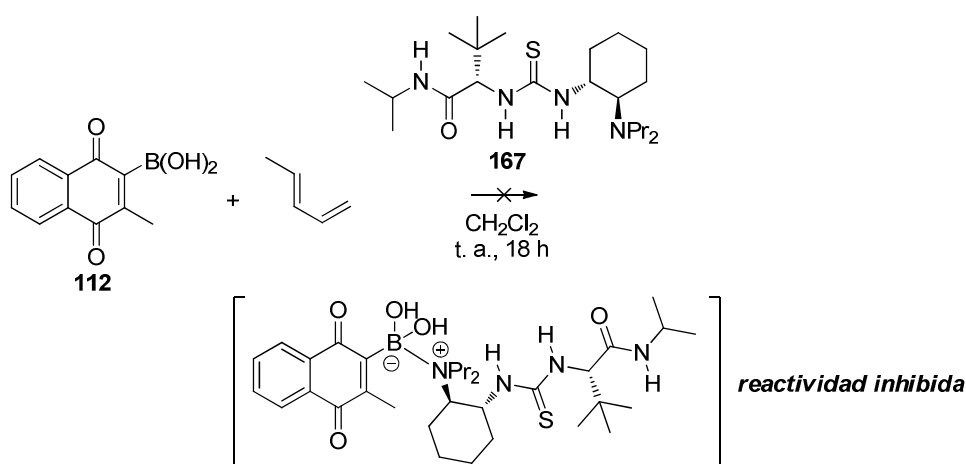
Otro catalizador asimétrico que había sido usado con quinonas en reacciones de Diels Alder es el catalizador de Mikami y sus correspondientes variantes. Este catalizador basado en Titanio y un diol quiral, (4*S*,5*S*)-2,2-Dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -tetrafenildioxolano-4,5-dimetanol (taddol) en nuestro caso, se sintetizó a partir del tetraisopropóxido de titanio por reacción con el taddol en presencia de TiCl_4 y con hexano como disolvente. El modelo de quelación descrito para este tipo de derivados⁸⁹ podría darse entre un hidróxido del grupo ácido borónico y el carbonilo vecinal. Sin embargo, cuando se hizo reaccionar la quinona **112** y el *trans*-piperileno en presencia del catalizador la reacción transcurrió en 10 minutos originando el racemato de **136** (Esquema 2.2.6.2).

⁸⁹ C. Haase, C. R. Sarko, M. DiMare, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1777.



Esquema 2.2.6.2

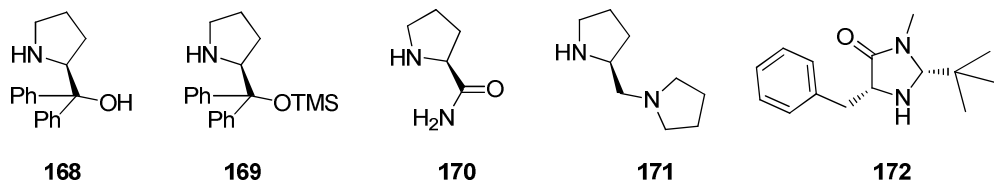
La formación de los aductos racémicos en las reacciones catalizadas ensayadas sugería que la reacción no catalizada era tan rápida que no permitía la actuación de un catalizador tipo ácidos de Lewis. Puesto que los catalizadores más utilizados con las quinonas habían fallado, decidimos desviar nuestra atención a los ejemplos descritos en la bibliografía con enonas. En las últimas décadas se han descrito reacciones de Diels - Alder asimétricas de enonas catalizadas por tioureas con excelentes resultados.⁹⁰ Sin embargo, la reacción de **112** con *trans*-piperileno en presencia de la tiourea **167** en nuestro caso la reactividad quedó inhibida en presencia de estos compuestos. Esto podría ser causado porque la coordinación de la amina presente en el catalizador con el ácido borónico sea más favorable que la coordinación al carbonilo del sistema quinónico (Esquema 2.2.6.3).



Esquema 2.2.6.3

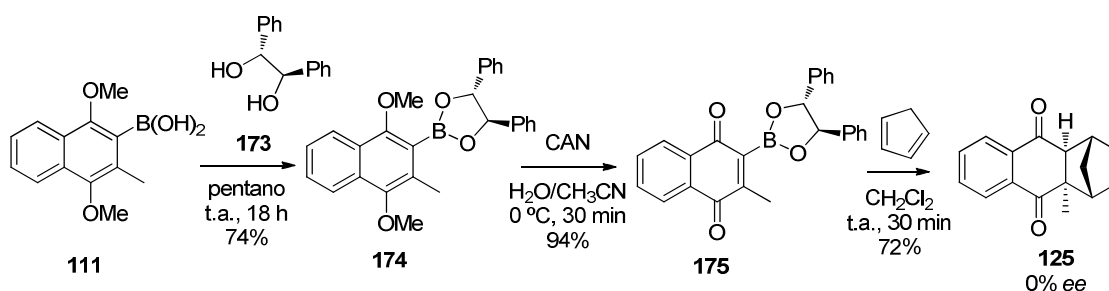
⁹⁰ A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.

Otros catalizadores utilizados en Diels-Alder con enonas como los catalizadores basados en sistemas de prolinol y análogos descritos por Jorgensen⁹¹ o las imidazolidinonas descritas por MacMillan⁹² no tuvieron efecto sobre el sistema como era de esperar en base al mecanismo de actuación de este tipo de catalizadores vía iminio (Esquema 2.2.6.4).



Esquema 2.2.6.4

Parecía por tanto que la energía de activación de la reacción no catalizada era menor que la correspondiente al proceso catalizado por lo que era la vía preferida de evolución en la todos los casos. La rápida cinética de la reacción por tanto dificulta enormemente la posibilidad de conseguir un proceso de enantioinducción por parte del catalizador. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos mediante los catalizadores más utilizados, la posibilidad de utilizar boronatos quirales se presentaba como una opción viable para acceder a los aductos enantiopuros a pesar del uso estequiométrico del reactivo quiral. Para ello se sintetizó el éster borónico **175** derivado de la naftoquinona **112** mediante el tratamiento del ácido borónico **111** con el diol **173** en pentano durante 18 h. La oxidación de este derivado aromático mediante el empleo de CAN dio lugar al boronato deseado con un 94%. Sin embargo los boronatos utilizados no supusieron una diferenciación energética facial suficiente para introducir la información quiral (Esquema 2.2.6.5).



Esquema 2.2.6.5

⁹¹ K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3558.

⁹² A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458.

Capítulo 3

Reacciones de Friedel-Crafts con ácidos 2-benzo o naftoquinonil borónicos como electrófilos.

3. Reacciones de Friedel-Crafts con ácidos 2-benzo o naftoquinonil borónicos como electrófilos.

3.1. Introducción y objetivos.

3.3.1. Aspectos generales sobre la reacción de adición conjugada sobre quinonas.

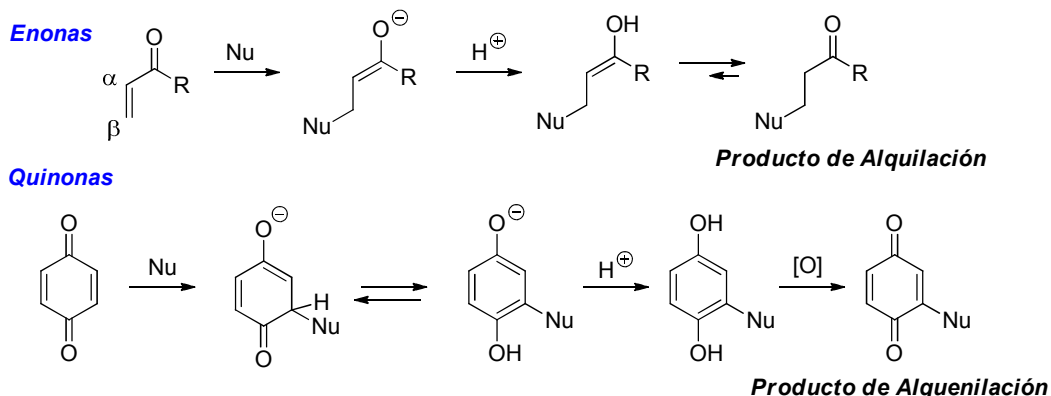
La reacción de adición conjugada o de tipo de Michael de nucleófilos carbonados sobre enlaces múltiples deficientes de electrones es un método muy útil y frecuentemente utilizado en la formación de enlaces C-C.⁹³ Los electrófilos más utilizados suelen ser cetonas, aldehídos o nitrilos α,β -insaturados. Entre los nucleófilos más empleados en estas reacciones se encuentran los enolatos, enaminas y reactivos organometálicos. También se han utilizado nucleófilos no carbonados tales como aminas, alcóxidos y tiolatos. La preferencia por el ataque del nucleófilo al carbono β suele estar estrechamente relacionada a la naturaleza del nucleófilo. De forma genérica, la interacción entre nucleófilo y electrófilo está gobernada por dos factores, uno la atracción electrostática entre el electrófilo pobre en electrones y el nucleófilo rico en electrones y dos el solapamiento orbitalico entre el orbital HOMO del nucleófilo y el LUMO del electrófilo. Así, para el caso particular de las enonas, los nucleófilos que tienen una baja polarizabilidad (RLi, RMgX), denominados duros,⁹⁴ se rigen por factores electrostáticos reaccionando fundamentalmente por adición 1,2 debido a la alta carga parcial del carbono carbonílico. Por el contrario, el ataque de nucleófilos blandos (alquenos, anillos aromáticos, tioles, aniones diestabilizados), caracterizados por su alta polarizabilidad, está dominado por factores orbitalicos por lo que dan lugar mayoritariamente a los productos de adición 1,4 por ataque sobre el carbono β , que posee el mayor coeficiente orbitalico. El mecanismo generalmente aceptado para la adición conjugada comienza con el ataque del nucleófilo sobre el carbono β de la enona generando un intermedio de tipo enolato que evoluciona al producto de alquilación después de la protonación (Esquema 3.3.1.1).

Las quinonas pueden comportarse como aceptores en reacciones de tipo Michael, aunque los intermedios de reacción evolucionan de forma distinta a otras enonas análogas. Como puede observarse en Esquema 3.3.1.1 el ataque de un nucleófilo sobre la posición conjugada de la quinona origina un enolato, que a diferencia de otras enonas, evoluciona

⁹³ a) P. Permultter, *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, **1992**, Tetrahedron Organic Chemistry. b) T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1039. c) F. Lopez, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179. d) A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pàmies, M. Diéguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796. e) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. f) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions; A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, **2010**, Royal Society of Chemistry Publishing, Cambridge, UK.

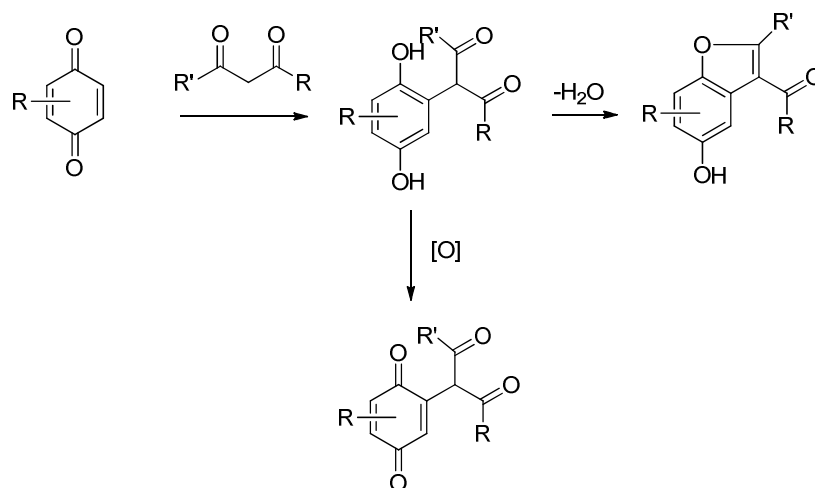
⁹⁴ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 2000.

rápidamente hacia la hidroquinona, mediante un equilibrio ceto – enólico y posterior protonación del fenolato. El proceso de reoxidación generalmente requiere de un oxidante adicional que suele ser un segundo equivalente de quinona inicial, generando el producto de alquienilación.⁹⁵



Esquema 3.3.1.1

La reactividad de las quinonas como aceptores de tipo Michael se ha aprovechado en procesos dominó donde el intermedio de hidroquinona juega un papel clave. Por ejemplo la reacción de adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos sobre quinonas y posterior reacción de enolización y ciclación intramolecular se ha utilizado con buenos resultados en la síntesis de 5-hidroxibenzofuranos.⁹⁶ mediante un proceso en el que el OH de la hidroquinona ataca al grupo carbonilo más cercano seguido de deshidratación (Esquema 3.3.1.2).

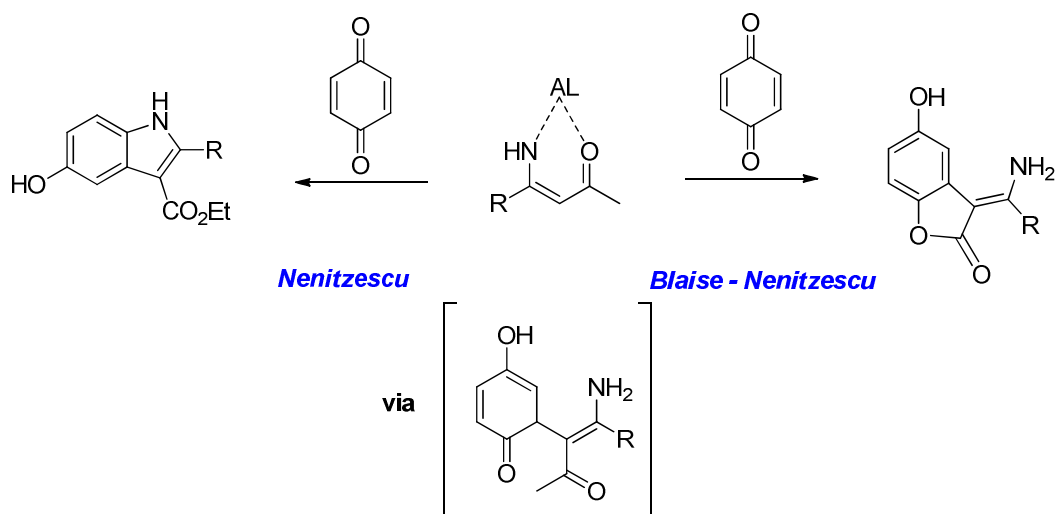


Esquema 3.3.1.2

⁹⁵ A. A. Kutuyev, V. V. Moskva, *Russ. Chem. Rev.* **1991**, 60, 72.

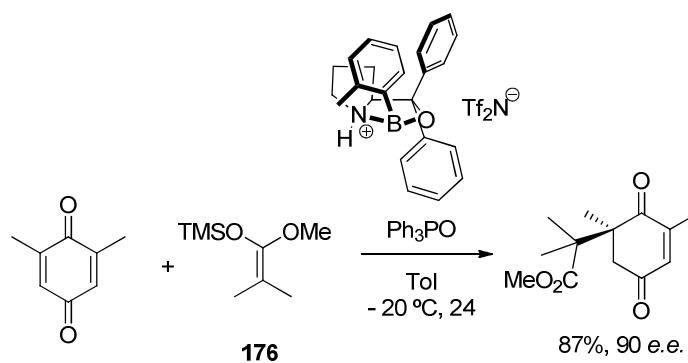
⁹⁶ S. R. Mothe, D. Susanti, P. W. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2136.

De forma similar la reacción de benzoquinonas con β -aminoésteres conduce a los correspondientes indoles (reacción de Nenitzescu) o las benzofuran-2(3H)-onas (reacción Blaise – Nenitzescu) (Esquema 3.3.1.3).⁹⁷



Esquema 3.3.1.3

En el año 2006, el grupo de Corey,⁹⁸ describió el uso de un sistema catalítico basado en oxazaborilidinas en la reacción de adición conjugada enantioselectiva del acetal de cetena **176** sobre la 2,5-dimetil-1,4-benzoquinona con excelentes niveles de reactividad y enantioselectividad (Esquema 3.3.1.4).



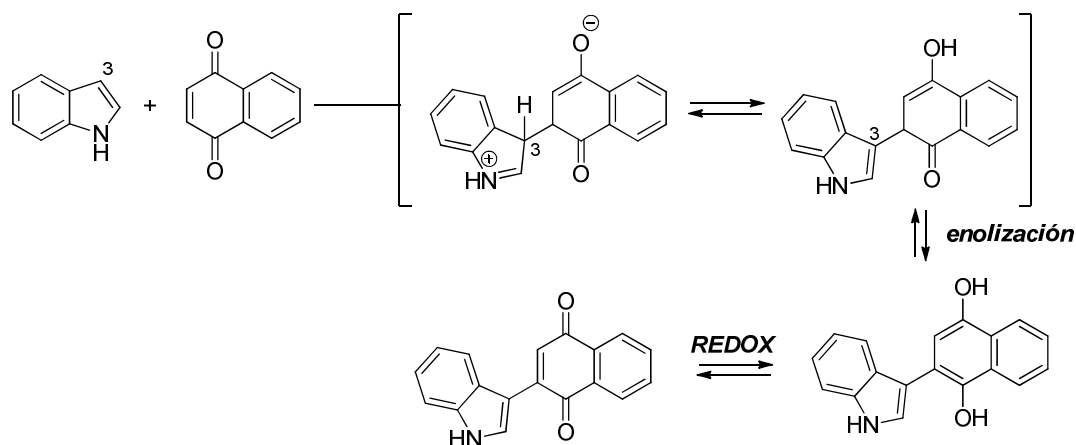
Esquema 3.3.1.4

Entre los nucleófilos empleados en las reacciones de adición conjugada sobre quinonas merecen una mención especial los derivados del indol. Los benzo[b]pirroles, comúnmente conocidos como indoles, son estructuras privilegiadas en química orgánica, al encontrarse presentes en una gran variedad de productos naturales y fármacos con un amplio espectro de propiedades biológicas. Los indoles son sistemas heteroaromáticos ricos en electrones y por

⁹⁷ a) P. A. Suryavanshi, V. Sridharan, J. C. Menendez, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3426. b) Y. S. Chun, K. Y. Ryu, J. H. Kim, H. Shin, S. Lee, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1317.

⁹⁸ D. Liu, S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8160.

tanto ideales en reacciones de sustitución electrófila aromática. La posición más reactiva del anillo de indol es el C-3 (1000 veces más reactiva que la del benceno).⁹⁹ Los primeros ejemplos publicados en la bibliografía relativos a reacciones de adición conjugada de indoles en sistemas quinónicos se deben a Mohlau y Reduch quienes, en 1911, describieron la reacción entre el 2-metil indol y la benzoquinona en solución alcohólica para dar lugar a la 3-indolil-benzoquinona con moderados rendimientos. La reacción entre el indol la benzoquinona podría considerarse formalmente como una reacción de olefinación del indol, ya que los productos resultantes poseen el esqueleto de quinona unido a través del doble enlace a la posición C-3 del indol. Esta reacción de “alquencilación” de Friedel – Crafts es característica cuando se emplean quinonas como electrófilos. La adición 1,4- del indol sobre la quinona genera un enolato que rápidamente se protona y enoliza hacia la correspondiente indolil hidroquinona, que posteriormente se oxida a la indolil quinona (Esquema 3.3.1.5).



Esquema 3.3.1.5

Aunque posteriormente aparecieron distintas publicaciones^{100,101,102} en torno a esta reactividad, no fue hasta 1989 cuando el grupo de Prota¹⁰³ publicó la adición en medio acético de indol y 2-metilindol sobre la benzo- y naftoquinona. La reacción procede bajo condiciones anaeróbicas con buenos rendimientos en la mayoría de los casos (Esquema 3.3.1.6).

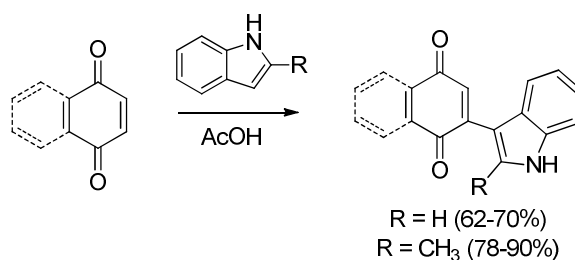
⁹⁹ S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A. R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088.

¹⁰⁰ R. Mohlau, R. Reduch, *Ber.* **1911**, *44*, 3605.

¹⁰¹ J. D. Bu'Lock, J. Harley-Manson, *J. Chem. Soc.* **1951**, 703.

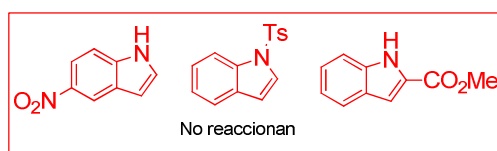
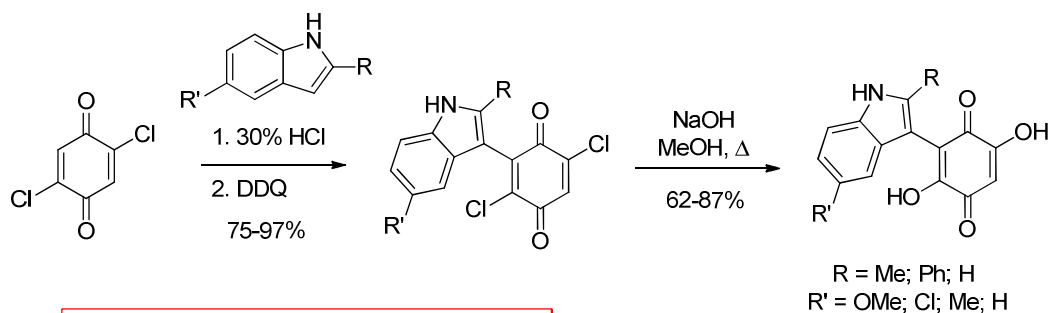
¹⁰² J. M. Bruce, *J. Chem. Soc.* **1959**, 2366.

¹⁰³ M. G. Corradini, C. Costantini, G. Prota, T. Schultz, *Gazz. Chim. Ital.* **1989**, *119*, 153.



Esquema 3.3.1.6

Las asterriquinonas son una familia de productos naturales implicados en diferentes procesos biológicos¹⁰⁴ cuyo esqueleto consta de una o varias unidades de indol ancladas a través del C-3 a un núcleo de benzoquinona. En 2001 Pirrung y col.¹⁰⁵ describieron la síntesis de las asterriquinonas a través de un proceso de sustitución electrófila aromática del indol empleando la 2,5-dicloro-1,4-benzoquinona como electrófilo en presencia de un 30% de HCl. La posterior oxidación de la indolil hidroquinona con DDQ generó la estructura de 3-(3-indolil)-2,5-dicloro-1,4-benzoquinona con buenos rendimientos. El tratamiento en medio básico condujo al esqueleto de asterriquinona, por sustitución de los átomos de Cl por grupos OH.



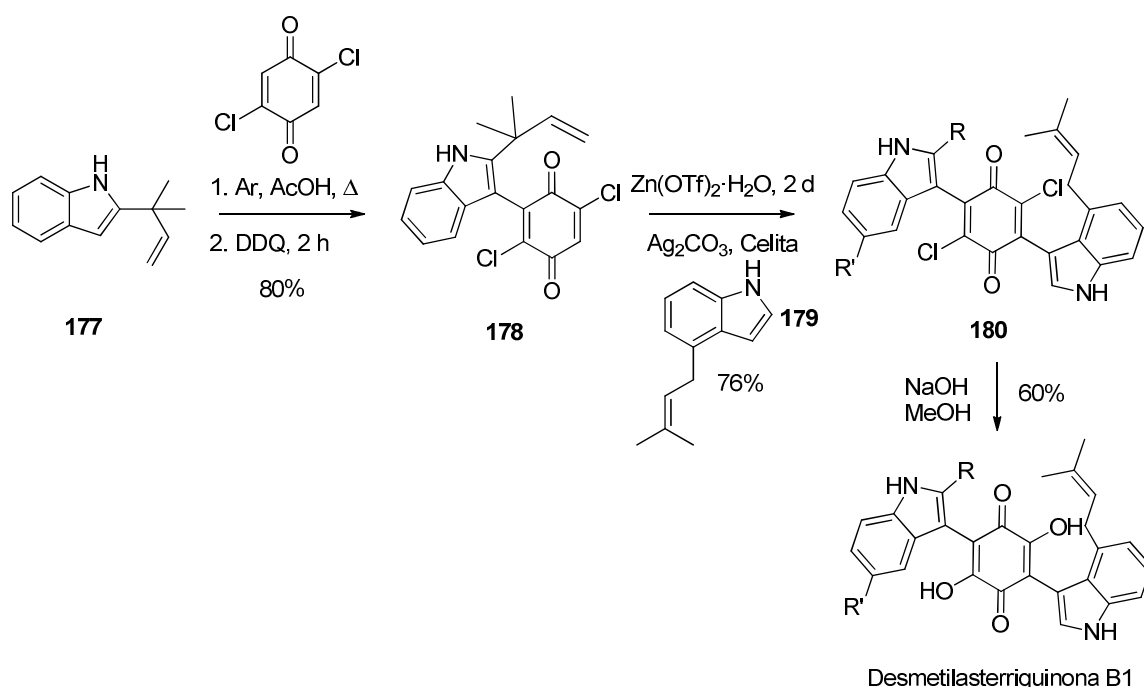
Esquema 3.3.1.7

Esta metodología presentaba ciertas limitaciones. Por ejemplo la reacción de sustitución electrófila aromática no tuvo lugar cuando el indol se encontraba desactivado por la presencia de grupos atractores de electrones (*N*-Ts, 2-CO₂Me, 5-NO₂). Por otra parte, la reactividad disminuyó cuando los indoles se encontraban sustituidos en la posición C-2 con grupos de gran volumen estérico. Por ejemplo, en la reacción entre la 2,5-dicloroquinona y el

¹⁰⁴ **Aislamiento:** a) Arai, K.; Yamamoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 2929. b) A. Kaji, R. Saito, M. Nomura, K.-i. Miyamoto, N. Kiriya, *Biol. Pharm. Bull.* **1998**, *21*, 945. **Propiedades:** c) A. Kaji, R. Saito, M. Nomura, K.-i. Miyamoto, N. Kiriya, *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 3675. d) K. A. Alvi, H. Pu, M. Luche, A. Rice, H. App, G. McMahon, H. Dare, B. Margolis, *J. Antibiot.* **1999**, *52*, 215. **Aplicaciones:** e) B. Zhang, G. Salituro, D. Szalkowski, Z. Li, Y. Zhang, I. Royo, D. Vilella, M. T. Diez, F. Pelaez, C. Ruby, R. L. Kendall, X. Mao, P. Griffin, J. Calaycay, J. R. Zierath, J. V. Heck, R. G. Smith, D. E. Moller, *Science* **1999**, *284*, 974.

¹⁰⁵ M. C. Pirrung, K. Park, Z. Li, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 365.

2-(*tert*-butil)-indol condujo a la indolil quinona correspondiente con un 54% de rendimiento. Con el fin de lograr un mayor alcance estructural en el anillo de indol, estos mismos autores publicaron distintas variaciones de este protocolo que implicaban el uso estequiométrico de otros ácidos de Brønsted como H₂SO₄ en THF o reflujo de AcOH, así como en presencia de ácidos de Lewis como el Zn(OTf)₂. Un ejemplo representativo se ilustra en la síntesis de la desmetilasterriquinona B1.^{106,107} La reacción del indol **177** con la 2,5-diclorobenzoquinona a reflujo de AcOH en atmosfera de argón, condujo, tras el tratamiento con DDQ a la 3-indolilbenzoquinona **178**, a continuación esta indolil benzoquinona fue sometida a una segunda reacción de Friedel-Crafts con el indol **179** en presencia de Zn(OTf)₂ y posterior oxidación de la hidroquinona en presencia de Ag₂CO₃ dio lugar a la bisindolil benzoquinona **180**. El tratamiento con NaOH/EtOH de **180** originó finalmente la desmetilasterriquinona B1 (Esquema 3.3.1.8).



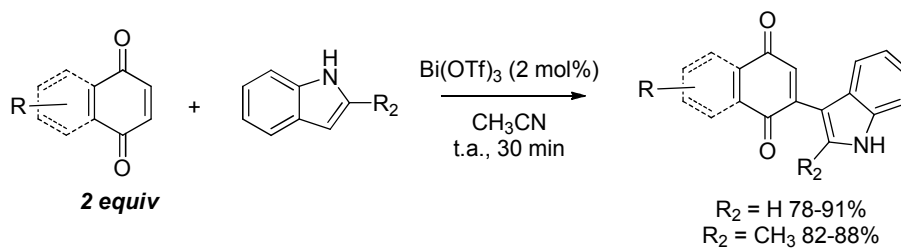
Esquema 3.3.1.8

En el año 2003, el grupo de Yadav¹⁰⁸ publicaron la síntesis de (3-indolil)-1,4-benzo- y 2-(3-indolil)-1,4-naftoquinonas por reacción entre el indol y la quinona catalizada por Bi(OTf)₃. La reacción transcurre con buenos rendimientos en condiciones muy suaves empleando la propia quinona de partida como agente de oxidación de la indolil hidroquinona a la indolil quinona (Esquema 3.3.1.9).

¹⁰⁶ M. C. Pirrung, L. Deng, Z. Li, K. Park, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8374.

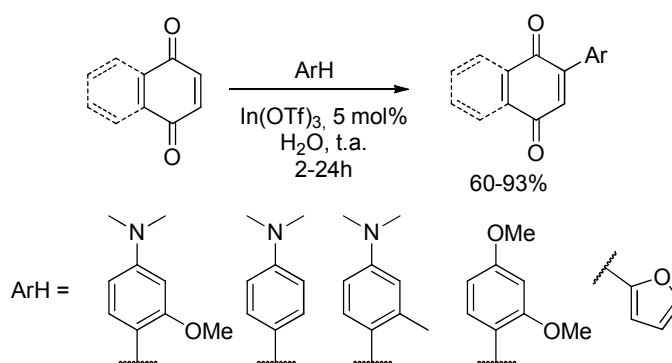
¹⁰⁷ M. C. Pirrung, Y. Liu, L. Deng, D. K. Halstead, Z. Li, J. F. May, M. Wedel, D. A. Austin, N. J. G. Webster, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4609.

¹⁰⁸ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, T. Swamy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9121.



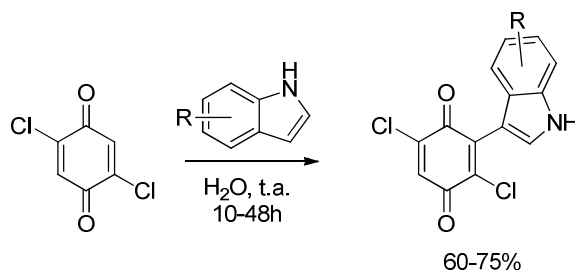
Esquema 3.3.1.9

Más recientemente, el grupo de Zhang¹⁰⁹ describió la reacción de olefinación del indol con quinonas empleando $In(OTf)_3$ como catalizador y agua como disolvente. Bajo estas suaves condiciones de reacción tanto la benzo- como la naftoquinona reaccionaron con diferentes compuestos aromáticos ricos en electrones y con heteroarilos π -excedentes como el furano con buenos rendimientos (Esquema 3.3.1.10).



Esquema 3.3.1.10

Este mismo grupo,¹¹⁰ demostró que la olefinación de indoles con la 2,5-diclorobenzoquinona podía efectuarse, en ausencia de catálisis ácida, empleando únicamente H_2O como disolvente, dando lugar a las correspondientes (3-indolil)-1,4-benzoquinonas con buenos rendimientos (Esquema 3.3.1.11).



Esquema 3.3.1.11

Objetivos.

¹⁰⁹ H. B. Zhang, L. Liu, Y. J. Chen, D. Wang, C. J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 229.

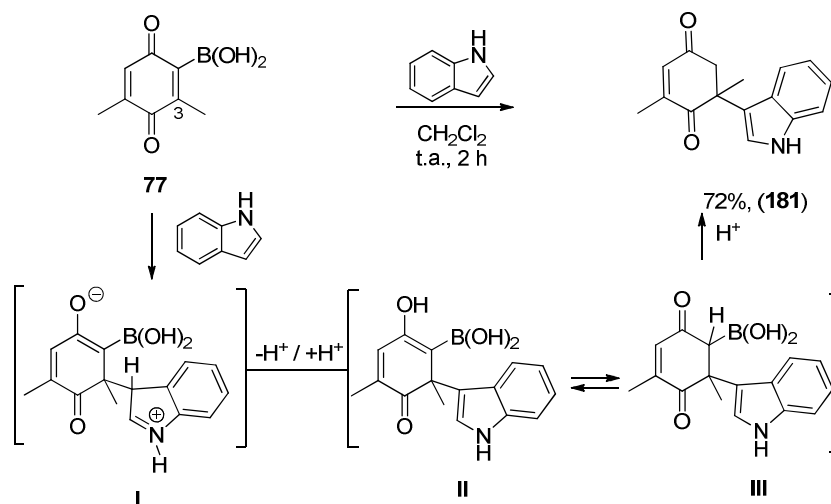
¹¹⁰ H. B. Zhang, L. Liu, Y. J. Chen, D. Wang, C. J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 869.

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos con los ácidos 2-benzo y 2-naftoquinonil borónicos en la reacción de cicloadición de Diels – Alder, nos planteamos estudiar el comportamiento de estas quinonas en la reacción de adición conjugada. Los precedentes bibliográficos relativos al uso de indoles, reacciones de tipo Friedel-Crafts empleando quinonas como aceptores de Michael, sugerían la posibilidad de ensayar este tipo de sistemas heterocíclicos π excedentes como un nucleófilos frente a los ácidos 2-quinonil borónicos.

3.3.2. Reacciones de adición conjugada sobre ácidos 2-quinonil borónicos.

3.3.2.1. Reacciones de adición conjugada de indoles sobre los ácidos 2-quinonil borónicos.

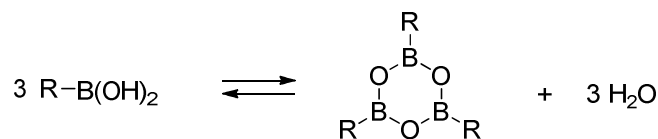
Iniciamos nuestro estudio con el ácido 2-quinonil borónico **77** y el indol, empleando CH_2Cl_2 como disolvente. Tras 2 h de reacción y a t.a. se observó la formación exclusiva del producto **181**, que pudo ser aislado puro tras cromatografía en columna con un 72% de rendimiento (Esquema 3.3.2.1.1).



Esquema 3.3.2.1.1

La formación de **181** se podía explicar a través de una reacción de adición conjugada del indol sobre la posición C-3 de la quinona **77**. El enolato intermedio **I** así formado podría protonarse en el medio de reacción evolucionando al enol **II**, que a su vez podría equilibrarse con la α -boro cetona **III**. Finalmente, la protodesboronación de **III** conduciría a **181**. Teniendo en cuenta que la reacción, se lleva a cabo en condiciones anhidras, el protón necesario para la hidrólisis de la α -boro cetona **III** podría provenir del equilibrio característico de los ácidos

borónicos con las boroxinas correspondientes, lo que genera hasta 3 moléculas de agua¹¹¹ (Esquema 3.3.2.1.2).

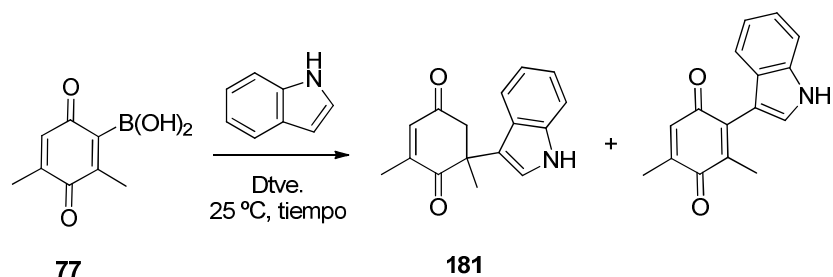


Esquema 3.3.2.1.2

La formación exclusiva de **181** pone de manifiesto el papel clave que desempeña el grupo borónico en esta reacción. Por un lado, acentúa la electrofilia del carbono C-3 de la quinona, favoreciendo la formación de un carbono cuaternario, a través de un proceso de adición conjugada, dando lugar, tras la protodesboronación al producto **181** resultante de una alquilación de Friedel – Crafts del anillo del indol, frente a los compuestos de alquencilación que se obtienen habitualmente con las quinonas e indoles. Además cabe señalar que la protodesboronación espontánea convierte al ácido borónico en un excelente controlador temporal de la regioquímica del proceso eliminándose limpiamente del medio de reacción.

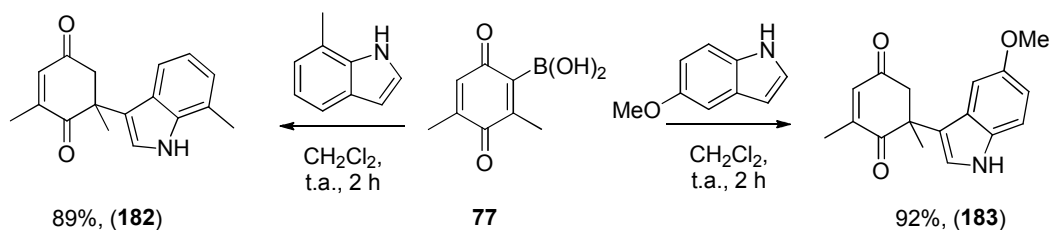
A continuación realizamos un estudio sobre la influencia del disolvente en la reactividad y regioselectividad del proceso. El empleo de 1,2-dicloroetano ralentizó el proceso, observando tras 18 h de reacción una menor conversión, en torno al 85%. La reacción del indol y **77** en CHCl_3 se completó en 1.5 h. Sin embargo, el análisis por ^1H RMN del crudo de la reacción reveló la presencia del producto de alquencilación, probablemente la presencia de trazas de ácido en el disolvente podría explicar la obtención de este producto. La utilización de THF como disolvente inhibió completamente el proceso, recuperándose el producto de partida inalterado. Esta falta de reactividad puede deberse a la naturaleza coordinante del disolvente de tipo éter, que puede saturar la vacante orbitálica del átomo del boro, alterando su efecto activante en el doble enlace de la quinona. La reacción empleando CH_3CN como disolventes tuvo lugar en 2 h con conversión completa y total regioselectividad. Finalmente, se escogió el CH_2Cl_2 como disolvente óptimo para estudiar el alcance estructural sobre la arquitectura de indol de la reacción por su fácil eliminación del medio de reacción.

¹¹¹ R. H. Snyder, M. S. Konecky, W. J. Lennarz, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3611.



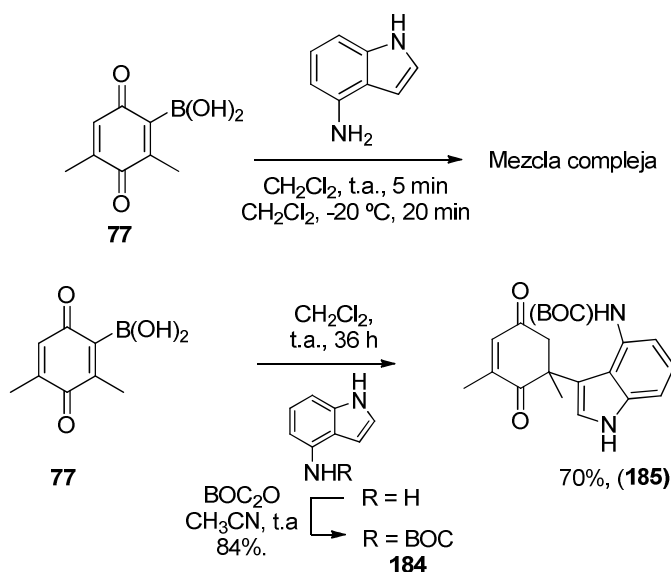
Entrada	Disolvente	tiempo	Conversión
1	CH ₂ Cl ₂	2 h	100%
2	CHCl ₃	1.5 h	100%
3	1,2-dicloroetano	18 h	85%
4	THF	18 h	0%
5	CH ₃ CN	2 h	100%

A continuación decidimos examinar el alcance de la reacción con respecto al esqueleto de indol. Así, la reacción del ácido 2-quinonil borónico **77** con indoles ricos en electrones tales como el 7-metil-1*H*-indol o el 5-metoxi-1*H*-indol procedió limpiamente a t.a. en 2 h de reacción, para proporcionar los productos **182** y **183** respectivamente con una completa regioselectividad y muy buenos rendimientos (Esquema 3.3.2.1.3).



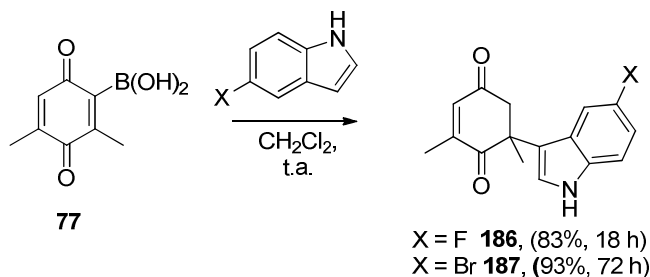
Esquema 3.3.2.1.3

La reacción con el 4-amino-1*H*-indol desveló la limitación del protocolo con aminas libres, ya que en este caso se obtuvo una mezcla compleja de reacción. Se obtuvieron resultados similares bajando la temperatura de reacción a -20 °C. Para intentar solventar este problema de reactividad se decidió sintetizar el derivado de amino indol protegido como carbamato de *tert*-butilo. Así, el tratamiento del 4-amino-1*H*-indol con dicarbonato de di *tert*-butilo a t.a. condujo al derivado **184** aislado puro con un 84%. La reacción del ácido 2-quinonil borónico **77** con **184** condujo al producto de adición conjugada y protodesboronación **185** en 36 h y a t.a. con un 70% de rendimiento aislado (Esquema 3.3.2.1.4).



Esquema 3.3.2.1.4

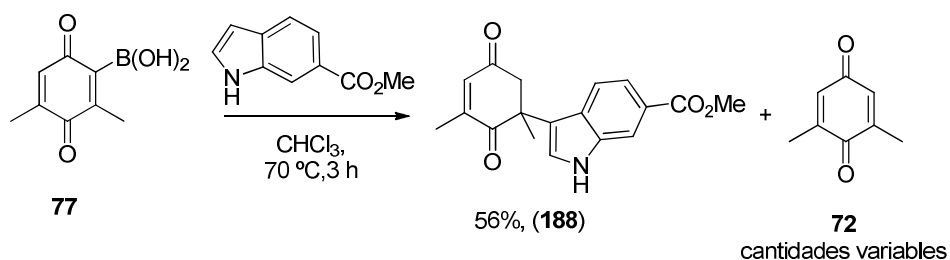
Otros indoles menos activados como el 5-fluoro-1*H*-indol o el 5-bromo-1*H*-indol mostraron una muy buena reactividad con el ácido 2-quinonil borónico **77**. De esta forma se obtuvo tras su purificación los correspondientes productos de adición conjugada **186** y **187** con un 83% y 93% respectivamente (Esquema 3.3.2.1.5).



Esquema 3.3.2.1.5

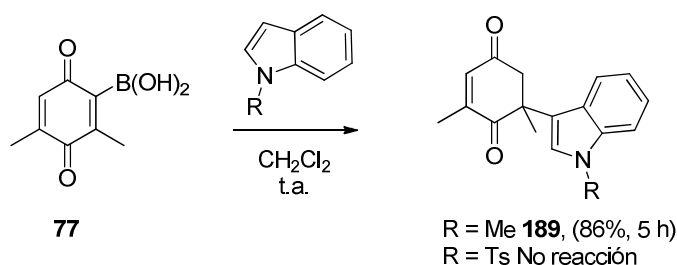
La reacción del ácido 2-quinonil borónico **77** con indoles pobres en electrones como el 6-carboxilato-1*H*-indol de metilo sólo tuvo lugar cuando se calentó la mezcla a reflujo de CHCl₃ durante 3 h. Bajo estas condiciones se obtuvo el producto **188** resultante de la adición conjugada seguida de protodesboronación, con total regioselectividad y un moderado rendimiento del 56%. En el crudo de reacción se observó también la formación de la quinona desboronada **72** (Esquema 3.3.2.1.6). Desafortunadamente, otros indoles desactivados por la presencia de grupos atractores de electrones como el 6-nitro-1*H*-indol o el 2-carboxaldehído-1*H*-indol no dieron lugar en ningún caso al proceso dominó de reacción de adición 1,4 y protodesboronación, empleando las condiciones habituales o bajo calefacción a 70 °C. Los ensayos encaminados a mejorar el rendimiento en condiciones más drásticas, (CHCl₃, 80 °C, TiCl₄) no resultaron satisfactorios, favoreciéndose, en todos los experimentos realizados, la

protodesboronación de la quinona inicial, siendo por ello el producto **72** mayoritario en estos casos.



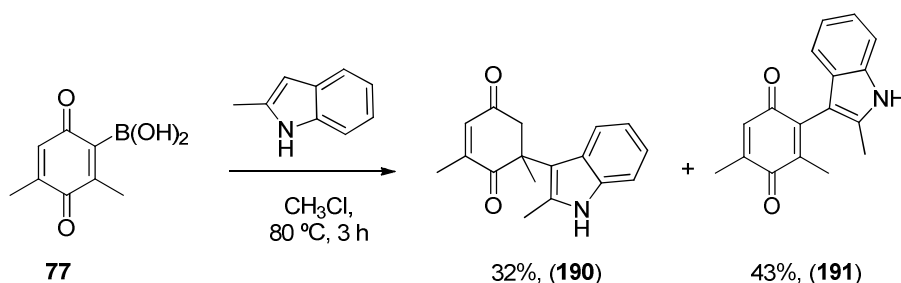
Esquema 3.3.2.1.6

El indol con un grupo *N*-metilo condujo limpiamente al producto de adición conjugada **189** con un 81% tras 5 h. La presencia de grupos atractores de electrones sobre el nitrógeno del indol, como el *N*-Ts, inhibió completamente la reactividad recuperándose los productos de partida inalterados (Esquema 3.3.2.1.7).



Esquema 3.3.2.1.7

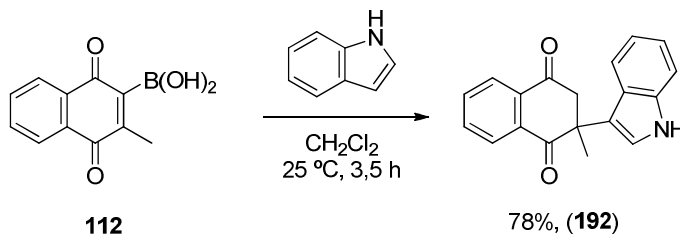
Con el objeto de evaluar el efecto de la sustitución en la posición C-2 del indol se llevó a cabo la reacción del 2-metil-1*H*-indol y el ácido 2-quinonil borónico 3,5-dimetil sustituido **77** recuperándose los productos de partida cuando la reacción se llevó a cabo a t.a. Un incremento de la temperatura (reflujo de CHCl_3) condujo a una mezcla de **190** y **191** en proporción 35:65 medida en el crudo de reacción por ^1H -RMN, que pudieron separarse por cromatografía en columna dando lugar a un 32 y 43% de rendimiento aislado, respectivamente (Esquema 3.3.2.1.8).



Esquema 3.3.2.1.8

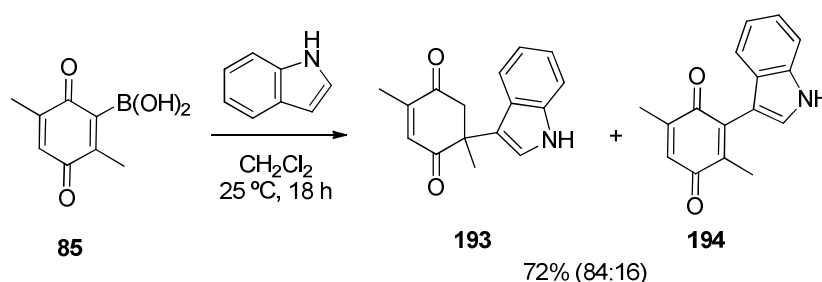
A continuación examinamos la generalidad del método de alquilación de Friedel – Crafts de indoles sobre otros ácidos 2-quinonil borónicos sintetizados previamente.

Bajo las condiciones estándar de reacción, el ácido 2-naftoquinonil borónico **112** y el indol reaccionaron limpiamente dando lugar al compuesto **192** tras 3.5 h de reacción a 35 °C con un 72% de rendimiento. Este producto corresponde de nuevo a la evolución del sistema a través de una adición 1,4 seguida de la protodesboronación (Esquema 3.3.2.1.9).



Esquema 3.3.2.1.9

Cuando se utilizó el ácido 3,6-dimetil-2-benzoquinonil borónico **85** como electrófilo, la reacción con indol dio lugar al producto de adición conjugada en C-3 **193** junto con **194**, en una proporción 84:16 (**193:194**), determinada del crudo de reacción por ¹H-RMN, la purificación mediante cromatografía en columna de esta mezcla resultó inseparable, aislándose con un 72% de rendimiento (Esquema 3.3.2.1.10).

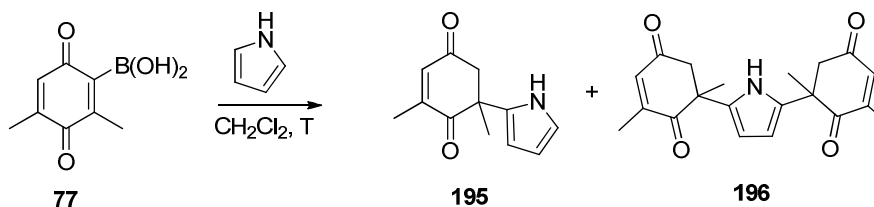


Esquema 3.3.2.1.10

3.3.2.2. Reacciones de adición conjugada de pirroles sobre los ácidos 2-quinonil borónicos.

De acuerdo con la reactividad observada en las reacciones tipo Friedel-Crafts con heterociclos π-excedentes se decidió continuar el estudio del alcance de esta reacción con el pirrol y los ácidos 2-quinonil borónicos. La reacción entre el pirrol y **77** tuvo lugar con extraordinaria rapidez bajo las condiciones habituales de reacción, en disolución de CH₂Cl₂ a t.a. El ácido borónico **77** desapareció en 5 min, observándose la formación de una mezcla de dos productos, en proporción 46:54, que se pudieron separar e identificar como **195** y **196**. El compuesto **195**, corresponde al producto de adición conjugada del pirrol a través de su posición más nucleófila C-2, sobre el C-3 de **77**, seguida de protodesboronación. El compuesto

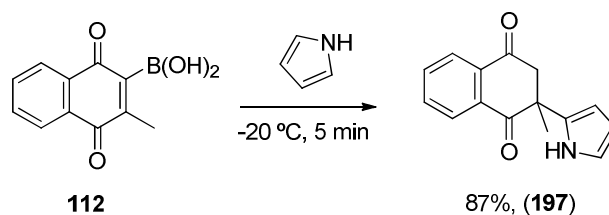
196 corresponde al producto de doble alquilación de las posiciones 2 y 5 del pirrol. En un intento de encontrar condiciones que permitieran obtener selectivamente el producto de monoalquilación de Friedel – Crafts, se realizó un pequeño estudio variando el número de equivalentes de pirrol y la temperatura de la reacción. Como puede observarse en la Tabla 3.3.2.2.1 el empleo de 0.5 equivalentes de indol no originó un cambio significativo en las proporciones obteniéndose una selectividad similar (43:57), a partir de la cual se aislaron los productos **195** y **196** con un 40 y 46% de rendimiento (Entrada 2, Tabla 3.3.2.2.1). La disminución de la temperatura de 25 °C a -20 °C condujo tras 18 h a una mezcla de **195:196** en una proporción 70:30 (Entrada 3, Tabla 3.3.2.2.1). Por el contrario, un descenso de la temperatura hasta -78 °C produjo la inhibición de la reacción (Entrada 4, Tabla 3.3.2.2.1). Afortunadamente, el producto de monoalquilación conjugada y protodesboronación **195** pudo ser obtenido de forma altamente selectiva gracias al uso del pirrol como disolvente. De esta forma la reacción del ácido 2-quinonil borónico **77** con el pirrol se completó en tan solo 5 min y a t.a. El producto **195** se obtuvo mediante este protocolo con una excelente selectividad de 97:3 (**195:196**) medida por ¹H-RMN del crudo de reacción. El producto **195** pudo aislarse puro con un 92% de rendimiento, tras la eliminación a presión reducida del pirrol remanente en 5 min de reacción a t.a. (Entrada 5, Tabla 3.3.2.2.1).



Entrada	T (°C), tiempo	Pirrol (equiv)	Disolvente	195:196 (rdto.)
1	25, 5 min	1	CH_2Cl_2	46:54
2	25, 4 h	0.5	CH_2Cl_2	43:57 (40%:46%)
3	-20, 18 h	1	CH_2Cl_2	70:30
4	-78, 2 d	1	CH_2Cl_2	-----
5	25, 5 min	Dvte.	-----	97:3 (92%)

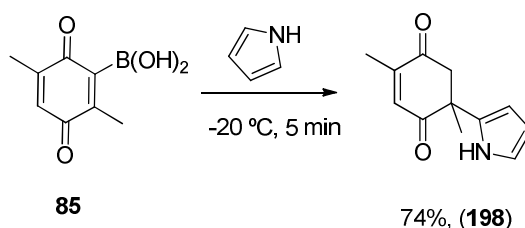
Tabla 3.3.2.2.1

Empleando estas últimas condiciones de reacción, a continuación se examinó el comportamiento de otros ácidos 2-quinonil borónicos **112** y **85**. La reacción del ácido 2-naftoquinonil borónico **112** con el pirrol se completó a -20 °C en solo 5 min. El producto de adición conjugada y protodesboronación **197**, pudo ser aislado puro tras la eliminación del exceso de pirrol utilizado con un 87% de rendimiento (Esquema 3.3.2.2.1).



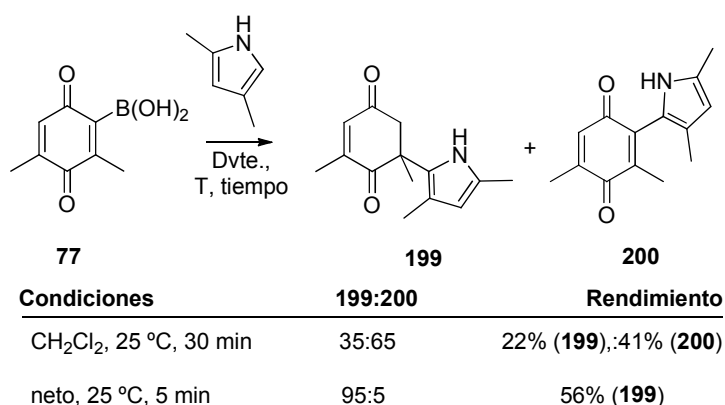
Esquema 3.3.2.2.1

El proceso resultó ser igualmente regioselectivo para la quinona 3,6-dimetilsustituida. Así, la reacción del ácido 2-quinonil borónico **85** con pirrol se completó en 5 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, aislándose el producto de adición conjugada y protodesboronación **198** con un 74% de rendimiento tras purificación cromatográfica. (Esquema 3.3.2.2.2).



Esquema 3.3.2.2.2

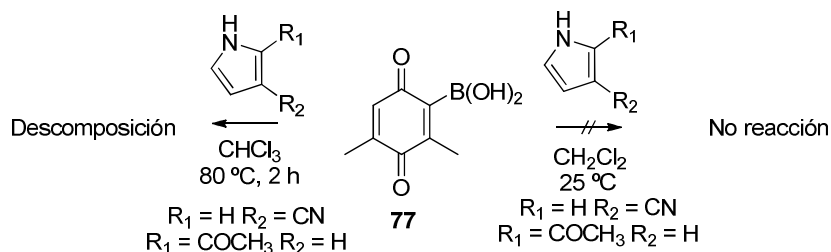
La presencia de sustituyentes metilo en C-2 y C-4 del pirrol originó una mezcla de compuestos **199:200** en proporción 65:35, según se pudo establecer por ^1H -RMN sobre el crudo de reacción. Los productos **199** y **200** pudieron ser aislados con un rendimiento 41 y 22% respectivamente, tras purificación en columna. De nuevo, cuando la reacción se llevó a cabo usando el pirrol como disolvente, se obtuvo exclusivamente el producto **199**, tras 5 min a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un 56% de rendimiento de forma exclusiva (Esquema 3.3.2.2.3).



Esquema 3.3.2.2.3

También se estudió la reacción del ácido 2-quinonil borónico **77** con pirroles sustituidos con grupos atractores de electrones, como el 2-ciano y el 3-acetilpirrol. Sin

embargo, con estos heterociclos desactivados, no se observó evolución alguna, recuperándose el material de partida inalterado tras 5 días de reacción. Cuando se utilizaron condiciones térmicas más agresivas, como reflujo de CHCl_3 durante 2 h, el proceso desembocó en la descomposición del material de partida (Esquema 3.3.2.2.4).

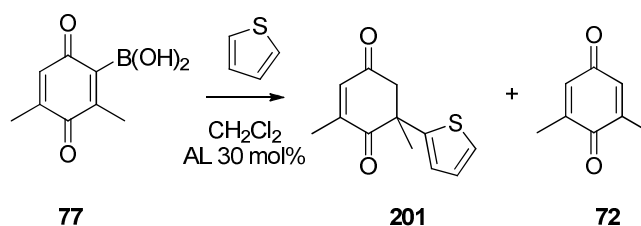


Esquema 3.3.2.2.4

3.3.2.3. Reacciones de adición conjugada de derivados de furano y tiofeno sobre los ácidos 2-quinonil borónicos.

A continuación, ampliamos el estudio a otros heterociclos menos activados, como los derivados de furano o tiofeno. Sin embargo en estos casos, la reactividad cayó drásticamente, no observando reacción en la mayoría de los casos o encontrándose solo trazas del producto de adición y protodesboronación en el crudo de reacción. Cuando se utilizaron condiciones térmicas más agresivas, CHCl_3 y 80°C , sólo se observó la descomposición del producto de partida. Ante la falta de reactividad observada se decidió modificar las condiciones de reacción, empleando diferentes ácidos de Lewis para catalizar la reacción. Como modelo se escogió la reacción de la quinona **77** con tiofeno en presencia de un 30% de ácido de Lewis. Como puede observarse en la Tabla 3.3.2.3.1 el uso de Yb(OTf)_3 o de LiClO_4 no condujo al producto esperado (Entradas 1 y 2, Tabla 3.3.2.3.1). Cuando se empleó el ZnI_2 o el ácido *p*-TsOH, se obtuvo la benzoquinona desboronada junto con trazas del producto de adición conjugada **201** (Entradas 3 y 4, Tabla 3.3.2.3.1). El Cu(OTf)_2 condujo a una mezcla de **201**:**72** (69:31) (Entrada 5, Tabla 3.3.2.3.1). Los ensayos realizados encaminados a minimizar la desboronación del producto de partida resultaron desafortunadamente infructuosos. Así, la disminución de la temperatura inhibe totalmente la reacción (Entradas 6 y 7, Tabla 3.3.2.3.1). El ZrCl_4 dio lugar a una mezcla compleja tras 6 h de reacción no encontrándose señales asignables al producto de alquilación del tiofeno en el crudo de reacción (Entrada 8, Tabla 3.3.2.3.1). A su vez el Bi(OTf)_3 promovió de forma mayoritaria la desboronación del material de partida tras 30 horas de reacción (Entrada 9, Tabla 3.3.2.3.1). Finalmente, tanto el triflato como el tosilato de hierro (III) dieron lugar a mezclas de **201** y **72** con una baja selectividad (Entradas 10 y 11, Tabla 3.3.2.3.1). Sorprendentemente, otro catalizador de hierro, el $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (30 mol%), resultó ser un ácido de Lewis más selectivo promoviendo la reacción de

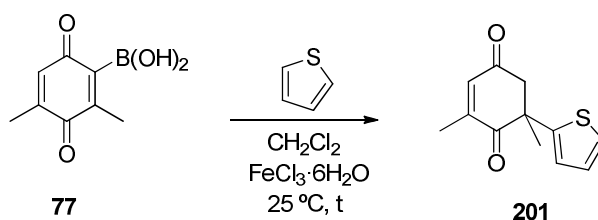
alquilación de Friedel-Crafts del tiofeno con una excelente conversión, así como también regio y quimioselectividad, obteniendo el producto **201** con un 69% de rendimiento tras su purificación en columna cromatográfica (Entradas 12, Tabla 3.3.2.3.1).



Entrada	Ácido de Lewis (30 mol%)	Condiciones	Conversión	Proporción 201:72
1	Yb(OTf) ₃	25 °C, 24h	0	----
2	LiClO ₄	25 °C, 24h	0	----
3	ZnI ₂	25 °C, 2h	100	3:97
4	<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	25 °C, 24h	100	5:95
5	Cu(OTf) ₂	25 °C, 4h	100	69:31
6	Cu(OTf) ₂	-40 °C, 4h	0	----
7	Cu(OTf) ₂	0 °C, 4h	0	----
8	ZrCl ₄	25 °C, 6h	100	Mezcla compleja
9	Bi(OTf) ₃	25 °C, 30h	100	32:68
10	Fe(OTf) ₃	25 °C, 4h	100	47:53
11	Fe(OTs) ₃ ·9H ₂ O	25 °C, 48h	85	60:40
12	FeCl ₃ ·6H ₂ O	25 °C, 30 min	100	98:2 (69%)

Tabla 3.3.2.3.1

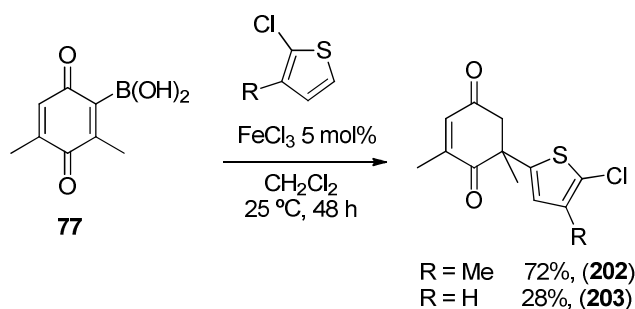
Una vez determinado el catalizador óptimo para este proceso se realizaron varios ensayos para ajustar la carga catalítica mínima necesaria para que la reacción proceda de forma efectiva. Así, cuando se disminuyó la carga catalítica de un 30 mol% a un 15%, 10% y hasta el 5 mol% no se apreció una bajada de la reactividad significativa. Por el contrario el empleo de un 2.5 mol% se tradujo en descenso en la conversión (70%) tras 18 h de reacción (Tabla 3.3.2.3.2).



Entrada	FeCl ₃ ·6H ₂ O	t	Conversión
1	15%	50 min	100
2	10%	1 h	100
3	5%	4 h	100
4	2.5%	18 h	70

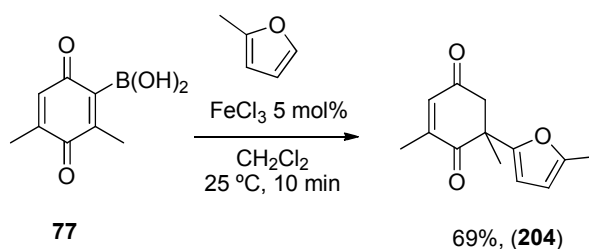
Tabla 3.3.2.3.2

Una vez identificado el ácido de Lewis adecuado y su carga catalítica, FeCl₃ 5 mol%, ampliamos el estudio a otros derivados de tiofeno y furano. La reacción de la quinona **77** con el 2-cloro-3-metiltiofeno dio lugar, tras 48 h de reacción a t.a., al producto de adición-1,4 y protodesboronación **202** con un 72% de rendimiento de forma totalmente regioselectiva. Sin embargo, el 2-clorotiofeno mostró una reactividad inferior, obteniéndose el producto de adición **203** con tan solo un 28% de rendimiento, siendo el producto mayoritario la 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona **72**. La proporción relativa de ambos fue estimada en el crudo de reacción como 40:60 (**203**:**72**) (Esquema 3.3.2.3.1).



Esquema 3.3.2.3.1

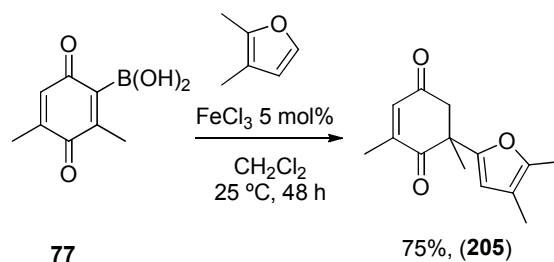
El 2-metilfurano reaccionó con el ácido 2-quinonil borónico **77** en CH₂Cl₂ empleando 5 mol% de FeCl₃ en tan sólo 10 min a t.a. El producto **204** pudo ser aislado tras su separación cromatográfica con un 69% de rendimiento (Esquema 3.3.2.3.2).



Esquema 3.3.2.3.2

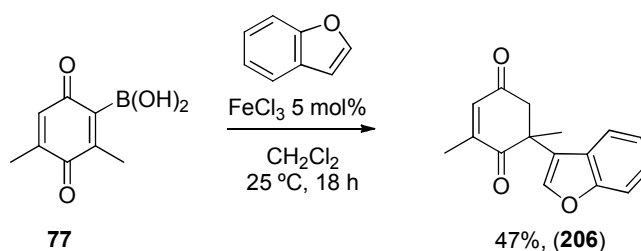
La reacción de **77** con el 2,3-dimetilfurano dio lugar al producto de adición y protodesboronación **205** con un 72%. De forma análoga al caso del tiofeno 2,3-disustituido, La

reacción trascurrió más lentamente, lo que podría ser atribuido al mayor impedimento estérico del nucleófilo (Esquema 3.3.2.3.3).



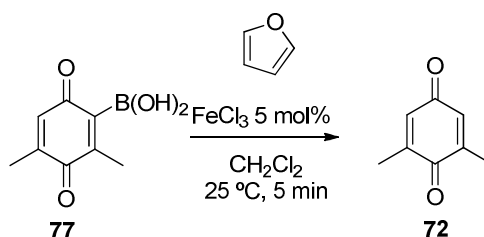
Esquema 3.3.2.3.3

El benzofurano originó una mezcla de reacción más compleja tras 18 h a t.a. aislándose **206** con un 47% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema 3.3.2.3.4). La alquilación del benzofurano se produjo en la posición C-3 más reactiva del benzofurano como cabía esperar para una reacción tipo Friedel-Crafts.



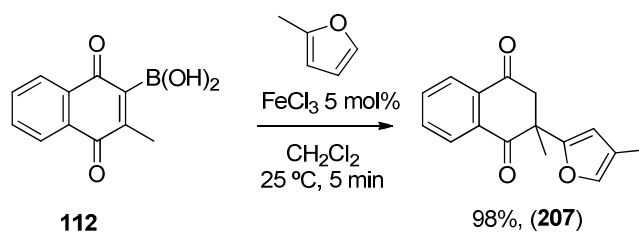
Esquema 3.3.2.3.4

Desafortunadamente, bajo estas mismas condiciones de reacción, la reacción de **77** con el furano condujo exclusivamente la desboronación total de la quinona (Esquema 3.3.2.3.5).



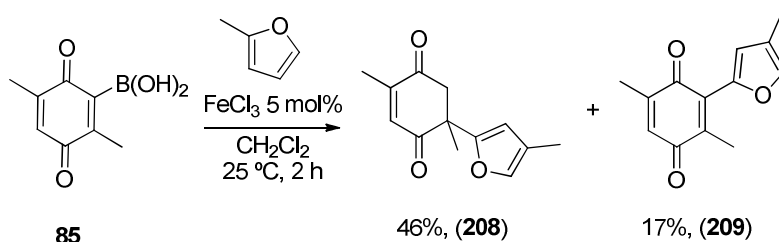
Esquema 3.3.2.3.5

Finalmente, se estudió la reacción de alquilación de Friedel – Crafts de furanos, catalizada con FeCl_3 , con los ácidos 2-quinonil borónicos **112** y **85**. La reacción entre el ácido 3-metil-2-naftoquinonil borónico **112** y el 2-metilfuran en presencia de 5 %mol de FeCl_3 se completó en tan sólo 5 min con un 98% de rendimiento de forma totalmente regioselectiva. (Esquema 3.3.2.3.6).



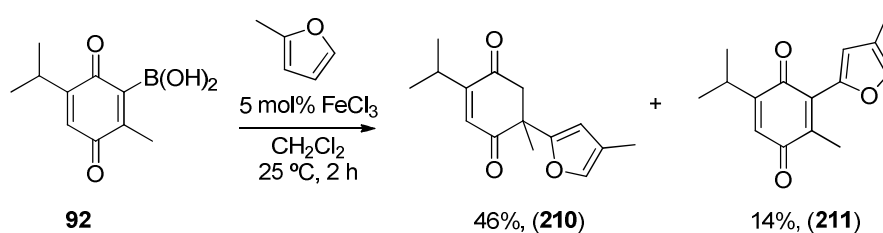
Esquema 3.3.2.3.6

Cuando se enfrentó el 2-metil furano al ácido 3,6-dimetil quinonil borónico **85** se obtuvo una mezcla de la que pudo aislarse después de su separación por cromatografía en columna, **208** y **209** con un 46% y 17% de rendimiento respectivamente (Esquema 3.3.2.1.3).



Esquema 3.3.2.3.7

La formación del producto de alquilación **209** observada podría explicarse a partir de una desboronación del producto de partida **85** que podría dar lugar posteriormente a este producto mediante la adición del furano catalizada por el ácido de Lewis, seguida de oxidación *in situ*. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de la 2,5-dimetil quinona análoga sin boro en presencia de FeCl_3 , no se observó ningún tipo de evolución tras 5 días. Por lo tanto el compuesto **209** se había debido formar en un proceso de *ipso* sustitución sobre el carbono que soportar el boro en **85**. Para apoyar esta hipótesis se decidió ensayar la reacción con una quinona que tuviera un patrón asimétrico de sustitución. Así cuando se hizo reaccionar el ácido 3-meti-6-isopropil-2-benzoquinonil borónico **92** con el 2-metilfuran en presencia de FeCl_3 se obtuvo una mezcla de los productos **210** y **211** en un 46 y 14% respectivamente. Como puede observarse, en el compuesto **211**, el heterociclo furano se sitúa en la posición que sostenía el grupo ácido borónico en el sustrato de partida. Probablemente la formación de **211** tenga lugar a través de un mecanismo de adición - eliminación favorecido por la presencia del grupo carbonilo adyacente.

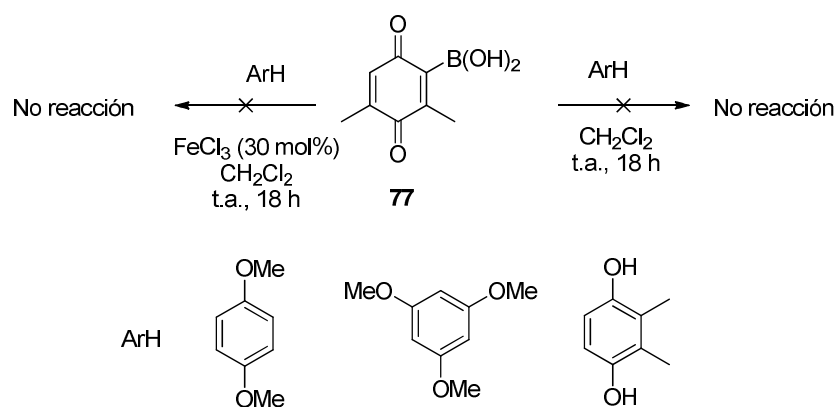


Esquema 3.3.2.3.8

Como se ha mostrado en este apartado, las reacciones de los ácidos 2-quinonil borónicos con derivados de furano y tiofeno originan el producto de alquilación en la posición más rica del heterociclo en presencia de FeCl₃ (5 mol%) en CH₂Cl₂ a t.a., complementando los resultados descritos en la bibliografía para sus análogos sin boro que dan lugar a los productos alquénilación.

3.3.2.4. Reacciones de adición conjugada de arilos ricos en electrones.

A continuación, estudiamos la reacción de sustitución electrófila de tipo Friedel-Crafts de diferentes compuestos aromáticos ricos en electrones y el ácido borónico **77**. La reacción de **77** con el 1,4-dimetoxibenceno no dio lugar a ningún producto recuperándose el material de partida tras 5 días a 25 °C. De igual forma, la catálisis ácida mediante el uso de FeCl₃ no resultó efectiva en estos casos recuperándose el material de partida. La reacción con el 1,3-5-trimetoxibenceno o la 2,3-dimetil-1,4-benzohidroquinona tampoco dio lugar al producto de adición generándose en este caso una compleja mezcla de reacción de la cual no pudo aislarse ningún producto (Esquema 3.3.2.4.1).

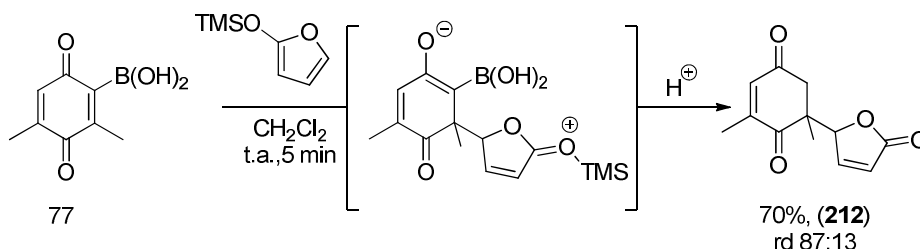


Esquema 3.3.2.4.1

3.3.2.5. Reacciones de adición conjugada de éteres de enol y enaminas.

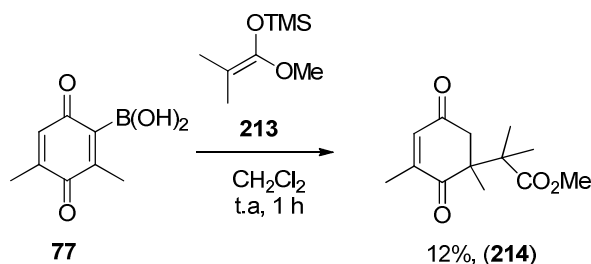
El estudio sobre la reactividad de los ácidos 2-quinonil borónicos en procesos de adición conjugada se hizo extensivo a otros nucleófilos, tales como acetales de cetena, silil enol éteres y enaminas. La reacción del ácido 3,5-dimetil-2-quinonil borónico **53** con 2-

trimetilsiloxifurano en CH_2Cl_2 a t.a. condujo en 5 min exclusivamente al compuesto **212** como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 87:13, que resultó inseparable por los métodos cromatográficos habituales. Como se indica el Esquema 3.3.2.5.1, el proceso transcurre de forma completamente regioselectiva obteniéndose el producto de adición 1,4 y protodesboronación con un 70% de rendimiento aislado.



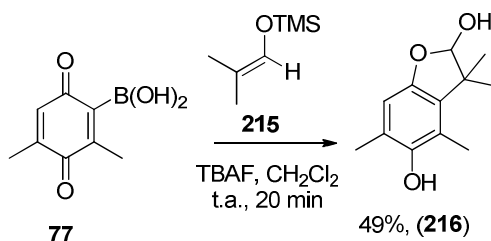
Esquema 3.3.2.5.1

Empleando estas mismas condiciones, la reacción entre el acetal de cetena **213** con el ácido 2-quinonil borónico **77** se obtuvo el producto **214**, resultante del ataque del nucleófilo a la posición metil sustituida C-3 de la benzoquinona. Sin embargo, únicamente se pudo aislar un 12% de rendimiento de este producto **214** (Esquema 3.3.2.5.2).



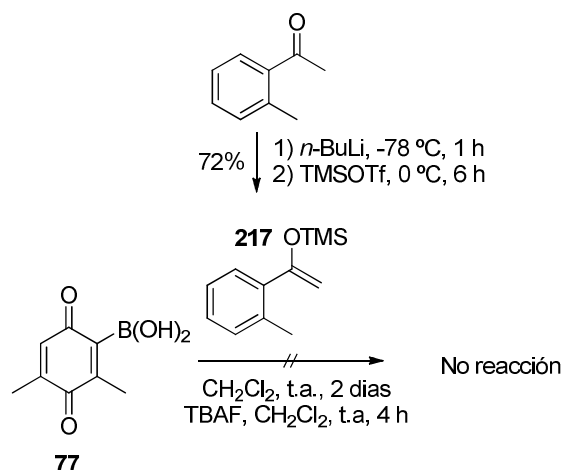
Esquema 3.3.2.5.2

La reacción entre la quinona **77** con el sililenoletor **215** en presencia de TBAF condujo al derivado de dihidrobenzofurano **216** en 20 min a t.a., con un 49% de rendimiento aislado tras purificación en columna (Esquema 3.3.2.5.3).



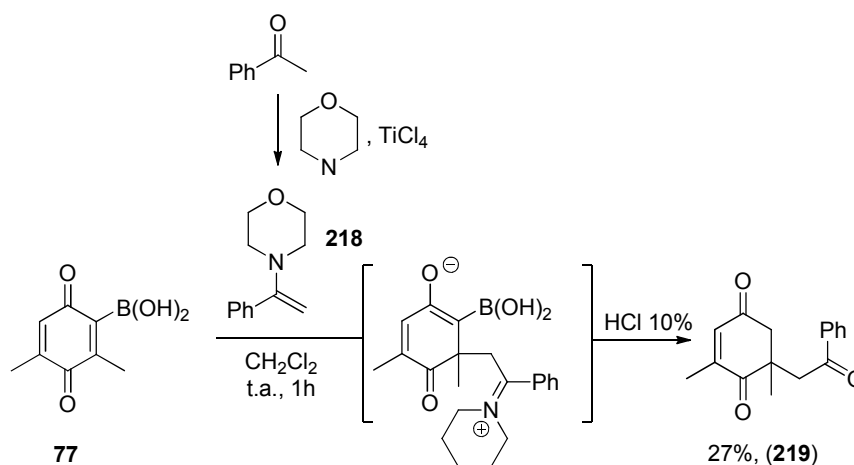
Esquema 3.3.2.5.3

. El éter **217** que sintetizo por tratamiento de la 2-metilacetofenona con *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido de adición de TMSOTf,¹¹² no reaccionó hacia el producto de adición durante dos días, incluso tras añadir TBAF al medio de reacción, el material de partida permaneció inalterado (Esquema 3.3.2.5.4).



Esquema 3.3.2.5.4

A continuación se estudió la reacción entre el ácido 2-quinonil borónico **77** y la enamina **218**. El producto **218** hubo de ser sintetizado¹¹³ previamente por tratamiento de la acetofenona con morfolina en presencia de TiCl_4 . La reacción entre **77** y la enamina **218** en CH_2Cl_2 a t.a. condujo al producto correspondiente de adición 1,4 resultante del ataque nucleófilo sobre el C-3 del ácido quinonil borónico **77**, aislándose el aducto **219** puro, con un 27% de rendimiento, tras separación cromatográfica su estructura pudo ser determinada de manera inequívoca en base sus espectros de RMN (Esquema 3.3.2.5.5



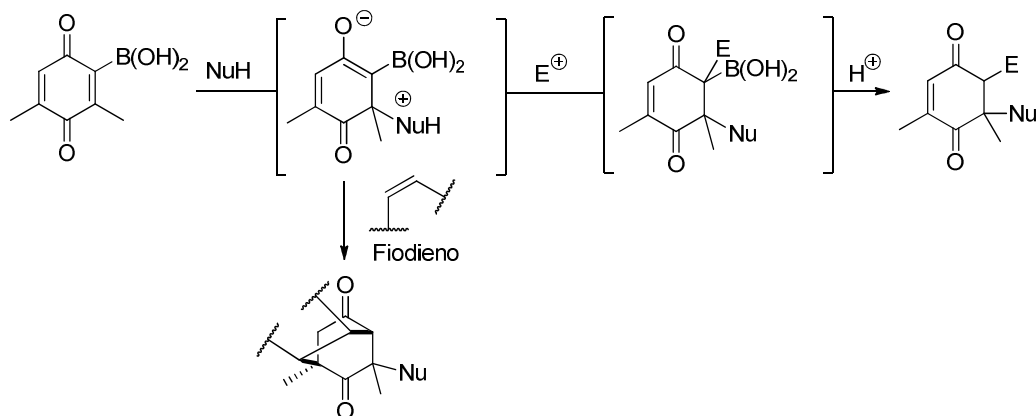
Esquema 3.3.2.5.5

¹¹² Tesis doctoral Álvaro Somoza, Universidad Autónoma de Madrid, 2001.

¹¹³ Ch. V. Reddy, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4427.

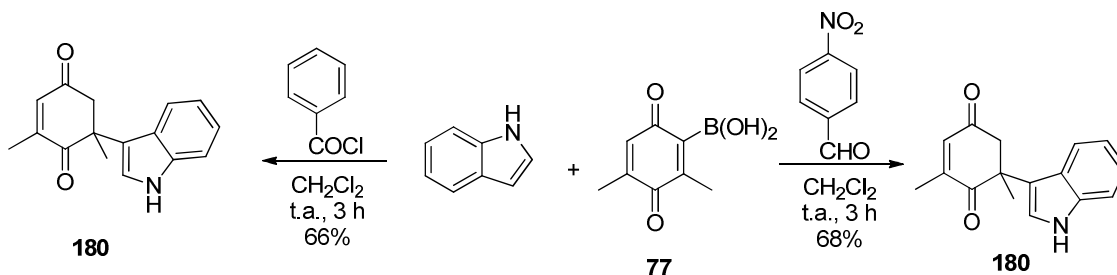
3.3.3. Ensayos de funcionalización de los productos de alquilación de Friedel-Crafts con los ácidos 2-quinonil borónicos.

A pesar del rápido proceso de protodesboronación observado en todas las reacciones estudiadas, se realizaron varios ensayos encaminados a capturar el enolato intermedio (Esquema 3.3.3.1).



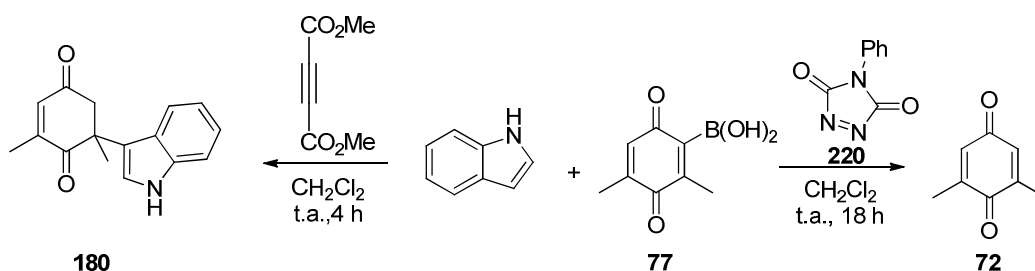
Esquema 3.3.3.1

La reacción del ácido 2-benzoquinonil borónico **77** con indol en presencia de cloruro de benzoilo dio lugar únicamente al producto resultante del proceso de adición conjugada y protodesboronación sin apreciarse trazas del producto de incorporación del electrófilo sobre la ciclohexen-1,4-diona, ni el producto resultante de la acilación de Friedel – Crafts sobre el indol. De la misma forma, la reacción en presencia de *p*-nitrobenzaldehído originó el producto de adición conjugada seguida de protodesboronación **180** con un 68% de rendimiento (Esquema 3.3.3.2).



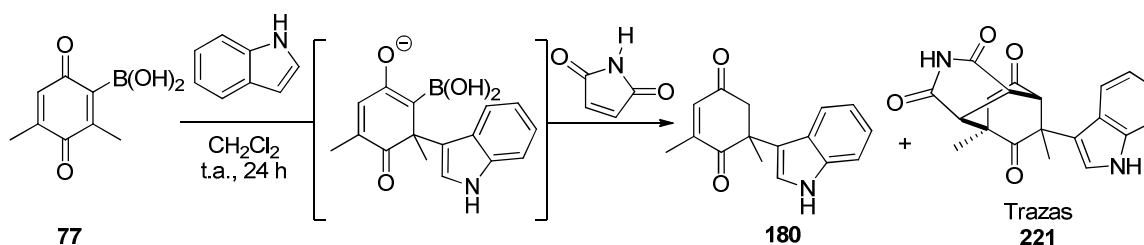
Esquema 3.3.3.2

Cuando la reacción entre la quinona **77** y el indol se llevó a cabo en presencia de un filodieno como el dimetiletilen dicarboxilato para capturar el intermedio, el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción sólo se pudo identificar las señales correspondientes al producto de adición conjugada **180**. La reacción de **77** con el indol en presencia del filodieno **220** produjo la desboronación total de la quinona de partida (Esquema 3.3.3.3).



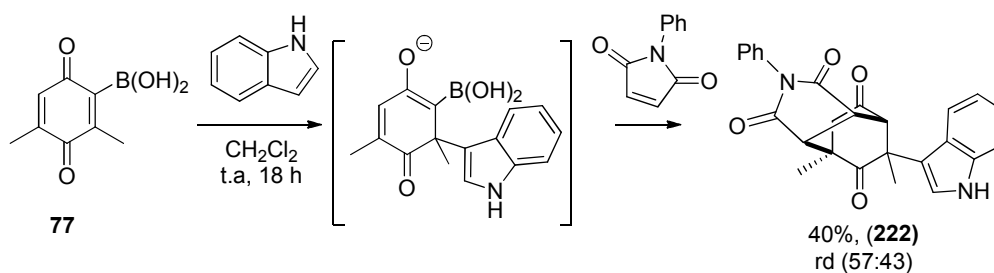
Esquema 3.3.3.3

Cuando se llevó a cabo la reacción de la quinona **77** con el indol en presencia de maleimida se originó de forma mayoritaria el producto de adición conjugada y protodesboronación. Sin embargo un análisis detallado del crudo de reacción por $^1\text{H-RMN}$ reveló señales asignables al aducto de reacción de Diels-Alder entre el enolato intermedio y la maleimida. Desafortunadamente la baja proporción obtenida hizo imposible su aislamiento y completa caracterización (Esquema 3.3.3.4).



Esquema 3.3.3.4

Afortunadamente, cuando se llevó a cabo la misma reacción en presencia de la *N*-fenil maleimida como filodieno, se obtuvo el compuesto tricíclico **222** como una mezcla de dos diastereoisómeros (1:1) con un 40% de rendimiento aislado resultante del proceso dominó cuya estructura quedó asignada al que proviene de un proceso dominó de adición conjugada, Diels – Alder y protodesboronación (Esquema 3.3.3.5).

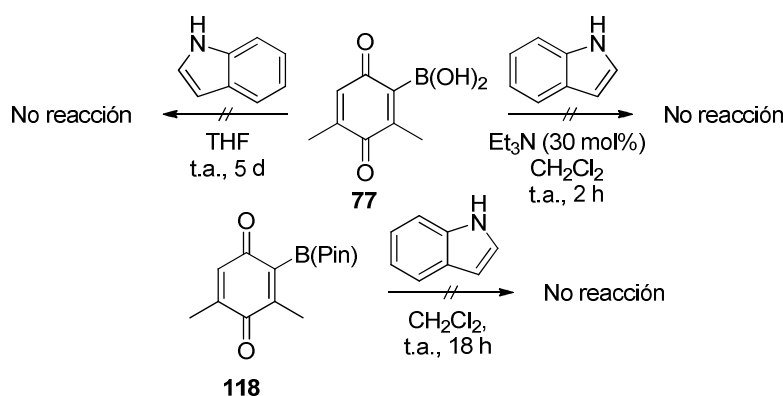


Esquema 3.3.3.5

3.3.4. Interpretación mecanística de la reactividad y regioselectividad en las reacciones de Friedel Crafts de heterociclos π -excedentes con ácidos 2-quinonil borónicos

Reactividad.

A diferencia de las benzo y naftoquinonas, los ácidos 2-quinonil borónicos han demostrado ser excelentes aceptores de Michael, reaccionando en ausencia de catálisis ácida adicional con indoles, y en presencia de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ con tiofenos y furanos, a través de la posición conjugada C-3. Este aumento de la reactividad podría ser causado por dos efectos sinérgicos de estabilización del orbital LUMO. Por un lado el carácter de ácido de Lewis del átomo de boro tendría un efecto de estabilización sobre el orbital LUMO, a pesar del bajo grado de deslocalización mostrado por los vinil boronatos. Como ya se comentó en el capítulo 2 el desplazamiento químico de ^{13}C -RMN del éster de pinacolilo del ácido borónico **77** ($\delta = 150.8$ ppm) muestra una ligera activación con respecto a su análogo sin boro ($\delta = 145.8$ ppm). Por otro lado, la presencia de un enlace de hidrógeno entre el protón de un grupo OH del ácido borónico con el oxígeno del carbonilo adyacente contribuiría a estabilizar aún más el orbital LUMO disminuyendo de manera notable la diferencia de energía entre el orbital LUMO y el orbital HOMO del nucleófilo lo que facilitaría la transferencia electrónica. Varios hechos apuntan en esta dirección. El primero de ellos es que la reacción de la quinona **77** con indol no tenía lugar cuando se utilizaba un disolvente coordinante como el THF. Esta observación sugería la coordinación del disolvente al átomo de boro que posee un orbital vacante, produciendo un cambio de hibridación sobre el boro ($sp^2 \rightarrow sp^3$) que distorsionaría la estructura y las propiedades electrónicas de la quinona boronada. Un resultado análogo se obtuvo cuando se ensayó la reacción entre el indol y el ácido 2-quinonil borónico **77** empleando el disolvente habitual (CH_2Cl_2) pero en presencia de un 30 mol% de Et_3N , recuperándose los productos de partida inalterados tras 2 h de reacción. Por último, comprobamos que no sólo era esencial la hibridación sp^2 sobre el átomo de boro, sino además la presencia de grupos $-\text{OH}$, ya que cuando se empleó el éster borónico derivado del pinacol **118**, más rico en electrones e incapaz de establecer enlace de hidrógeno, merece la pena destacar que la adición de indol no se produjo bajo las condiciones habituales cuando se usó el boronato **118** como quinona de partida, incluso tras prolongados tiempos de reacción (Esquema 3.3.4.1).

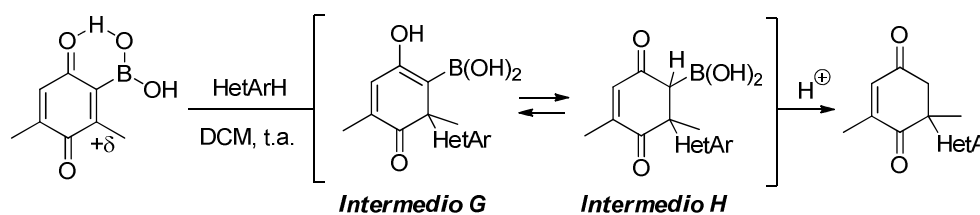


Esquema 3.3.4.1

Estos ensayos apoyan la hipótesis de que el enlace de hidrogeno entre uno de los grupos hidroxilo del grupo borónico con el carbonilo contiguo de la quinona es un factor determinante en la activación de la posición β del doble enlace que soporta el átomo de boro.

Regioselectividad

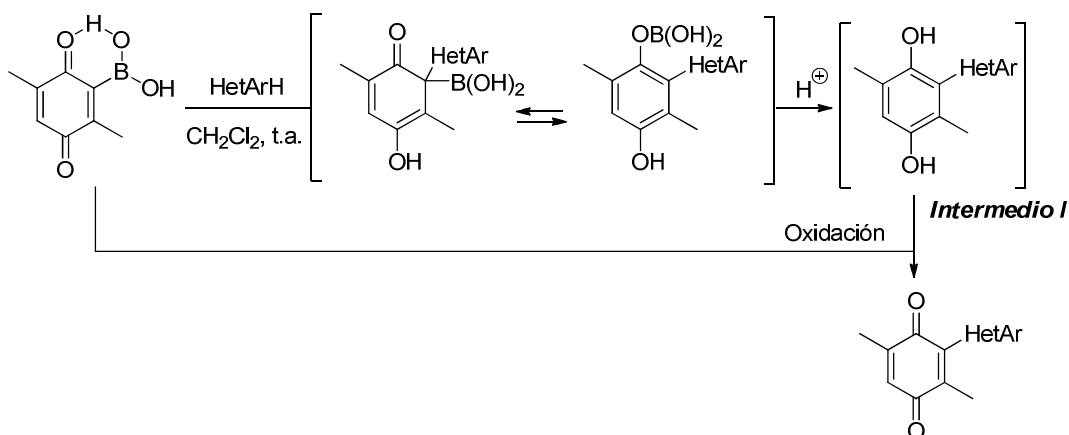
La adición conjugada sobre los ácidos 2-quinonil borónicos ha transcurrido en todos los casos una excelente regioselectividad, produciéndose el ataque siempre sobre el doble enlace C2 – C3 que soporta el sustituyente ácido borónico. Esta elevada regioselectividad contrasta con la observada en las reacciones de las quinonas análogas sin boro donde se observan los productos resultantes del ataque sobre la posición no sustituida de menor congestión estérica, conduciendo generalmente a mezclas cuando las quinonas no presentan diferencias estéricas apreciables en la sustitución de los dobles enlaces es baja. El grupo $-B(OH)_2$ es un excelente controlador “temporal” de la regioselectividad eliminándose de forma limpia y espontánea, una vez ha tenido lugar la transformación. Después del ataque del compuesto heteroaromático al ácido 2-quinonil borónico sobre el carbono C-3 más deficiente, se produce la protodesboronación del dienolato resultante intermedio **G** (Esquema 3.3.4.2).



Esquema 3.3.4.2

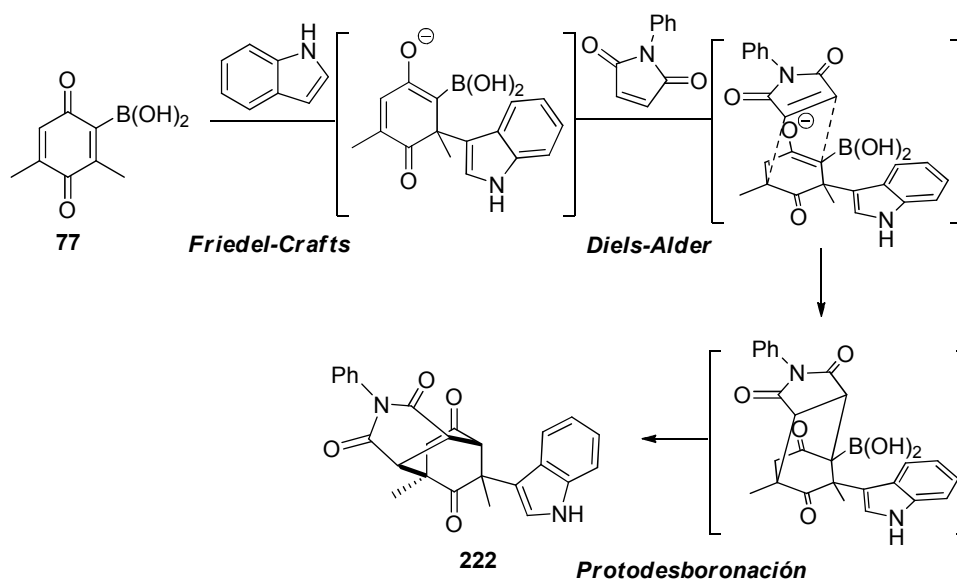
La obtención del producto de *ipso* sustitución observado en las reacciones con el 2-metil furano podría explicarse a través de una reacción de adición sobre el carbono que soporta el boro y un posterior proceso de protodesboronación que desembocaría en la hidroquinona (Intermedio I, Esquema 3.3.4.3) que finalmente se reoxidaría en el medio de

reacción. Este último proceso de oxidación podría darse con la quinona inicial, lo que justificaría los bajos rendimientos obtenidos en estos casos.



Esquema 3.3.4.3

La presencia del dienolato intermedio pudo ser confirmado en la reacción de **77** con indol en presencia de *N*-fenil maleimida gracias al aislamiento del producto **222** resultante de un proceso dominado de Friedel-Crafts, Diels-Alder del enolato intermedio y protodesboronación (Esquema 3.3.4.4).



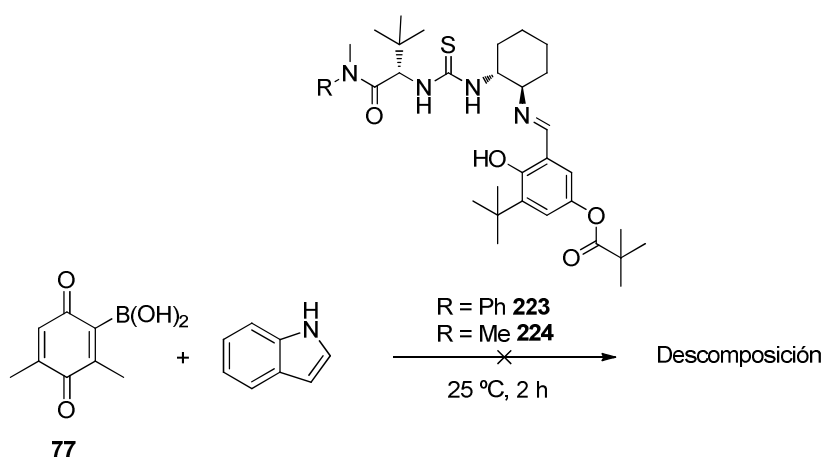
Esquema 3.3.4.4

3.3.5. Aproximación enantioselectiva.

El fácil acceso a los productos de adición conjugada y protodesboronación observado sobre quinonas que soportan un sustituyente de tipo ácido borónico, supone una vía de síntesis única para esqueletos de ciclohexenodiona con un centro cuaternario en su estructura. La obtención de estos aductos de manera enantioselectiva es de enorme interés ya que en la bibliografía no existen métodos alternativos en las reacciones con quinonas. Por esta razón, se decidió abordar el estudio de diferentes métodos de inducción quiral. La bibliografía descrita

en este aspecto con derivados de enonas es extensa y varios de estos sistemas fueron ensayados en las reacciones del ácido 2-quinonil borónico **77**, tomado como modelo en la adición de indol.

Se decidió empezar el estudio de la versión asimétrica con la reacción del ácido borónico **77** con indol en presencia de una cantidad catalítica de la tiourea **223** que ha sido utilizada ampliamente como organocatalizador en reacciones de adición conjugada.¹¹⁴ El tipo de interacción descrita para este tipo de catalizador se basa en el establecimiento de enlaces de hidrógeno entre los N-H del grupo tiourea y el carbonilo de la enona lo que bloquearía así una de las caras del doble enlace reactivo. Este modo de actuación podría ser viable también para los ácidos 2-quinonil borónicos, sin embargo, bajo las condiciones de reacción habituales, disolución de CH₂Cl₂ a t.a., empleando la tiourea **223** o la **224**, tras prolongados tiempos de reacción sólo se observó la descomposición del ácido 2-quinonil borónico de partida (Esquema 3.3.5.1).

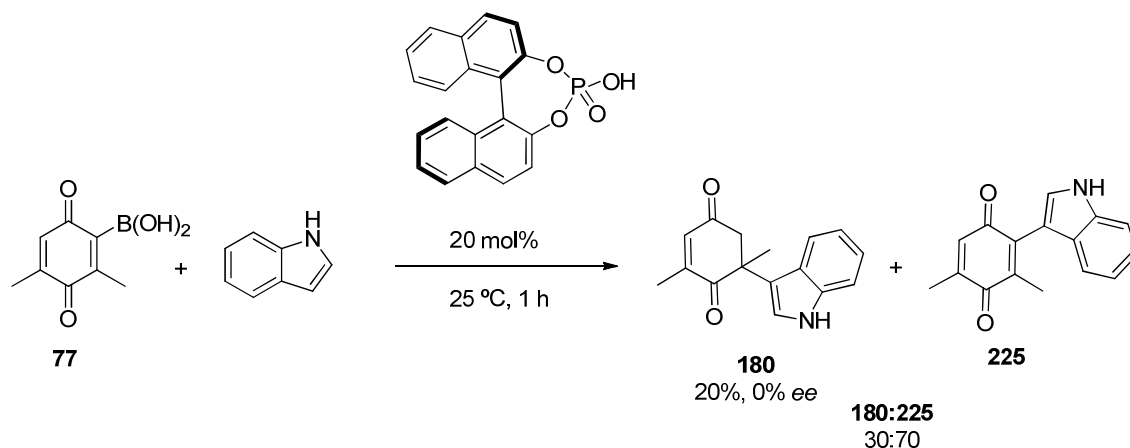


Esquema 3.3.5.1

Los ácidos fosfóricos quirales han emergido en las últimas décadas como una atractiva alternativa al uso de catalizadores metálicos describiéndose numerosos ejemplos de inducción asimétrica.¹¹⁵ Sin embargo en nuestro caso la reacción modelo en presencia del ácido fosfórico derivado del BINOL produjo una mezcla de productos **180:225** que se estimó en el crudo de reacción en una proporción 30:70. Tras separación cromatográfica el producto **180** pudo ser obtenido con un 20% de rendimiento, pero de forma racémica (Esquema 3.3.5.2)

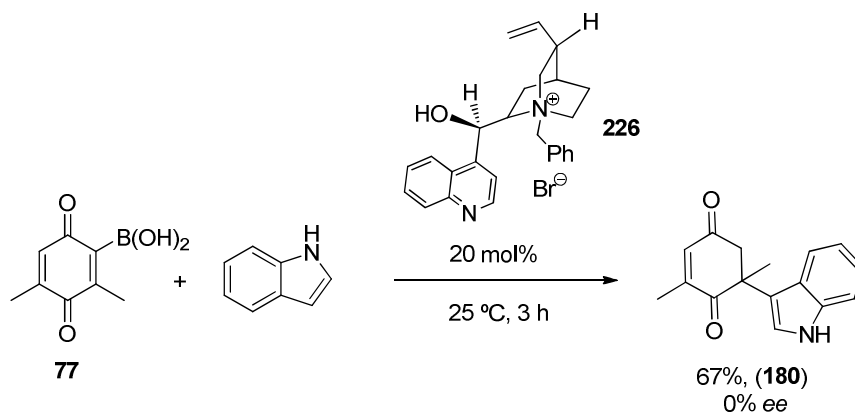
¹¹⁴ T. Inokuma, K. Takasu, T. Sakaeda, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2425.

¹¹⁵ a) S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909. b) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744. c) T. Akiyama, *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*, Vol. 1 (Eds.: H. Yamamoto, K. Ishihara), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 62. d) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097.



Esquema 3.3.5.2

Recientemente el grupo de Deng y sus col.¹¹⁶ mostraron que el sistema de bromuro chinconidinio **226** podía inducir buenos niveles de enantioselectividad en procesos de adición conjugada con enonas. No obstante en nuestro caso la reacción se completó presumiblemente por la vía no catalizada obteniéndose un resultado análogo a la reacción sin organocatalizador (Esquema 3.3.5.3).

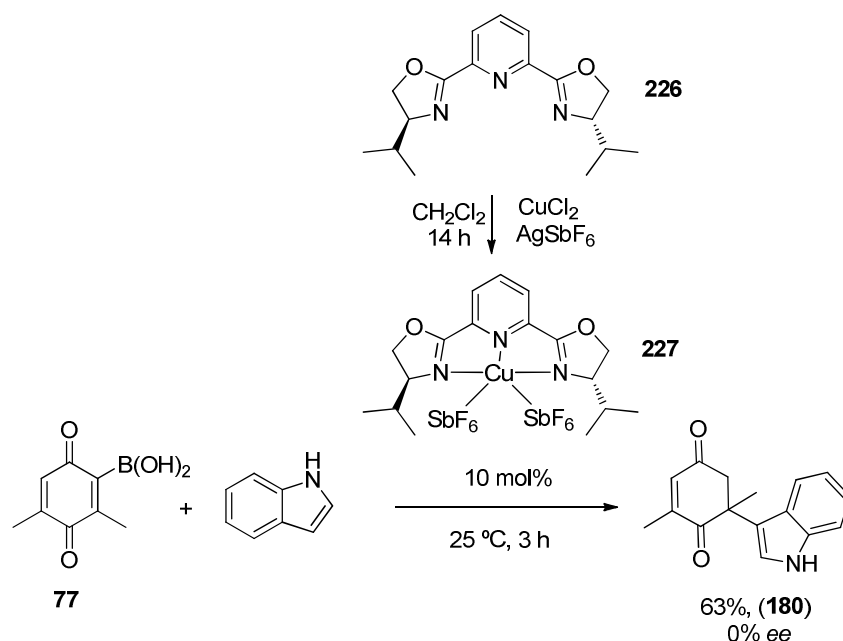


Esquema 3.3.5.3

Las piridil bisoxazolinas han sido utilizadas frecuentemente en procesos de adición conjugada de enonas en combinación con diferentes metales.¹¹⁷ Cuando se llevó a cabo la reacción de la quinona **77** con el indol en presencia de un 10 mol% del complejo de cobre tipo PyBOX **227**, sintetizado previamente por tratamiento del CuCl_2 con AgSbF_6 y la piridil bisoxazolina correspondiente **226**, la reacción procedió en 3 h a t.a. con un 63% de rendimiento del producto de adición conjugada y protodesboronación **180**. Lamentablemente el producto obtenido resultó también ser racémico (Esquema 3.3.5.4).

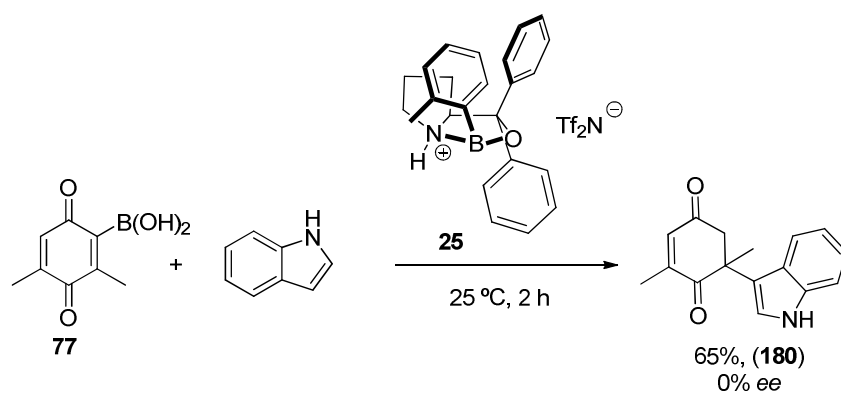
¹¹⁶ F. Wu, R. Hong, J. Khan, X. Liu, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301.

¹¹⁷ a) D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7481. b) P. K. Singh, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2009**, *12*, 80. c) D. A. Evans, K. A. Scheidt, K. R. Fandrick, H. W. Lam, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780.



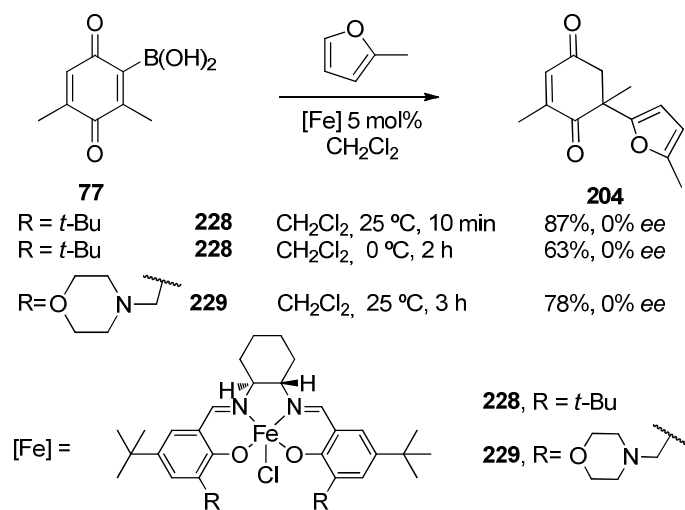
Esquema 3.3.5.4

Se decidió entonces ensayar la reacción modelo en presencia de la oxazaborolidina **130**.⁴⁹ De nuevo la reacción se completó en 3 h dando lugar un 63% del producto racémico **143** (Esquema 3.3.5.5).



Esquema 3.3.5.5

El uso de un sistema catalítico basado en hierro podría posibilitar la introducción de la quiralidad a partir de un ligando quiral en las adiciones de derivados de furano o tiofeno con los ácidos 2-quinonil borónicos. En este sentido, se sintetizaron dos complejos salen de Fe (III) mediante el tratamiento del FeCl_3 con el correspondiente ligando en disolución de MeOH durante 16 h. Desafortunadamente a pesar de que la reacción con el 2-metilfurano procede, lo que indicaría la participación del catalizador de hierro, la interacción no es suficiente para la introducción de la información quiral de forma eficiente obteniéndose en ambos casos el producto de adición y protodesboronación de forma racémica (Esquema 3.3.5.6).



Esquema 3.3.5.6

Capítulo 4

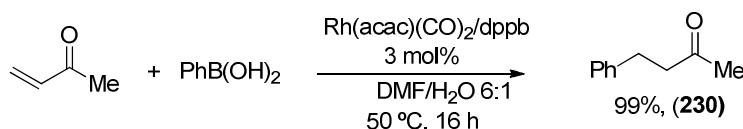
***Reacciones de adición conjugada catalizada por Rodio
de los ácidos 2-quinonil borónicos y 1,4-dimetoxifenil
borónicos.***

4. Reacciones de adición conjugada catalizada por Rodio de los ácidos 2-quinonil borónicos y 1,4-dimetoxifenil borónicos.

4.1. Introducción y objetivos.

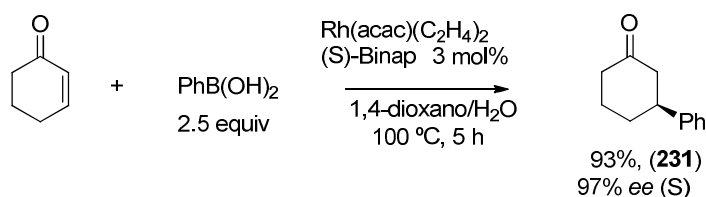
4.1.1. La reacción de adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por Rodio a sistemas α,β -insaturados. Aspectos generales.

En 1997,¹¹⁸ Miyaura y col. publicaron la primera adición conjugada catalizada por rodio de ácidos aril borónicos sobre cetonas α,β -insaturadas como la metil vinil cetona. El proceso tenía lugar en condiciones suaves con buenos rendimientos (Esquema 4.1.1.1).



Esquema 4.1.1.1

Esta metodología presentaba enormes ventajas. Por un lado la reacción no tenía lugar sin la presencia de catalizador, por lo que la reacción no catalizada no suponía una vía competitiva, y empleaba como derivados organometálicos los ácidos borónicos, generalmente estables al aire y a la humedad al contrario que otros organometales. Poco después, en 1998 Miyaura y Hayashi¹¹⁹ modificaron las condiciones de reacción, incrementando de manera significativa su eficiencia. Asimismo, publicaron la primera variante asimétrica del proceso usando como ligando el (S)-BINAP. De este modo, empleando como catalizador $\text{Rh(acac)(C}_2\text{H}_4)_2$ y en una mezcla de disolventes 1,4-dioxano/agua en proporción 10:1 elevando la temperatura de la reacción de $50\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$ pudieron acceder a los productos de adición conjugada sobre enonas β -sustituidas con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 4.1.1.2).



Esquema 4.1.1.2

El ciclo catalítico generalmente aceptado para la adición conjugada comienza con una etapa de transmetalación entre el complejo de rodio y el ácido borónico, lo que origina la especie de aril rodio **A**. Esta especie **A** se coordinaría al doble enlace para dar una inserción 1,2- sobre el doble enlace originando el complejo de oxo- π -alil rodio **B**. Este enolato de rodio

¹¹⁸ M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyaura, *Organometallics* **1997**, *16*, 4229.

¹¹⁹ Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579.

reacciona con una molécula de H₂O hidrolizándose y generando el producto de adición conjugada y el hidroxicomplejo de rodio **C** (Figura 4.1.1.1).

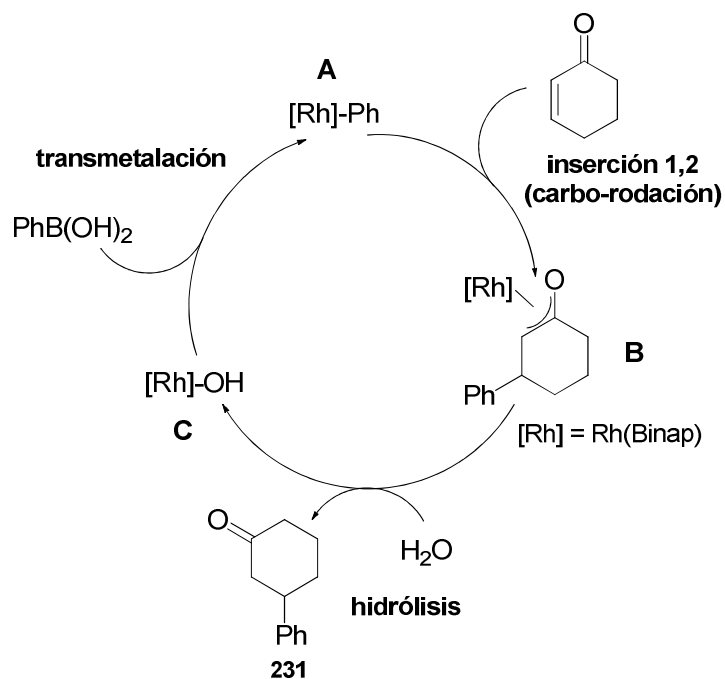


Figura 4.1.1.1

Debido a que los ácidos borónicos a altas temperaturas sufren una reacción de desboronación del ácido borónico, en estas reacciones, es muy frecuente emplear un exceso de ácido borónico. Desde las primeras publicaciones se han descrito numerosos derivados de boro para inhibir esta reacción secundaria. Estos derivados de boro se basan en la formación de derivados tipo "ato" como los tris(hidroxiboratos)¹²⁰ de sodio, los trimetoxiboratos de litio¹²¹ y los más frecuentemente utilizados trifluorboratos de potasio.¹²² Sin embargo este tipo de derivados son muy poco solubles en disolventes orgánicos, pudiéndose modular la reactividad mediante el cambio del catión de K^+ a Bu_4N^+ . Recientemente, Miyaura¹²³ ha publicado un derivado de boro que mejora el problema de solubilidad observado para los trifluorboratos (Figura 4.1.1.2).

¹²⁰ A. N. Cammidge, V. H. M. Goddard, H. Gopee, N. L. Harrison, D. L. Hughes, C. J. Schubert, B. M. Sutton, G. L. Watts, A. J. Whitehead, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4071.

¹²¹ Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6957.

¹²² a) R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1683. b) M. Pucheault, S. Darses, J. P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552.

¹²³ Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 928.

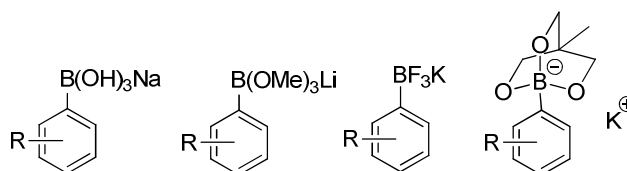
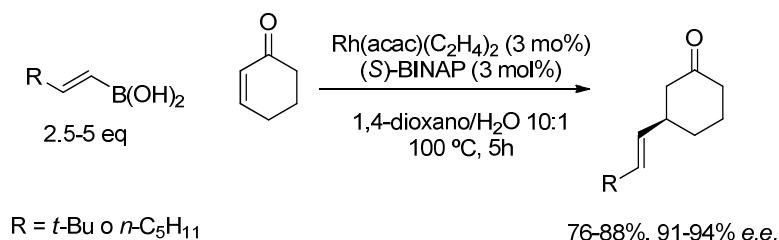


Figura 4.1.1.2

Durante los años posteriores al descubrimiento de esta reacción se han realizado numerosos estudios que han ampliado el alcance estructural de la reacción tanto sobre el ácido borónico como sobre aceptor.¹²⁴ En cuanto al ácido aril borónico la reacción transcurre suavemente con arilos ricos o pobres electrónicamente sin embargo el proceso es sensible a efectos estéricos dando lugar a altos porcentajes de hidrolisis del ácido borónico cuando este es *orto* sustituido. A diferencia de los ácidos aril borónicos, los protocolos usados con ácidos alquenal o aquil borónicos no son tan eficientes, dando lugar en este caso a bajos o moderados rendimientos de reacción. De hecho, la presencia de ejemplos de adición conjugada de alquenal derivados en los numerosos artículos de revisión y estudios son seminales quedando restringidos al uso de estiril derivados o de alquil derivados en adiciones sobre cetonas. En los primeros trabajos se esgrime la baja estabilidad de estos derivados bajo las condiciones de reacción y a productos de polimerización como causa del bajo rendimiento.¹¹⁹ Esto supone un serio inconveniente en el caso de ácidos borónicos de difícil acceso, ya que el proceso requiere del uso de un gran exceso de ácido alquenal borónico para la obtención del derivado de adición conjugada con buen rendimiento.

En 1998, Hayashi y Miyaura¹¹⁹ describieron dos ejemplos de adición de ácidos alquenal borónicos sobre la 2-ciclohexenona catalizada por rodio con resultados análogos a los de los ácidos aril borónicos. La reacción se completa en 5 h a 100 °C, empleando un exceso del ácido borónico (2 – 5 equiv) (Esquema 4.1.1.3).



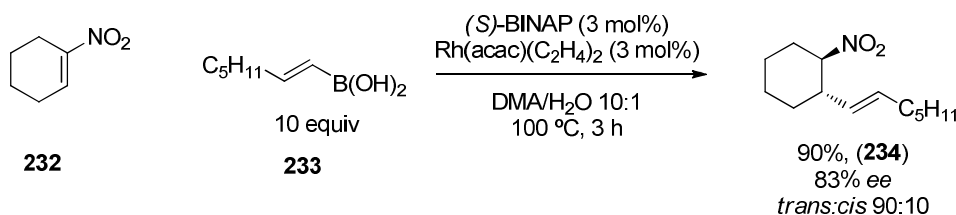
Esquema 4.1.1.3

Los estudios de adición conjugada de ácidos alquenal borónicos sobre sistemas conjugados diferentes a enonas son también escasos y restringidos a alquenal derivados del estireno o alquílicos como el ácido 1-heptenil borónico. En el año 2000, Hayashi¹²⁵ publicó la

¹²⁴ a) T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829. b) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169.

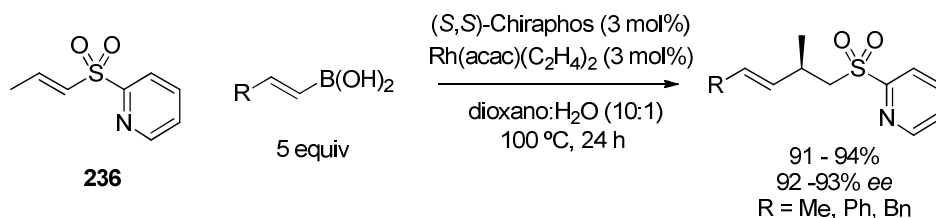
¹²⁵ T. Hayashi, T. Senda, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10716.

adición de ácidos aril borónicos sobre nitro alquenos en las que se incluía la adición enantioselectiva del ácido 1-heptenil borónico (10 equiv) sobre el 1-nitro-ciclohexeno (Esquema 4.1.1.4).



Esquema 4.1.1.4

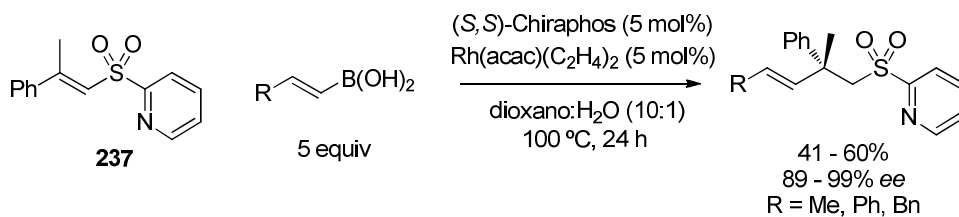
En el año 2005, el grupo de Carretero¹²⁶ publicó la adición conjugada de ácidos aril y alquenal borónicos sobre 2-piridil sulfonas α,β -insaturadas. El proceso transcurre con rendimientos superiores al 90% y buenas enantioselectividades empleando 5 equiv del ácido alquenal borónico (Esquema 4.1.1.5).



Esquema 4.1.1.5

Este mismo grupo de investigación hizo extensiva la metodología a alquenal sulfonas disustituidas¹²⁷ en posición β como **237**, obteniendo excelentes niveles de enantioselectividad en la formación del centro cuaternario (

Esquema 4.1.1.6).



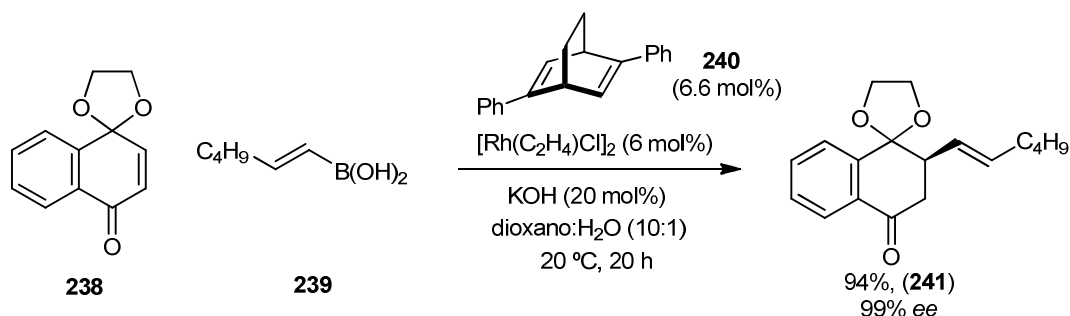
Esquema 4.1.1.6

En 2007, Hayashi¹²⁸ publicó la adición de distintos ácidos borónicos sobre monoacetales de quinonas, en este estudio se recoge un ejemplo de la adición del ácido 1-hexenil borónico **239** sobre el monoacetal de naftoquinona **238** que mediante el uso del complejo [RhCl(C₂H₄)₂] y el dieno quiral **240** como ligando a 20 °C dio lugar a un excelente resultado de enantioselectividad y rendimiento (Esquema 4.1.1.7).

¹²⁶ P. Mauleon, J. C. Carretero, *Chem. Commun.*, **2005**, 4961.

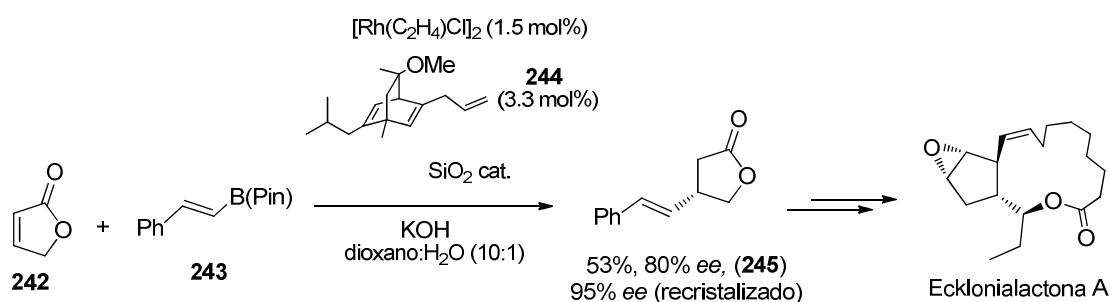
¹²⁷ P. Mauleon, I. Alonso, M. R. Rodriguez, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9924.

¹²⁸ N. Tokunaga, T. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 513.



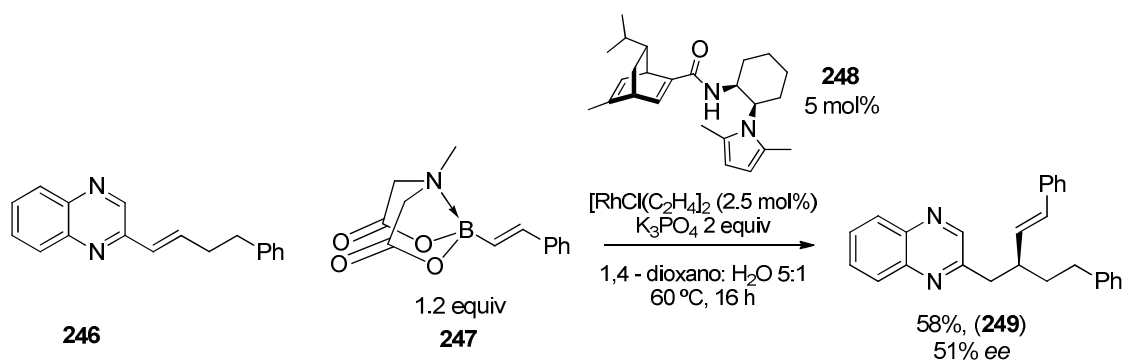
Esquema 4.1.1.7

En 2010 Fürstner¹²⁹ hizo uso de la adición de los ácidos alquénil borónicos como etapa inicial de la síntesis de la Eckloniaactona A, la reacción de adición del éster borónico derivado de estireno **243** sobre la furanona **242** condujo al producto de adición conjugada **245** en presencia del dímero $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{Cl}]_2$ y SiO_2 como sistema catalítico. La adición tiene lugar con un 52% de rendimiento y un 80% de *e.e.* (Esquema 4.1.1.8)



Esquema 4.1.1.8

Muy recientemente¹³⁰ Lam y Col. han publicado el uso de derivados *N*-metiliminodiacetato (MIDA) de boro en la adición asimétrica sobre alquénil heteroarenos. Un ejemplo de estilil derivado se incluye en este estudio dando lugar a un moderado rendimiento y enantioselectividad en el producto de adición conjugada (Esquema 4.1.1.9)



Esquema 4.1.1.9

¹²⁹ V. Hickmann, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042.

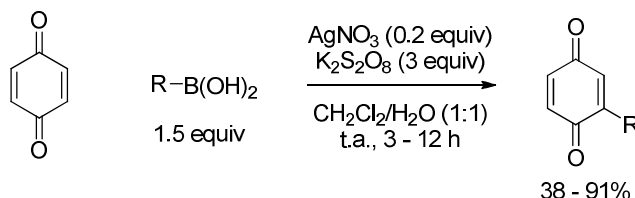
¹³⁰ G. Pattison, G. Piraux, H. W. Lam, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14373.

4.1.2. Funcionalización de quinonas.

El esqueleto de quinona, se encuentra presente en una gran variedad de productos naturales. Asimismo, son estructuras con un tremendo potencial como intermediarios sintéticos y como agentes oxidantes de procesos tanto químicos como biológicos. A pesar de la gran importancia del esqueleto de quinona, los métodos para funcionalizar este tipo de sistemas mediante enlaces C-C de forma directa son escasos y presentan poca generalidad.

El método clásico para la obtención de alquil o aril quinonas consiste en la adición de un radical. Los primeros ejemplos en este sentido se basan en el empleo de sales de diazonio¹³¹ como precursores del radical, sin embargo las condiciones empleadas para la obtención de este tipo de derivados así como el difícil manejo de los mismos, produce frecuentemente la aparición de productos secundarios siendo un método poco general para radicales de tipo arilo o alquilo.

Recientemente el grupo de Baran¹³² ha descrito la funcionalización directa de quinonas mediante el uso de ácidos borónicos en presencia de una cantidad catalítica de AgNO_3 y $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$. Aunque el método es sensible al impedimento estérico y falla cuando se emplean ácidos borónicos pobres en electrones, esta metodología constituye uno de los pocos métodos generales para la síntesis de aril quinonas de forma altamente selectiva con buenos rendimientos (Esquema 4.1.2.1).



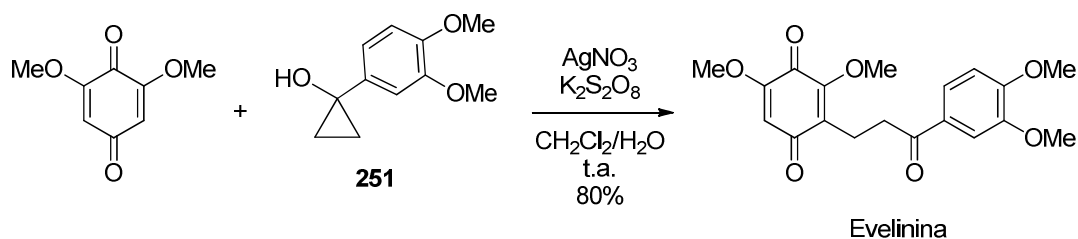
Esquema 4.1.2.1

Muy recientemente, se ha empleado esta estrategia en la síntesis de la evelinina. La apertura oxidativa de ciclopropanoles con $\text{AgNO}_3/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ conduce a α -ceto radicales que reaccionan con quinonas generando γ -carbonilalquilquinonas¹³³ (Esquema 4.1.2.2).

¹³¹ a) D. E. Kvalnes, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2478. b) C. S. Rondestvedt, *Jr. Org. React.* **1960**, *11*, 189. c) C. S. Rondestvedt, *Jr. Org. React.* **1976**, *24*, 225. d) C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765. e) I. Takahashi, O. Muramatsu, J. Fukuhara, Y. Hosokawa, N. Takeyama, T. Morita, H. Kitajima, *Chem. Lett.* **1994**, 465. f) M. R. Heinrinch, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 820.

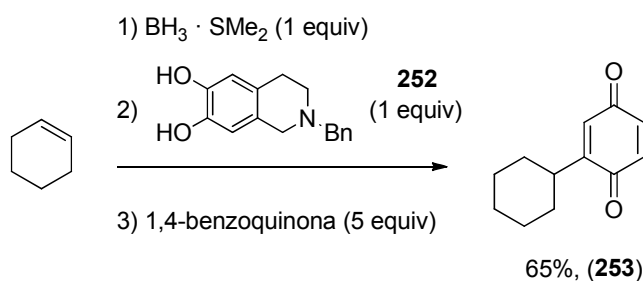
¹³² Y. Fujiwara, V. Domingo, I. B. Seiple, R. Gianatassio, M. Del Bel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3292.

¹³³ A. Ilangoan, S. Saravanakumar, S. Malayappasamy, *Org. Lett. ASAP*, **2013**.



Esquema 4.1.2.2

En el mismo año, el grupo de Renaud¹³⁴ ha utilizado derivados de boro como precursores de radicales para la formación de alquil quinonas sustituidas en la posición C-2. La reacción se realiza en presencia de un exceso de benzoquinona para reoxidar el intermedio de hidroquinona obtenido (Esquema 4.1.2.3).



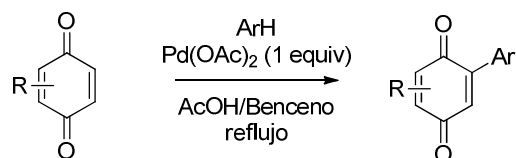
Esquema 4.1.2.3

La activación de los enlaces C-H mediante el uso de metales de transición ha sido estudiada también, sin embargo existen dos serios inconvenientes asociados a este tipo de protocolos;¹³⁵ primero, las quinonas pueden comportarse como ligandos de metales cambiando así su reactividad, y segundo, las quinonas pueden participar en reacciones de REDOX con el centro metálico cambiando su estado de oxidación y por tanto su actividad catalítica. En 1985,¹³⁶ Itahara publicó el primer trabajo relativo a la activación de enlaces C-H en quinonas. Así, mediante el tratamiento de diferentes benzo y naftoquinonas en presencia de Pd(OAc)₂ estequiométrico y a reflujo de AcOH/benceno se obtienen los correspondientes productos de acoplamiento oxidativo (Esquema 4.1.2.4). Sin embargo el método tiene claras limitaciones de selectividad obteniéndose mezclas de productos cuando el modelo de sustitución de la quinona no es simétrico o produciéndose subproductos de poliarilación.

¹³⁴ M. Lüthy, V. Darmency, P. Renaud, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 547.

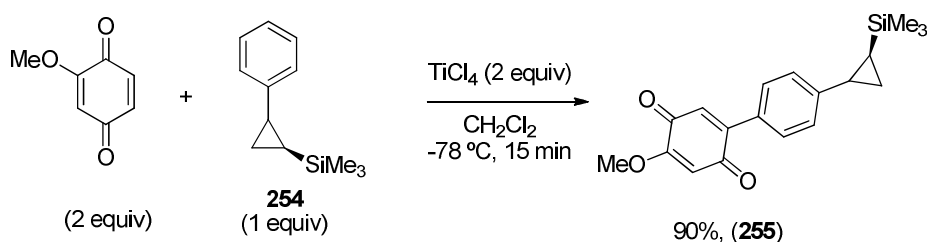
¹³⁵ a) H. Greenberg, A. Gogoll, J. E. Bäckvall, *Organometallics*, **1993**, *12*, 1790. b) X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. c) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. d) C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.

¹³⁶ T. Itahara, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5546.

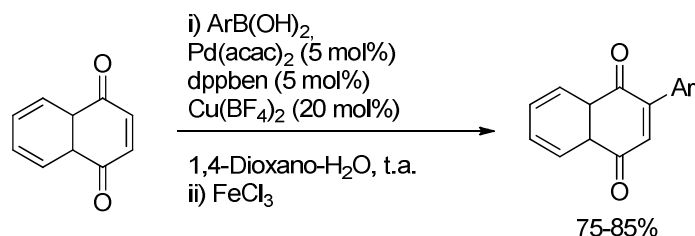


Esquema 4.1.2.4

En 1991,¹³⁷ Engler publicó el uso estequiométrico de TiCl_4 en la activación del enlace C-H de la posición C-5 de la 2-metoxi-1,4-benzoquinona para dar lugar a la quinona **249** con un 90% de rendimiento. Sin embargo, el alcance de esta reacción no pudo extenderse siendo el único ejemplo descrito.



Más recientemente, el grupo de Csáky¹³⁸ ha desarrollado un método basado en la activación de los enlaces C-H de las diferentes quinonas en presencia de un sistema catalítico de paladio-fosfina y posterior oxidación de la hidroquinona generada en presencia de FeCl_3 . Los derivados se obtienen bajo condiciones muy suaves, a t.a. y sin necesidad de atmósfera inerte, siendo además compatible con ácidos borónicos deficientes de electrones y ácidos borónicos de alta demanda estérica (Esquema 4.1.2.5).

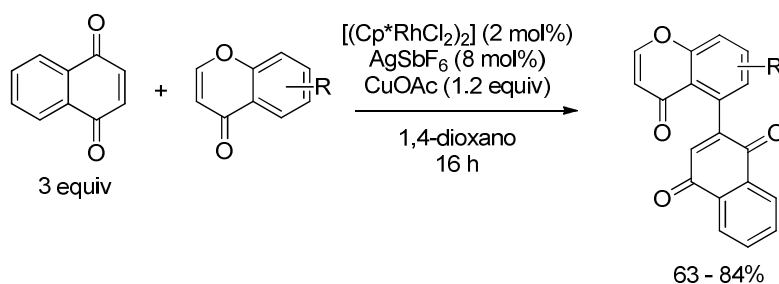


Esquema 4.1.2.5

En el 2012 se publicó el acoplamiento directo de diferentes cromonas con la naftoquinona a través de un ciclo catalítico Rh(III)/Rh(I) mediante la activación del enlace C-H en posición C-5 de la cromona y utilizando cobre como oxidante para recuperar la especie catalítica activa de rodio (Esquema 4.1.2.6).

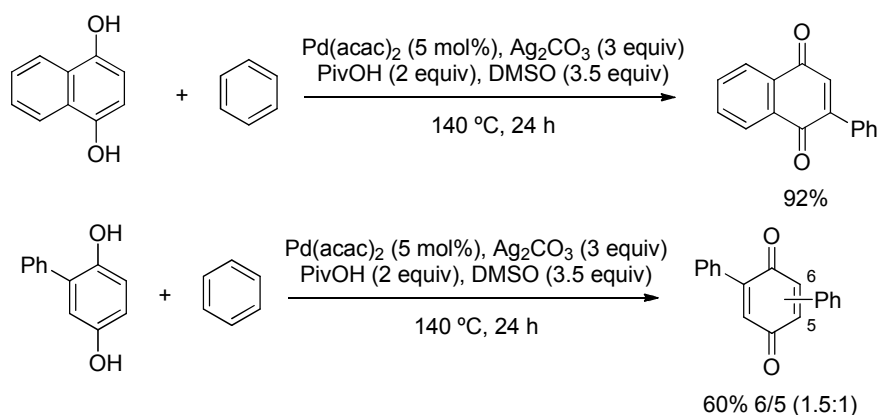
¹³⁷ T. A. Engler, J. P. Reddy, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6491.

¹³⁸ M. T. Molina, C. Navarro, A. Moreno, A. G. Csáky, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4938.



Esquema 4.1.2.6

Recientemente Song y You¹³⁹ y col. han descrito la síntesis de nafto y benzoquinonas sustituidas a partir de hidroquinonas y benceno en presencia de Pd(acac)₂ (5 mol%) y utilizando Ag(I) como oxidante, los autores proponen un mecanismo que se inicia con la oxidación *in situ* de la hidroquinona, posterior activación C-H y acoplamiento para formar la aril quinona con muy buenos rendimientos. Sin embargo el método presenta limitaciones de regioselectividad cuando se utilizan hidroquinonas o arenos sustituidos (Esquema 4.1.2.7).



Esquema 4.1.2.7

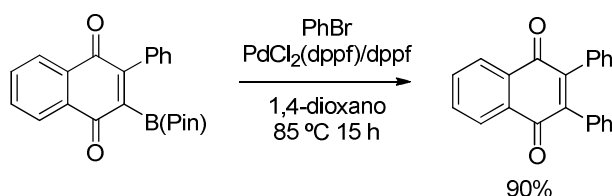
Otra alternativa consiste en el acoplamiento catalizado por metales de transición de quinonas halogenadas.¹⁴⁰ En este sentido, la halogenación previa de la quinona supone un serio inconveniente, ya que la introducción de átomos de halógeno no es selectiva originando habitualmente mezclas de productos polihalogenados o regioisómeros de difícil separación.¹⁴¹

Una opción complementaria al uso de quinonas halogenadas fue aportada por Harrity,¹⁶ en la síntesis de los ésteres borónicos de pinacolilo derivados de quinona. La introducción de la funcionalidad de boro permite la introducción de grupos arilo en el esqueleto de la quinona mediante reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki – Miyaura (Esquema 4.1.2.8).

¹³⁹ S. Zhang, F. Song, D. Zhao, J. You, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4558.

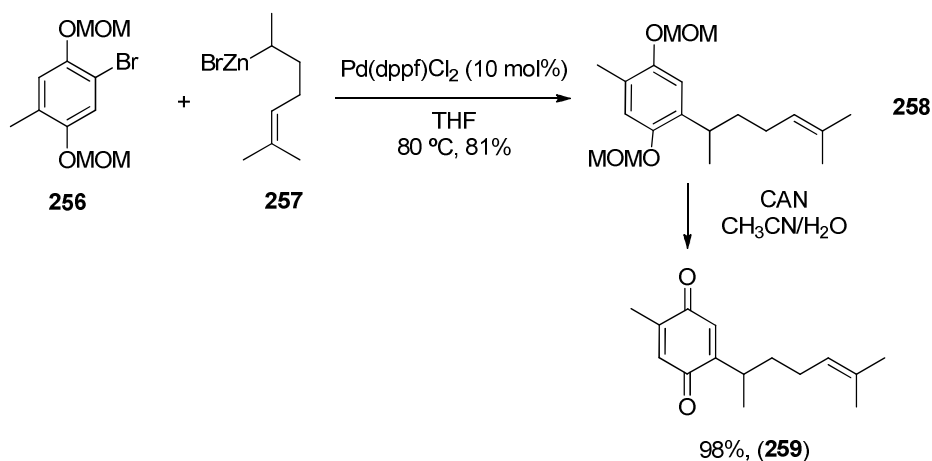
¹⁴⁰ a) W. M. Best, C. G. Sims, M. Winslade, *Aust. J. Chem.* **2001**, 54, 401. b) E. J. L. Lana, F. Carazza, R. A. de Oliveira, *Helv. Chim. Acta* **2004**, 87, 1825. c) X. Gan, W. Jiang, W. Wang, L. Hu, *Org. Lett.* **2009**, 11, 589.

¹⁴¹ a) N. Tamayo, A. Echevarren, M. C. Paredes, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6488. b) L. S. Liebeskind, S. W. Riesinger, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 408. c) A. M. Echevarren, O. Frutos, N. Tamayo, P. Noheda, P. Calle, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4524. d) H. B. Zhang, L. Liu, Y. J. Chen, D. Wang, L. Hu, *Org. Lett.* **2009**, 11, 589.



Esquema 4.1.2.8

Debido a la escasez de métodos generales directos para funcionalizar quinonas, una estrategia utilizada ha sido el acoplamiento del arilo precursor de la quinona y su posterior oxidación para generar la estructura de quinona. Vyvyan¹⁴² utilizó esta estrategia para la síntesis de las quinonas naturales derivadas del bisaboleno, a partir del acoplamiento de tipo Negishi entre el bromuro de arilo **256** y el compuesto organometálico de cinc y una etapa posterior de oxidación mediante el empleo de CAN (Esquema 4.1.2.9).

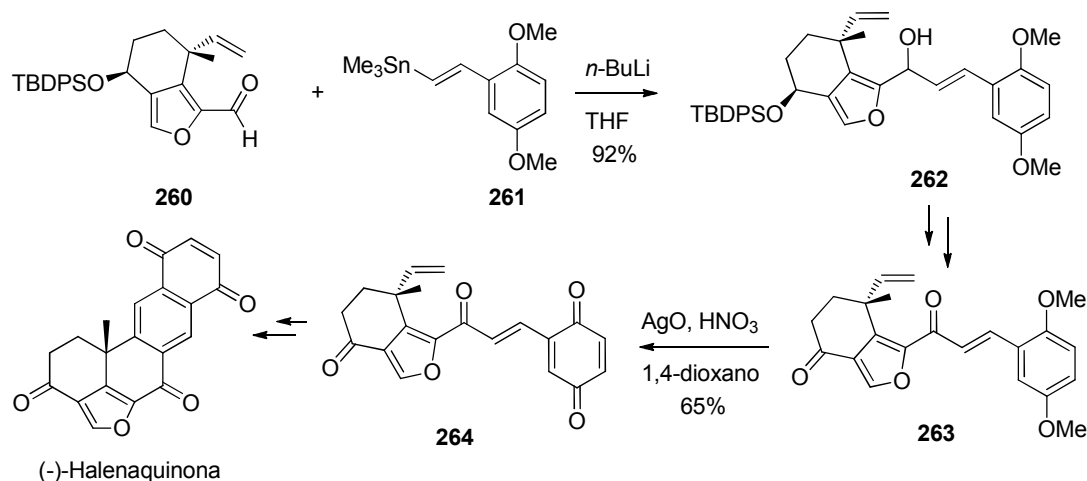


Esquema 4.1.2.9

Trauner,¹⁴³ utilizó una estrategia similar en la síntesis de la (-)-halenaquinona para generar la vinil quinona intermedia **264** a través de un acoplamiento del estannano **261** con el aldehído **260** para generar el alcohol que tras varias etapas sufre la oxidación del núcleo de 1,4-dimetoxiarilo al sistema de vinil quinona que reacciona mediante una reacción de Diels – Alder de dimerización y posterior deshidrogenación para dar lugar a la (-)-halenaquinona (Esquema 4.1.2.10).

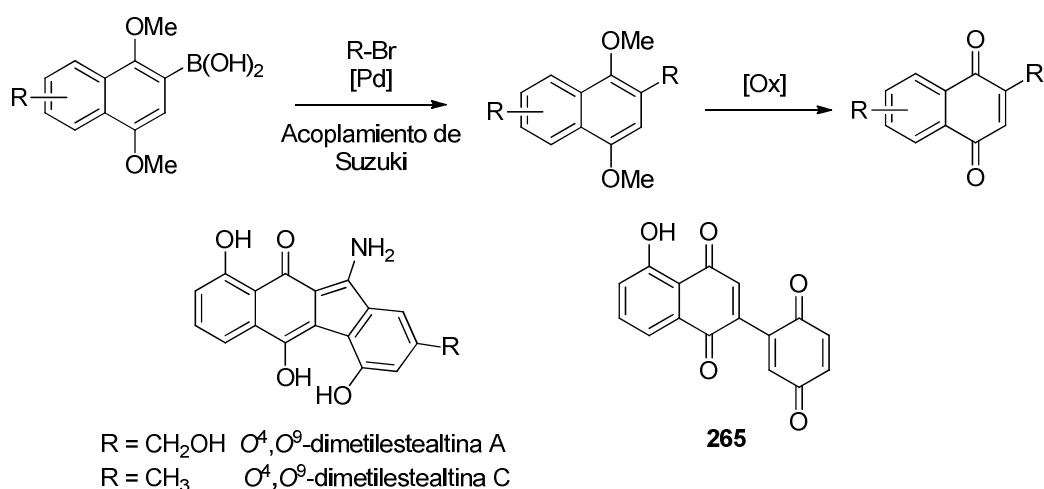
¹⁴² J. R. Vyvyan, C. Loitz, R. E. Looper, C. S. Mattingly, E. A. Peterson, S. T. Staben, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2461.

¹⁴³ M. A. Kienzler, S. Suseno, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8604.



Esquema 4.1.2.10

La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki entre ácidos 2-benzo o 2-naftilquinonil borónicos 1,4-dimetoxi sustituidos y diferentes bromuros orgánicos ha sido empleada como etapa clave en la síntesis de análogos de la diospirina como **265** o en la síntesis total de las O^4, O^9 -dimetilestealtinas A y C¹. En ambos casos, la reacción de acoplamiento catalizada por paladio, y la posterior oxidación del 1,4-dimetoxiareno conduce al esqueleto de naftoquinona deseado (Esquema 4.1.2.11).



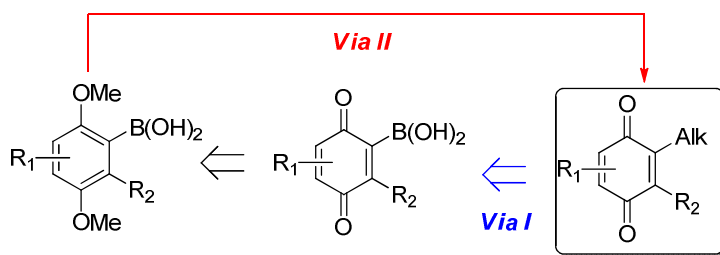
Esquema 4.1.2.11

4.1.3. Objetivos.

Para continuar el estudio de la reactividad de los ácidos 2-quinonil borónicos se decidió estudiar su comportamiento en la reacción de adición conjugada catalizada por rodio para generar alquil quinonas. Además, a pesar de la generalidad mostrada por la reacción de adición conjugada de ácidos aril borónicos, existen pocos ejemplos descritos de sustratos con sustituyentes en posición contigua al grupo ácido borónico, lo que muestra la sensibilidad de la

reacción a los factores estéricos sobre las posiciones *orto*. Por ello es interesante conocer la reactividad de los ácidos 2-quinonil borónicos, en especial la reactividad de los derivados metil sustituidos, ya que de forma general este tipo de sustratos *orto* sustituidos tienen una baja reactividad en este tipo de procedimiento. Esto daría lugar a un “umpolung” de una posición que de forma general se comporta como electrófila en el sistema quinónico y lo que daría acceso así a las quinonas alquil sustituidas de forma directa (Via I).

Como una vía alternativa (Via II) de obtención de las quinonas alquil sustituidas se estudiara la reacción de adición conjugada de los ácidos 2,5-dimetoxiaril borónicos y posterior oxidación *in situ*.

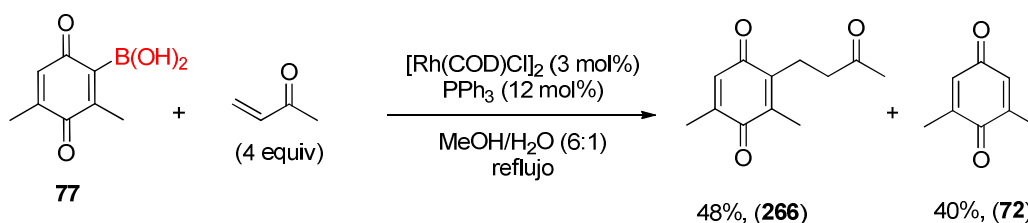


Esquema 4.1.3.1

4.2. Resultados.

4.2.1. Reacciones de adición conjugada de ácidos 2-quinonilborónicos catalizada por Rodio a cetonas y esteres α,β -insaturadas.

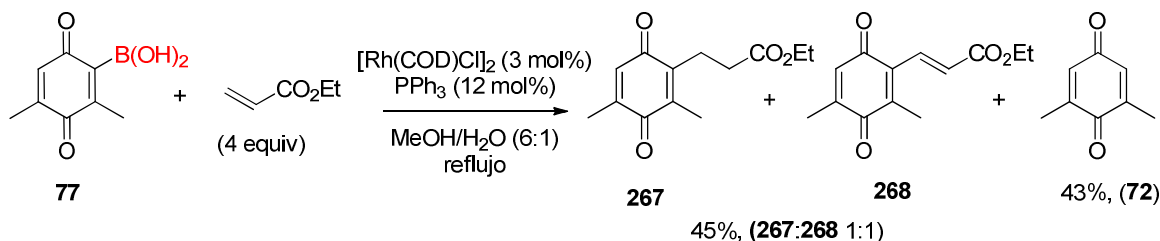
Iniciamos el estudio con el ácido 2-quinonil borónico **77** y la metil vinil cetona empleando $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3 mol%) y PPh_3 (12 mol%), la reacción se completó en 16 h a reflujo de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$. Tras la separación cromatográfica pudo aislarse y caracterizarse el producto deseado **266** con un 48% de rendimiento, y la 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona **72** con un 40% de rendimiento. La obtención de la 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona podría ser consecuencia de la protodesboronación del ácido 2-quinonil borónico en el medio de reacción (Esquema 4.2.1.1).



Esquema 4.2.1.1

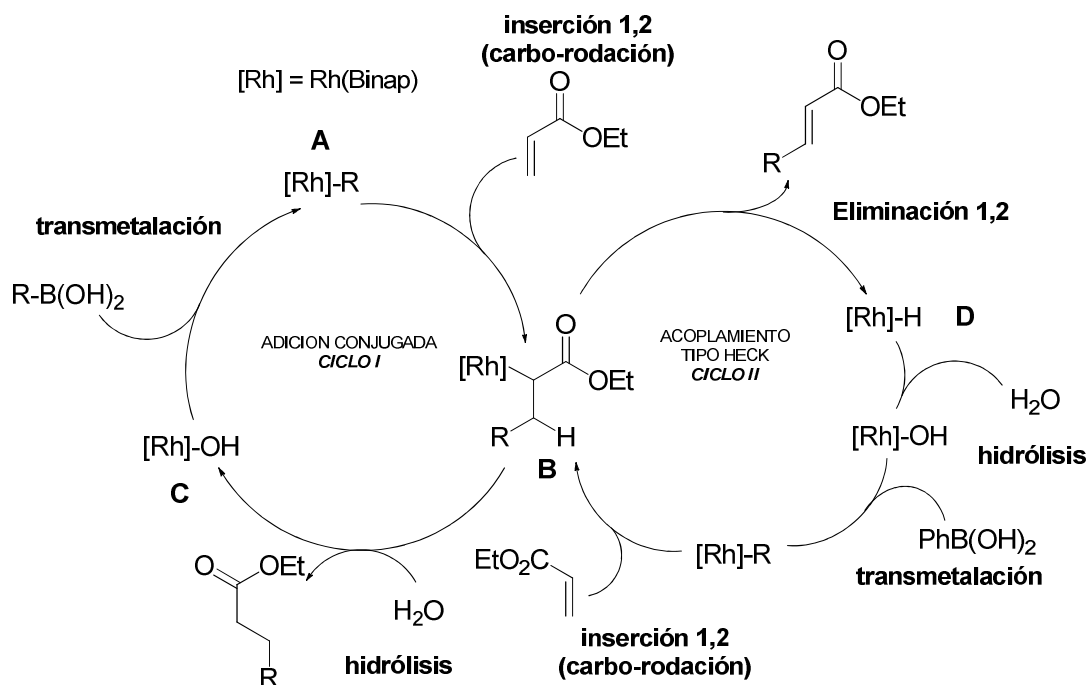
Empleando las mismas condiciones la reacción de adición conjugada entre el ácido 2-quinonil borónico **77** y el acrilato de etilo se completó en 18 h, para dar lugar a una mezcla 1:1 del producto de adición **267** y el producto de acoplamiento de tipo Mizoroki – Heck **268** que

no pudo separarse mediante columna cromatográfica aislándose con un 45% de rendimiento. Además pudo aislarse un 43% del producto de protodesboronación **77** (Esquema 4.2.1.2).



Esquema 4.2.1.2

La reacción de adición de ácidos borónicos catalizada por rodio sobre olefinas no sustituidas en β para dar los productos de acoplamiento de tipo Mizoroki – Heck se encontraba descrito en la bibliografía.¹⁴⁴



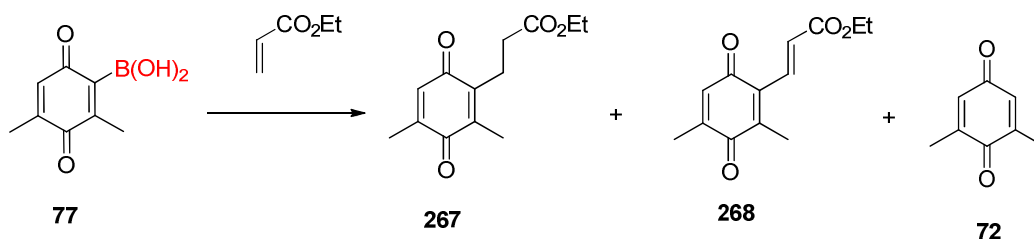
Esquema 4.2.1.3

El curso mecanístico propuesto para acceder tanto al compuesto de adición conjugada **266** o **267**, como al producto de acoplamiento tipo Mizoroki – Heck **268** es similar al propuesto

¹⁴⁴ **Pd:** a) K. S. Yoo, C. H. Yoon, K. W. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16 384. b) C. H. Yoon, K. S. Yoo, S. W. Yi, R. K. Mishra, K. W. Jung, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4037. c) M. M. S. Andappan, P. Nilsson, M. Larhed, *Chem. Commun.* **2004**, 218. d) G. W. Kabalka, S. K. Guchhait, A. Naravane, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4685. e) Y. C. Jung, R. K. Mishra, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2231. f) X. Du, M. Suguro, K. Hirabayashi, A. Mori, T. Nishikata, N. Hagiwara, K. Kawata, T. Okeda, H. F. Wang, K. Fugami, M. Kosugi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3313. g) J. H. Delcamp, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15076. **Rh:** h) G. D. L. Herrán, C. Murcia, A. G. Csáký. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5629. i) G. Zou, Z. Wang, J. Zhu, J. Tang. *Chem. Commun.* **2003**, 2438. j) M. Lautens, A. Roy, K. Fukuoka, K. Fagnou, B. Martin Matute, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358. **Ru:** k) E. J. Farrington, J. M. Brown, C. F. J. Barnard, E. Roswell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 161. **Ni:** l) P. S. Lin, M. Jeganmohan, C. H. Cheng, *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 1409.

en la bibliografía para los ácidos aril borónicos (Esquema 4.1.1.1). En primer lugar se produce la transmetalación entre el complejo de rodio y el ácido borónico para generar el intermedio de rodio **A**. La inserción sobre el doble enlace del sistema carbonílico α,β -insaturado, generaría el C-enolato de rodio **B**, este intermedio podría evolucionar mediante el camino habitual de hidrólisis del enolato para generar el compuesto de adición conjugada (Ciclo I) o a través de un proceso de β -eliminación de hidruro originando el producto de acoplamiento tipo Heck (Ciclo II) y un hidruro de rodio que se hidrolizaría en la siguiente etapa hasta el hidróxido de rodio activa Rh-OH que volvería de nuevo al ciclo catalítico dando lugar a las etapas de transmetalación y carbo-rodación (Esquema 4.2.1.3).

Desde un punto de vista sintético, los productos de adición **260** y **267** así como el producto de acoplamiento **268** resultan muy interesantes. Con el fin de mejorar la proporción relativa de ambas, así como minimizar la obtención de la benzoquinona **72**, se realizaron varios ensayos variando tanto la fuente de rodio ($[\text{Rh}(\text{HD})\text{Cl}]_2$ (1,5-hexadieno, HD), $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{COD})]\text{BF}_4$ o $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ así como de la naturaleza electrónica y la demanda estérica del ligando de fósforo (PPh_3 , PCy_3 , P^tBu_3 , dppf, dppb o Sphos) (Tabla 4.2.1.1). Desafortunadamente en ninguno de los casos se logró mejorar el resultado inicial reflejado en el Esquema 4.2.1.2, siendo el producto mayoritario el correspondiente a la protodesboronación de **77**.



Entrada	Catalizador (mol%)	Ligando (mol %)	Condiciones	267:268:72
1	$[\text{Rh}(\text{HD})\text{Cl}]_2$ (3)	PPh_3 (12)	THF/ H_2O , 60 °C, 2 h	0:0:100 ^a
2	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (3)	PPh_3 (12)	THF/ H_2O , 60 °C, 2 h	5:5:90
3	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3)	PPh_3 (12)	THF/ H_2O , 60 °C, 1 h	0:0:100
4	$[\text{Rh}(\text{COD})]\text{BF}_4$ (6)	PPh_3 (12)	THF/ H_2O , 60 °C, 18h	5:5:90
5	$[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)\text{Cl}]_2$ (3)	PPh_3 (12)	THF/ H_2O , 60 °C, 2 h	0:0:100
6	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3)	PCy_3 (12)	Tol/ H_2O , 25 °C, 2 h	0:0:100
7	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3)	P^tBu_3 (12)	Tol/ H_2O , 25 °C, 2 h	0:0:100
8	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3)	dppf (6)	Tol/ H_2O , 25 °C, 2 h	0:0:100
9	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3)	dppp (6)	Tol/ H_2O , 25 °C, 2 h	0:0:100
10	$[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3)	dppb (6)	Tol/ H_2O , 25 °C, 2 h	0:0:100

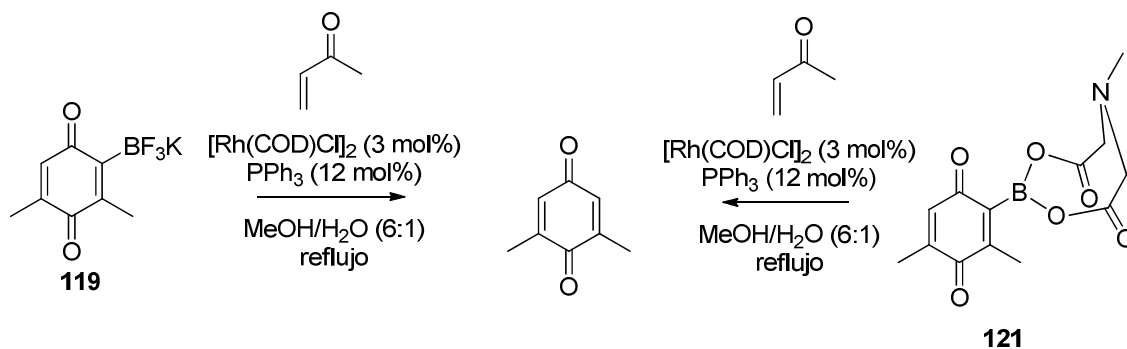
11	[Rh(COD)OH] ₂ (3)	SPhos (12)	Tol/H ₂ O, 25 °C, 2 h	0:0:100
----	------------------------------	------------	----------------------------------	---------

^a Se encontró un 20% de producto de partida en el crudo de reacción.

Tabla 4.2.1.1

Teniendo en cuenta que la protodesboronación de ácidos organoborónicos se favorece a altas temperaturas y con restos orgánicos atractores de electrones, no era sorprendente que en estas condiciones de reacción el ácido 2-quinonil borónico **77** evolucionara a la 2,6-dimetil-1,4-benzoquinona.

Teniendo en cuenta estos resultados se decidió sintetizar dos derivados de boro con una menor tendencia a la protodesboronación debido a la menor cantidad de ácido borónico libre en el medio de reacción. Sin embargo tanto la reacción de la metil vinil cetona con el trifluoroborato de potasio **119** como con el derivado de éster MIDA **121** en las condiciones donde el ácido borónico dio un 43% condujeron a la protodesboronación completa del producto de partida (Esquema 4.2.1.4).



Esquema 4.2.1.4

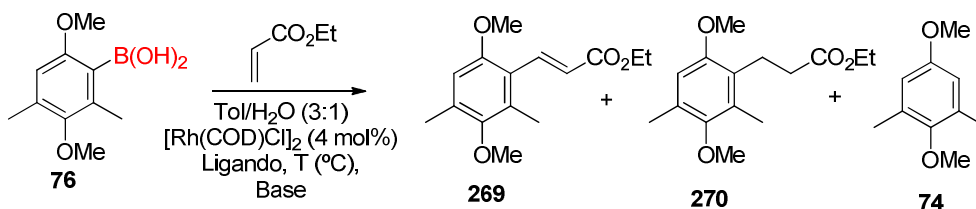
4.2.2. Reacciones de adición conjugada de ácidos 2,5-dimetoxiarilborónicos catalizada por Rodio a esteres α,β -insaturadas.

Los resultados anteriores indicaban que las condiciones de reacción de adición conjugada catalizada por rodio no eran compatibles con un ácido borónico anclado a un grupo tan atractor de electrones como una quinona, por ello decidimos explorar una segunda aproximación para la síntesis de benzoquinonas funcionalizadas a partir de los precursores inmediatos de las quinonas, los ácidos 2,5-dimetoxiarilborónicos. La reacción de adición conjugada de estos ácidos borónicos sobre sistemas carbonílicos α,β -insaturados catalizada por rodio, seguida de una reacción de desmetilación oxidativa del anillo aromático dimetoxi sustituido podría dar acceso a la alquil benzoquinonas.

Iniciamos nuestro estudio a partir de la reacción entre el ácido borónico **76** y el acrilato de etilo empleando una mezcla de disolventes tolueno:H₂O (3:1) en presencia de [Rh(COD)Cl]₂ (4 mol%) y PPh₃ (30 mol%) a 120 °C. La reacción se completó tras 3 h obteniéndose una mezcla

en proporción relativa 83:17 (**269:270**) de producto de acoplamiento **269** y producto de adición conjugada **270** respectivamente, además se observó la formación de un 10% de producto de protodesboronación (Entrada 1, Tabla 4.2.2.1).

La adición de una base en estas reacciones suele favorecer el proceso de β -eliminación,¹⁴⁵ que conduce a los correspondientes productos de acoplamiento tipo Mizoroki – Heck. Sin embargo, en este caso el empleo de K_2CO_3 no supuso el efecto esperado obteniéndose incluso un porcentaje menor del producto de acoplamiento tipo Mizoroki - Heck **269** (Entrada 2, Tabla 4.2.2.1). El empleo de dppf como ligando condujo a una proporción similar de **269:270**, pero se obtuvo un 30% de producto desboronado **74** (Entrada 3, Tabla 4.2.2.1). El uso del ligando alquílico bidentando dppp con o sin base no mejoró la selectividad de la reacción (Entradas 4 y 5, Tabla 4.2.2.1). Cuando se utilizó la triciclohexilfosfina como ligando la reacción a 120 °C dio lugar a una proporción de 23:77 de la mezcla **269:270**. La proporción relativa de **269:270** fue similar en ausencia de base y bajando la temperatura a 80 °C (Entrada 9, Tabla 4.2.2.1). El empleo de 1 equiv de acrilato de etilo y PCy_3 como ligando condujo a una mezcla 80:20 de **269:270**, obteniéndose tras purificación cromatográfica un 16% de **269** y un 71% de **270** (Entrada 10, Tabla 4.2.2.1). Cuando se usó como ligando SPhos tanto en presencia como en ausencia de base se obtuvo una mezcla de **269** y **270** con una selectividad ligeramente menor a la obtenida empleando PCy_3 , ella sin embargo con este ligando se apreciaron proporciones variables del arilo desboronados **72** (Entradas 11 y12, Tabla 4.2.2.1).



Entrada	Equiv Acrilato	Ligando	T (°C)	Base	269:270
1	4	PPh_3	120	---	83/17
2	4	PPh_3	120	K_2CO_3	65:35:0
3	4	dppf	120	K_2CO_3	64/36:0 ^a
4	4	dppp	120	K_2CO_3	65/35:0
5	4	dppp	120	---	55/45
6	4	dppb	120	K_2CO_3	28/72
7	4	dppb	80	---	33/67

¹⁴⁵ G. Zou, J. Guo, Z. Wang, W. Huang, J. Tang, *Dalton Trans.* **2007**, 3055.

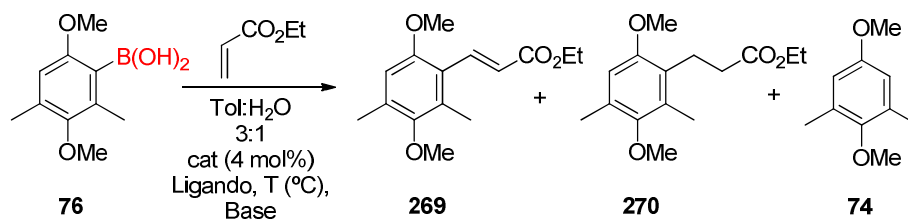
8	4	PCy ₃	120	K ₂ CO ₃	23/77
9	4	PCy ₃	80	---	35/65
10	1	PCy ₃	80	---	20/80 (16%/71%)
11	4	Sphos	120	K ₂ CO ₃	30/70 ^a
12	1	Sphos	80	---	27/73 ^a

^a Desboronación del material de partida en proporción variable.

Tabla 4.2.2.1

Teniendo en cuenta estos resultados, establecimos como condiciones óptimas para la obtención del producto de adición conjugada **269**, el ligando PCy₃ que dio lugar a una proporción 20:80 (**269:270**). Por otro lado, para la obtención mayoritaria del producto Mizoroki – Heck **270** la PPh₃ mostró ser el ligando más selectivo dando lugar a una mezcla 83:17 (**269:270**) (Entrada 1, Tabla 4.2.2.1).

A continuación se evaluaron otros catalizadores de rodio sobre el proceso. Cuando se hizo reaccionar el ácido borónico **76** con acrilato de etilo (4 equiv) en presencia del [Rh(HD)Cl]₂ y PPh₃ se obtuvo mayoritariamente al producto de protodesboronación **74** en un 80% (Entrada 1, Tabla 4.2.2.2). El espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción reveló una proporción 77:23 de la mezcla de productos **269** y **270** con una proporción relativa. Cuando se utilizaron las mismas condiciones de reacción pero en presencia de 3 equiv de K₂CO₃, se minimizó de manera significativa el proceso de protodesboronación formándose mayoritariamente el producto de adición conjugada en una proporción 95:5 (**269:270**) (Entrada 2, Tabla 4.2.2.2). Por otro lado, el uso de [Rh(COD)OH]₂ y PPh₃ como ligando en presencia de 3 equiv de K₂CO₃ dio lugar a una proporción 13:87 de los productos **269:270**, observándose únicamente trazas del producto de protodesboronación (Entrada 3, Tabla 4.2.2.2). De la misma forma cuando se hizo reaccionar el ácido borónico **76** con 4 equiv de acrilato de etilo en presencia de [Rh(COD)OH]₂ con PPh₃ a 120 °C se obtuvo un 30% de producto protodesboronado junto con una mezcla de los productos **269:270** en una proporción de 65:35 respectivamente. Cuando se utilizó Rh(COD)OH]₂ y triciclohexilfosfina como ligando, la reacción del ácido borónico **76** con 1.2 equiv de acrilato de etilo a 70 °C condujo a una mezcla 10:90 de la mezcla **269:270** sin apreciarse material de partida protodesboronado (Entrada 5, Tabla 4.2.2.2). Con este sistema catalítico la temperatura pudo bajarse a 25 °C obteniendo el producto de adición conjugada **269**, de manera altamente selectiva. El producto **269** pudo ser aislado con un 74% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Entrada 6, Tabla 4.2.2.2).



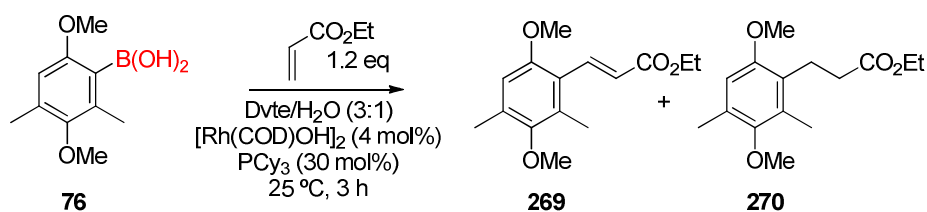
Entrada	Catalizador	Ligando	K ₂ CO ₃ (equiv)	Aceptor (equiv)	T (°C)	(269:270) ^a	74 ^b
1	[Rh(HD)Cl] ₂	PPh ₃	-----	4	120	77/23	80%
2	[Rh(HD)Cl] ₂	PPh ₃	3 eq	4	120	95/5	25%
3	[Rh(COD)OH] ₂	PPh ₃	3 eq	4	120	13/87	trazas
4	[Rh(COD)OH] ₂	PPh ₃	-----	4	120	65/35	30%
5	[Rh(COD)OH] ₂	PCy ₃	-----	1,2	70	10/90	---
6	[Rh(COD)OH] ₂	PCy ₃	-----	1,2	25	5/95 (74%)	---

^a Proporción relativa de 269:270 medida por ¹H-RMN en el crudo de reacción; ^b Proporción de producto 72 en la mezcla (269:270:72) medida por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

Tabla 4.2.2.2

Teniendo en cuenta los resultados mostrados en la Tabla 4.2.2.2, se decidió escoger como catalizador de rodio para el proceso de adición conjugada el [Rh(COD)OH]₂. Por otro lado, la obtención del producto de acoplamiento **269** parece verse favorecido con la utilización de [Rh(HD)Cl]₂ siendo el catalizador de elección para el proceso de acoplamiento.

En este punto se realizó un estudio sobre la influencia del disolvente en la reactividad y selectividad del proceso, encontrándose que la reacción procede de forma análoga en mezclas acuosas de THF, DMF o 1,4-Dioxano a la obtenida en el caso del Tolueno. Siendo el THF el disolvente de elección debido a la gran solubilidad de los ácidos borónicos (Tabla 4.2.2.3).

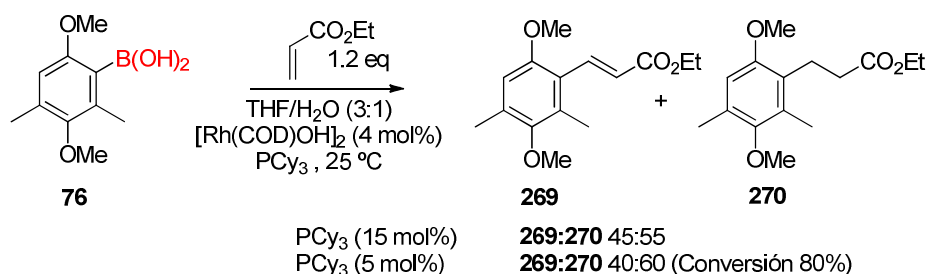


Entrada	Disolvente	269:270
1	Dioxano	5/95
2	THF	5/95
3	DMF	5/95

Tabla 4.2.2.3

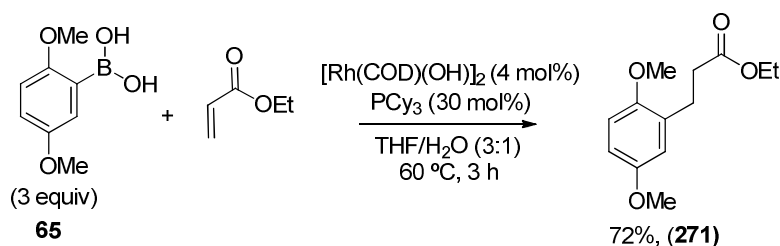
Además se realizó un estudio sobre la carga catalítica óptima del ligando, encontrándose que por debajo del 30 mol% la selectividad se ve afectada, obteniéndose

mezclas con selectividad muy baja (45:55) o sin conversión total en el caso de un 5% de carga del ligando (Esquema 4.2.2.1).



Esquema 4.2.2.1

Una vez identificado el sistema catalítico idóneo, evaluamos el proceso de adición conjugada con el ácido borónico **65**. Cabe señalar que este ácido borónico comercial resultó tener una gran tendencia a la protodesboronación y tuvo que ser purificado del 1,4-dimetoxibenceno de forma previa a la reacción. Este hecho hizo que de forma general se emplearan 3 equivalentes de este ácido borónico. La reacción con acrilato de etilo se completó en 3 h a 60 °C, dando lugar al producto **271** con un 72% de rendimiento. Este producto pudo ser caracterizado como el producto de adición conjugada del ácido borónico **65** (Esquema 4.2.2.2).



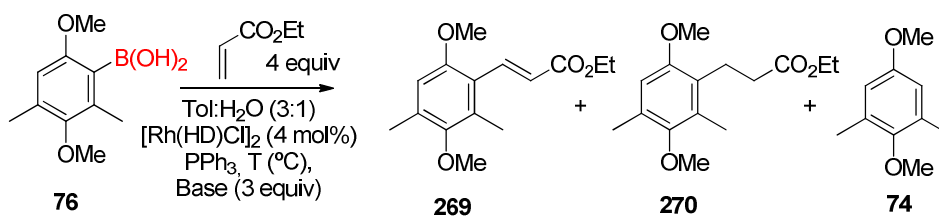
Esquema 4.2.2.2

A continuación, se realizaron varios ensayos encaminados a mejorar la obtención del producto de acoplamiento Mizoroki - Heck **269** y a la vez minimizar el porcentaje de producto protodesboronado. Hasta el momento las mejores condiciones empleando $[\text{Rh}(\text{HD})\text{Cl}]_2$ (4 mol%) y PPh_3 (30 mol%) como ligando en una mezcla $\text{tol}/\text{H}_2\text{O}$ (3:1) habían conducido a una proporción relativa de **269:270** de 95:5, con un 25% de producto desboronado. Decidimos comprobar la influencia del H_2O en el medio de reacción. Para ello se utilizó una proporción 10:1 de $\text{Tol}/\text{H}_2\text{O}$, en este caso se obtuvo una mezcla con la proporción 95:5 entre **269:270**, junto con un 20% de producto desboronado (Entrada 1, Tabla 4.2.2.4). En ausencia de H_2O , la reacción a 120 °C en tolueno condujo de forma mayoritaria al producto de desboronación **74** (Entrada 2, Tabla 4.2.2.4).

El empleo de Cs_2CO_3 como base en una mezcla 10:1 o 3:1 de $\text{tol}:\text{H}_2\text{O}$ a 120 °C no produjo ningún cambio sobre el resultado inicial (Entrada 3 y 4, Tabla 4.2.2.4). Sin embargo, empleando Cs_2CO_3 en una mezcla $\text{tol}:\text{H}_2\text{O}$ a 60 °C de temperatura se logró minimizar la

reacción competitiva de protodesboronación, no detectándose el producto **74**. Tras la separación cromatográfica el producto **269** pudo ser aislado con un 75% de rendimiento (Entrada 5, Tabla 4.2.2.4). Cuando la reacción se llevó a cabo a 25 °C se recuperaron los productos de partida inalterados (Entrada 6, Tabla 4.2.2.4).

El uso de una base orgánica como la diisopropil etil amina condujo a una mezcla más compleja de reacción, en la que podía apreciarse un 40% de quinona protodesboronada y una mezcla de producto **269:270** con una proporción 95:5 (Entrada 7, Tabla 4.2.2.4). Esos resultados parecían indicar una vez más que la temperatura elevada favorecía el proceso de protodesboronación. Estableciendo como temperatura idónea para evitarlo la de 60 °C.



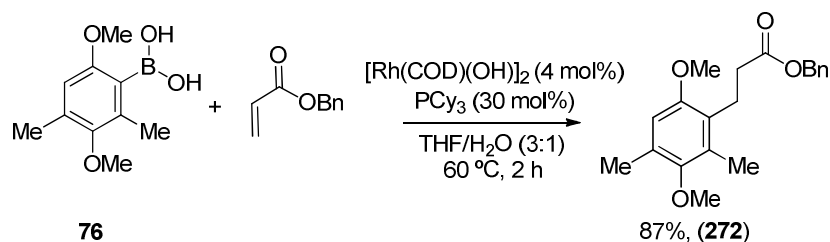
Entrada	Base	Condiciones	(269:270) ^a	74 ^b
1	K ₂ CO ₃	120 °C, Tol/H ₂ O 10:1	95/5	20%
2	K ₂ CO ₃	120 °C, Tol	95/5	74%
3	Cs ₂ CO ₃	120 °C, Tol/H ₂ O 3:1	95/5	20%
4	Cs ₂ CO ₃	120 °C, Tol/H ₂ O 10:1	95/5	20%
5	Cs ₂ CO ₃	60 °C, Tol/H ₂ O 3:1	95 (75%)/5	----
6	Cs ₂ CO ₃	25 °C, Tol/H ₂ O 3:1	No reacción	----
7	DIPEA	120 °C, Tol/H ₂ O 3:1	95/5	40%

^a Proporción relativa de 262:263 medida por ¹H-RMN en el crudo de reacción; ^b Proporción de producto 74 en la mezcla (262:263:74) medida por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

Tabla 4.2.2.4

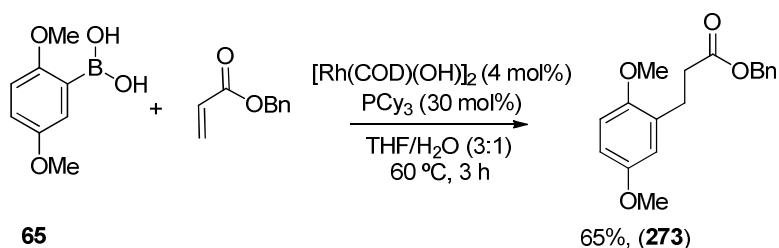
Continuando el estudio y estableciendo como condiciones de reacción idóneas para obtener el producto de adición conjugada el empleo de [Rh(COD)OH]₂ (4 mol%) y PCy₃ (30 mol%) como ligando en una mezcla acuosa de THF, se ensayaron otros sistemas α,β-insaturados.

La reacción entre **76** y el acrilato de bencilo transcurrió en 2 h a 60 °C obteniéndose un 87% de rendimiento del producto de adición **272** (Esquema 4.2.2.3).



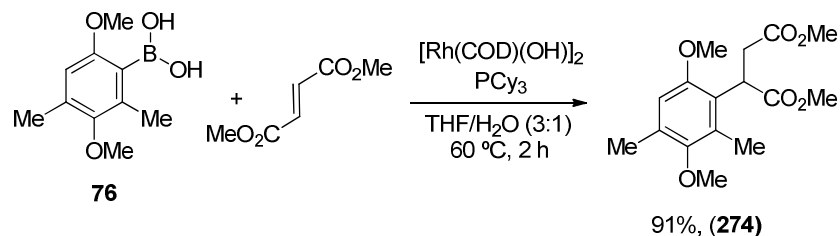
Esquema 4.2.2.3

Por su parte, la reacción de un exceso de ácido borónico **65** (3 equiv) con el acrilato de bencilo dio lugar al producto **273** con un 65% de rendimiento. En este caso se pudo detectar el 1,4-dimetoxibenceno como consecuencia de la hidrólisis del ácido borónico. Cabe destacar que la reacción procede también a t.a. sin embargo el rendimiento en este caso no supero el 50% del producto de adición **273** (Esquema 4.2.2.4)



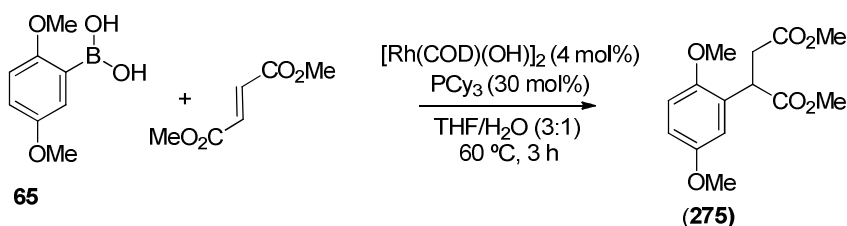
Esquema 4.2.2.4

La reacción entre el ácido borónico **76** y el diester fumarato de dimetilo se completó en 2 h a 60 °C en presencia del sistema catalítico elegido. El producto de adición conjugada **274** pudo aislarse con un 91% de rendimiento (Esquema 4.2.2.5).



Esquema 4.2.2.5

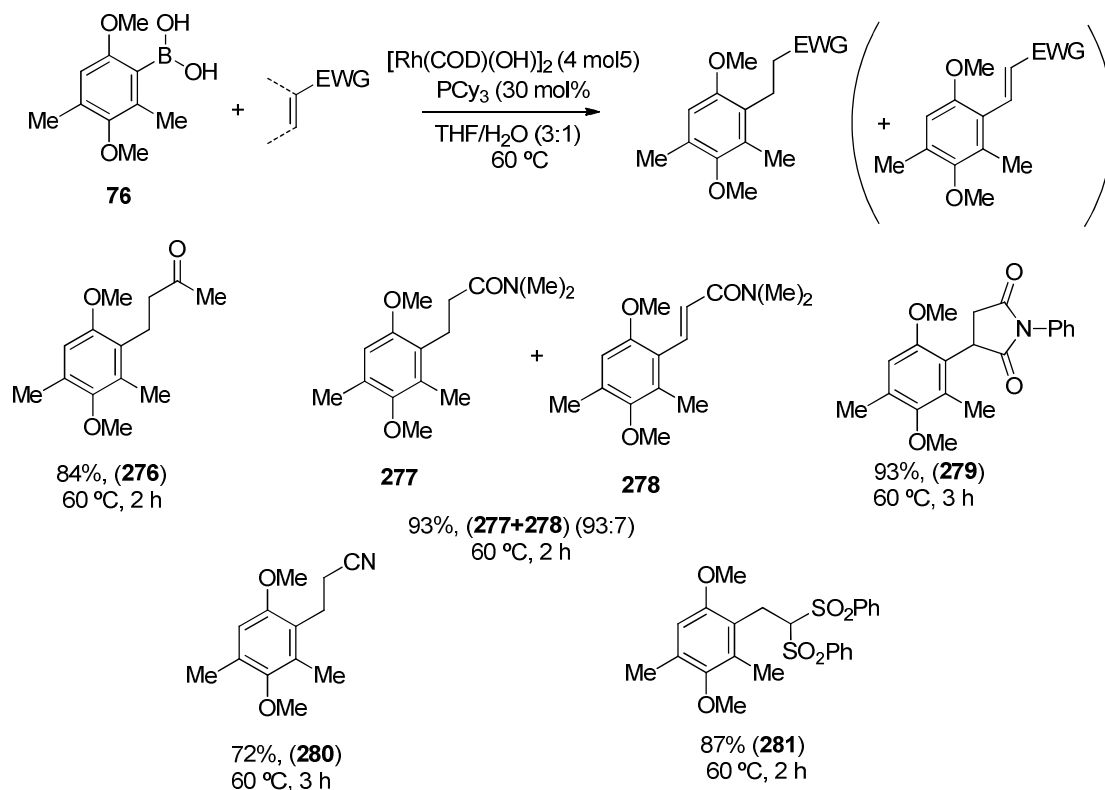
En el caso del ácido 2,5-dimetoxifenil borónico **65**, la reacción con el fumarato de dimetilo el proceso se completó en 2 h a 60 °C aislándose el producto de adición conjugada **275** con una impureza desconocida que resulto inseparable y no pudo ser caracterizada. (Esquema 4.2.2.6).



Esquema 4.2.2.6

4.2.3. Reacciones de adición conjugada de ácidos 1,4-dimetoxiarilborónicos catalizada por Rodio a otros sistemas α,β -insaturados

A continuación abordamos el alcance estructural respecto a otros sistemas α,β -insaturados, tales como cetonas, amidas, nitrilos y sulfonas. Se comenzó el estudio con las cetonas α,β -insaturadas. La reacción de la metil vinil cetona con el ácido borónico **76** se completó en 2 h a 60 °C. El producto **276** pudo obtenerse y caracterizarse puro tras separación cromatográfica con un 84% de rendimiento. La reacción de la *N,N*-dimetilacrilamida con el ácido borónico **76**, se completó en 2 h a 60 °C aislándose el compuesto de adición conjugada **277**, junto con el producto de acoplamiento Mizoroki – Heck **278**. Esta mezcla resultó inseparable aislándose tras la purificación con un rendimiento del 93% en una proporción 93:7. En este punto, nos resultó interesante usar un aceptor cíclico sustituido en posición β como la maleimida. Así, la reacción entre la *N*-fenil maleimida y el ácido borónico **76** se completó en 3 h a 60 °C, obteniéndose un 93% de rendimiento aislado del producto **279**. Por su parte, la reacción del ácido borónico **76** con el acrílo nitrilo se completó a 60 °C en 3 h. El producto **280** se purificó por cromatografía en columna aislándose con un 72% de rendimiento. Por último, la disulfona disustituida en posición α reaccionó con el ácido borónico **76** a 60 °C en 2 h. Del crudo de reacción se aisló el producto de adición conjugada **281** con un 87% de rendimiento (Esquema 4.2.3.1).



Esquema 4.2.3.1

Lamentablemente las cetonas α,β -insaturadas sustituidas en la posición β resultaron no reactivas bajo las condiciones de reacción habituales. Así las tres cetonas indicadas en la (Figura 4.2.3.1) produjeron la desboronación total del producto de partida.

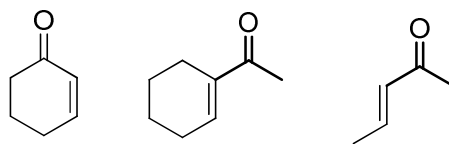
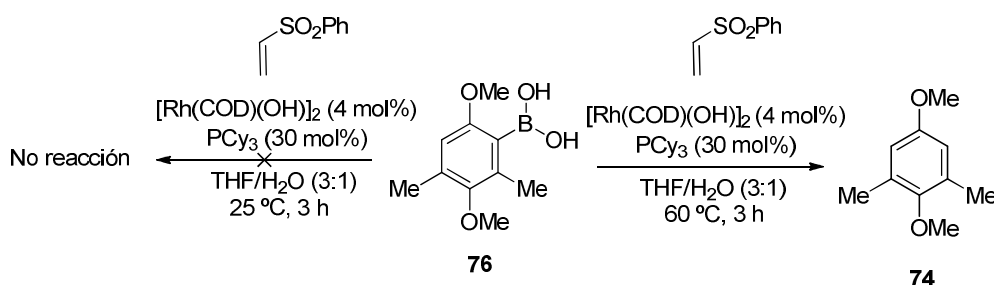


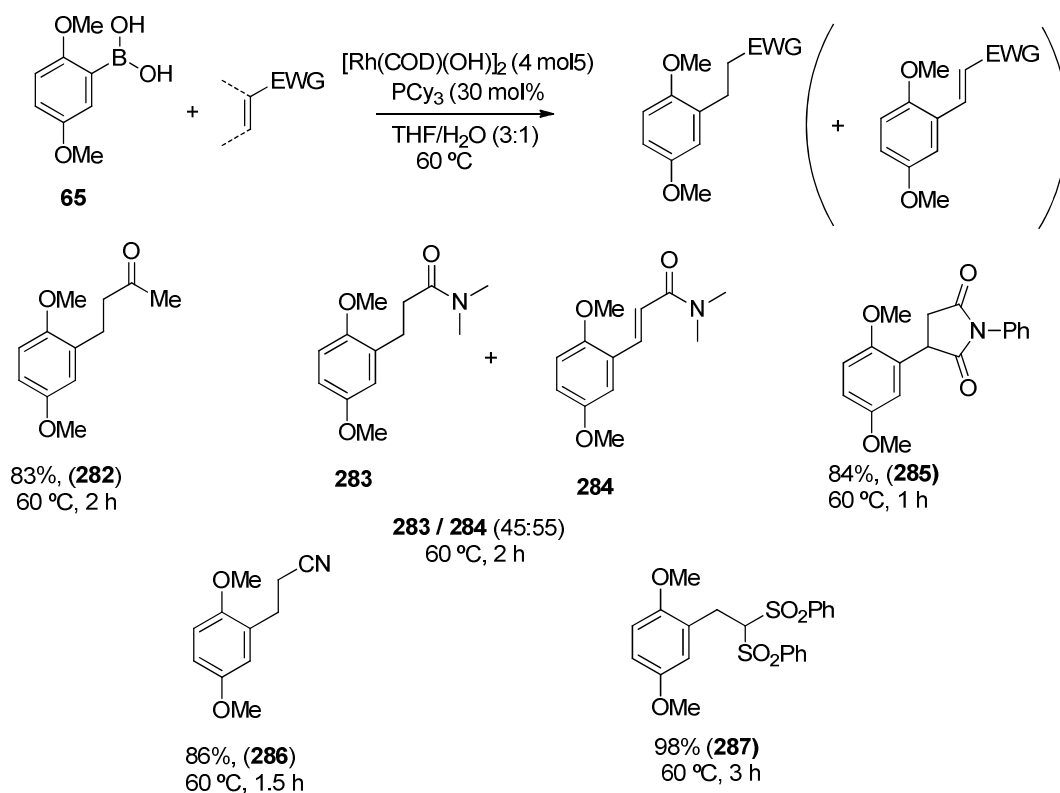
Figura 4.2.3.1

La reacción de la vinil sulfona con el ácido borónico **76** cuando se realizó la reacción a t.a. se recuperó el material de partida inalterado. Sin embargo cuando se incrementó la temperatura a 60 °C el proceso dio lugar a la desboronación total del ácido borónico inicial, apreciándose únicamente trazas del producto de adición conjugada (Esquema 4.2.3.2).



Esquema 4.2.3.2

A continuación estudiamos el comportamiento de estos aceptores con el ácido 2,5-dimetoxifenil borónico **65**. La reacción con la metil vinil cetona bajo las condiciones habituales originó el producto de adición **282** con un 83% de rendimiento tras 2 h de con calefacción a 60 °C. El ácido borónico **65** reaccionó de manera similar, en 2 h a 60 °C, con la *N,N*-dimetilacrilamida obteniéndose en este caso una mezcla inseparable de productos de adición conjugada y acoplamiento una proporción de 45:55 (**283:284**). La reacción entre la *N*-fenil maleimida y el ácido borónico **65** dio lugar, tras 1 h a 60 °C, al producto de adición conjugada **285** con un 84% de rendimiento aislado. De nuevo fue necesario el uso 3 equiv de ácido borónico **65** debido a los procesos competitivos de desboronación. La reacción del ácido 2,5-dimetoxi borónico **65** con el acrílo nitrilo, condujo tras 1.5 h de reacción, al producto de adición conjugada **286** con un 86% de rendimiento. La reacción del ácido 2,5-dimetoxi borónico **65** (3 equiv) con la disulfona dio lugar, tras 3 h a 60 °C, al producto de adición conjugada **287** con un 98% de rendimiento (Esquema 4.2.3.3).

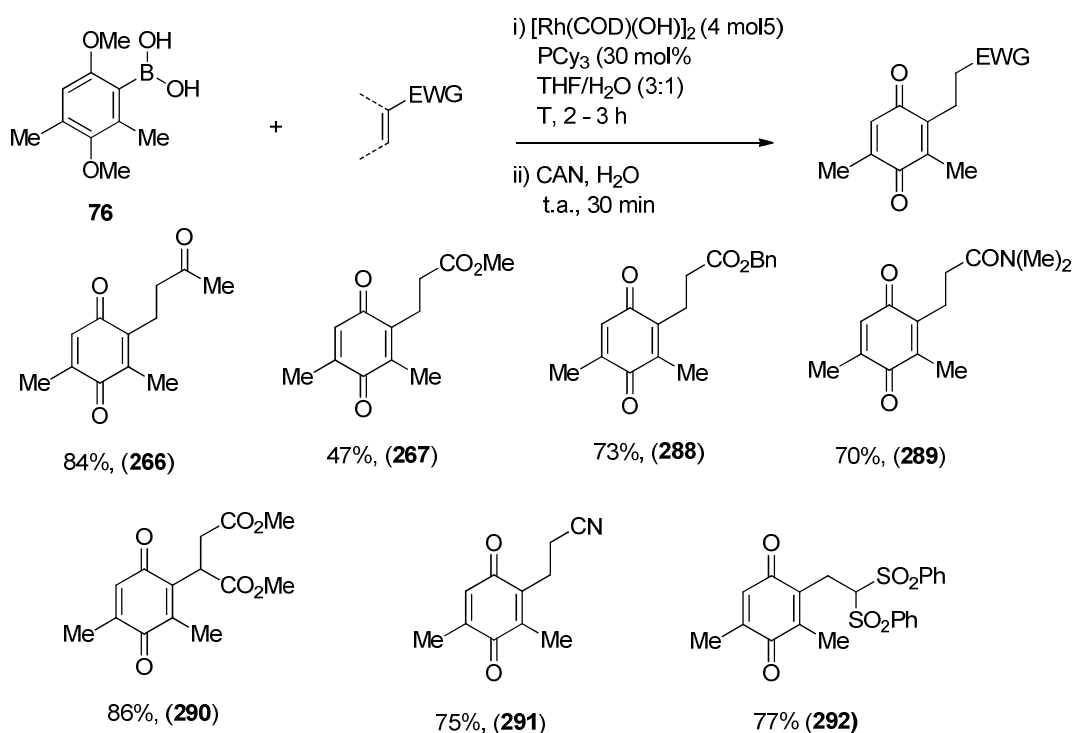


Esquema 4.2.3.3

4.2.4. Síntesis de alquil quinonas.

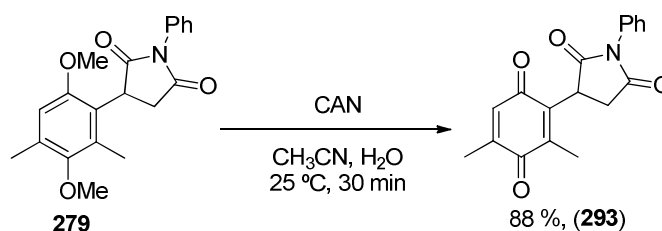
A continuación decidimos abordar la síntesis de alquil quinonas a partir de los ácidos 2,6-dimetoxi aril sustituidos, mediante un proceso secuencial de adición conjugada seguida de oxidación, en donde no sería necesario el aislamiento y purificación del intermedio de adición conjugada. Así cuando se trató el ácido borónico **76** con la metil vinil cetona en presencia de $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{OH})]_2$ y PCy_3 en disolución acuosa de THF y tras 2 h a t.a. se añadió una disolución acuosa de CAN pudo aislarse la quinona **266** con 84% de rendimiento. En el caso del ácido borónico **76** y el acrilato de etilo condujo a la quinona **267** con un 47% de rendimiento. Teniendo en cuenta que el rendimiento obtenido para la adición conjugada había sido de un 74% el descenso observado en el rendimiento en el protocolo secuencial podría deberse a la inestabilidad del grupo etoxi en el medio de reacción con CAN. La baja estabilidad de los ésteres de etilo a la oxidación quedó demostrada cuando se llevó a cabo la reacción del ácido borónico 3,5-dimetil sustituido **76** con el acrilato de bencilo obteniéndose tras el proceso secuencial de adición conjugada y oxidación con un 73% de rendimiento aislado de la quinona **288**. El proceso secuencial de adición conjugada y oxidación entre el ácido borónico **76** y la *N,N*-dimetilacrilamida condujo a **289** con un 70% de rendimiento. En el caso del fumarato de dimetilo se obtuvo la quinona **290** con un 86% de rendimiento. De forma análoga, la reacción entre ácido borónico **76** y el acrilo nitrilo catalizada por rodio, seguida de tratamiento con CAN,

dio lugar a la quinona **291** que pudo ser aislada con un 75% de rendimiento. La disulfona reaccionó con el ácido borónico **76** dando lugar al producto de adición y oxidación **292** con un rendimiento del 77% de rendimiento (Esquema 4.2.4.1).



Esquema 4.2.4.1

El proceso secuencial de adición conjugada y oxidación entre el ácido borónico **76** y la *N*-fenilmaleimida se dio con buen rendimiento, sin embargo no fue posible el aislamiento de la quinona final y hubo de purificarse el producto de adición conjugada **279** y llevar a cabo entonces la oxidación con CAN para dar lugar a la quinona **293** con un 88% de rendimiento (Esquema 4.2.4.2)

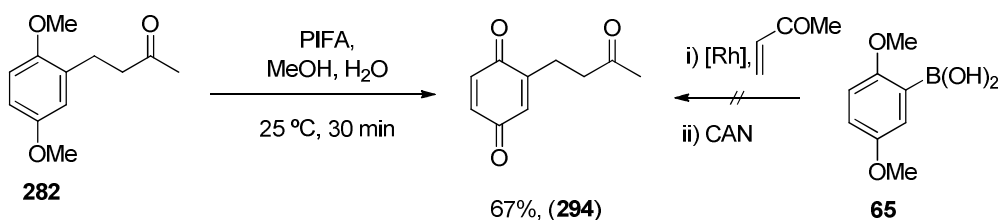


Esquema 4.2.4.2

Cuando se utilizó el protocolo de tratamiento secuencial con el ácido borónico **65** y la metil vinil cetona no se obtuvo la quinona esperada **282** con buenos rendimientos.

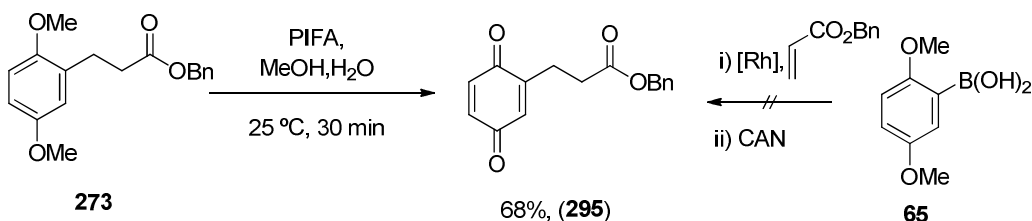
La oxidación del producto de adición aislado **282** con CAN tampoco condujo limpiamente a la quinona **294**. La benzoquinona **294** pudo ser obtenida con un 67% de

rendimiento a partir de **282** con PIFA como reactivo oxidante en MeOH acuoso a t.a. (Esquema 4.2.4.3).



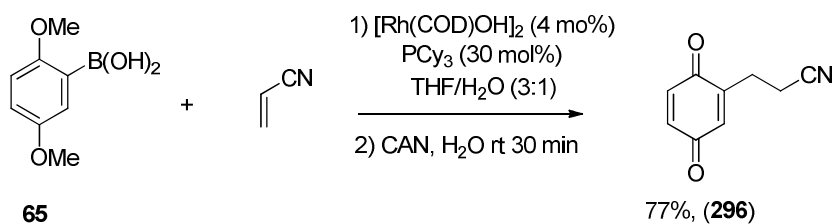
Esquema 4.2.4.3

Cuando se llevó a cabo el proceso secuencial con el ácido borónico **65** y el acrilato de bencilo, de nuevo se obtuvo la quinona **295** con bajos rendimientos. De nuevo, la oxidación con PIFA del aducto de adición conjugada **273** condujo a la quinona **295** con un 68% de rendimiento (Esquema 4.2.4.4).



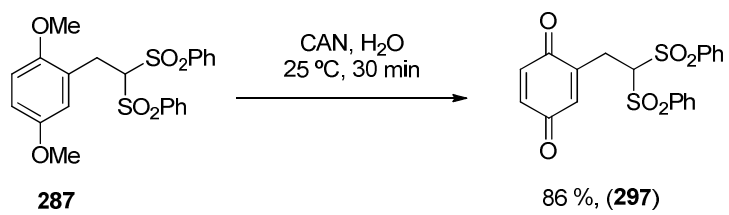
Esquema 4.2.4.4

Para nuestra sorpresa la quinona **296** se obtuvo con un 77% de rendimiento a través del proceso de adición conjugada y oxidación entre el ácido borónico **65** y el acril nitrilo (Esquema 4.2.4.5)



Esquema 4.2.4.5

En el caso de la disulfona la reacción con el ácido 2,5-dimetoxifenil borónico **65** dio lugar también al producto de adición y oxidación con buena conversión estimado del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. Sin embargo, la quinona **297** no pudo ser aislada de la mezcla de reacción ya que el R_f de este producto coincidía con el producto de partida desboronado. Por este motivo, la benzoquinona **297** se obtuvo con un 86% de rendimiento por oxidación con CAN del producto de adición conjugada **281** aislado previamente (Esquema 4.2.4.6).



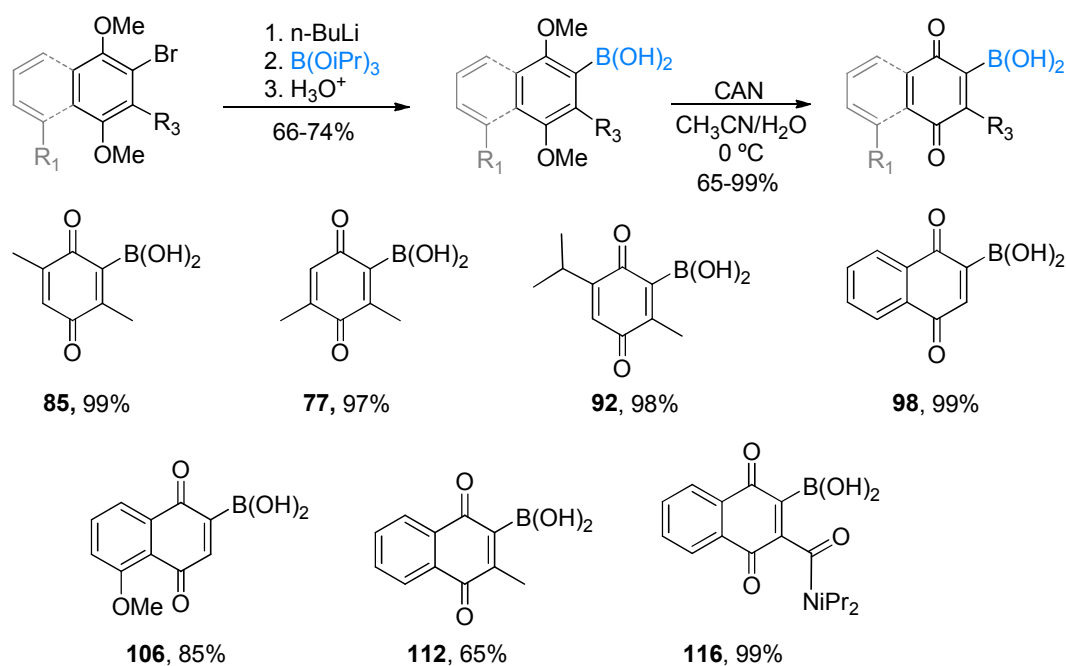
Esquema 4.2.4.6

Capítulo 5
Conclusiones

5. Conclusiones

Durante la realización de este trabajo doctoral hemos podido extraer las siguientes conclusiones.

Se ha desarrollado la primera síntesis de ácidos 2-benzo y 2-naftoquinonil borónicos mediante el protocolo descrito en el Esquema 5.1. La introducción de la funcionalidad de boro mediante un proceso de intercambio Br – Li seguido por un tratamiento secuencial de $B(OiPr)_3$ y HCl dio lugar a los correspondientes ácidos borónicos que fueron oxidados en presencia de CAN para originar los ácidos 2-quinonil borónicos con rendimientos de buenos a excelentes.



Esquema 5.1

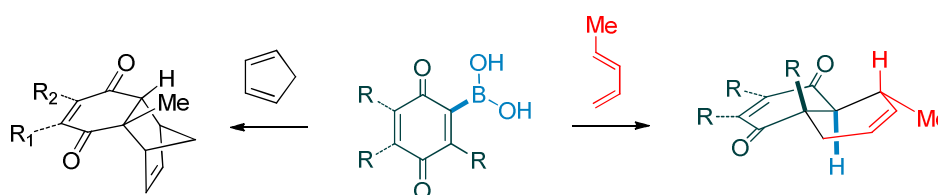
Del estudio que se ha desarrollado en el capítulo 2 sobre el comportamiento de esta nueva familia de ácidos 2-quinonil borónicos podemos apuntar varias conclusiones.

Primero, la presencia del grupo ácido borónico en el esqueleto del sistema quinónico incrementa de manera muy significativa su reactividad como filodieno. Este hecho es especialmente relevante en el caso de quinonas sustituidas en el doble enlace reactivo, así los ácidos 2-quinonil borónicos sustituidos en posición C-3 originan los cicloaductos correspondientes bajo condiciones muy suaves de reacción y en cortos tiempos en ausencia de catalizadores o ácidos de Lewis, en claro contraste a las quinonas análogas sin el boro en su estructura que solo dan lugar a los aductos bajo condiciones drásticas de presión y temperatura.

Segundo, desde el punto de vista mecanístico la reacción transcurre a través de un proceso dominado que engloba la cicloadición de Diels – Alder seguido de un proceso estereoselectivo de protodesboronación del intermedio enolato de boro.

Cuando se utilizan dienos acíclicos 1-sustituídos, como el piperileno descrito en el Esquema 5.2, el proceso revela su auténtico potencial, dando lugar de forma exclusiva a los cicloadductos con fusión *trans* y regioquímica *meta*. El proceso de cicloadición transcurre con un completo control de la regioselectividad manteniéndose el principio *cis*, lo que daría lugar a un intermedio con regioquímica *orto* con respecto al boro y que evoluciona de forma espontánea hacia los aductos *meta* con fusión *trans*. Este resultado proporciona una valiosa herramienta sintética ya que el acceso a ese tipo de aductos con fusión *trans* y regioquímica *meta* en ningún caso se encuentra favorecido obteniéndose siempre en el caso de quinonas que no poseen el boro el isómero con fusión *cis* y regioquímica *orto*.

Cuando se utilizan dienos cíclicos el proceso de protodesboronación transcurre con una orientación *cis*, debido a la alta congestión estérica en la cara inferior de este tipo de cicloadductos (Esquema 5.2).

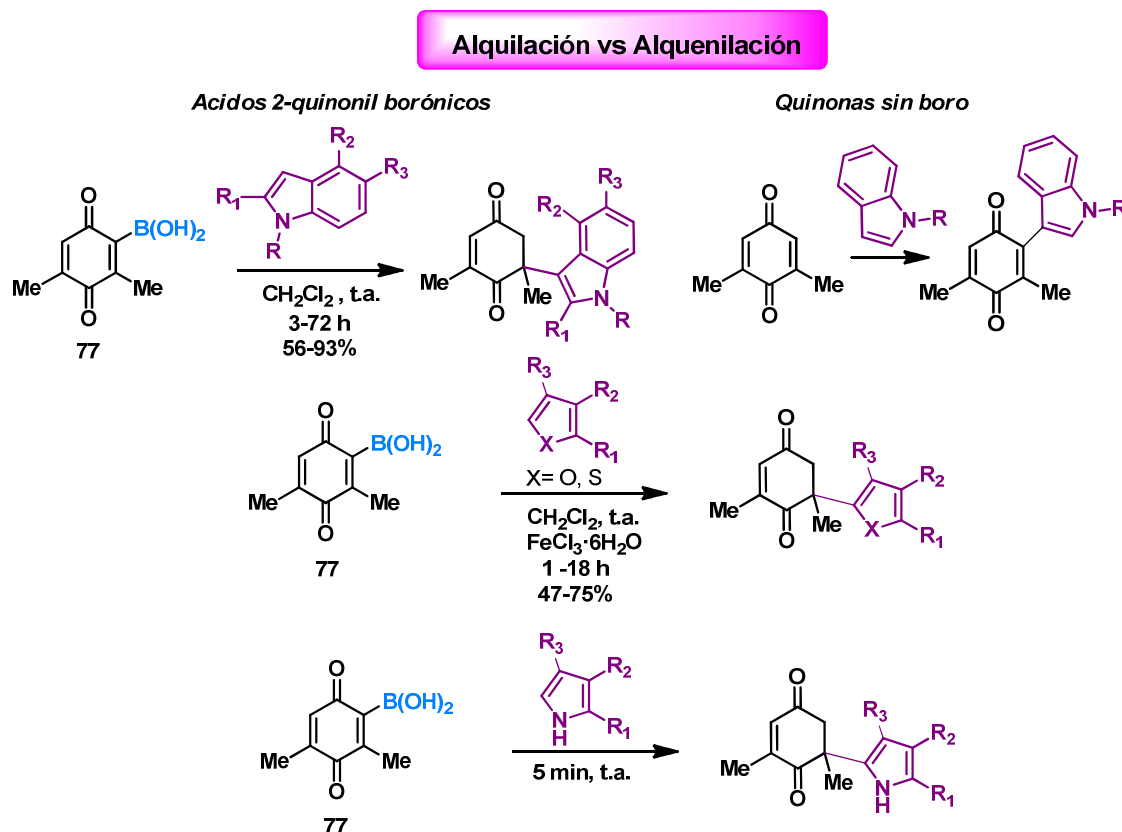


Esquema 5.2

Sobre el estudio desarrollado en el capítulo 3 sobre el comportamiento de los ácidos 2-quinonil borónicos en reacciones de adición conjugada tipo Friedel – Crafts podemos concluir que los ácidos borónicos 3-metil sustituidos se comportan como electrófilos dando lugar de forma directa a un esqueleto de ciclohexenodionas 5-metil-5-heteroaril sustituidas. El proceso global implica una adición 1,4- sobre la posición C-3 de la quinona seguida por un proceso espontáneo de protodesboronación. Esto pone de manifiesto que el ácido borónico actúa en este proceso como un controlador temporal de la regioquímica conduciendo a los productos de alquilación de Friedel – Crafts, de nuevo en clara oposición a las quinonas sin boro en su estructura que conducen a los productos de alquienilación tras oxidación de la hidroquinona intermedia obtenida.

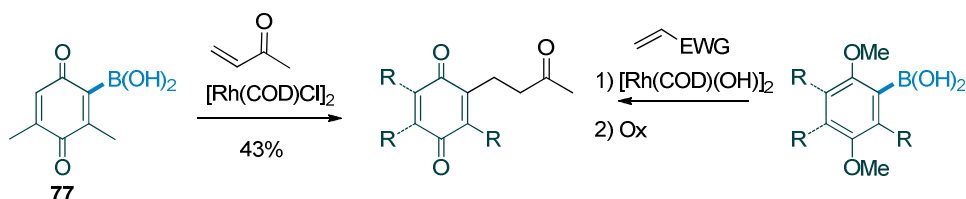
Cuando se utilizan indoles la reacción transcurre bajo suaves condiciones de reacción con buenos rendimientos en ausencia de catalizador. El indol se adiciona de forma exclusiva sobre el C-3 metil sustituido de la quinona dando lugar a un enolato de boro que evoluciona *in situ* hacia el esqueleto de 1,4-ciclohexenodiona generando un centro cuaternario. La extensión del alcance de la reacción a otros heterociclos como furanos o tiofenos requiere la presencia

de un catalizador, el $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, para que el proceso transcurra con total regioselectividad y buenos rendimientos (Esquema 5.3).



Esquema 5.3

Por último el estudio desarrollado en el capítulo 4 sobre la reactividad de los ácidos 2-quinonil borónicos como nucleófilos en reacciones de adición conjugada catalizadas por rodio ha revelado varias conclusiones. Los ácidos 2-quinonil borónicos pueden comportarse como nucleófilos como ilustra el ejemplo del ácido **77** con la metil vinil cetona que da lugar a la quinona alquil sustituida con un 43% de rendimiento. Esto supone un “umpolung” de la posición que soporta el boro, desafortunadamente el proceso no fue extrapolable a otras quinonas o sistemas α,β -insaturados. Debido a ello se ha desarrollado una ruta alternativa para la obtención de alquil quinonas a partir de los precursores directos de los ácidos 2-quinonil borónicos. De esta forma se han podido obtener diferentes alquil quinonas con buenos rendimientos a través de un proceso de adición conjugada del ácido aril borónico y posterior oxidación *in situ* para originar la correspondiente alquil quinona (Esquema 5.4).



Esquema 5.4

Capítulo 6
Parte Experimental

5. Experimental Part

5.1. General Considerations.

Commercially available reagents were used without additional purification. Reagents were weighed on air. Subsequent work-up was performed on air. All reactions were monitored by thin-layer chromatography that was performed on precoated sheets of silica gel 60, and flash column chromatography was done with silica gel 60 (230-400 mesh) of Merck. Eluting solvents are indicated in the text. The apparatus for inert atmosphere experiments was flame-dried under a stream of dry argon.

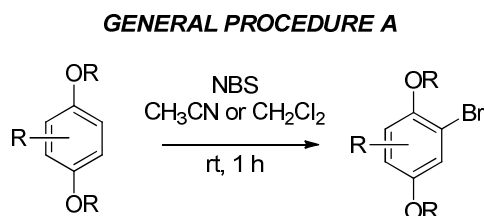
For the preparation of starting materials which require anhydrous conditions, THF (SDS, anhydrous, analytical grade), CH_2Cl_2 (SDS, anhydrous, analytical grade), and toluene (SDS, anhydrous, analytical grade) were further dried by standing with activated 4Å molecular sieves for 7 days prior to use.

NMR spectra were recorded at 23 °C on the following spectrometer: Bruker AC-300 (300 MHz in ^1H , and 75 MHz in ^{13}C , 96 Hz in ^{11}B) in CDCl_3 with the solvent signal serving as internal standard at 7.26 ppm in ^1H -NMR and 77.0 ppm in ^{13}C -NMR or and acetone- d_6 with the solvent signal serving as internal standard at δ 2.1 ppm. The coupling constants (J) are reported in Hz and the chemical shifts (δ) in ppm. In the case of molecules containing boron, the α -carbon to the boron does not appear in ^{13}C -NMR due to the quadrupolar moment of the boron nucleus. Mass spectra (FAB, EI and Electrospray (ESI)) were reported on a GCT Walters spectrometer coupled to a chromatogram of gases (model 6890N of a Agilent technologies). Melting points were determined using a Buchi apparatus.

5.2. General procedures.

EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 2: DIELS ALDER REACTION OF 2-QUINONYL BORONIC ACIDS.

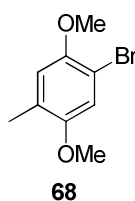
General procedure for the bromination of aromatic compounds (A):



To a solution of the corresponding aromatic compound (1 equiv) in the indicated solvent (0.21 M) was added NBS (1.1 equiv). The resulting solution was stirred for 1 h at rt and then the solvent was removed *in vacuo*. The crude mixture was redissolved in CCl_4 and the solid

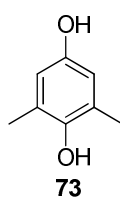
remaining was removed by filtration. The elimination of CCl_4 *in vacuo* gave the corresponding bromo derivative without further purification.

2-Bromo-1,4-dimethoxy-5-methylbenzene (68).¹⁴⁶



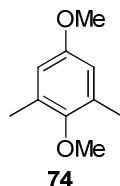
Following the general procedure **A**, the reaction of 2,5-dimethoxytoluene (2 g, 13.14 mmol) in CH_3CN (60 ml) and NBS (2.56 g, 14.45 mmol) gave compound **68** as a white solid after 1 h. **Yield:** 98%. **M. p. (Lit.):** 92-93 °C. **M. p. (Exp.):** 88-91 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ = 7.00 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

2,6-Dimethyl-1,4-hydrobenzoquinone (73).¹⁴⁷



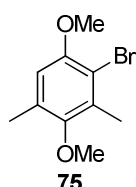
To a solution of the commercially available 2,6-dimethyl-*p*-benzoquinone **72** (5.90 g, 43.3 mmol) in Et_2O (542 ml) was added dropwise a solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (56.6 g, 325 mmol) in water (542 ml) at rt. The crude mixture was extracted with Et_2O (3x20 ml) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and filtered. The solvent was removed *in vacuo* to obtain pure 2,6-dimethyl-1,4-hydroquinone as a white solid. **Yield:** 99 %. **M. p. (Lit.):** 147 – 148 °C. **M.p.:** 142 - 144 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.40 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 2.21 (bs, 6H).

1,4-Dimethoxy-2,6-dimethylbenzene (74).¹⁴⁷



To a solution of 2,6-dimethyl-1,4-hydroquinone **73** (2.4 g, 17.37 mmol) in acetone (174 ml) was added solid K_2CO_3 (21.61 g, 156 mmol) and Me_2SO_4 (9.8 ml, 105 mmol). The mixture was refluxed for 4 h and then cooled to rt. A solution of NH_4OH (20 ml approx.) was added. The solvent was concentrated *in vacuo* and the resulting solution was extracted with AcOEt (3 x 150 ml). The combined organic layers were dried over MgSO_4 filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (eluent Hex/ AcOEt 20:1) obtaining 1,4-dimethoxy-2,6-dimethylbenzene **74** as a colourless oil. **Yield:** 85 %. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.59 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

2-Bromo-1,4-dimethoxy-3,5-dimethylbenzene (75).



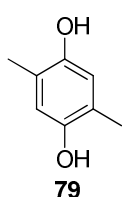
Following the general procedure **A**, the reaction of 1,4-dimethoxy-3,5-dimethylbenzene (200 mg, 1.20 mmol) in CH_3CN (5.71 ml) and NBS (233 mg, 1.32 mmol) gave compound **75** as a white solid after 4 h. **Yield:** 99 %. **M.p.:** 52-54 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.59 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ = 152.2, 151.0, 132.6, 130.1,

¹⁴⁶ I. H. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1981**, *23*, 4666.

¹⁴⁷ D. D. Perrin, D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press: Oxford, 2nd Edition, 1989.

111.8, 111.4, 60.3, 56.5, 16.6, 16.3. **MS (EI) m/z (%)**: 245 (83) $[M]^+$, 243 (86), 229 (100). **HRMS Calcd for $C_{10}H_{13}BrO_2$** 245.1130, **found** 244.0109 $[M]^+$.

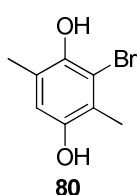
2,5-Dimethyl-1,4-hydroquinone (**79**).¹⁴⁸



To a solution of the commercially available 2,5-dimethyl-*p*-benzoquinone **78** (470 mg, 3.45 mmol) in Et₂O (43.1 ml) was added dropwise a solution of Na₂S₂O₄ (4.5 g, 25.8 mmol) in water (43.1 ml) at rt. The crude mixture was extracted with Et₂O (3x20 ml) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered.

The solvent was removed *in vacuo* to obtain pure 2,5-dimethyl-1,4-hydroquinone as a white solid. **Yield**: 98 %. **M. p. (Lit.)**: 122–124 °C. **M.p.**: 123 - 126 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 6.53 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).

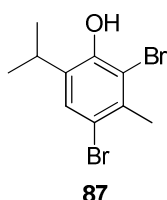
2-Bromo-1,4-dihydroxy-3,6-dimethylbenzene (**80**).



Following the general procedure **A**, the reaction of 2,5-dimethyl-1,4-hydroquinone **79** (200 mg, 1.48 mmol) in CH₃CN (7.04 ml) and NBS (281 mg, 1.59 mmol) compound **80** was purified by column chromatography (eluent Hex/AcOEt 6:1) and obtained as a white solid after 16 h. **Yield**: 63 %. **M.p.**: 112-114 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 6.56 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 146.7, 144.7, 122.8, 121.4, 116.7, 113.7, 15.9, 11.5. **MS (EI) m/z (%)**:

217 (99), 215 $[M]^+$ (100). **HRMS Calcd for $C_8H_8BrO_2$** 214.9708, **found** 214.9713 $[M-H]^+$.

2,4-Dibromo-6-isopropyl-3-methylphenol (**87**).¹⁴⁹

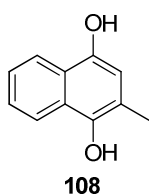


To a solution of compound 2-isopropyl-5-methylphenol (24 g, 0.16 mol) in glacial acetic acid (160 mL) at 0 °C was added dropwise bromine (18 mL, 0.35 mol) over a 5-min period. The resulting mixture was warmed to rt and stirred until TLC analysis indicated the complete consumption of **86**. The reaction mixture was poured over ice and after the ice had melted, 100 mL of saturated aqueous Na₂SO₃ was added. The aqueous phase was extracted with petroleum ether (3 x 70 mL). The combined organic extracts were washed with water (1 x 25 mL), saturated aqueous NaHCO₃ (2 x 25 mL), and then brine (1 x 25 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated at reduced pressure to obtain the phenol **87** with a 93% yield and that was used in the next step without further purification. **Yield**: 93%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 7.34 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.41 – 3.15 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 148.9, 134.8, 134.2, 129.2, 115.0, 113.9, 28.0, 23.8, 22.2.

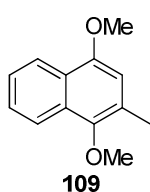
MS (EI) m/z (%): 309 (10) $[M^{+4}]$, 307 (24) $[M+2]^+$, 307 (10) $[M^+]$, 294 (47), 292 (100), 290 (45), 213 (47), 211 (52). **HRMS Calcd for $C_{10}H_{12}Br_2O$** 305.9255, **found** 305.9243 $[M]^+$.

¹⁴⁸ A. Patel, F. Liebner, T. Netscher, K. Mereiter, T. Rosenau, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6504.

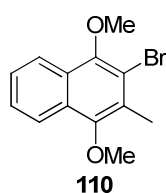
¹⁴⁹ G. Majetich, J. L. Grove, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2904.

2-Methyl-1,4-naphthahydroquinone(108).¹⁵⁰

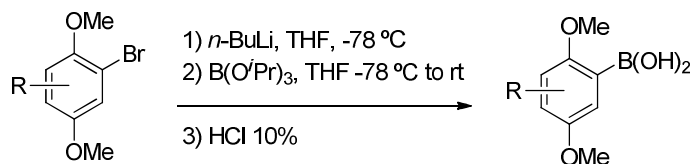
To a solution of the commercially available 2-methyl-naphtoquinone **107** (5 g, 29 mmol) in AcOEt (363 ml) was added dropwise a solution of Na₂S₂O₄ (37.4 g, 218 mmol) in water (363 ml) at rt. After 1 h, the crude mixture was extracted with Et₂O (3 x 150 ml) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and filtered. The solvent was removed *in vacuo* to obtain pure 2-methyl-1,4-hydronaphtoquinone as a violet pale solid. **Yield:** 97%. **M. p. (Lit.):** 168-170 °C. **M. p.: (Exp.):** 165-167 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.42 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

1,4-Dimethoxy-2-methylnaphthalene (109).¹⁵⁰

To a solution of hydroquinone **108** (5.06 g, 29 mmol) in acetone (290 ml) was added K₂CO₃ (36.1 g, 261 mmol) and Me₂SO₄ (16.48 ml, 174 mmol). The mixture was refluxed for 4 h and then cooled to rt. A solution of NH₄OH (100 ml aprox.) was added slowly until the solution turns black. The acetone was concentrated *in vacuo* and the resulting aqueous solution was extracted with AcOEt (3 x 50 ml). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (eluent Hexane/Et₂O 20:1) 1,4-dimethoxy-2-methylnaphthalene **109** (2.66 g) as a white solid. **Yield:** 83%. **M. p.: (Lit):** 175-178 °C; **M.p.: (Exp.):** 174-176 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** (300 MHz): δ = 8.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). **2-Bromo-1,4-dimethoxy-3-methylnaphthalene (110).**¹⁵¹



Following the general procedure **A**, the reaction of 1,4-dimethoxy-3,5-dimethylbenzene (4.80 g, 23.75 mmol) in CH₂Cl₂ (113 ml) and NBS (4.65 g, 26.1 mmol) gave the compound **110** as a yellow solid after 1 h. **Yield:** 95%. **M. p.: (Lit):** 84-85 °C. **M. p.: (Exp.):** 81-83 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.08 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

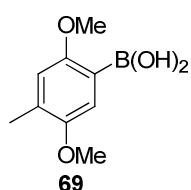
*General procedure for the synthesis of the Phenylboronic Acids (B):***GENERAL PROCEDURE B**

¹⁵⁰ T. Ito, T. Ikemoto, T. Yamano, Y. Mizuno, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 22, 3525.

¹⁵¹ M. S. Newman, B. Dhawan, A. Tuncay, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3924.

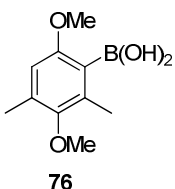
A solution of *n*-BuLi (1.1 equiv, 2.5 M in hexane) was added dropwise to a stirred solution of the corresponding 2-bromo-1,4-dimethoxy aromatic compound (1 equiv) in THF (0.18 M) under argon at -78 °C. The mixture was stirred at this temperature for 5 min and then B(O^{*i*}Pr)₃ (2.5 equiv) was added dropwise at -78 °C. After 10 min the mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight. The mixture was acidified with HCl 10% and then extracted with Et₂O (3x). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (eluent indicated in each case).

(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)boronic acid (**69**).



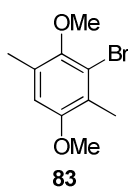
Following the general procedure **B**, the reaction of 2-bromo-1,4-dimethoxy-5-methylbenzene **68** (200 mg, 0.86 mmol) in THF (5 ml), *n*-BuLi (0.70 ml, 1.06 mmol, 1.5 M) and B(O^{*i*}Pr)₃ (1.18 ml, 5.15 mmol) gave compound **69** as a white solid after purification by flash chromatography (eluent Hex/AcOEt 7:1). **Yield:** 63%. **M. p.:** 108-110 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.30 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 158.7, 152.1, 131.7, 117.26, 113.3, 56.1, 55.9, 16.9. **¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃):** δ = 29.0.

(2,5-Dimethyl-3,6-dimethoxyphenyl)boronic acid (**76**).



Following the general procedure **B**, the reaction of compound **75** (1g, 4.09 mmol) with *n*-BuLi (1.26 ml, 3.14 mmol, 2.5 M in hexane) and then B(O^{*i*}Pr)₃ (2.35 ml, 10.22 mmol), gave the compound **76** as a white solid after purification by flash column chromatography (eluent Hex/AcOEt 5:1). **Yield:** 74 %. **M.p.:** 99-101°C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.57 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 160.0, 151.6, 138.7, 134.1, 110.5, 59.8, 55.9, 16.7, 15.3. **¹¹B-NMR** δ = 29.7. **MS (EI) *m/z* (%):** 210 (69) [M]⁺, 195 (100), 149 (25). **HRMS Calcd for C₁₀H₁₅¹⁰BO₄** 209.1099, **found** 209.1109 [M]⁺.

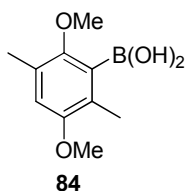
3-Bromo-1,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzene (**83**).



To a solution of 3-bromo-2,5-dimethyl-1,4-hydroquinone **80** (200 mg, 0.92 ml) in acetone (9.2 ml) was added solid K₂CO₃ (1.157 g, 8.33 mmol) and Me₂SO₄ (0.52 ml, 5.5 mmol). The mixture was refluxed for 4 hours and then cooled to rt. A solution of NH₄OH (5 ml approx.) was added. The solvent was concentrated *in vacuo* and the resulting solution was extracted with AcOEt (3 x 5 ml). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography (eluent Hex/AcOEt 14:1) obtaining 3-bromo-1,4-dimethoxy-2,5-dimethylbenzene **83** as a white solid. **Yield:** 89 %. **M.p.:** 56-58 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.60 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ =

152.2, 151.1, 132.6, 130.1, 111.8, 111.4, 60.3, 56.5, 16.6, 16.4. **MS (EI) m/z (%)**: 246 [M+2]⁺ (27), 244 [M]⁺ (29), 229 (100) 23 (62). **HRMS Calcd for C₁₀H₁₃BrO₂** 244.0099, **found** 244.0108 [M]⁺.

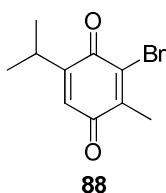
(2,5-Dimethoxy-3,6-dimethylphenyl)boronic acid (84).



Following the general procedure **B**, the reaction of **57** (100 mg, 0.40 mmol) with *n*-BuLi (0.195 ml, 0.49 mmol, 2.5 M in hexane) and then B(O^{*i*}Pr)₃ (0.236 ml, 1.024 mmol) gave compound **84** as a white solid after purification by flash chromatography (eluent Hex/AcOEt 6:1). **Yield**: 67 %.

M.p.: 138-140 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 6.63 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, Acetone d⁶)**: δ = 154.8, 154.55, 127.9, 126.8, 113.7, 61.2, 55.9, 16.1, 15.6. **¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃)**: δ = 30.1. **MS (ESI) m/z (%)**: 211 (75) [M+1]⁺. **HRMS Calcd for C₁₀H₁₆BO₄** 211,1142 **found** 211.1136[M+1]⁺.

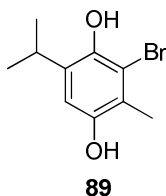
3-Bromo-5-isopropyl-2-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (88).⁷⁵



To a solution of phenol **87** (23.7 g, 0.77 mmol) in CH₃CN (1.03 l) was added a solution of HIO₄ (35.1 g, 150 mmol) in H₂O (256 ml) and then, the mixture was heated at 70 – 80 C for 4 h. The reaction mixture was allowed to reach rt and then was extracted with ether (3 x 100 ml) and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and filtered. The product was obtained as

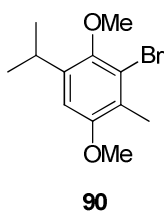
an orange solid after purification by flash column chromatography (eluent Petroleum Ether/CHCl₃ 2:1). **Yield**: 36%. **M.p.** 46 - 48 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 6.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 184.7, 179.1, 154.8, 145.5, 136.5, 130.3, 27.8, 21.4, 16.7. **MS (EI) m/z (%)**: 243 (43) [M+2]⁺, 241 (42) [M]⁺, 215 (87), 213 (73), 135 (100). **HRMS Calcd for C₁₀H₁₁BrO₂** 241.9942, **found** 241.9911 [M]⁺.

3-Bromo-5-isopropyl-2-methylbenzene-1,4-diol (89).



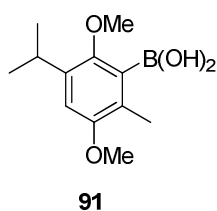
To a solution of 3-bromo-5-isopropyl-2-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione **88** (9.4 g, 38.7 mmol) in Et₂O (483 ml) was added dropwise a solution of Na₂S₂O₄ (50.5 g, 290 mmol) in water (483 ml) at rt. After 30 minutes the crude mixture was extracted with Et₂O and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and filtered. The solvent was removed *in vacuo* to

obtain 3-bromo-5-isopropyl-2-methylbenzene-1,4-diol **89** (8.6 g) pure as a white solid. **Yield**: 96 %. **M.p.**: 54-55 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)**: δ = 6.65 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ = 147.1, 143.7, 133.5, 121.2, 114.2, 112.5, 27.9, 22.4, 15.9. **MS (EI) m/z (%)**: 246 (19) [M+2]⁺, 244 (57) [M]⁺, 230 (58), 228 (65), 91 (100). **HRMS Calcd for C₁₀H₁₃Br** 244.0099, **found** 243.9991 [M]⁺.

3-Bromo-1-isopropyl-2,5-dimethoxy-4-methylbenzene (90).

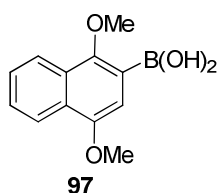
To a solution of hydroquinone **89** (3.1 g, 12.65 mmol) in acetone (126 ml) was added solid K_2CO_3 (15.7 g, 114 mmol) and Me_2SO_4 (7.2 ml, 76 mmol). The mixture was refluxed for 4 h and then cooled to rt. A solution of NH_4OH (50 ml approx.) was added slowly. The solvent was concentrated *in vacuo* and the resulting solution was extracted with AcOEt (3 x 50 ml). The combined organic

layers were dried over $MgSO_4$ filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (eluent Hex/ Et_2O 40:1) obtaining 3-bromo-1-isopropyl-2,5-dimethoxy-4-methylbenzene **90** (2.66 g) as a colourless oil. **Yield:** 77%. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 6.68 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 154.6, 147.8, 140.2, 125.6, 121.2, 107.3, 61.4, 56.1, 27.4, 23.8, 15.9. **MS (EI) m/z (%):** 274 [$M+2$]⁺ (27), 272 [M]⁺ (32), 259 (29) 257 (28), 178 (100). **HRMS Calcd for $C_{12}H_{17}BrO_2$** 272.0412, **found** 272.0400 [M]⁺.

(3-Isopropyl-2,5-dimethoxy-6-methylphenyl)boronic acid (91).

Following the general procedure **B**, the reaction of compound **90** (2.66 g, 9.74 mmol) with *n*-BuLi (4.28 ml, 10.71 mmol) and $B(O^iPr)_3$ (5.60 ml, 24.34 mmol) gave compound **91** as a white solid after purification by flash chromatography (eluent hexane/AcOEt 6:1). **Yield:** 66%. **M.p.:** 102-103 °C

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.78 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.39 – 3.17 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 154.7, 154.6, 138.8, 129.9, 110.5, 63.2, 55.9, 26.3, 23.9, 14.8. **^{11}B -NMR (96 MHz, $CDCl_3$):** δ = 30.23. **MS (ESI) m/z (%):** 239 [$M+1$]⁺ (31), 221 (84). **HRMS Calcd for $C_{12}H_{20}BO_4$** 239.1455, **found** 239.1456 [$M+1$]⁺.

1,4-Dimethoxynaphthalen-2-yl-2-boronic acid (97).

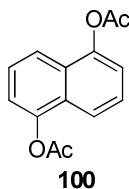
A solution of *n*-BuLi (0.21 mL, 0.54 mmol, 2.5 M in hexane), was added dropwise to a stirred solution of 1,4-dimethoxynaphthalene (100 mg, 0.53 mmol) in THF (3 ml) under argon at 0 °C. The mixture was stirred at rt for 2 h and then $B(O^iPr)_3$ (0.15 ml, 1.35 mmol) was added dropwise at -78 °C.

After 10 min the mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight. The mixture was acidified with dil. HCl (10%) and then extracted with AcOEt. The organic layer was dried over anhydrous $MgSO_4$ filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (eluent AcOEt/hexane 1:2). The product **97** was obtained as a white solid. **Yield:** 63%. **M.p.** 105-107 °C. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.31- 8.28 (m, 1H), 8.07- 8.04 (m, 1H), 7.60- 7.54 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 3H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):** δ = 157.2, 151.8, 128.8, 127.4, 126.7, 126.5, 122.6, 122.0, 107.1, 63.7,

55.6. ^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.5$. MS (EI) m/z (%): 232 (8) $[\text{M}]^+$, 188 (61), 173 (100).

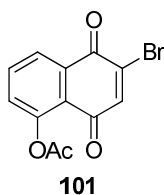
HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BO}_4$ 232.0907, found 232.1160 $[\text{M}]^+$.

Naphthalene-1,5-diyl diacetate (100).⁷⁶



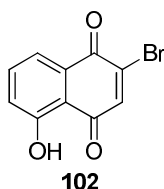
The naphthalene-1,5-diol (3 g, 18.73 mmol) and the acetic anhydride (5.74 g, 56.2 mmol) were dissolved in pyridine (13.33 g, 169 mmol) and stirred at 25 °C for 1 h. Then, the mixture was poured into water and the layers were separated, the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 250 mL) and the combined organic layers were successively washed with, CuSO_4 (2x), H_2O (2x) and brine (1x), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography to remove the remaining pyridine obtaining naphthalene-1,5-diyl diacetate **100** (3.98 g, 16.30 mmol) as a white solid. **Yield:** 87%. **M. p.** (Lit.): 162 – 164 °C. **M.p.:** 159 - 160 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.78$ (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

6-Bromo-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-1-yl acetate (101).⁷⁶



A solution of NBS (1.3 g, 7.53 mmol) in H_2O (4.15 ml) was added to a stirred solution of naphthalene-1,5-diyl diacetate (400 mg, 1.64 mmol) in AcOH (3 ml). The reaction vessel was heated to 65 °C for 1 h. Then, the mixture was poured into water and the layer separated. The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (3 x 50 mL). Combined the organic layers and washed with H_2O , NaHCO_3 (aq) and brine. Finally the organic was dried anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. The 6-bromo-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-1-yl acetate (460 mg) was obtained as an orange solid, that could be used in the next step without further purification. **Yield:** 95%. **M. p.** (Lit.): 150 - 155 °C. **M.p.:** 152-154 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)

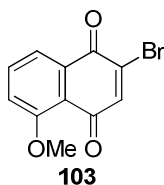
2-Bromo-5-hydroxynaphthalene-1,4-dione (102).⁷⁶



To a stirred solution of compound **75** (450 mg, 1.525 mmol) in EtOH (15.91 ml) was added a 1.5 M solution of sulfuric acid (0.4 ml, 7.50 mmol). The reaction vessel was heated to 80 °C for 2.5 h. The reaction was poured from the reaction vessel into a separatory funnel containing 25 ml of H_2O . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 25 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 filtered and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 15:1) to provide the 2-bromo-5-hydroxynaphthalene-1,4-dione **102** (260 mg, 1.027 mmol) as an orange solid. **Yield:** 67%. **M. p.** (Lit.): 125 - 129 °C. **M.p.:** 125-128 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,

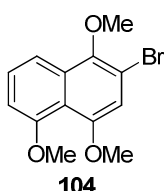
CDCl_3): δ = 11.78 (bs, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

2-Bromo-5-methoxynaphthalene-1,4-dione (**103**).⁷⁶



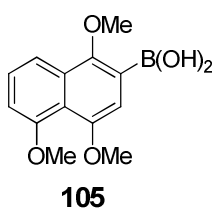
Iodomethane (541 μl , 8.69 mmol) was added to a stirred mixture of 2-bromo-5-hydroxynaphthalene-1,4-dione (1.0 g, 3.95 mmol) and Ag_2O (1.0 g, 4.35 mmol) in CH_2Cl_2 (28.0 ml). After 24 h, a reload of iodomethane (541 μl , 8.69 mmol) and Ag_2O (1.0 g, 4.35 mmol) were added. After 2 days, the reaction mixture was filtered through celite and the solution was concentrated under reduced pressure to provide 2-bromo-5-methoxynaphthalene-1,4-dione **103** (1.03 g, 3.86 mmol) as a yellow solid, that could be used in the next step without further purification. **Yield:** 98%. **M. p. (Lit.):** 118 - 120 °C. **M.p.:** 117-119 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

2-Bromo-1,4,5-trimethoxynaphthalene (**104**).⁷⁶



A solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2.9 g, 16.85 mmol) in H_2O (27.72 ml) was added to a stirred solution of 2-bromo-5-methoxynaphthalene-1,4-dione **103** (600 mg, 2.247 mmol) in Et_2O (27.7 ml). The reaction was stirred with a magnetic stir bar for 3 min and the layers were separated, the aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 25 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . The brown residue was dissolved in acetone (12 ml), then K_2CO_3 (2.8 g, 20.22 mmol) was charged to the stirred solution. Me_2SO_4 (1.7 g, 13.48 mmol) was injected into the reaction funnel and the reaction vessel was heated to 77 °C for 5 h. After cooling the mixture at 25 °C, a solution of NH_4OH (50 ml approx.) was added slowly. The solvent was concentrated *in vacuo* and the resulting solution was extracted with AcOEt (3 x 50 ml). The combined organic layers were dried over MgSO_4 filtered and concentrated *in vacuo*. The 2-bromo-1,4,5-trimethoxynaphthalene **104** (441 mg, 1.484 mmol) was isolated pure as a white solid after flash column chromatography (eluent Hexane/ AcOEt 8:1). **Yield:** 66%. **M. p. (Lit.):** 115 - 116 °C. **M.p.:** 114-117 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.69 (dd, J = 8.4 and 1.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 6.90 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

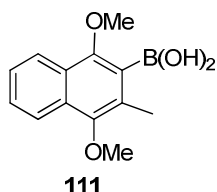
1,4,5-Trimethoxynaphthalen-2-ylboronic acid (**105**).



Following the general procedure **B**, the reaction of compound **104** (350 mg, 1.18 mmol) with *n*-BuLi (0.51 ml, 1.29 mmol) and $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (554 mg, 2.94 mmol) gave compound **105** as a white solid after purification by flash chromatography (eluent hexane/ AcOEt 6:1). **Yield:** 82%. **M.p.:** 122-124 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (dd, J = 8.5 and 0.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J =

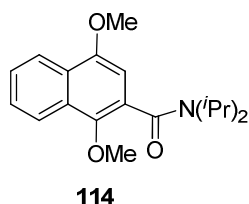
8.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.16 (s, 9H), 4.13 (s, 9H), 4.11 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.2, 157.2, 157.1, 156.6, 153.1, 153.0, 130.2, 130.0, 126.5, 126.4, 126.3, 120.2, 114.7, 114.5, 109.4, 107.6, 107.5, 63.2, 63.1, 60.1, 56.3, 56.3, 56.1, 20.7, 13.8$. $^{11}\text{B NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): $\delta = 29.1$. **MS (EI) m/z (%)**: 315 (48) $[\text{M}]^+$, 272 (14), 215 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 315.1834, found 315.0392 $[\text{M}]^+$.**

1,4-Dimethoxynaphthalen-2-yl-2-boronic acid (**111**).



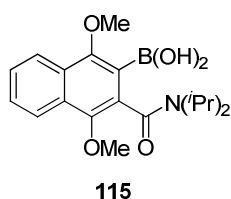
Following the general method **B**, the reaction of **110** (98 mg, .040 mmol) with *n*-BuLi (0.195 ml, 0.49 mmol, 2.5 M in hexane) and then $\text{B}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.236 ml, 1.024 mmol) gave compound **111** as a white solid after purification (eluent Hex/AcOEt 3:1). **Yield**: 66%. **M.p.**: 128-130 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.02\text{-}7.95$ (m, 2H), 7.53- 7.40 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.0, 149.9, 129.8, 129.4, 127.0, 126.5, 125.3, 122.3, 122.1, 63.4, 61.1, 15.4$. $^{11}\text{B NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.0$. **MS (ESI) m/z (%)**: 247 (61) $[\text{M}+1]^+$, 173 (35), 201 (59). **HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BO}_4$ 247.1135 $[\text{M}+1]^+$, found 247.1136 $[\text{M}+1]^+$.**

N,N-Diisopropyl-1,4-dimethoxynaphthalene-2-carboxamide (**114**).



1,4-Dimethoxy-2-naphthoic acid **113** (1.7 g, 7.30 mmol) was dissolved in SOCl_2 (6.1 ml) and stirred at rt for 1.5 h. Excess SOCl_2 was then removed *in vacuo* to afford the acid chloride as a brown solid that was used in the next step without further purification. To a benzene (8.7 ml) solution of the resulting acid chloride were added DMAP (5 mol%) and diisopropylamine (1.5 ml, 10.9 mmol) dropwise at 0 °C. After stirring at 0 °C for 1 h, the solvent was removed under pressure and the residue redissolved in CH_2Cl_2 (50 ml). The organic phase was washed with water and dried over MgSO_4 . The solvent was removed *in vacuo* and the crude mixture purified by flash column chromatography (Hexane/AcOEt 4:1) to give the amide **114** as a yellow pale solid. **Yield**: 85%. **M.p.**: 122-124 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.26\text{-}8.23$ (m, 1H), 8.11- 8.08 (m, 1H), 7.59- 7.48 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.56 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.6, 152.1, 144.8, 128.5, 127.1, 126.7, 126.3, 125.8, 122.2, 122.1, 101.8, 62.6, 55.7, 51.1, 45.6, 21.0, 20.8, 20.4, 20.2$. **MS (EI) m/z (%)**: 315 (48) $[\text{M}]^+$, 272 (14), 215 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 315.1834, found 315.0392 $[\text{M}]^+$.**

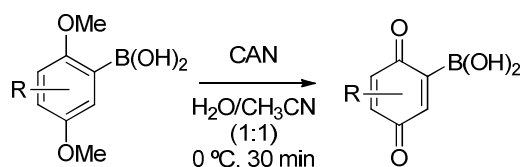
3-(Diisopropylcarbamoyl)-1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl-2-boronic acid (**115**)



To a stirred solution of *N,N*-diisopropyl-1,4-dimethoxynaphthalene-2-carboxamide **114** (300 mg, 0.95 mmol) in THF (14 ml) was added dropwise a solution of *sec*-BuLi (1.0 mL, 1.43 mmol, 1.4 M in hexane) under argon at -78 °C. The mixture was stirred at rt for 2 h and then B(O^{*i*}Pr)₃ (0.22 ml, 1.9 mmol) was added dropwise at -78 °C. After 10 min the mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight. The mixture was acidified with HCl (10 %) and then extracted with diluted with AcOEt. The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (eluent AcOEt/hexane 1:2). The product **115** was obtained as a white solid. **Yield:** 72%. **M.p.:** 132-134°C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.12-8.08 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 6.76 (broad s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 170.5, 159.1, 147.8, 130.7, 130.1, 128.3, 128.0, 127.0, 122.9, 199.7, 63.8, 62.8, 51.9, 46.2, 20.2 (2C), 20.1 (2C). **¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃):** δ = 28.9. **MS (ESI) *m/z* (%):** 360 (100) [M+1]⁺, 359 (8) [M]⁺. **HRMS Calcd for C₁₉H₂₆NO₅** 359.1904, **found** 232.2004 [M]⁺.

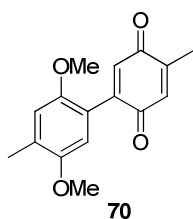
GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF 2-NAPHTHO AND BENZOQUINONYL BORONIC ACIDS (C):

GENERAL PROCEDURE C



A solution of ammonium cerium (IV) nitrate Ce(NO₄)NH₄ (CAN) (2.4 eq) in H₂O (0.17 M) was added slowly to a solution of the corresponding dimethoxy aromatic boronic acid (1 eq) in CH₃CN (0.07 M) at 0 °C. After stirring for 30 min, the organic solvent was evaporated and the mixture extracted with AcOEt (2 x 5 mL). The combined extracts were washed with water (2 x 5 mL), brine (2 x 5 mL) and dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was used in next step without further purification.

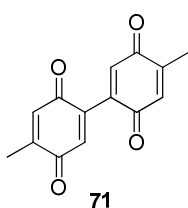
2-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)-5-methylcyclohexa-2,5-dien-1,4-dione (**70**).⁷⁰



Following the general procedure C, the reaction of boronic acid **44** (25 mg, 0.13 mmol) with CAN (168 mg, 0.30 mmol) in aqueous CH₃CN gave a mixture of 19 mg of compound **70** as a black solid and compound **47**. **Yield:** 52%. **M. p. (Lit.):** 155 – 157 °C. **M.p.:** 154 - 156 °C. **¹H-NMR (300 MHz,**

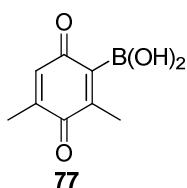
CDCl_3): $\delta = 6.91 - 6.75$ (m, 2H), $6.75 - 6.68$ (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H).

4,4'-Dimethyl-1,1'-bi(cyclohexa-3,6-diene)-2,2',5,5'-tetraone (71).¹⁵²



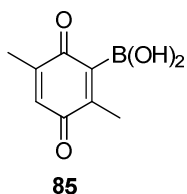
Following the general procedure C, the reaction of the boronic acid **44** (25 mg, 0.13 mmol) with CAN (280 mg, 0.51 mmol) in aqueous CH_3CN gave a mixture of 19 mg of compound **71** as an orange solid. **Yield:** 98%. **M.p. (Lit):** 178-180 °C. **M.p. (Exp):** 179-182 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.81$ (s, 1H), 6.71 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H).

2,4-Dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienylboronic acid (77).



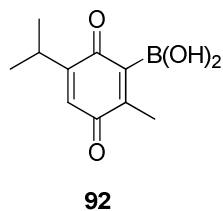
Following the general procedure C, the reaction of 3,6-dimethoxy-2,4-dimethyl-phenylboronic acid **76** (135 mg, 0.64 mmol) with CAN (845 mg, 1.54 mmol) in aqueous CH_3CN gave compound **77** as a yellow solid. **Yield:** 99%. **M.p.:** 96-98 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.60$ (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 194.6, 188.3, 157.6, 146.4, 134.3, 15.9, 15.5$. $^{11}\text{B-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 28.3$. **MS (ESI) m/z (%):** 181 (23) $[\text{M}+1]^+$, 163 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BO}_4$** 181.0672, **found** 181.1219 $[\text{M}+1]^+$.

2,5-Dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dienylboronic acid (85).



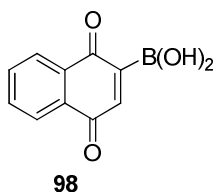
Following the general procedure C, the reaction of 2,5-dimethoxy-3,6-dimethylphenylboronic acid **84** (220 mg, 1.04 mmol) with CAN (1.38 g, 2.51 mmol) in aqueous CH_3CN gave compound **85** as a yellow solid. **Yield:** 98%. **M.p.:** 118-120 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.65$ (q, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.04 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz) (CDCl_3): $\delta = 195.1, 187.7, 157.4, 146.7, 133.8, 15.9, 15.1$. $^{11}\text{B-NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.3$. **MS (ESI) m/z (%):** 181.12 (3) $[\text{M}+1]^+$. **HRMS Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BO}_4$** 181.0672, **found** 181.1219 $[\text{M}+1]^+$.

(5-Isopropyl-2-methyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)boronic acid (92).

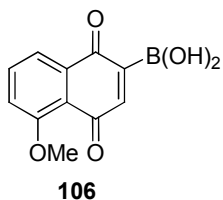


Following the general procedure C, the reaction of compound **91** (800 mg, 3.36 mmol) with CAN (4.4 g, 8.1 mmol) in aqueous CH_3CN gave compound **92** as a yellow solid. **Yield:** 97%. **M.p.:** 122-124 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.78$ (s, 2H), 6.58 (s, 1H), $3.36 - 2.73$ (m, 1H), 2.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.13 (dd, $J = 6.8$ and 1.4 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 194.5, 188.2, 156.7, 155.8, 130.7, 26.7, 21.3, 15.0$. $^{11}\text{B-NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.43$. **MS (ESI) m/z (%):** 209 $[\text{M}+1]^+$ (31), 191 (12). **HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BO}_4$** 209.0985, **found** 209.0984 $[\text{M}+1]^+$.

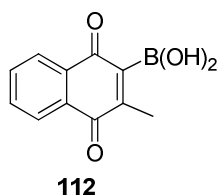
¹⁵² B. Love, J. Bonner-Stewart, L. A. Forrest, *Synthesis* **2009**, 813.

1,4-Dihydro-1,4-dioxonaphthalen-2-yl-2-boronic acid (98).

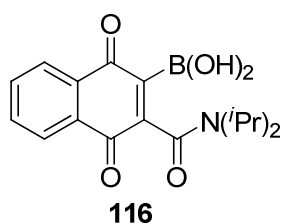
Following the general procedure **C**, the reaction of 1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl-2-boronic acid **97** (60 mg, 0.26 mmol) with CAN (339 mg, 0.62 mmol) in aqueous CH₃CN gave compound **98** as an orange solid in a quantitative yield of crude. **Yield:** 96% **M.p.:** 106-108 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.14- 8.08 (m, 2H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.25 (s, 2H). **¹³C-NMR (75 MHz, Acetone d₆):** δ = 190.9, 184.7, 145.9, 134.2, 134.0, 132.4, 132.3, 126.2, 125.7. **¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃):** δ = 27.8. **MS (ESI) m/z (%):** 203 (25) [M+1]⁺, 189 (29), 61 (100). **HRMS Calcd for C₁₀H₇BO₄** 202.0437, **found** 202.0550 [M]⁺.

5-Methoxy-1,4-dihydro-1,4-dioxonaphthalen-2-yl-2-boronic acid (106).

The reaction of the boronic acid **105** (94.3 mg, 0.360 mmol) with CAN (473 mg, 0,864 mmol) in aqueous CH₃CN gave compound **106** as an orange solid. **Yield:** 63%. **M.p.:** Decomposes over 140 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.77-7.69 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.94 and 0.96 Hz, 1H), 6.25 (bs, 2H), 4.02 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 191.56, 184.33, 159.64, 149.88, 135.24, 134.29, 120.25, 119.44, 118.32, 56.52. **¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃):** δ = 27.5. **MS (ESI) m/z (%):** 227 (100), 205 (40). **HRMS Calcd for C₁₃H₁₄BO₅** 261.0934, **found** 261.1321 [M+29]⁺.¹⁵³

(3-Methyl-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)boronic acid (112).

Following the general procedure **C**, the reaction of 3-methyl-1,4-dimethoxynaphthalene-2-boronic acid **111** (60 mg, 0.24 mmol) with CAN (358 mg, 0.65 mmol) in aqueous CH₃CN gave compound **112** as a yellow solid. **Yield:** 65% **M.p.:** 102-104 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.03-7.99 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, Acetone d₆):** δ = 189.1, 185.8, 150.6, 134.4, 133.4, 132.9, 126.7, 126.5, 16.4. **¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃):** δ = 28.6. **MS (EI) m/z (%):** 216 (9), 172 (36), 58 (100). **HRMS Calcd for C₁₁H₉BO₄** 216.0594, **found** 216.0597 [M]⁺.

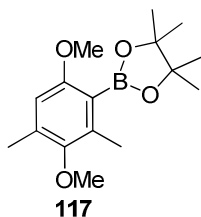
3-(Diisopropylcarbamoyl)-1,4-dihydro-1,4-dioxonaphthalen-2-yl-2-boronic acid (116).

Following the general procedure **C**, the reaction of 3-(diisopropylcarbamoyl)-1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl-2-boronic acid **115** (50 mg, 0.14 mmol) with CAN (183 mg, 0.33 mmol) in aqueous CH₃CN gave compound **116** as an orange solid. **Yield:** 99%.

¹⁵³ Under the conditions used for mass spectra experiments, the boronic acid was converted to methyl boronic ester derivative.

M.p.: 136-138°C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.14- 8.07 (m, 2H,), 7.84-7.78 (m, 2H), 6.96 (bs, 2H), 3.52 (sept, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52 (sept, J = 6.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 191.1, 182.7, 165.7, 152.2, 134.5 (2C), 132.2, 131.3, 126.7, 126.5, 52.0, 46.6, 20.0 (2C), 19.9 (2C). **¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃):** δ = 28.2. **MS (ESI) m/z (%):** 330 (100) [M⁺+1], 329 (7) [M]⁺. **HRMS Calcd for C₁₀H₇BO₄** 329.1435, **found** 329.1558 [M]⁺.

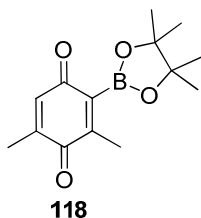
2-(3,6-Dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (117).



To a stirred solution of boronic acid **76** (100 mg, 0.476 mmol) in pentane (1.06 ml) was added pinacol (61.9 mg, 0.524 mmol) under argon. The mixture was stirred at rt for 12 h and then the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 20:1) to obtain the 2-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane **117** as a white solid. **Yield:** 79%.

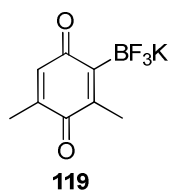
M.p.: 62-64 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.44 (s, 1H), 3.67 (s, 3H) 3.60 (s, 3H), 2.26 (s, 3H) 2.23 (s, 3H), 1.35 (s, 12H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 158.5, 150.9, 134.9, 132.5, 110.5, 83.7, 58.8, 55.9, 24.8, 16.6, 15.5. **¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃):** δ = 31.8. **MS (ESI) m/z (%):** 292 (100) [M]⁺, 225 (22), 167 (17).

3,5-Dimethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (118).



Following the general procedure C, the reaction of 2-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (52 mg, 0.19 mmol) with CAN (234 mg, 0.43 mmol) in aqueous CH₃CN gave compound **118** impurified with 2-quinonyl boronic acid **77** (75:25 ratio of **118**:**77**) as a yellow oil. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.53 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.36 (s, 12H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 190.8, 187.6, 150.8, 146.0, 133.7, 85.2, 24.6, 16.0, 15.9. **¹¹B-NMR (96 MHz, CDCl₃):** δ = 28.3. **MS (ESI) m/z (%):** 263 (100) [M+1]⁺. The mixture was used without further purification in the Diels-Alder reaction with cyclopentadiene.

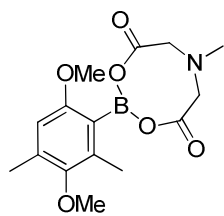
Potassium (2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)trifluoroborate (119).



To a solution of 2-quinonyl boronic acid **77** (300 mg, 1.7 mmol) in MeOH (3.4 ml) was added KHF₂ (456 mg, 5.8 mmol) followed by the addition of H₂O (1.5 ml) over 15 min. The reaction was extracted with acetone and the combined organic extracts were concentrated and the held under high vacuum for 30 min. The resulting white solid was purified by dissolution in hot acetone and precipitating with

ether affording **119** as yellow solid in a 43% yield. **M.p.:** > 280 °C $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ = 6.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.01 (d, J = 1.4 Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):¹⁵⁴ δ = 193.9, 190.7, 146.9, 142.8, 134.9, 58.6, 23.8, 19.6, 15.5, 13.5. $^{11}\text{B-NMR}$ (96 MHz, CDCl_3): δ = 1.96

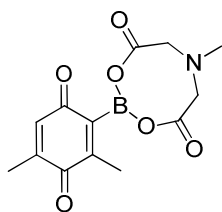
2-(3,6-Dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (**120**)



120

A 500-mL, single-necked, round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar is charged with aryl boronic acid **76** (266 mg, 1.27 mmol) and methyliminodiacetic acid (186 mg, 1.27 mmol). To the flask is then added a freshly prepared 20% (v/v) solution of dimethyl sulfoxide in benzene (23 ml) to afford a white solid suspended in a clear, colourless solution. The flask is then fitted with a toluene-filled Dean-Stark trap topped with a water-cooled condenser and the stirred reaction mixture is brought to reflux. The reaction mixture is allowed to reflux with stirring for 18 h, and then the reaction is allowed to cool to 23 °C stirring for 1 h. The reaction mixture is concentrated on a rotary evaporator to afford the crude product as a chunky solid. Acetone (10 mL) is then added and the flask is swirled vigorously to afford a white solid suspended in a clear tan solution. To this mixture is added diethyl ether causing the precipitation of additional white solid. The white solid is collected via vacuum filtration. The collected product is then washed with diethyl ether (3 x 50 mL) and is allowed to dry under vacuum to give product **120** as a white powder (49% yield). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.60 (s, 1H), 4.02 – 3.79 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

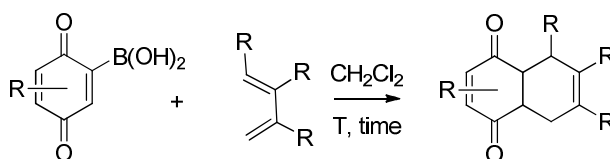
2-(2,4-Dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)-6-methyl-1,3,6,2-dioxazaborocane-4,8-dione (**121**).



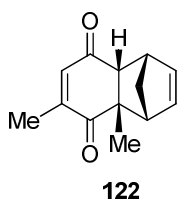
121

Following the general procedure **C**, the reaction of compound **120** (200 mg, 0.62 mmol) with CAN (819 mg, 1.5 mmol) in aqueous CH_3CN gave compound **121** as an orange solid. **Yield:** 83%. **M.p.:** Decompose over 170 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): δ = 6.57 (s, 1H), 4.07 (s, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

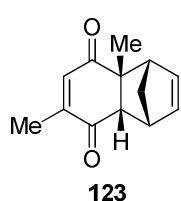
¹⁵⁴ The product **119** had to be derivatized to the correspondig tetrabutylammonium salt to improve the solubility in order to record the NMR spectra.

*General procedure for Diels-Alder reactions (D):***GENERAL PROCEDURE D**

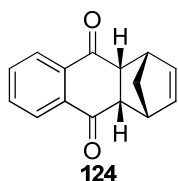
To a solution of the corresponding 2-benzo or naphthoquinonylboronic acid (1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.064 M) was added the diene (3-4 equiv). The resulting mixture was stirred at temperature (T) and during the time indicated in each case. Water was then added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed *in vacuo*.

(1*SR*,4*RS*,4*aSR*,8*aRS*)-4*a*,6-Dimethyl-1,4,4*a*,8*a*-tetrahydro-1,4-methanonaphthalene-5,8-dione (122**).³**

Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **77** (55 mg, 0.30 mmol) with freshly distilled cyclopentadiene (70.2 mg, 1.2 mmol) gave 49 mg (81%) of pure **122** as a yellow oil. Reaction time: 30 min, T: -20°C . ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 5.6 and 2.9 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 5.7 and 2.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 1.93 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.67 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.52 (dt, J = 9.1 and 1.7 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H).

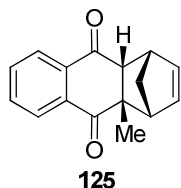
(1*SR*,4*RS*,4*aSR*,8*aRS*)-4*a*,7-Dimethyl-1,4,4*a*,8*a*-tetrahydro-1,4-methanonaphthalene-5,8-dione (123**).⁸⁷**

Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **85** (50 mg, 0.28 mmol) with freshly distilled cyclopentadiene (73.3 mg, 1.11 mmol) gave 97 % yield of pure **123** as a yellow pale solid. Reaction time: 60 min, T: -20°C . Yield: 97%. M. p. (Lit.): 65 – 66 °C. M.p.: 64-66 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.43 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 6.10 (dd, J = 5.6 and 2.9 Hz, 1H), 5.94 (dd, J = 5.7 and 2.8 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.81 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.66 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.51 (dt, J = 9.0 and 1.6 Hz, 1H).

1,4,4*a*,9*a*-Tetrahydro-1,4-Methanoanthracene-9,10-dione (124**).⁷⁷**

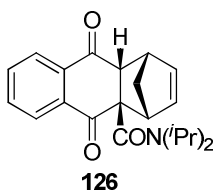
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **98** (60 mg, 0.30 mmol) with cyclopentadiene (98 μl , 1.18 mmol) give the product **124** as a yellow pale solid in a quantitative yield of crude. Reaction time: 20 min, T: -20°C . Yield: 99%. M. p. (Lit.): 119 -120 °C. M.p.: 119-121 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.53 (m, 2H).

(1*S*,4*R*,4*aS*,9*aR*)-4a-Methyl-1,4,4*a*,9*a*-tetrahydro-1,4-methanoanthracene-9,10-dione (125).



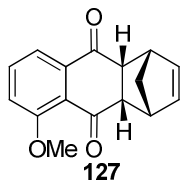
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **112** (30 mg, 0.15 mmol) with freshly distilled cyclopentadiene (49 μ l, 0.60 mmol) gave 41 mg (90%) of pure **125** as a white solid. Reaction time: 10 min, T: 25°C. **Yield:** 90%. **M.p.:** 82-84 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.05-8.01 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 6.09 (dd, J = 5.6 and 2.9 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 5.4 and 2.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.06 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 201.3, 198.1, 138.4, 135.4, 135.3, 135.0, 134.2, 134.0, 127.2, 126.6, 58.2, 54.1, 49.6, 46.6, 26.9. **MS (EI) m/z (%):** 238 (2) [M]⁺, 173 (33), 84 (34), 66 (100). **HRMS Calcd for C₁₆H₁₄O₂** 238.0994, **found** 238.0987 [M]⁺.

(1*S*,4*R*,4*aR*,9*aR*)-*N,N*-Diisopropyl-9,10-dioxo-1,9,9*a*,10-tetrahydro-1,4-methanoanthracene-4a(4*H*)-carboxamide (126).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **116** (40 mg, 0.12 mmol) with cyclopentadiene (41 μ l, 0.48 mmol) give 35 mg of crude **126** as pale yellow solid. Reaction time: 15 h, T: -20°C. **Yield:** 82%. **M.p.:** 120-122 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.02-7.94 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 2H), 5.86 (bs, 2H), 3.92 (bs, 1H), 3.51 (sept, J = 6.4 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.27 (sept, J = 6.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.38 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 197.1, 194.1, 169.3, 137.7, 135.6, 135.1, 134.5, 134.2, 126.9, 126.7, 64.6, 56.5, 56.1, 50.9 (2C), 48.5, 46.5, 29.6, 20.2 (2C), 20.0, 18.7. **MS (EI) m/z (%):** 351.2 (8.5) [M]⁺, 285 (56), 185 (56), 200 (100). **HRMS Calcd for C₂₂H₂₅NO₃** 351.1834, **found** 351.1819[M]⁺.

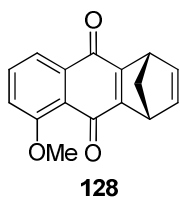
(1*S*,4*R*,4*aS*,9*aR*)-5-Methoxy-1,4,4*a*,9*a*-tetrahydro-1,4-methanoanthracene-9,10-dione (127).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **106** (100 mg, 0.43 mmol) with freshly distilled cyclopentadiene (142 mg, 1.72 mmol) gave 14.2 mg of compound **127** as a yellow oil after chromatographic purification (Hexane/AcOEt 5:1). Reaction time: 50 min, T: -20 °C. **Yield:** 13%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.61-7.52 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.0 and 1.6 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 5.9 and 3.0 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 5.9 and 3.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 2H), 1.56 (dt, J = 8.7 and 1.7 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 198.5, 197.0, 158.9, 136.3, 135.5, 134.6, 118.8, 117.1, 56.4, 51.4,

50.3, 48.8, 48.4, 48.1 **MS (EI) m/z (%)**: 254 (9) $[M]^+$, 240 (20), 66 (100). **HRMS Calcd for $C_{16}H_{14}O_3$** 254.0943, **found** 254.0481 $[M]^+$.

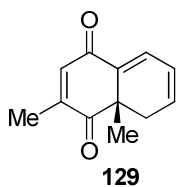
(1*S*,4*R*)-5-Methoxy-1,4-dihydro-1,4-methanoanthracene-9,10-dione (128).¹⁵⁵



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **106** (100 mg, 0.43 mmol) with freshly distilled cyclopentadiene (142 μ l, 1.72 mmol) gave 76.3 mg of compound **128** after chromatographic purification (Hexane/AcOEt 5/1) as a yellow solid. Reaction time: 50 min, T: -20°C . **Yield:**

71%. **M. p. (Lit.):** 149-150 $^\circ\text{C}$. **M.p.:** 141-143 $^\circ\text{C}$. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 7.73 (dd, J = 7.6 and 1.1 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 4.22 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.31 (dt, J = 13.9 and 6.4 Hz, 2H).

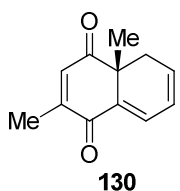
3,4a-Dimethyl-4a,5-dihydronaphthalene-1,4-dione (129).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **77** (87 mg, 0.48 mmol) with 1-methoxy-1,3-butadiene (0.14 ml, 1.45 mmol) gave 85 mg (93%) of pure **129** as a yellow oil. Reaction time: 45 min, T: -20°C . **Yield:** 93%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 7.53 (dt, J = 5.5 and 0.9 Hz, 1H), 6.76 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 6.22 (m, 2H), 2.59 (dd, J = 5.5 and 0.9 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H),

2.04 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.20 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 201.2, 184.8, 147.7, 139.2, 134.4, 133.9, 130.0, 123.2, 44.2, 31.9, 24.8, 16.8. **MS (EI) m/z (%)**: 188 (98) $[M]^+$, 173 (100), 105 (89). **HRMS Calcd for $C_{12}H_{12}O_2$** 188.0837, **found** 188.0844 $[M]^+$.

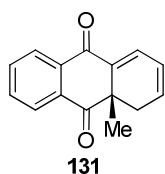
2,4a-Dimethyl-4a,5-dihydronaphthalene-1,4-dione (130).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **85** (50 mg, 0.28 mmol) with 1-methoxy-1,3-butadiene (83 μ l, 0.83 mmol) gave 74 mg of pure **130** as a yellow oil. Reaction time: 60 min, T: -20°C . **Yield:** 99%. **$^1\text{H-NMR}$ (300**

MHz, CDCl_3): δ = 7.05 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.20 (m, 2H), 2.57 (ddd, J = 19.1, 5.2 and 1.4 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.77 (t, J = 1.5 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 1.4 Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 200.7, 185.4, 151.8, 135.2, 134.2, 130.8, 123.5, 44.6, 31.9, 25.1, 16.7. **MS (EI) m/z (%)**: 188.1 (70) $[M]^+$, 173 (85), 170 (89), 141 (89), 96 (100). **HRMS Calcd for $C_{12}H_{12}O_2$** 188.0837, **found** 188.0842 $[M]^+$.

4,4a-Dihydro-4a-methylanthracene-9,10-dione (131).³⁵

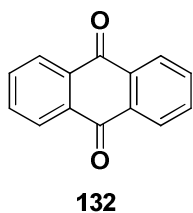


Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **112** (30 mg, 0.15 mmol) with 1-methoxy-1,3-butadiene (61 μ l, 0.60 mmol) gave 29 mg of pure **131** as a yellow oil. Reaction time: 15 min, T: 25°C . **Yield:** 93%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 8.40 – 8.00 (m, 2H), 7.97 – 7.60 (m, 2H), 7.47 – 7.28 (m, 1H), 6-

¹⁵⁵ M. C. Carreno, J. L. Garcia Ruano, A. Urbano, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6870.

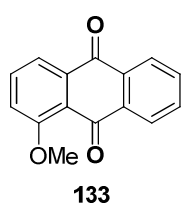
4.5 – 6.25 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.25 (s, 3H).

Anthracene-9,10-dione (**132**).¹⁵⁶



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **98** (25 mg, 0.12 mmol) with 1-methoxy-1,3-butadiene (37 μ l, 0.37 mmol) gave 14 mg of pure **132** as a yellow solid after flash chromatography (eluent Hex/AcOEt 9:1). Reaction time: 15 min, T: 25 °C. **Yield:** 55%. **M. p. (Lit.):** 280-283 °C. **M. p. (Exp.):** 282-284 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 8.32$ (dd, $J = 3.3$ and 5.7 Hz, 4H), 7.81 (dd, $J = 3.3$ Hz, and 5.7 Hz, 4H).

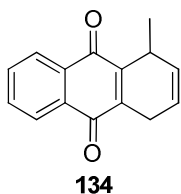
5-Methoxy-anthracene-9,10-dione (**133**).¹⁵⁷



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **106** (50 mg, 0.216 mmol) with 1-methoxy-1,3-butadiene (65.5 μ l, 0.647 mmol) gave 36 mg of pure **133** as an orange solid after flash chromatography (eluent Hex/AcOEt 7:1). Reaction time: 18 h, T: -20 °C. **Yield:** 70%. **M. p. (Lit.):** 170-171 °C. **M. p. (Exp.):** 167-170 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 8.32 - 8.17$

(m, 2H), 7.95 (dd, $J = 7.7$ and 1.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.65 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H).

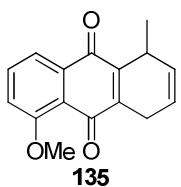
1-Methylanthracene-9,10(1H,4H)-dione (**134**).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **98** (60 mg, 0.30 mmol) with *trans*-piperylene (0.12 ml, 1.2 mmol) give 55 mg of crude **134** as a yellow pale solid. Reaction time: 30 min, T: -20 °C. **Yield:** 83%. **M.p.:** 68-70 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** $\delta = 8.11- 8.06$ (m, 2H), 7.75- 7.70 (m, 2H), 5.85 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.35 (ddd, $J = 24.5, 5.0$ and 3.6 Hz, 1H), 3.35 (ddd, $J =$

24.5, 6.3 and 2.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** $\delta = 184.7, 184.2, 146.5, 141.7, 133.5, 133.4, 132.3, 132.0, 130.0, 126.3, 126.1, 121.3, 29.3, 24.6, 22.0$. **MS (EI) m/z (%):** 224 (51) [M]⁺, 222 (63), 209 (100). **HRMS Calcd for C₁₅H₁₂O₂** 224.0837, **found** 224.0834[M]⁺.

(*R*)-5-Methoxy-1-methylanthracene-9,10(1H,4H)-dione (**135**).^{41a}

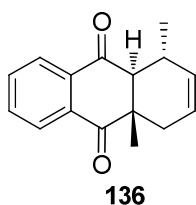


Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **106** (110 mg, 0.47 mmol) with freshly with *trans*-piperylene (129 μ l, 1.90 mmol) gave 110 mg of compound **135** as a yellow solid after chromatographic purification (eluent Hexane/AcOEt 6:1). Reaction time: 120 min, T: -20 °C. **Yield:** 91%.

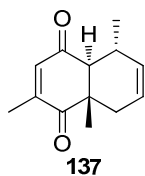
M.p.: 138-140 °C.

¹⁵⁶ P. Shejwalkar, N. P. Rath, E. B. Bauer, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 7617.

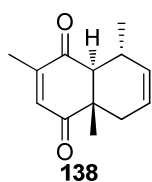
¹⁵⁷ D. R. Robello, T. D. Eldridge, E. J. Urankar, *Org. Prep. Proc. Int.* **1999**, 31, 433.

(1*RS*,4*aSR*,9*aRS*)-1,4,4*a*,9*a*-Tetrahydro-1,4*a*-dimethylanthracene-9,10-dione (136).

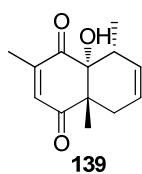
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **112** (20 mg, 0.09 mmol) with piperylene (36 μ l, 0.37 mmol) gave 21 mg of pure **136** as a yellow solid. Reaction time: 2 h, T: 25 °C. **Yield:** 95%. **M.p.:** 58-60 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.10-8.07 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 2H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.59-5.54 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.34 (dd, J = 17.6 and 5.4 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 201.5, 198.4, 136.2, 134.1, 133.9, 132.6, 131.2, 127.3, 125.9, 121.9, 57.2, 33.2, 27.8, 21.1, 20.1. **MS (EI) m/z (%):** 240 (51) [M]⁺, 225 (100), 207 (90). **HRMS Calcd for C₁₆H₁₆O₂** 240.1150, **found** 240.1154[M]⁺.

(4*aSR*,5*RS*,8*aSR*)-2,5,8*a*-Trimethyl-4*a*,5,8,8*a*-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (137).

Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **77** (46 mg, 0.25 mmol) with piperylene (76.5 μ l, 0.76 mmol) gave 49 mg of pure **137** as a yellow solid. Reaction time: 60 min, T: 25 °C. **Yield:** 93%. **M.p.:** 44-46 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.57 (q, J = 1.3 Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 18.3 and 5.3 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 203.9, 199.6, 146.7, 137.9, 131.3, 121.9, 57.6, 48.5, 33.1, 22.7, 20.7, 20.3, 16.3. **MS (EI) m/z (%):** 204 (100) [M]⁺, 189 (75), 161 (63). **HRMS Calcd for C₁₃H₁₆O₂** 204.1150, **found** 204.1154[M]⁺.

(4*aSR*,8*RS*,8*aSR*)-2,8,8*a*-Trimethyl-4*a*,5,8,8*a*-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (138).

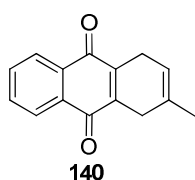
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **85** (50 mg, 0.27 mmol) with piperylene (83 μ l, 0.83 mmol) under argon gave compound **138** as a yellow solid after purification (eluent Hexane/AcOEt 12:1). Reaction time: 180 min, T: 25 °C. **Yield:** 60%. **M.p.:** 50-51°C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.42 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 203.8, 200.7, 151.3, 134.1, 122.0, 57.7, 48.9, 33.0, 27.6, 20.7, 16.2. **MS (EI) m/z (%):** 204.1 (55) [M]⁺, 189 (74), 161 (100). **HRMS Calcd for C₁₃H₁₆O₂** 204.1150, **found** 204.1156 [M]⁺.

(4*aS*,8*RR*,8*aR*)-8*a*-Hydroxy-2,4*a*,8-trimethyl-4*a*,5,8,8*a*-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (139).

Following the general procedure **D** under O₂ atmosphere, the reaction of quinone **85** (70 mg, 0.39 mmol) with piperylene (117 μ l, 1.17 mmol) gave compound **139** as a yellow solid after purification by flash chromatography (eluent Hexane/AcOEt 5:1). Reaction time: 60 min, T: 25°C. **Yield:** 84%. **M.p.:**

84-86. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.44 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 5.81-5.57 (m, 1H), 5.46-5.30 (m, 1H), 3.06-2.79 (m, 1H), 2.72-2.51 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.05 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 202.16, 199.12, 148.70, 134.52, 128.76, 122.78, 79.70, 52.50, 31.00, 28.83, 20.68, 16.24, 14.34. **MS (EI) m/z (%)**: 220.1 (13) $[\text{M}]^+$, 202.1 (42), 109.7 (81), 68.0 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 220.1099, found 220.1097 $[\text{M}]^+$.**

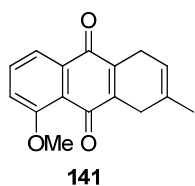
2-Methylantracene-9,10(1H,4H)-dione (140).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **98** (40 mg, 0.19 mmol) with isoprene (75 μl , 0.76 mmol) gave compound **140** as a white solid after purification by flash chromatography (eluent Hexane/AcOEt 10:1). Reaction time: 2 h, T: 25°C. **Yield**: 96%. **M.p.**: 124-126 °C. $^1\text{H-NMR}$

(300 MHz): δ = 8.12-8.08 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 2H), 5.57-5.54 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 1.82 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 184.6, 184.5, 141.8, 141.6, 133.5, 132.1, 132.1, 132.0, 130.1, 126.4, 126.2, 116.8, 26.1, 26.6, 22.9. **MS (EI) m/z (%)**: 224 (2) $[\text{M}]^+$, 223 (17), 194 (63), 166 (39), 165 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$ 224.0837, found 224.0713 $[\text{M}]^+$.**

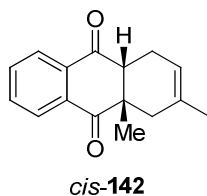
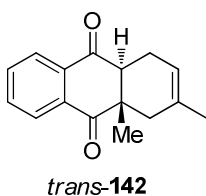
8-Methoxy-2-methylantracene-9,10(1H,4H)-dione (141).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **106** (30 mg, 0.13 mmol) with isoprene (39 μl , 0.39 mmol) gave compound **141** as an orange solid after purification by flash chromatography (eluent Hexane/AcOEt 10:1). Reaction time: 2.5 h, T: 25°C. **Yield**: 67%. **M.p.**: 144-

146 °C. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz): δ = 7.75 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 5.61 – 5.44 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.80 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$: δ = 184.72, 183.81, 159.49, 143.35, 139.54, 134.49, 134.32, 130.34, 120.03, 119.02, 117.52, 116.74, 56.42, 29.21, 25.30, 22.95. **MS (EI) m/z (%)**: 254 (18) $[\text{M}]^+$, 223 (65), 165 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 254.0953, found 254.0959 $[\text{M}]^+$.**

(4aSR,9aSR)-2,9a-Dimethyl-1,4,4a,9a-tetrahydroanthracene-9,10-dione and (4aRS,9aSR)-2,9a-dimethyl-1,4,4a,9a-tetrahydroanthracene-9,10-dione (*trans*-142 and *cis*-142).

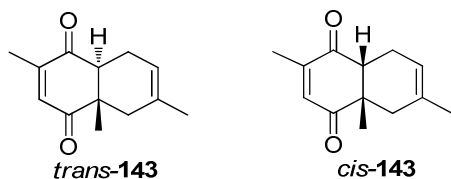


Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **112** (50 mg, 0.23 mmol) with isoprene (92 μl , 0.92 mmol) gave a 80:20 mixture of *trans*-142 and *cis*-142 as a yellow pale solid, which could not be separated by flash chromatography (eluent

Hexane/AcOEt 10:1). Reaction time: 3 h, T: 25°C. **Yield**: 90%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (mixture of *trans*-113 and *cis*-113): δ = 8.12-8.10 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 2H), 5.46 (bs, 0.8H), 5.39 (bs, 0.2H), 3.07 (dd, J = 9.1 and 7.8 Hz, 0.8 H), 2.99 (t, J = 6.8 Hz, 0.2 H), 2.63 (d, J = 17.2

Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.17 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 1.76 (s, 2.4H), 1.68 (s, 0.6H), 1.37 (s, 0.6H), 1.14 (s, 2.4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.9, 200.2, 198.7, 198.1, 134.9, 134.3, 134.2, 134.1, 134.0, 133.5, 133.2, 132.9, 131.7, 131.3, 127.3, 127.2, 126.5, 126.1, 117.8, 117.7, 52.6, 49.5, 48.4, 47.6, 38.3, 37.0, 25.1, 23.8, 23.7, 23.4, 22.5, 19.9$. **MS (EI) m/z (%)**: 240 (31) $[\text{M}]^+$, 225 (84), 207 (100) **HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 240.1150, found 240.1154** $[\text{M}]^+$.

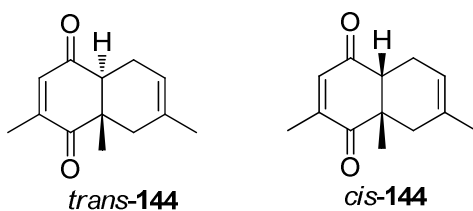
(4aSR,8aSR)-2,4a,6-Trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione and (4aSR,8aRS)-2,4a,6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (*trans*-143 and *cis*-143).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **85** (50 mg, 0.27 mmol) with isoprene (167 μl , 1.67 mmol) gave a 66:34 mixture of *trans*-**143** and *cis*-**143**,^[Error! Marcador no definido.] which could not be separated by flash column

chromatography. Reaction time: 4 h, T: 25 °C. **Yield**: 67%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.49$ (q, $J = 1.4$ Hz, 0.66H), 6.47 (q, $J = 1.4$ Hz, 0.34H), 5.39 (bs, 1H), 2.85 (dd, $J = 10.0$ and 6.7 Hz, 0.66H), 2.81 (dd, $J = 6.1$ and 5.4 Hz, 0.34 H) 2.60 (dm, $J = 17.9$ Hz, 0.34H), 2.53-2.04 (m, 3.66H), 2.01 (d, $J = 1.6$ Hz, 1.98H), 1.99 (d, $J = 1.5$ Hz, 1.02H), 1.70 (s, 1.98), 1.63 (s, 1.02H), 1.30 (s, 1.02H), 1.10 (s, 1.98H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.0, 202.5, 200.4, 200.2, 150.0, 148.3, 135.3, 134.9, 131.4, 131.1, 117.9, 117.8, 51.8, 49.9, 48.4, 47.4, 38.1, 37.2, 23.6, 23.5, 23.4, 22.7, 22.1, 20.2, 16.1, 16.0$. **MS (GCMS/EI) m/z (%)**: *cis*-**143**: 204 (42) $[\text{M}]^+$, 176 (54), 161 (100), 91 (69). **Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 204.1150, found 204.1146** $[\text{M}]^+$. *trans*-**143**: 204 (25) $[\text{M}]^+$, 181 (88), 161 (100), 91 (82). **Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 204.1150, found 204.1162** $[\text{M}]^+$.

(4aSR,8aSR)-2,7,8a-Trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione and (4aRS,8aSR)-2,7,8a-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (*trans*-144, *cis*-144).

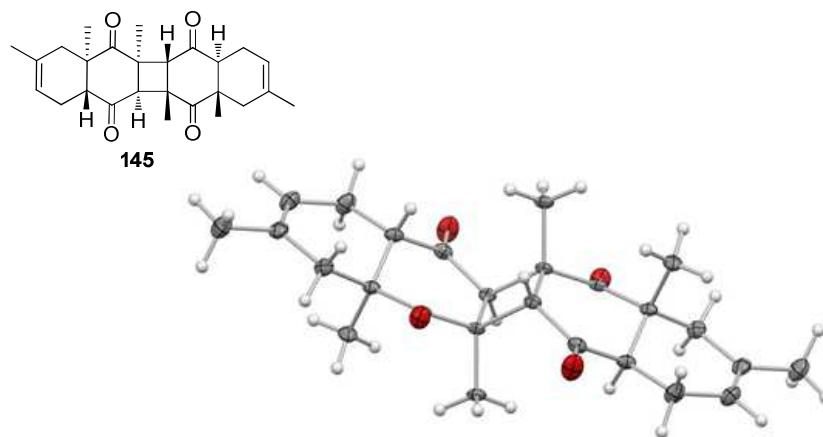


Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **77** (50 mg, 0.27 mmol) with isoprene (167 μl , 1.67 mmol) gave a crude mixture that was purified by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 10:1) affording an inseparable

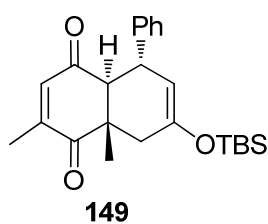
mixture of *trans*-**144**, *cis*-**144** and **145** in a 62:33:5 ratio. Reaction time: 1.5 h, T: 25 °C. **Yield**: 61%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) of *trans*-**144** and *cis* **144** (from the the mixture 62:33:5 of *trans*-**144**: *cis*-**144** and **145**) : $\delta = 6.58$ (q, $J = 1.4$ Hz, 0.65H), 6.51 (q, $J = 1.4$ Hz, 0.35H), 5.39 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.65-2.04 (m, 4H), 2.01 (d, $J = 1.4$ Hz, 1.95H), 2.00 (d, $J = 1.4$ Hz, 1.05 H), 1.71 (s, 1.95H), 1.63 (s, 1.05H), 1.32 (s, 1.05H), 1.10 (s, 1.95H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 204.2, 202.8, 199.7, 199.4, 147.9, 147.4, 136.9, 135.5, 131.4, 131.0, 117.9, 117.8, 51.9, 49.9,$

48.1, 47.5, 38.0, 37.1, 23.6 (2C), 23.4, 22.7, 22.1, 20.0, 16.5, 16.4. **MS (GCMS/EI) m/z (%)**: *cis*-**144**: 204 (13) [M]⁺, 176 (71), 161 (100), 91 (32). **Calcd for** C₁₃H₁₆O₂, 204.1150, **found** 204.1160 [M]⁺. *trans*-**144**: 204 (59) [M]⁺, 189 (100), 161 (60), 143 (40). **Calcd for** C₁₃H₁₆O₂, 204.1150, **found** 204.1158[M]⁺. Identified signals of **145** in the ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) spectrum (from the mixture 62:33:5 of *trans*-**144**, *cis*-**144** and **145**): 5.32 (m, 2H), 2.93 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.65-2.04 (m, 10H), 1.69 (s, 6H), 1.09 (s, 6H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 203.1, 199.5, 131.1, 118.3, 50.3, 33.5, 33.0, 27.6, 26.7, 23.2, 23.1, 19.9. **MS (ESI) m/z (%)**: 409 (13) [M+1]⁺, 431 (100) [M+Na]⁺ of compound **145** (from the mixture 62:33:5 of *trans*-**144**, *cis*-**144** and **145**), **HRMS Calcd for** C₂₆H₃₂O₄ (**145**) 409.2361 [M+1]⁺, **found** 409.2361[M+1]⁺.

Crystallization of the 62:33:5 mixture of *trans*-**144**, *cis*-**144** and **145** in Hexane/AcOEt afforded a monocrystal of **145** which allowed the unequivocal structural assignment by X-Ray diffraction.

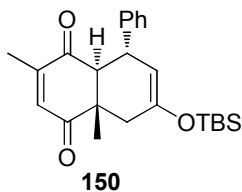


(4aSR,5RS,8aSR)-7-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2,8a-dimethyl-5-phenyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (149**).**



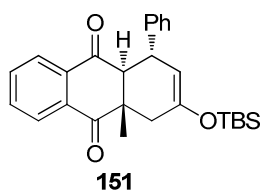
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **77** (45 mg, 0.25 mmol) with 2-[[*tert*-butyldimethylsilyl]oxy]-4-phenyl-1,3-butadiene **146** (97.5 mg, 0.37 mmol) gave 69 mg of compound **149** as a pale yellow oil after flash column chromatography (Hexane/AcOEt 20/1). Reaction time: 30 min, T: 25 °C. **Yield**: 70%. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.13 (m, 5H), 6.47 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.93 (dm, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 17.4 and 1.5 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 203.2, 198.2, 147.5, 146.4, 144.7, 138.0, 128.9 (2C), 128.1 (2C), 126.4, 106.7, 55.7, 50.1, 39.0, 37.8, 25.6 (3C), 20.5, 17.9, 16.1, 15.7, -4.2, -4.3. **MS (EI) m/z (%)**: 396 (33) [M]⁺, 73 (100). **HRMS Calcd for** C₂₄H₃₂O₃Si 396.2121 [M]⁺, **found** 396.2089 [M]⁺.

(4aSR,8RS,8aSR)-6-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2,4a-dimethyl-8-phenyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (150).



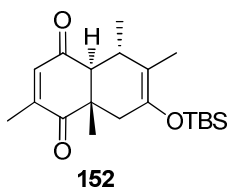
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **85** (70 mg, 0.40 mmol) with 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-phenyl-1,3-butadiene **146** (203 mg, 0.78 mmol) gave 94 mg (61%) of compound **150** after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 25:1) as a yellow oil. Reaction time: 30 min, T: 25 °C. **Yield:** 61%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.28-7.07 (m, 5H), 6.37 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.08 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.6 and 2.4 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 17.6 and 1.4 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 202.86, 199.19, 151.62, 147.52, 144.80, 134.30, 128.93, 128.21, 126.45, 106.83, 57.77, 50.49, 39.04, 37.72, 25.66, 20.60, 17.98, 16.15, -4.22, -4.37. **MS (ESI) m/z (%):** 398 (100) [M+2]⁺, 397 (52) [M+1]⁺.

(1RS,4aSR,9aSR)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4a-methyl-1-phenyl-1,4,4a,9a-tetrahydroanthracene-9,10-dione (151).



Following the general procedure **D**, the reaction of naphthoquinonylboronic acid **112** (35 mg, 0.16 mmol) with 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4-phenyl-1,3-butadiene **146** (59 mg, 0.23 mmol) gave compound **151** after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 50:1) as a colourless oil (57 mg). Reaction time: 30 min, T: 25 °C. **Yield:** 81%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.01-7.97 (m 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.34 (bs, 1H), 7.32 (bs, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.09 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 17.7 and 1.1 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 200.8, 197.1, 147.4, 145.2, 136.1, 134.2, 133.9, 132.6, 128.9, 128.2, 127.3, 126.4, 126.2, 106.8, 57.2, 50.1, 39.3, 38.0, 25.7, 20.4, 18.0, -4.2, -4.3. **MS (EI) m/z (%):** 433 (100) [M+1]⁺, 315 (100). **HRMS Calcd for C₂₇H₃₃O₃Si** 433.2199, **found** 433.1990 [M]⁺.

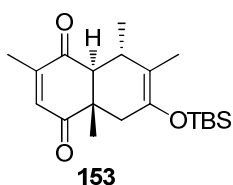
(4aSR,5RS,8aSR)-7-[(tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy]-2,5,6,8a-tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (152).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **77** (70 mg, 0.38 mmol) with 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3,4-dimethyl-1,3-butadiene **147** (124 mg, 0.58 mmol) gave 95 mg of compound **152** as a colorless oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 40:1). Reaction time: 15 min, T: 25 °C. **Yield:** 72%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.60 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.50 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 16.6 Hz,

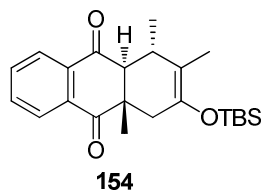
1H), 1.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.11 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.14 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.6, 199.3, 146.6, 140.0, 138.0, 113.3, 58.1, 49.1, 38.1, 31.2, 25.8$ (3C), 20.1, 19.8, 18.2, 16.1, 13.4, -3.8 (2C). **MS (FAB+) m/z (%)**: 349 (60) $[\text{M}+1]^+$ 348 (100) $[\text{M}]^+$. **HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ 348.2121 $[\text{M}]^+$, found 348.2119 $[\text{M}]^+$.**

(4aRS,8RS,8aRS)-6-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,4a,7,8-tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (153).



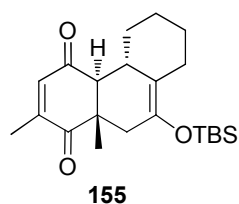
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **85** (40 mg, 0.22 mmol) with 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3,4-dimethyl-1,3-butadiene (94 mg, 0.44 mmol) gave 51 mg of compound **153** as a yellow oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 40:1). Reaction time: 15 min, T: 25 °C. **Yield**: 66%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.42$ (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.70 – 2.54 (m, 2H), 2.51 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.62 (bs, 3H), 1.15 – 1.04 (m, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.2, 200.2, 151.4, 140.0, 134.3, 113.3, 76.5, 58.2, 49.4, 38.0, 31.0, 25.8, 20.1, 19.6, 18.2, 16.2, -3.8, -3.9$. **MS (FAB+) m/z (%)**: 348 (100) $[\text{M}]^+$, 291 (63). **HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ 348.2121, found 348.2119 $[\text{M}]^+$.**

(4aRS,4bRS,10aRS)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,10a-dimethyl-5,6,7,8,10,10a-hexahydrophenanthrene-1,4(4aH,4bH)-dione (154).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **112** (28 mg, 0.13 mmol) with 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-3,4-dimethyl-1,3-butadiene **147** (39 mg, 0.18 mmol) gave 36 mg of compound **154** after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 55:1) as a colourless oil. Reaction time: 5 min, T: 25 °C. **Yield**: 72%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10$ -8.03 (m 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 1.66 (t, $J = 1.16$ Hz, 1H), 1.18-1.16 (m, 6H), 0.98 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.1, 198.1, 140.0, 136.3, 134.2, 134.0, 132.7, 127.3, 126.1, 113.3, 57.8, 49.1, 38.3, 31.4, 25.9, 20.2, 20.0, 13.5, -3.8$. **MS (ESI) m/z (%)**: 384 (16) $[\text{M}]^+$, 369 (100), 351 (18), 327 (15). **HRMS Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ 384.2121, found 384.2138 $[\text{M}]^+$.**

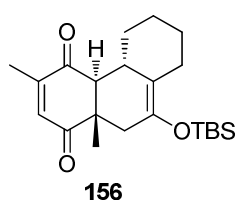
(4aSR,4bSR,10aSR)-9-[(*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy]-2,10a-dimethyl-4a,4b,5,6,7,8,10,10a-octahydrophenanthrene-1,4-dione (155).



Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **77** (80 mg, 0.44 mmol) with 1-(1-cyclohexenyl)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]ethene **148** (157 mg, 0.66 mmol) gave 121 mg of compound **155** after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 40:1) as a yellow solid. Reaction time: 15 min, T: 25 °C. **Yield**: 73%. **M.p.**: 106-108 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

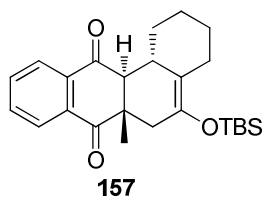
δ = 6.58 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.93 (dq, J = 13.8 and 1.8 Hz, 1H), 2.51 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 16.5 and 1.7 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.75 (m, 1H), 0.14 (s, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 203.6, 199.2, 144.6, 138.0 (2C), 137.9, 115.8, 56.9, 48.7, 38.0, 34.8, 34.4, 26.7, 26.0, 25.8 (3C), 20.3, 18.2, 16.1, -3.8, -3.9. **MS (ESI) m/z (%):** 375 (100) $[\text{M}+1]^+$. **Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$:** C, 70.54; H, 9.15; Si, 7.50, **found:** C, 70.09; H, 8.98.

(4aRS,4bRS,10aRS)-9-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3,10a-dimethyl-5,6,7,8,10,10a-hexahydrophenanthrene-1,4(4aH,4bH)-dione (156).



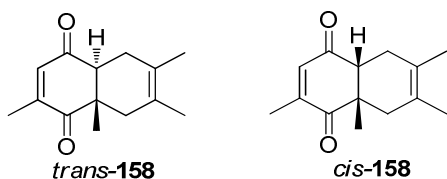
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **85** (60 mg, 0.33 mmol) with 1-(1-cyclohexenyl)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-ethene (159 mg, 0.67 mmol) gave 71 mg of compound **156** after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 25:1) as a yellow oil. Reaction time: 5 min, T: 25 °C. **Yield:** 57%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.06 – 2.85 (m, 1H), 2.56 (m, 3H), 2.27 – 2.07 (m, 2H), 2.02 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.76 (dd, J = 7.4 and 2.8 Hz, 2H), 1.49 (ddd, J = 16.5 and 11.4 and 7.8 Hz, 2H), 1.31 – 1.11 (m, 2H), 1.13 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.84 – 0.69 (m, 1H), 0.14 (s, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 220.4, 199.2, 151.6, 147.5, 144.8, 134.3, 128.9, 128.2, 126.4, 106.8, 57.8, 50.5, 39.0, 37.7, 25.7, 20.6, 18.0, 16.1, -4.2, -4.4. **MS (FAB+) m/z (%):** 374 (100) $[\text{M}]^+$, 373 (65), 317 (22). **HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$** 374.2777, **found** 374.2283 $[\text{M}]^+$.

(6aSR,12aSR,12bSR)-5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-6a-methyl-1,2,3,4,6,6a-hexahydrotetraphene-7,12(12aH,12bH)-dione (157).



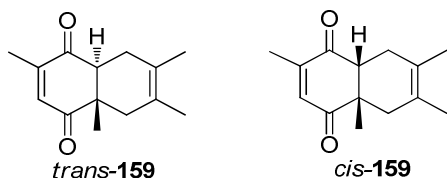
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **112** (26 mg, 0.12 mmol) with 1-(1-cyclohexenyl)-1-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-ethene (40 mg, 0.17 mmol) gave 37 mg of compound **157** after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 55:1) as a colourless oil. Reaction time: 5 min, T: 25 °C. **Yield:** 75%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 8.10-8.02 (m, 1H), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 3H), 2.35-2.23 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.87-0.75 (m, 1H), 0.17 (bs, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 201.1, 198.1, 137.9, 136.3, 134.2, 134.0, 132.7, 127.3, 126.1, 115.8, 56.6, 48.8, 38.2, 35.1, 34.6, 26.8, 26.1, 25.9, 25.9, 20.2, 18.3, -3.8, -3.9. **MS (FAB+) m/z (%):** 410 (100) $[\text{M}]^+$, 409 (58), 353 (29). **HRMS Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$** 410.2277, **found** 410.2286 $[\text{M}]^+$.

(4aSR,8aSR)-2,6,7,8a-Tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione and **(4aRS,8aSR)-2,6,7,8a-tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione** (*trans*-**158** and *cis*-**158**).



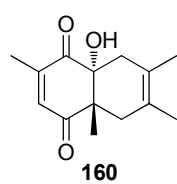
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **77** (198 μ l, 1.750 mmol) with 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (105 mg, 0.583 mmol) in CH_2Cl_2 gave a 53:47 mixture of *trans*-**158** and *cis*-**158** (65.4 mg, 0.30 mmol) as a yellow oil, which could not be separated by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 15:1). Reaction time: 20 min, T: 25 °C. **Yield:** 51%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)** (mixture of *trans*-**158** and *cis*-**158**): δ = 6.56 (q, J = 1.4 Hz, 0.53H), 6.49 (d, J = 1.4 Hz, 0.47H), 2.89 (dd, J = 10.1 and 6.8 Hz, 0.47H), 2.79 (t, J = 5.9 Hz, 0.53H), 2.55 – 2.36 (m, 1.51H), 2.28 (m, 0.99H), 2.20 – 2.01 (m, 0.77H), 1.99 (d, 1.5 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 10.1 Hz, 6H), 1.29 (s, 1.5H), 1.07 (s, 1.5H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ 185.7, 184.4, 181.1, 181.1, 129.3, 128.90, 118.3, 116.9, 104.5, 104.1, 104.1, 104.0, 34.3, 32.0, 29.6, 29.1, 21.0, 20.2, 11.0, 9.5, 4.2, 1.4, 0.5, 0.3, -0.04, -2.0, -2.1. **MS (ESI) m/z (%):** 219 (53) $[\text{M}+1]^+$. **HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2$** 219.1385, **found** 219.1373 $[\text{M}+1]^+$.

(4aSR,8aSR)-2,4a,6,7-Tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione and **(4aSR,8aRS)-2,4a,6,7-tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione** (*trans*-**159** and *cis*-**159**).⁷⁸



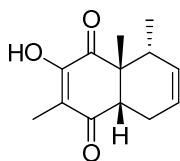
Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **85** (75 mg, 0.417 mmol) with 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (141 μ l, 1.250 mmol) in CH_2Cl_2 gave a 66:34 mixture of *trans*-**159** and *cis*-**159** (25 mg, 0.115 mmol) as a yellow oil, which could not be separated by flash column chromatography and **160**. Reaction time: 30 min, T: 25 °C. **Yield:** 27%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.41 (q, J = 1.5 Hz, 0.59H), 6.40 (q, J = 1.5 Hz, 0.41H), 2.84 (dd, J = 10.7 and 6.0 Hz, 0.59H), 2.76 (t, J = 5.7 Hz, 0.41H), 2.50 – 1.96 (m, 4H), 1.93 (d, J = 1.5 Hz, 1.8H), 1.91 (d, J = 1.5 Hz, 1.3H), 1.64 – 1.55 (m, 6H), 1.20 (s, 1.3H), 1.01 (s, 1.8H).

(4aSR,8aRS)-8a-hydroxy-2,4a,6,7-Tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (**160**).



Yield: 15%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.49 (q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 20.7 Hz, 2H), 2.15 – 1.96 (m, 5H), 2.05 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 1.71 (s, 6H), 1.05 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 200.8, 197.0, 147.3, 135.34, 121.2, 119.7, 50.7, 35.6, 34.9, 21.8, 18.9, 17.30, 15.3. **MS (GCMS/EI) m/z (%):** 235 (100) $[\text{M}+1]^+$, 189 (42). **Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3$** 235.1334, **found** 235.1326 $[\text{M}+1]^+$.

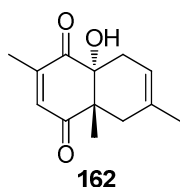
(4aSR,8RS,8aRS)-3-Hydroxy-2,4a,5-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (161).



161

A mixture of 2-chlorobenzoperoxoic acid (36.0 mg, 0.21 mmol), and (2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)boronic acid **77** (25 mg, 0.14 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (2.1 ml). Then *trans*-piperilene (41 μl, 0.42 mmol) was injected into the reaction flask and stirred at 25 °C for 25 min. The reaction was poured from the reaction vessel into a separatory funnel containing 25 ml of H₂O. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 ml) and the combined organic layers were successively washed with Na₂S₂O₃, Na₂CO₃ brine and dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (eluent Hexanes/AcOEt 8:1) to provide the compound **160** (22.64 mg, 0.103 mmol) as a white solid. **Yield:** 74%. **M.p.:** 162 – 164 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.06 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 21.7 and 11.3 Hz, 2H), 3.03 (dd, *J* = 18.7 and 3.4 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 0.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 199.9, 172.7, 154.1, 130.7, 129.5, 128.7, 123.4, 123.0, 52.2, 49.1, 48.7, 44.7, 39.7, 24.5, 23.6, 22.0, 19.4, 19.1, 10.2, 9.0, 4.8. **MS (EI) *m/z* (%):** 220 (1) [M]⁺, 192 (31), 68 (83), 67 (100). **HRMS Calcd for C₁₃H₁₆O₃** 220.1099, **found** 220.1108 [M]⁺.

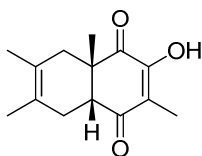
(4aSR,8aRS)-8a-Hydroxy-2,4a,6-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (162).



162

The reaction of quinone **85** (25 mg, 0.14 mmol) with isoprene (56 μl, 0.55 mmol) under O₂ atmosphere gave compound **162** as a yellow solid after purification by flash chromatography (eluent Hexane/AcOEt 6:1). Reaction time: 5h, T: 25°C. **Yield:** 36%. **M.p.:** 110-112 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.50 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 202.2, 198.0, 147.5, 135.4, 132.1, 114.8, 76.8, 51.2, 33.9, 30.1, 23.5, 21.8, 16.1. **MS (EI) *m/z* (%):** 220 (4) [M]⁺, 202 (64), 187 (60), 159 (100). **HRMS Calcd for C₁₃H₁₆O₃** 220.1099, **found** 220.1110 [M]⁺.

(4aRS,8aSR)-3-Hydroxy-2,4a,6,7-tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione (163).

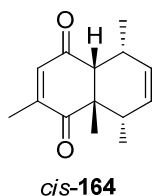
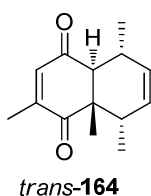


163

Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **85** (75 mg, 0.417 mmol) with 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (0.141 ml, 1.250 mmol) in CH₂Cl₂ under O₂ atmosphere gave compound **163** as a yellow oil after purification by flash chromatography (eluent Hexane/AcOEt 10:1). Reaction

time: 30 min, T: 25 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.93 (s, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.62 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.42 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.19 – 2.04 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.75 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

(4aSR,5RS,8SR,8aSR)-2,5,8,8a-tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione and **(4aRS,5RS,8SR,8aSR)-2,5,8,8a-tetramethyl-4a,5,8,8a-tetrahydronaphthalene-1,4-dione** (*trans*-**164** and *cis*-**164**).

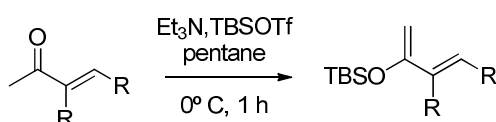


Following the general procedure **D**, the reaction of quinone **77** (50 mg, 0.28 mmol) with 2,4-hexadiene (127 μl , 1.1 mmol) gave a 54:46 mixture of *trans*-**164** and *cis*-**164** as a yellow oil, which could not be separated 72%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) (mixture

of *trans*-**164** and *cis*-**164**): δ = 6.67 (q, J = 1.5 Hz, 0.57H), 6.62 (q, J = 1.4 Hz, 0.42H), 5.80 – 5.68 (m, 1.1H), 5.46 (dt, J = 10.1 and 3.3 Hz, 0.57H), 5.39 – 5.31 (m, 0.42H), 2.92 (dddd, J = 9.5, 7.1, 4.8 and 2.3 Hz, 0.42H), 2.55 (tdd, J = 6.7, 4.7 and 2.2 Hz, 1.1H), 2.44 – 2.33 (m, 0.57H), 2.14 (dd, J = 8.9 and 6.2 Hz, 0.42H), 2.05 (d, J = 1.7 Hz, 2.1H), 1.41 (d, J = 7.6 Hz, 2.1H), 1.29 (t, J = 3.6 Hz, 3.4H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 1.5H), 1.14 (s, 1.5H), 0.84 (d, J = 7.7 Hz, 2.1H).

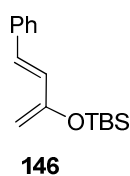
General procedure for the synthesis of *tert*-butyldimethylsilyl enol ethers from enones. (*K*)

GENERAL PROCEDURE E



To a solution of the corresponding enone (1 equiv) in dry THF (0.38 M) at 0 °C, Et_3N (1.2 equiv.) was added, followed by addition of *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (TBSOTf) (1.05 equiv). The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then Et_3N and pentane were added in the amount indicated in each case. The organic phase was washed with NaHCO_3 solution, then with H_2O (2x) and brine solution (1x). The organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. The resulting in oil was purified by distillation under vacuum (1.5 mm Hg).

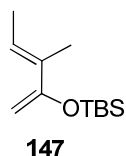
(*E*)-*tert*-Butyldimethyl((4-phenylbuta-1,3-dien-2-yl)oxy)silane (146**).**⁸⁴



Following the general procedure **E**, the reaction of 4-phenylbut-3-en-2-one (3.61 ml, 0.024 mmol) in dry THF (9.12 ml), Et_3N (8.0 ml, 0.06 mmol) and TBSOTf (6.0 ml, 0.025 mmol) provided the diene **146** as a yellow oil after distillation. **Yield:**

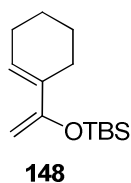
65%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

(E)-tert-Butyldimethyl((3-methylpenta-1,3-dien-2-yl)oxy)silane (147).



Following the general procedure E, the reaction of 3-methyl-3-penten-2-one (3 g, 30.5 mmol) in dry THF (80 ml), Et_3N (5.1 ml, 36.6 mmol) and TBSOTf (7.4 ml, 32.0 mmol) provided the diene **147** as a colourless oil after distillation. **Yield:** 60%. **B. p.:** 110–112°C (1.5 mm Hg). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.11 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.19 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 157.4, 131.8, 122.6, 90.4, 25.8 (3C), 18.3, 13.8, 12.8, -4.06 (2C). **MS (ESI) m/z (%):** 213 (100) [$\text{M}+1$] $^+$.

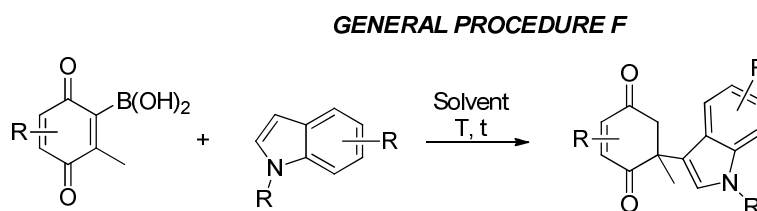
tert-Butyl((1-(cyclohex-1-en-1-yl)vinyl)oxy)dimethylsilane (148).⁸⁴



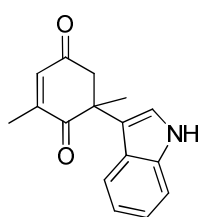
Following the general procedure E, the reaction of 2-acetoxycyclohexene (2 g, 0.016 mmol), Et_3N (82.7 ml, 0.019 mmol) and TBSOTf (4.0 ml, 0.017 mmol) in dry THF (6.08 ml) provided the compound **148** as a yellow oil after purification by distillation. **Yield:** 53%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.26 (bs, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 2.19–2.10 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 3: CONJUGATE ADDITION REACTION OF 2-QUINONYL BORONIC ACIDS.

General procedure for Friedel–Crafts reaction of indoles with 2-quinonyl boronic acids (F).

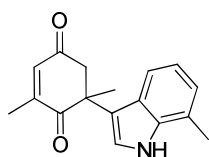


A mixture of the corresponding 2-benzo or naphthoquinonyl boronic acid (1 equiv) and the indicated indole (1.1 equiv) was dissolved in the solvent (0.1 M) and at the temperature indicated in each case. The mixture was stirred until the starting material was judged disappeared by TLC. Then, the crude mixture was washed with water and a saturated solution of brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography using the eluent indicated in each case.

6-(1*H*-Indol-3-yl)-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (181).**181**

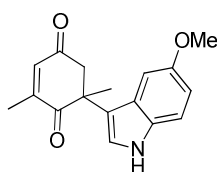
Following the general procedure **F**, the reaction of 3,5-dimethyl-2-benzoquinonyl boronic acid **77** (50 mg, 0.29 mmol) and 1*H*-indole (35.8 mg, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂ (2.8 ml) gave compound **181** (51 mg) as a yellow solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 5:1). Reaction time: 2 h. T: 25 °C. **Yield:** 73%. **M.p.:** 122-124 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):**

δ = 8.28 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (dt, J = 7.6 and 0.9 Hz, 1H), 7.10 (dt, J = 7.5 and 1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.50 – 6.25 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 16.4 and 1.3 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.90 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 200.6, 197.8, 149.5, 136.7, 135.8, 125.3, 122.5, 120.9, 120.3, 120.1, 117.9, 111.4, 50.7, 49.2, 24.6, 17.1. **MS (FAB+) m/z (%):** 253 (100) [M]⁺, 238 (16). **HRMS Calcd for C₁₆H₁₅O₂** 253.1103, **found** 253.1094 [M]⁺.

2,6-Dimethyl-6-(7-methyl-1*H*-indol-3-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (182).**182**

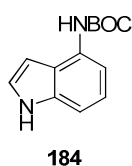
Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (20 mg, 0.11 mmol) and 7-methyl-1*H*-indole (16 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 ml) gave 26.3 mg of compound **182** as a yellow solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 5:1). Reaction time: 18 h. T: 25 °C.

Yield: 89%. **M.p.:** 146-148 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.09 (bs, 1H), 7.43 (dd, J = 7.3 and 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.46 – 6.24 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 16.4 and 1.5 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 200.2, 197.4, 149.1, 135.8, 135.3, 124.4, 122.5, 120.1, 119.9, 119.8, 118.0, 117.5, 50.2, 48.7, 24.1, 16.6, 16.0. **MS (EI) m/z (%):** 267 (95) [M]⁺, 252 (100), 224 (57), 171 (96). **HRMS Calcd for C₁₇H₁₇NO₂** 267.1259, **found** 267.1265 [M]⁺.

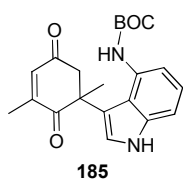
6-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (183).**183**

Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (20 mg, 0.11 mmol) and 5-methoxy-1*H*-indole (18 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (1.1 ml) gave 29 mg of compound **183** as a maroon oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 5:1). Reaction time: 3 h. T: 25 °C.

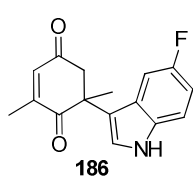
Yield: 92%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.15 (bs, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.85 (dd, J = 8.8 and 2.4 Hz, 1H), 6.48 – 6.19 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 16.4, 1.5 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 200.5, 197.9, 154.2, 149.5, 135.8, 131.9, 125.7, 121.4, 117.4, 113.0, 112.1, 102.0, 55.9, 50.6, 49.1, 24.3, 17.1. **MS (EI) m/z (%):** 283 (100) [M]⁺, 268 (91), 240 (54), 187 (66). **HRMS Calcd for C₁₇H₁₇NO₃** 283.1208, **found** 283.1211 [M]⁺.

***tert*-Butyl 1*H*-indol-4-ylcarbamate (184).**

A mixture of 1*H*-indol-4-amine (30 mg, 0,227 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (52,0 mg, 0,238 mmol) was dissolved in Acetonitrile (0.45 ml) and stirred at rt for 18 h. The product **184** was obtained with a 82% yield as a white solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 4:1). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.32 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.05 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.53 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.1, 136.5, 130.6, 123.47, 122.8, 119.4, 109.5, 106.6, 98.5, 80.5, 28.4.

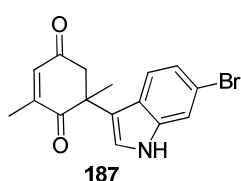
***tert*-Butyl (3-(1,3-dimethyl-2,5-dioxocyclohex-3-en-1-yl)-1*H*-indol-4-yl)carbamate (185).**

Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (30 mg, 0.17 mmol) and *tert*-butyl 1*H*-indol-4-ylcarbamate **184** (38 mg, 0.17 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 ml) gave 43 mg of compound **185** as a yellow solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 8:1). Reaction time: 36 h. T: 25 °C. **Yield:** 70%. **M.p.:** 109-112 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.51 (bs, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 205.1, 197.6, 154.5, 148.7, 138.8, 137.2, 129.3, 123.0, 122.5, 120.2, 117.7, 109.2, 80.2, 53.0, 49.2, 28.4, 26.0, 17.4. **MS (FAB+) *m/z* (%):** 368 (100) [M]⁺, 313 (83), 268 (92). **HRMS (ESI) Calcd for C₂₁H₂₅N₂O₄** 369.1814, **found** 369.1814 [M+1]⁺.

6-(5-Fluoro-1*H*-indol-3-yl)-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (186).

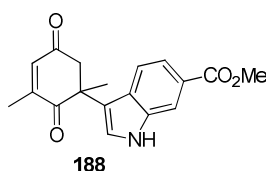
Following the general method **F**, the reaction of quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) and 5-fluoro-1*H*-indole (16.5 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 ml) gave 25 mg of compound **186** as a brown oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 5:1). Reaction time: 18 h. T: 25 °C. **Yield:** 83%. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (bs, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.9 and 5.3 Hz, 1H), 7.08–6.94 (m, 2H), 6.91–6.79 (m, 1H), 6.43–6.30 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 16.4 and 1.5 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 4H), 1.68 (s, 4H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 200.6, 197.7, 161.6, 158.4, 149.4, 137.0, 136.8, 136.0, 121.9, 121.3, 121.1, 121.0, 121.0, 118.0, 109.1, 108.8, 97.87, 0.5, 50.6, 49.1, 24.6, 17.1. **MS (FAB+) *m/z* (%):** 271 (63) [M]⁺, 256 (71), 175 (100). **HRMS Calcd for C₁₆H₁₄FNO₂** 271.1009 [M]⁺, **found** 271.1010 [M]⁺.

6-(6-Bromo-1*H*-indol-3-yl)-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (187).



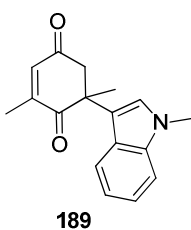
Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (91 mg, 0.51 mmol) and 5-bromo-1*H*-indole (109 mg, 0.56 mmol) in CH₂Cl₂ (5.1 ml) gave 156 mg of compound **187** as an orange solid after purification by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 3:1). Reaction time: 72 h. T: 25 °C. **Yield:** 93%. **M.p.:** 141 – 143 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.23 (bs, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (q, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.46–6.33 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 16.4 and 1.3 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** 200.1, 197.7, 149.4, 136.0, 135.4, 127.0, 125.6, 122.8, 121.9, 117.6, 113.5, 112.9, 50.7, 49.0, 24.6, 17.2. **MS (EI) *m/z* (%):** 333 (54) [M+2]⁺, 331 (60) [M]⁺, 317 (83), 315 (82), 235 (100), 233(98). **HRMS Calcd for C₁₆H₁₄BrNO₂** 331.0208 [M]⁺, **found** 331.0200 [M]⁺.

Methyl 3-(1,3-dimethyl-2,5-dioxocyclohex-3-en-1-yl)-1*H*-indole-6-carboxylate (188).

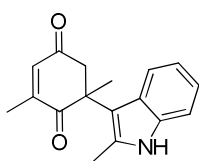


Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (25.7 mg, 0.15 mmol) and methyl 1*H*-indole-6-carboxylate (25.7 mg, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 ml) gave 24.6 mg of compound **188** as an orange solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 7:1). Reaction time: 3 h. T: 36 °C. **Yield:** 55%. **M.p.:** 215-216 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.47 (bs, 1H), 8.11 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.6 and 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.44–6.33 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44 (dd, *J* = 16.4 and 1.4 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 200.4, 197.7, 167.9, 149.6, 136.3, 136.1, 128.9, 124.3, 124.1, 121.1, 119.9, 118.3, 113.9, 52.1, 50.8, 49.2, 24.7, 17.2. **MS (FAB+) *m/z* (%):** 311 (66) [M]⁺, 296 (93), 215 (100). **HRMS Calcd for C₁₈H₁₇NO₄** 311.1158, **found** 311.1147 [M]⁺.

2,6-Dimethyl-6-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (189).

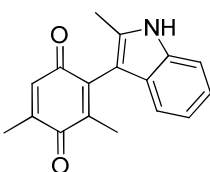


Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) and 1-methyl-indole (21.9 mg, 0.17 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 ml) gave 29.9 mg of compound **189** as an orange solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 5:1). Reaction time: 5 h. T: 25 °C. **Yield:** 81%. **M.p.:** 131-132 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (dd, *J* = 16.4 and 1.3 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.69 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 200.3, 197.8, 149.3, 137.3, 135.6, 125.7, 125.2, 121.9, 120.3, 119.4, 116.0, 109.4, 50.6, 48.9, 32.7, 24.6, 17.0. **MS (EI) *m/z* (%):** 267 (100) [M]⁺, 252 (96), 224 (97), 171 (94). **HRMS Calcd for C₁₇H₁₇NO₂** 267.1259, **found** 267.1266 [M]⁺.

3,5-Dimethyl-2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (190).**190**

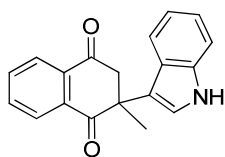
Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) and 2-methyl-1H-indole (20 mg, 0.15 mmol) in CHCl₃ (1.5 ml) gave 24.6 mg of compound **190** as a purple solid and 12 mg of compound **191** as a yellow solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 7:1). Reaction time: 18 h. T: 77 °C. **Yield:** 56%. **M.p.:** 205-207 °C. **¹H-NMR**

(300 MHz, CDCl₃): δ = 8.12 (bs, 1H), 7.35–7.28 (m, 1H), 7.21–7.02 (m, 3H), 6.69 (q, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.97 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 188.7, 186.4, 145.5, 143.0, 138.4, 135.4, 134.6, 133.6, 127.9, 121.6, 120.2, 119.1, 110.6, 106.1, 15.9, 14.68, 13.2. **MS (EI) *m/z* (%):** 265 (100) [M]⁺, 250 (76), 168 (46). **HRMS Calcd for C₁₇H₁₅NO₂** 265.1103, **found** 265.1114 [M]⁺.

2,6-Dimethyl-6-(2-methyl-1H-indol-3-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (191).**191**

Yield: 16%. **M.p.:** 65-67 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.79 (bs, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.13–6.99 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.77 (dd, *J* = 16.7 and 1.2 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 202.2, 197.2, 151.1, 135.8, 135.1, 131.0, 121.3, 119.8, 119.6, 110.42, 50.8,

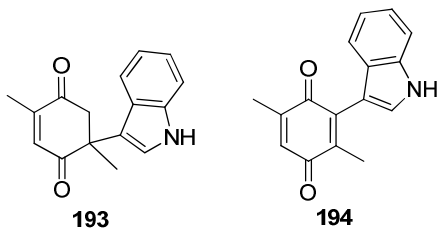
50.6, 24.5, 17.3, 14.5. **MS (FAB+) *m/z* (%):** 267 (35) [M]⁺, 252 (61), 130 (100). **HRMS Calcd for C₁₇H₁₇NO₂** 251.1310, **found** 267.1269 [M]⁺.

2-(1H-Indol-3-yl)-2-methyl-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione (192)**192**

Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **112** (25 mg, 0.12 mmol) and 1H-indole (15 mg, 0.13 mmol) in CH₂Cl₂ (1.2 ml) gave 26 mg of compound **192** as a brown solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 6:1). Reaction time: 3.5 h. T:

25 °C. **Yield:** 78%. **M.p.:** 180-182 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.16 (bs, 1H), 8.09–7.89 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67–7.52 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 10.1 and 4.4 Hz, 1H), 7.16 (ddd, *J* = 17.0, 13.1 and 9.7 Hz, 3H), 3.68 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 198.3, 196.4, 136.7, 134.4, 134.4, 134.3, 133.5, 127.7, 125.7, 125.4, 122.4, 121.2, 120.5, 120.0, 117.7, 111.3, 50.9, 49.3, 24.6. **MS (FAB+) *m/z* (%):** 289 (53) [M]⁺, 274 (100), 246 (55). **HRMS Calcd for C₁₉H₁₅NO₂** 289.1103 **found** 289.1096 [M]⁺.

5-(1*H*-Indol-3-yl)-2,5-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione and **6-(1*H*-indol-3-yl)-2,5-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (193)** and **3-(1*H*-indol-3-yl)-2,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (194)**.

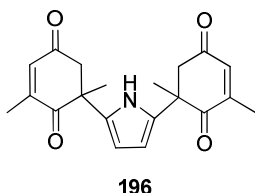


Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **85** (50 mg, 0.28 mmol) and 1*H*-indole (36 mg, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂ (2.8 ml) gave 52 mg of a unseparable mixture of compound **193** and compound **194** in a 84:16 ratio as a maroon solid after flash

column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 6:1). Reaction time: 18 h. T: 25 °C. **Yield:** 74%.

M.p.: 74–77 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.60 (bs, 0.12H), 8.16 (bs, 0.85H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.90H), 7.39–7.10 (m, 4H), 6.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 0.12H), 6.46 (d, *J* = 1.3 Hz, 0.84H), 3.49 (d, *J* = 16.1 Hz, 0.84H), 3.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 0.84H), 2.09 (s, 0.44H) 2.03 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 1.3 Hz, 2.7H), 1.69 (s, 2.7H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 200.0, 198.6, 188.3, 187.4, 148.4, 145.5, 140.8, 137.9, 136.7, 136.3, 135.7, 133.5, 126.6, 126.4, 125.3, 122.5, 122.4, 120.8, 120.6, 120.3, 120.0, 118.1, 111.5, 111.4, 50.7, 49.7, 24.5, 16.2, 15.6, 14.8. **MS (EI) *m/z* (%):** 265 (100) [M]⁺, 250 (76), 168 (46). **HRMS Calcd for C₁₇H₁₅NO₂** 265.1103 [M]⁺, **found** 265.1114 [M]⁺.

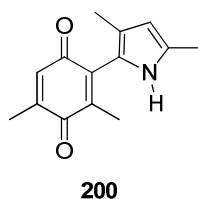
6,6'-(1*H*-Pyrrole-2,5-diyl)bis(2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione) (196).



Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) and pyrrole (29 μl, 0.49 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 ml) gave 19 mg of compound **195** as a black solid and 13 mg of compound **196** as a yellow solid after flash chromatography (eluent Hexane/AcOEt 10:1).

Reaction time: 4 h. T: 25 °C. **Yield:** 46%. **M.p.:** 158–160 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.30 (bs, 1H), 6.69–6.38 (m, 2H), 5.85 (dd, *J* = 2.8 and 0.7 Hz, 2H), 3.26 (ddd, *J* = 16.3, 2.9 and 0.9 Hz, 2H), 2.98 (dd, *J* = 16.3 and 1.6 Hz, 2H), 1.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.52 (s, 4H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 199.6, 196.3, 148.3, 137.3, 133.0, 105.6, 105.5, 48.9, 48.8, 48.1, 26.3, 26.0, 16.9. **MS (EI) *m/z* (%):** 339 (100) [M]⁺, 202 (74), 200 (58). **HRMS Calcd for C₂₀H₂₁NO₄** 339.1471 [M]⁺, **found** 339.1466 [M]⁺.

2-(3,5-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-3,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (200).

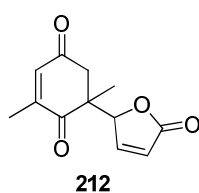


Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) and 2,4-dimethylpyrrole (16 μl, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (1.4 ml) gave a mixture of compound **199** as an orange solid (22%) and compound **200** as a purple solid (41%) after flash chromatography (eluent Hexane/AcOEt 7:1).

Reaction time: 30 min. T: 25 °C. **Yield:** 41%. **M.p.:** 104–107 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = δ 7.56 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 2H), 1.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H),

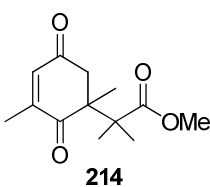
1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 2H). **MS (EI) m/z (%)**: 229 (100) $[M]^+$, 214 (57), 132 (41). **HRMS Calcd for $C_{14}H_{15}NO_2$** 229.1103 $[M]^+$, **found** 229.1103 $[M]^+$.

2,6-Dimethyl-6-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (212).



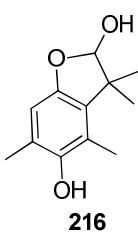
Following the general procedure **F**, the reaction compound **77** (25 mg, 0.14 mmol) and (furan-2-yloxy)trimethylsilane (48 μ l, 0.28 mmol) in CH_2Cl_2 (1.4ml) gave an inseparable diastereomeric mixture of compound **212** (87:13) as colorless oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 6:1). Reaction time: 1 h. T: 25 °C. **Yield**: 75%. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 7.51 (dd, J = 5.8, 1.5 Hz, 0.13H), 7.38 (dd, J = 5.8, 1.5 Hz, 0.87H), 6.63 – 6.49 (m, 1H), 6.14 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 0.13H), 5.25 – 5.18 (m, 0.87H), 2.76 – 2.44 (m, 2H), 1.96 (dd, J = 5.9, 1.5 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H).

Methyl 2-(1,3-dimethyl-2,5-dioxocyclohex-3-en-1-yl)-2-methylpropanoate (214).



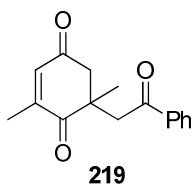
Following the general procedure **F**, the reaction compound **77** (25 mg, 0.14 mmol) and trimethyl((2-methylprop-1-en-1-yl)oxy)silane (28.2 μ l, 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (1.4ml) gave compound **214** as a yellow oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 10:1). Reaction time: 1 h. T: 25 °C. **Yield**: 12%. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 6.54 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

3,3,4,6-Tetramethyl-2,3-dihydrobenzofuran-2,5-diol (216)



Following the general procedure **F**, the reaction compound **77** (50 mg, 0.37 mmol) with trimethyl((2-methylprop-1-en-1-yl)oxy)silane (83 μ l, 0.44 mmol) and NBu_4F (441 μ l, 0.44 mmol) in CH_2Cl_2 (5.5 ml) gave compound **216** as a colorless oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 6:1). Reaction time: 20 min. T: 25 °C. **Yield**: 14%. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 6.48 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 149.8, 146.7, 130.6, 122.7, 120.8, 109.2, 108.3, 46.5, 26.0, 19.9, 16.5, 11.1. **MS (ESI) m/z (%)**: 231 (31) $[M+Na]^+$. **HRMS Calcd for $C_{12}H_{16}NaO_3$** 231.0997, **found** 231.0994 $[M+Na]^+$.

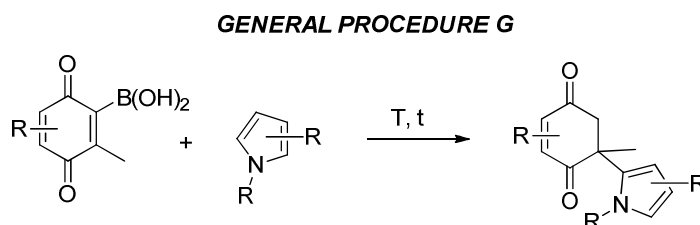
2,6-Dimethyl-6-(2-oxo-2-phenylethyl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (219).



Following the general procedure **F**, the reaction of quinone **77** (30 mg, 0.17 mmol) and 4-(1-phenylvinyl)morpholine **218** (63 mg, 0.33 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 ml) gave 11 mg of compound **219** as a yellow solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 3:1). Reaction time: 1 h. T: 25 °C. **Yield**: 27%. **M.p.:** 121 – 122 °C. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: 8.11 – 7.84 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.85 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 15.9, 1.1 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 1.3 Hz,

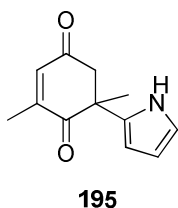
3H), 1.32 (s, 3H). **MS (EI) m/z (%)**: 256 (2) $[M]^+$, 105 (100), 77 (50). **HRMS Calcd for $C_{16}H_{16}O_3$** 256.1099, **found** 256.1106 $[M]^+$.

General procedure for Friedel–Crafts reaction of pyrroles with 2-quinonyl boronic acids (G).



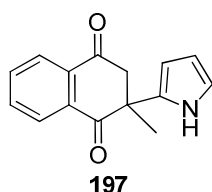
The corresponding 2-benzo or 2-naphthoquinonyl boronic acid (1 equiv) was dissolved in neat pyrrole (0.1 M) and then the mixture was stirred for 5 min at the temperature indicated in each case. The remaining pyrrole was removed under reduced pressure to provide the desired compound that was purified as is indicated in each case.

2,6-Dimethyl-6-(1H-pyrrol-2-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (195).

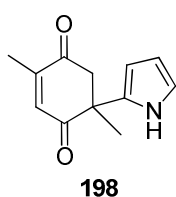


Following the general procedure **G**, the reaction of 2-quinonyl boronic acid **77** (25 mg, 0.14 mmol) and pyrrole (1.4 ml) gave compound pure **195** as a black solid without further purification. Reaction time: 5 min. T: 25 °C. **Yield**: 92%. **M.p.**: 108–109 °C. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 8.24 (bs, 1H), 6.72 (dd, J = 2.7 and 1.6 Hz, 1H), 6.57–6.47 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 3.2 and 1.5 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 16.4 and 1.2 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.57 (s, 3H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 181.2, 177.9, 129.6, 118.7, 113.2, 100.1, 90.0, 86.7, 58.8, 58.4, 57.9, 34.8, 30.4, 29.5, 12.3, 7.5. **MS (EI) m/z (%)**: 283 (100) $[M]^+$, 268 (91), 240 (54), 187 (66). **HRMS Calcd for $C_{12}H_{13}NO_2$** 203.0946, **found** 203.0956 $[M]^+$.

2-Methyl-2-(1H-pyrrol-2-yl)-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione (197).

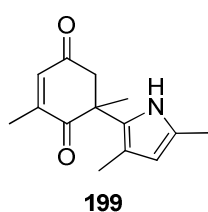


Following the general procedure **G**, the reaction of quinone **112** (25 mg, 0.12 mmol) and pyrrol (1.2 ml) gave 24 mg of compound **197** as a pale green solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 9:1). Reaction time: 5 min. T: – 20 °C. **Yield**: 87%. **M.p.**: 158–159 °C. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 8.37 (bs, 1H), 8.07 (dd, J = 5.9 and 3.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 5.9 and 3.1 Hz, 1H), 7.83–7.52 (m, 2H), 6.68 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.24–5.86 (m, 2H), 3.53 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 196.1, 193.6, 133.1, 132.7, 132.6, 131.6, 130.0, 126.1, 124.6, 117.2, 107.1, 104.3, 47.5, 47.1, 24.4. **MS (EI) m/z (%)**: 239 (65) $[M]^+$, 224 (100), 196 (77). **HRMS Calcd for $C_{15}H_{13}NO_2$** 239.0946, **found** 239.0957 $[M]^+$.

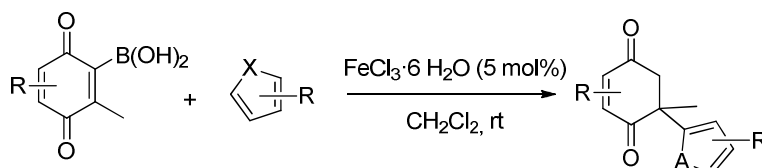
2,5-Dimethyl-5-(1H-pyrrol-2-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (198).

Following the general procedure **G**, the reaction of quinone **85** (25 mg, 0.14 mmol) and pyrrol (1.4 ml) gave 21 mg of compound **198** as a pale green solid after purification by flash chromatography (eluent Hexane/AcOEt 6:1).

Reaction time: 5 min. T: – 20 °C. **Yield:** 74%. **M.p.:** 81-82 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 8.35 (bs, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.25–6.05 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.37 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.55 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 199.7, 197.3, 150.2, 135.7, 132.0, 118.6, 108.5, 105.1, 48.8, 48.6, 26.2, 16.0. **MS (EI) *m/z* (%):** 203 (40) [M]⁺, 188 (26), 107 (100), 92 (54). **HRMS Calcd for C₁₂H₁₃NO₂** 203.0946, **found** 203.0937 [M]⁺.

6-(3,5-Dimethyl-1H-pyrrol-2-yl)-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (199).

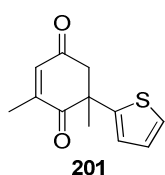
Following the general procedure **G**, the reaction of quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) and 2,5-dimethylpyrrole (1.4 ml) gave 18 mg of compound **199** as an orange solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 7:1). Reaction time: 5 min. T: 25 °C. **Yield:** 56%. **M.p.:** 167-168 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.50 (bs, 1H), 6.46 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.31 (dd, *J* = 16.8 and 1.3 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.12 (d, *J* = 16.2 Hz, 3H), 2.00 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 197.0, 196.6, 151.1, 135.7, 126.7, 123.2, 116.9, 110.8, 49.3, 24.1, 17.4, 12.9, 11.9. **MS (EI) *m/z* (%):** 231 (66) [M]⁺, 216 (39), 188 (100). **HRMS Calcd for C₁₄H₁₇NO₂** 231.1259, **found** 231.1252 [M]⁺.

General procedure for Friedel–Crafts reaction of thiophenes or furanes with 2-quinonyl boronic acid (H).**GENERAL PROCEDURE H**

The corresponding 2-benzo or 2-naphthoquinonyl boronic acid (1 equiv) and FeCl₃·6H₂O (0.05 equiv) were dissolved in CH₂Cl₂ (0.1 M) and the corresponding thiophene, furane or benzofurane (4 equiv) was added. The mixture was stirred at rt until the starting material was judged disappeared by TLC. Then the crude mixture was washed with water and a saturated solution of brine. The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and the

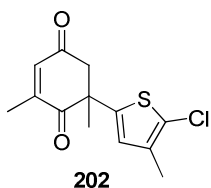
solvent was removed under reduced pressure. Then the crude product was purified by flash chromatography using the eluent indicated in each case.

2,6-Dimethyl-6-(thiophen-3-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (**201**).



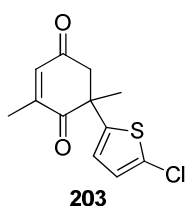
Following the general method **H**, the reaction of 2-quinonyl boronic acid **77** (25 mg, 0.14 mmol) with thiophene (47 mg, 0.55 mmol) and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.9 mg, 6.95 μmol) in CH_2Cl_2 (1.4 ml) gave 21 mg of compound **201** as a yellow oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 10:1). Reaction time: 4 h. T: 25 °C. **Yield:** 69%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 7.21 (dd, J = 5.1 and 1.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.1 and 3.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.6 and 1.1 Hz, 1H), 6.55–6.44 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 16.6 and 1.3 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.65 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 198.5, 196.0, 149.6, 146.2, 136.9, 127.1, 125.0, 124.2, 50.8, 50.7, 29.7, 27.4, 17.2. **MS (EI) m/z (%):** 220 (83) $[\text{M}]^+$, 205 (85), 124 (87) 96 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$** 220.0558, **found** 220.0548 $[\text{M}]^+$.

6-(5-Chloro-4-methylthiophen-2-yl)-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (**202**).

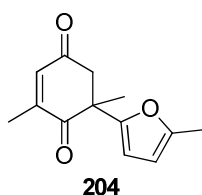


Following the general procedure **H**, the reaction of the quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) with 2-chloro-3-methylthiophene (38 mg, 0.28 mmol) and iron trichloride hexahydrate (1.9 mg, 6.95 μmol) in CH_2Cl_2 (1.4 ml) gave 27 mg of compound **202** as a yellow oil. The product was obtained without further purification. Reaction time: 48 h. T: 25 °C. **Yield:** 72%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.52–6.49 (m, 1H), 6.49–6.46 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 16.6 and 1.1 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 195.6, 149.4, 142.1, 137.1, 134.4, 126.0, 50.8, 50.2, 27.2, 17.3, 13.6. **MS (EI) m/z (%):** 270 (21), 268 (40) $[\text{M}]^+$, 253 (51), 174 (40), 172 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{S}$** 268.0325, **found** 268.0327 $[\text{M}]^+$.

6-(5-Chlorothiophen-2-yl)-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (**203**).

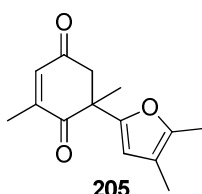


Following the general procedure **H**, the reaction of the quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) with 2-chlorothiophene (26 μl , 28 mmol) and iron trichloride hexahydrate (1.9 mg, 6.95 μmol) in CH_2Cl_2 (1.4 ml) gave 9 mg of compound **203** as a yellow oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 12:1). Reaction time: 48 h. T: 25 °C. **Yield:** 72%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 7.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.65 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.13 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.73 (s, 3H).

2,6-Dimethyl-6-(5-methylfuran-2-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (204).**204**

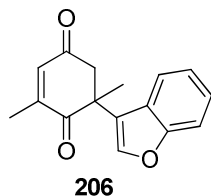
Following the general procedure **H**, the reaction of the quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) with 2-methylfuran (25.1 μ l, 0.278 mmol) and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.9 mg, 6.95 μ mol) in CH_2Cl_2 (1.4 ml) gave 21 mg of compound **204** as a yellow oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 12:1).

Reaction time: 10 min. T: 25 °C. **Yield:** 69%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.52 (s, 1H), 5.99 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 197.9, 196.3, 152.8, 152.3, 149.3, 137.1, 107.0, 106.5, 49.5, 48.9, 23.2, 17.0, 13.5. **MS (EI) m/z (%):** 218 (34) $[\text{M}]^+$, 203 (42), 122 (100), 187 (66). **HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$** 218.0943, **found** 218.0938 $[\text{M}]^+$.

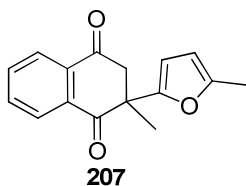
6-(4,5-Dimethylfuran-2-yl)-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (205).**205**

Following the general procedure **H**, the reaction of the quinone **77** (25 mg, 0.14 mmol) with 2,3-dimethylfuran (29.3 μ l, 0.278 mmol) and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.9 mg, 6.95 μ mol) in CH_2Cl_2 (1.4 ml) gave 24 mg of compound **205** as a yellow oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 12:1).

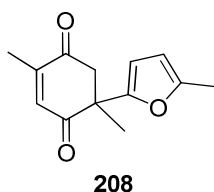
Reaction time: 18 h. T: 25 °C. **Yield:** 74%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.51 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.25 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.29 – 2.05 (m, 4H), 1.99 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.52 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 197.4, 196.4, 151.6, 149.3, 147.5, 137.1, 114.9, 109.5, 49.5, 48.9, 23.2, 17.0, 11.3, 9.8. **MS (EI) m/z (%):** 232 (28) $[\text{M}]^+$, 217 (47), 136 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$** 232.1099, **found** 232.1097 $[\text{M}]^+$.

6-(Benzofuran-3-yl)-2,6-dimethylcyclohex-2-ene-1,4-dione (206).**206**

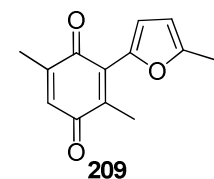
Following the general procedure **H**, the reaction of the quinone **77** (50 mg, 0.28 mmol) with benzofuran (45 μ l, 0.42 mmol) and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3.8 mg, 13.9 μ mol) in CH_2Cl_2 (2.8 ml) gave 33 mg of compound **206** as a yellow oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 10:1). Reaction time: 18 h. T: 25 °C. **Yield:** 47%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 7.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.57-6.46 (m, 2H), 3.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 1.68 (s, 4H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 197.3, 195.8, 157.7, 154.8, 149.3, 137.4, 128.0, 124.5, 123.0, 121.0, 111.3, 103.3, 50.1, 48.6, 23.2, 17.0. **MS (EI) m/z (%):** 283 (100) $[\text{M}]^+$, 254 (37), 239 (39), 158 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$** 254.0943, **found** 254.0944 $[\text{M}]^+$.

2-Methyl-2-(5-methylfuran-2-yl)-2,3-dihydronaphthalene-1,4-dione (207).

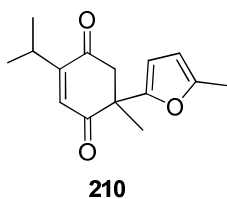
Following the general procedure **H**, the reaction of the quinone **112** (25 mg, 0.12 mmol) with 2-methylfuran (21 μ l, 0.23 mmol) and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.5 mg, 5.8 μ mol) in CH_2Cl_2 (1.4 ml) gave 28.8 mg of compound **207** as a yellow oil without further purification. Reaction time: 5 min. T: 25 $^\circ\text{C}$. **Yield:** 98%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 8.04 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.47 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 195.9, 194.9, 152.4, 134.8, 134.3, 134.1, 134.0, 127.8, 126.1, 107.5, 106.5, 50.0, 49.2, 23.1, 13.5. **MS (EI) m/z (%):** 254 (45) $[\text{M}]^+$, 239 (100), 211 (46). **HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$** 254.0943, **found** 254.0934 $[\text{M}]^+$.

2,5-Dimethyl-5-(5-methylfuran-2-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (208).

Following the general procedure **H**, the reaction of the quinone **85** (25 mg, 0.12 mmol) with 2-methylfuran (25.07 μ l, 0.28 mmol) and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.9 mg, 6.95 μ mol) in CH_2Cl_2 (1.4 ml) gave 4 mg (13%) a mixture of compound **209** as a purple oil and 16 mg (53%) of compound **208** as a yellow solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 7:1). Reaction: time 2 h. T: 25 $^\circ\text{C}$. **Yield:** 13%. **M.p.:** 95-97 $^\circ\text{C}$. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 197.4, 197.0, 152.9, 152.2, 149.8, 136.3, 107.1, 106.4, 50.0, 48.8, 22.8, 15.9, 13.4. **MS (EI) m/z (%):** 218 (21) $[\text{M}]^+$, 122 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$** 218.0943, **found** 218.0950 $[\text{M}]^+$.

2,5-Dimethyl-3-(5-methylfuran-2-yl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (209).

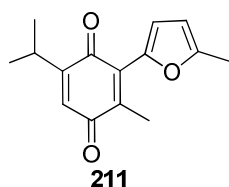
Yield: 53%. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.99 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (q, J = 1.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (d, J = 1.4 Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):** δ = 187.7, 186.6, 154.6, 145.9, 145.3, 137.0, 133.3, 131.6, 119.2, 108.8, 16.0, 13.9, 13.5. **MS (EI) m/z (%):** 216 (100) $[\text{M}]^+$, 201 (30), 173 (50), 145 (91). **HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$** 216.0786, **found** 216.0781 $[\text{M}]^+$.

2-Isopropyl-5-methyl-5-(5-methylfuran-2-yl)cyclohex-2-ene-1,4-dione (210).

Following the general procedure **H**, the reaction of the quinone **92** (50 mg, 0.24 mmol) with 2-methylfuran (28 μ l, 0.31 mmol) and $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3 mg, 0.012 mmol) in CH_2Cl_2 (2.4 ml) gave a mixture of 8 mg (14%) of compound **211** as a purple oil and 27 mg (46%) of compound **210** as a yellow solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 15:1). Reaction time: 3 h. T: 25 $^\circ\text{C}$. **Yield:** 46%. **M.p.:** 54-55 $^\circ\text{C}$. **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):** δ = 6.46 (s, 1H), 6.00 (d, J =

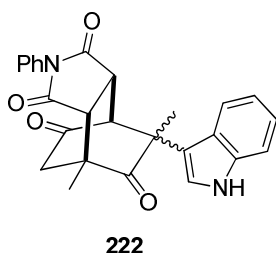
3.1 Hz, 1H), 5.90 – 5.71 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.00 (dt, $J = 13.6$ and 6.8 Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.10 (dd, $J = 6.8$ and 1.3 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 198.0, 196.4, 159.1, 152.9, 152.1, 133.1, 107.1, 106.4, 49.8, 49.5, 27.0, 22.5, 21.3, 20.8, 13.4$. MS (EI) m/z (%): 2846 (27) $[\text{M}]^+$, 231 (20), 122 (100). HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 246.1256, found 246.1258 $[\text{M}]^+$.

5-Isopropyl-2-methyl-3-(5-methylfuran-2-yl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (211).



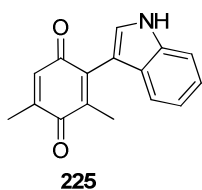
Yield: 14%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.05$ (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.20 – 2.99 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 188.2, 185.9, 154.6, 154.5, 146.0, 136.6, 132.0, 130.2, 119.1, 108.8, 26.8, 21.5, 13.9, 13.3$. MS (ESI) m/z (%): 245 (100) $[\text{M}+1]^+$. HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3$ 245.1178, found 245.1176 $[\text{M}+1]^+$.

(3aR,4R,6RS,7S,7aR)-6-(1H-Indol-3-yl)-4,6-dimethyl-2-phenyltetrahydro-1H-4,7-ethanoisindole-1,3,5,8(2H,6H)-tetraone and (3aR,4R,6SR,7S,7aR)-6-(1H-indol-3-yl)-4,6-dimethyl-2-phenyltetrahydro-1H-4,7-ethanoisindole-1,3,5,8(2H,6H)-tetraone (222).



A mixture of (2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)boronic acid (50 mg, 0.28 mmol), 1H-indole (36 mg, 0.30 mmol) and N-phenyl-maleimide (72 mg, 0.42 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (2.8 ml) under nitrogen atmosphere and stirred at 25 °C for 3 h then the reaction vessel was heated to 50 °C overnight. The organic phase was washed with H_2O and a saturated solution of brine. The organic phases was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/AcOEt 4:1) to obtain 44 mg of **222** as a colourless oil mixture of the diastereoisomers (50:50). **Yield:** 37%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.34$ (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 – 7.30 (m, 8H), 7.26 – 7.08 (m, 8H), 6.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 9.5$ and 3.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 9.6$ and 3.5 Hz, 1H), 3.10 (ddd, $J = 17.2$ and 9.6 and 1.4 Hz, 2H), 2.54 (dd, $J = 18.0$ and 10.8 Hz, 2H), 2.41 (dd, $J = 15.7$ and 10.6 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.3, 211.3, 206.5, 206.4, 175.0, 174.8, 174.0, 173.7, 137.3, 137.0, 131.2, 129.4, 129.3, 129.1, 126.4, 126.3, 124.4, 124.1, 122.9, 122.8, 121.9, 120.8, 120.5, 120.3, 119.9, 114.7, 113.3, 112.0, 111.7, 57.4, 56.9, 49.6, 49.0, 48.8, 48.6, 45.2, 43.7, 43.2, 42.8, 40.6, 40.2, 24.2, 22.55, 17.2, 17.0$. MS (ESI) m/z (%): 247 $[\text{M}+1]^+$ (4). HRMS Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ 427.1658, found 247.1636 $[\text{M}+1]^+$.

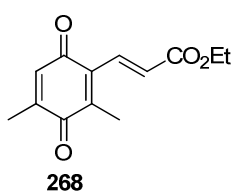
2-(1*H*-Indol-3-yl)-3,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**225**).¹⁵⁸



Following the general procedure **F**, the reaction of 3,5-dimethyl-2-benzoquinonyl boronic acid **77** (50 mg, 0.29 mmol) and 1*H*-indole (35.8 mg, 0.31 mmol) in CH₂Cl₂ (2.8 ml) in the presence of a catalytic amount of BINOL phosphoric acid (9.7 mg, 0.03 mmol) gave a mixture of compound **180** and compound **225** in a 30:70 ratio (**180:225**). Compound **225** was isolated as a purple oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 5:1). Reaction time: 1 h. T: 25 °C.

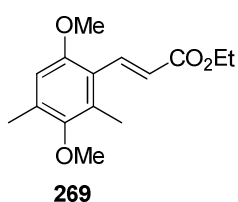
EXPERIMENTAL PART OF CHAPTER 4: CONJUGATE ADDITION REACTION OVER 2-QUINONYL BORONIC ACIDS AND DIMETHOXY ARYL BORONIC ACIDS.

(*E*)-Ethyl 3-(2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)acrylate (**268**).



To a schlenk tube under argon atmosphere containing a solution of aryl boronic acid **76** (20 mg, 0.1 mmol), [Rh(COD)Cl]₂ (3.4 mg, 0.06 mmol) and PPh₃ (3.5 mg, 0.013 mmol) in MeOH/H₂O 6:1 (0.6 ml/0.1 ml) was added ethyl acrylate (3 mg, 6 μmol). The mixture was stirred at 60 °C for 18 h. After this time the crude mixture was filtered through a short plug of silica. Then, the mixture was extracted with Et₂O (3 x 10 ml). The combined extracts were sequentially washed with water (2 x 10 ml), brine (2 x 10 ml), the organic phase was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography to afford an inseparable mixture of **268** and **269** after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 6:1). The product **268** could be obtained by oxidation of compound **269** with CAN following the general procedure **C**. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 187.5, 185.9, 166.3, 145.7, 143.8, 135.6, 134.7, 133.8, 129.3, 60.9, 15.9, 14.2, 13.0. MS (EI) *m/z* (%): 234 (1) [M]⁺, 189 (11), 162 (100). HRMS Calcd for C₁₃H₁₄O₄ 234.08922, found 234.0891 [M⁺].

(*E*)-Ethyl 3-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)acrylate (**269**).

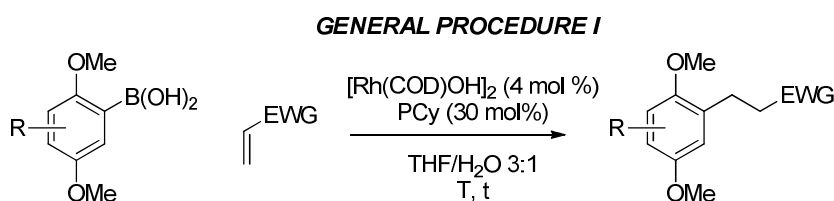


To a schlenk tube under argon atmosphere containing a solution of aryl boronic acid **76** (40 mg, 0.19 mmol), Cs₂CO₃ (186 mg, 0.57 mmol), [Rh(HD)Cl]₂ (3.4 mg, 0.06 mmol) and PPh₃ (15 mg, 0.30 mmol) in THF/H₂O 3:1 (1.4 ml/0.5 ml) was added ethyl acrylate (25 μl, 0.23

¹⁵⁸ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, T. Swamy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9121.

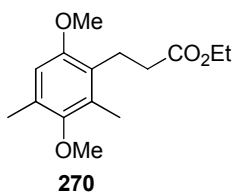
mmol). The mixture was stirred at 60 °C for 2 h. After this time the crude mixture was filtered through a short plug of silica. Then, the mixture was extracted with Et₂O (3 x 10 ml). The combined extracts were sequentially washed with water (2 x 10 ml), brine (2 x 10 ml), the organic phase was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash chromatography to afford 38 mg of compound **269** as a colourless oil (eluent Hexane/AcOEt 10:1). **Yield:** 75%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.88 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.69 – 6.53 (m, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 168.1, 155.2, 150.8, 138.8, 133.1, 132.3, 121.9, 121.2, 110.9, 60.2, 60.2, 55.6, 16.8, 14.4, 13.2. **MS (EI) *m/z* (%):** 264 (100) [M]⁺, 233 (56), 205 (54), 175 (48), 161 (49). **HRMS Calcd for C₁₅H₂₀O₄** 264.1362, **found** 264.1353 [M⁺].

General procedure for Rhodium catalyzed conjugated addition of 1,4-dimethoxyaryl boronic acids with Michael Acceptors. (I)



To a schlenk tube under argon atmosphere containing a solution of corresponding aryl boronic acid (1 equiv), PCy₃ (0.3 equiv) and [Rh(COD)OH]₂ (0.04 equiv) in THF/H₂O 3:1 (0.1 M) was added the corresponding α,β-unsaturated carbonyl compound (1-4 equiv). The mixture was stirred at the temperature (T) and time indicated in each case. After this time the crude mixture was filtered through a short plug of silica. Then the crude mixture was extracted with Et₂O, washed with water and a saturated solution of brine. The organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Then, the crude residue was purified by flash column chromatography.

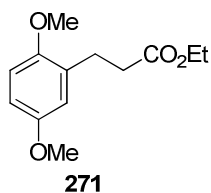
Ethyl 3-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)propanoate (270).



Following the general procedure I, the reaction of ethyl acrylate (18 μl, 0.17 mmol) with 3,5-dimethyl-1,4-dimethoxy phenyl boronic acid **76** (30 mg, 0.15 mmol), PCy₃ (12 mg, 0.04 mmol) and [Rh(COD)OH]₂ (2.6 mg, 6 μmol) in THF/H₂O 3:1 (1.07 ml/0.36 ml) gave 28 mg of compound **270** as a colorless oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 9:1). Reaction time: 3 h. T: 25 °C. **Yield:** 74%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.53 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.27 (t, *J*

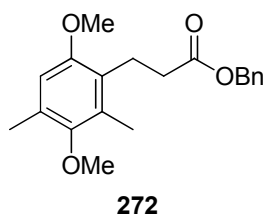
= 7.1 Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.5, 153.6, 150.6, 130.3, 128.8, 126.1, 110.2, 60.3, 60.1, 55.5, 33.7, 22.3, 16.4, 14.3, 12.0. **MS (EI) m/z (%)**: 266 (100) $[\text{M}]^+$, 179 (77), 163 (38). **HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$** 266.1518, **found** 266.1513 $[\text{M}]^+$.

Ethyl 3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanoate (271).



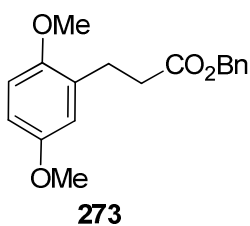
Following the general procedure I, the reaction of ethyl acrylate (21 μl , 0.2 mmol) with (2,5-dimethoxyphenyl)boronic acid **65** (109 mg, 0.6 mmol), PCy_3 (17 mg, 0.06 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3.6 mg, 8 μmol) in THF/ H_2O 3:1 (1.5 ml/0.5 ml) gave compound **271** (35 mg) as a colorless oil after flash column chromatography (Hexane/ Et_2O 20:1). Reaction time: 3 h. T 60 $^\circ\text{C}$. **Yield**: 73%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.89 – 6.58 (m, 3H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.08 – 2.74 (m, 2H), 2.70 – 2.49 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.3, 153.4, 151.8, 130.1, 116.3, 111.5, 111.1, 60.3, 55.8, 55.7, 34.3, 26.2, 14.2. **MS (EI) m/z (%)**: 238 (100) $[\text{M}]^+$, 164 (50), 151 (68). **HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$** 238.1205, **found** 238.1199 $[\text{M}]^+$.

Benzyl 3-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)propanoate (272).



Following the general procedure I, the reaction of benzyl acrylate (26 μl , 0.17 mmol) with 3,5-dimethyl-1,4-dimethoxy phenyl boronic acid **76** (30 mg, 0.14 mmol), PCy_3 (12 mg, 0.04 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (2.6 mg, 6 μmol) in THF/ H_2O 3:1 (1.07 ml/0.36 ml) gave compound **272** (41 mg, 0.125 mmol) as a colorless oil after flash column chromatography (eluent Hexane/ AcOEt 15:1). Reaction time: 2 h. T: 60 $^\circ\text{C}$. **Yield**: 87%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 (s, 5H), 6.54 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 9.2 and 7.2 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 9.3 and 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.4, 153.6, 150.6, 136.2, 130.3, 128.9, 128.5, 128.1, 126.0, 110.2, 66.1, 60.1, 55.5, 33.6, 22.3, 16.4, 12.1. **MS (EI) m/z (%)**: 328 (41) $[\text{M}]^+$, 219 (35), 91 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$** 328.1675, **found** 328.1664 $[\text{M}]^+$.

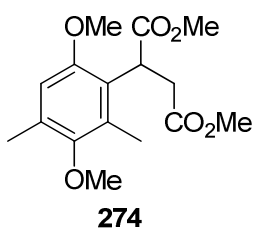
Benzyl 3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanoate (273).



Following the general procedure I, the reaction of benzyl acrylate (46 μl , 0.29 mmol) with (2,5-dimethoxyphenyl)boronic acid **65** (215 mg, 1.18 mmol), PCy_3 (24.9 mg, 0.09 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (5.4 mg, 0.01 mmol) in THF/ H_2O 3:1 (2.2 ml/0.7 ml) gave compound **273** (58 mg) as a colorless oil after flash column chromatography (eluent Hexane/ Et_2O 15:1). Reaction time: 3 h. T: 60 $^\circ\text{C}$. **Yield**: 65%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 – 7.21 (m, 5H), 6.73 – 6.62 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.1, 153.5, 151.8, 136.1, 129.9,

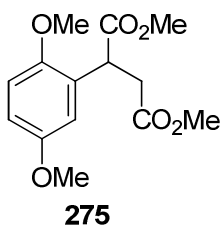
128.5, 128.1, 116.3, 111.7, 111.2, 66.2, 55.8, 55.7, 34.2, 26.3. **MS (EI) m/z (%)**: 300 (75) $[M]^+$, 191 (61), 167 (69), 91 (100). **HRMS Calcd for $C_{18}H_{20}O_4$** 300.1362, **found** 300.1350 $[M]^+$.

Dimethyl 2-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)succinate (274).



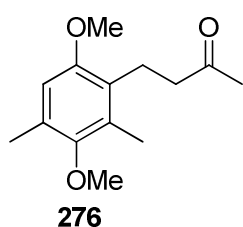
Following the general procedure I, the reaction of dimethyl fumarate (16 mg, 0.12 mmol) with 3,5-dimethyl-1,4-dimethoxy phenyl boronic acid **76** (20 mg, 0.09 mmol), PCy_3 (8 mg, 0.03 mmol) and $[Rh(COD)OH]_2$ (1.7 mg, 4 μ mol) in THF/ H_2O 3:1 (0.71 ml/0.23 ml) gave 27 mg of dimethyl 2-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)succinate **274**, as a colorless oil after flash column chromatography (eluent Hex/AcOEt 7:1). Reaction time: 2 h. T: 60 °C. **Yield**: 91%. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 6.54 (s, 1H), 4.41 (dd, J = 8.9 and 4.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 16.5 and 9.1 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 16.5 and 4.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 174.0, 172.9, 153.2, 150.8, 130.6, 130.3, 125.0, 110.9, 60.1, 55.5, 52.0, 51.7, 40.3, 35.2, 16.5, 12.4. **MS (EI) m/z (%)**: 310 (89) $[M]^+$, 250 (44), 235 (37), 219 (100). **HRMS Calcd for $C_{16}H_{22}O_6$** 310.1416, **found** 310.1403 $[M]^+$.

Dimethyl 2-(2,5-dimethoxyphenyl)succinate (275).



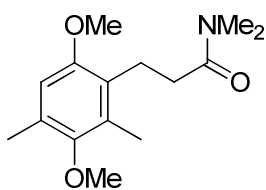
Following the general procedure I, the reaction of dimethyl fumarate (50 mg, 0.35 mmol) with boronic acid **65** (253 mg, 1.4 mmol), PCy_3 (29 mg, 0.1 mmol) and $[Rh(COD)OH]_2$ (6.3 mg, 0.01 mmol) in THF/ H_2O 3:1 (0.71 ml/0.23 ml) gave compound **275** unpurified with an unknown product, as a yellow oil after flash column chromatography (eluent Hex/AcOEt 10:1). Reaction time: 3 h. T: 60 °C. Identified signal for **275** **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 6.90 – 6.73 (m, 3H), 4.44 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 8.3 Hz, 7H), 3.72 (s, 6H), 3.29 – 3.09 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 16.8, 5.1 Hz, 1H).

4-(3,6-Dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)butan-2-one (276).



Following the general procedure I, the reaction of methyl vinyl ketone (16 μ L, 0.19 mmol) with 3,5-dimethyl-1,4-dimethoxy phenyl boronic acid **52** (20 mg, 0.09 mmol), PCy_3 (8 mg, 0.03 mmol) and $[Rh(COD)OH]_2$ (1.7 mg, 34 μ mol) in THF/ H_2O 3:1 (0.71 ml/0.23 ml) gave 19 mg compound **276** as a colourless oil after flash column chromatography (eluent Hex/AcOEt 6:1). Reaction time: 2 h. T: 60 °C. **Yield**: 84%. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 6.55 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 2.1 Hz, 6H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 152.4, 149.7, 129.4, 129.0, 122.6, 118.8, 109.3, 59.1, 54.5, 21.9, 15.6, 15.4, 11.2. **MS (EI) m/z (%)**: 236 (100) $[M]^+$, 179 (68), 163 (80). **HRMS Calcd for $C_{14}H_{20}O_3$** 236.1412, **found** 236.1410 $[M]^+$.

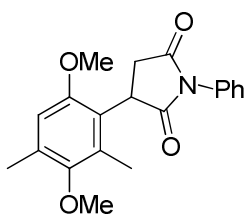
3-(3,6-Dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)-*N,N*-dimethylpropanamide (277).



277

Following the general procedure I, the reaction of *N,N*-dimethylacrylamide (15 μ L, 0.15 mmol) with 3,5-dimethyl-1,4-dimethoxy phenyl boronic acid **76** (61 mg, 0.29 mmol), PCy_3 (12 mg, 0.04 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3 mg, 6 μ mol) in THF/ H_2O 3:1 (1.09 ml/0.36 ml) gave an inseparable mixture of 3-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)-*N,N*-dimethylpropanamide **277** and (*E*)-3-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)-*N,N*-dimethylacrylamide **278** as 36 mg (93% ratio 97:3) as yellow oil after flash column chromatography (eluent Hexane/ AcOEt 9:1). Reaction time: 2 h. T: 60 $^\circ\text{C}$. **Yield:** 93%. **M. p.:** 122-123 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.54 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.11-2.90 (m, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 6H), 2.55 – 2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 173.0, 153.6, 150.7, 130.4, 128.7, 126.8, 110.5, 110.2, 60.1, 55.6, 37.2, 35.4, 33.0, 22.7, 16.4, 12.1. **MS (EI) *m/z* (%):** 265 (100) $[\text{M}]^+$, 234 (30), 179 (42). **HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$** 265.1678, **found** 265.1684 $[\text{M}]^+$.

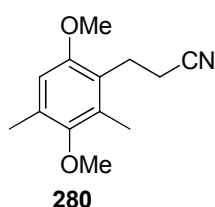
3-(3,6-Dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (279).



279

Following the general procedure I, the reaction of *N*-phenyl-maleimide (33 mg, 0.19 mmol) with 3,5-dimethyl-1,4-dimethoxy phenyl boronic acid **76** (20 mg, 0.09 mmol), PCy_3 (8 mg, 0.03 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (1.7 mg, 3.8 μ mol) in THF/ H_2O 3:1 (0.71 ml/0.23 ml) gave 30 mg of the compound **275** as a white solid after flash column chromatography (eluent Hex/ AcOEt 4:1). Reaction time: 3 h. T: 60 $^\circ\text{C}$. **Yield:** 93%. **M. p.:** 130-132 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.57 – 7.29 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 4.26 (dd, J = 9.7 and 5.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 18.1 and 9.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 18.1 and 5.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 178.1, 175.9, 152.9, 150.9, 132.7, 131.1, 129.2, 128.4, 126.5, 123.7, 111.3, 60.2, 55.8, 40.2, 36.0, 16.5, 12.8. **MS (EI) *m/z* (%):** 339 (100) $[\text{M}]^+$, 192 (14). **HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$** 339.1471, **found** 339.1457 $[\text{M}]^+$.

3-(3,6-Dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)propanenitrile (280).

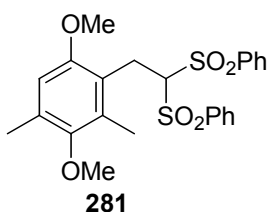


280

Following the general procedure I, the reaction of acrylonitrile (1.6 μ L, 0.19 mmol) with 3,5-dimethyl-1,4-dimethoxy phenyl boronic acid **52** (20 mg, 0.09 mmol), PCy_3 (8 mg, 0.03 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (1.7 mg, 4 μ mol) in THF/ H_2O 3:1 (0.71 ml/0.23 ml) gave 15 mg of compound **280** as a colourless oil after purification by flash column chromatography (eluent Hexane/ AcOEt 12:1). Reaction time: 3 h. T: 60 $^\circ\text{C}$. **Yield:** 72%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.55 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.28 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 152.4, 149.7, 129.4, 129.0, 122.6, 118.8, 109.3,

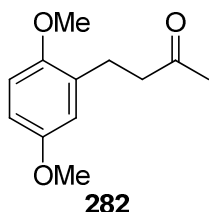
59.1, 54.5, 21.9, 15.6, 15.4, 11.2. **MS (EI) m/z (%)**: 219 (62) $[M]^+$, 204 (50), 179 (100). **HRMS Calcd for $C_{13}H_{17}NO_2$** 219.1259, **found** 219.1268 $[M]^+$.

(2-(3,6-Dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)ethane-1,1-diyl)disulfonyldibenzene (281).



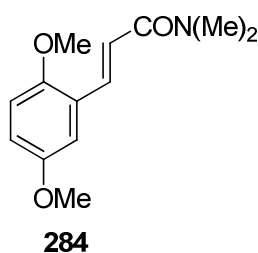
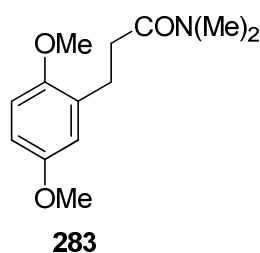
Following the general procedure I, the reaction of (ethene-1,1-diyl)disulfonyldibenzene (35 mg, 0.12 mmol) with 3,5-dimethyl-1,4-dimethoxy phenyl boronic acid **76** (20 mg, 0.09 mmol), PCy_3 (8 mg, 0.03 mmol) and $[Rh(COD)OH]_2$ (1.7 mg, 4 μ mol) in THF/ H_2O 3:1 (0.71 ml/0.23 ml) gave (2-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)ethane-1,1-diyl)disulfonyldibenzene **281** (47 mg) as a white solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 3:1). Reaction time: 2 h. T: 60 °C. **Yield**: 87%. **M. p.**: 122-123 °C. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 7.81 – 7.67 (m, 4H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 6.06 (s, 1H), 5.56 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 153.2, 151.0, 139.4, 133.8, 132.1, 130.3, 128.7, 119.3, 109.7, 80.5, 60.0, 55.0, 25.0, 16.3, 12.6. **MS (EI) m/z (%)**: 474 (7) $[M]^+$, 332 (53), 192 (100), 177(68). **HRMS Calcd for $C_{24}H_{26}O_6S_2$** 474.1171, **found** 474.1161 $[M]^+$.

4-(2,5-Dimethoxyphenyl)butan-2-one (282)



Following the general procedure I, the reaction of but-3-en-2-one (18 μ l, 0.22 mmol) with boronic acid **65** (20 mg, 0.11 mmol), PCy_3 (9 mg, 0.03 mmol) and $[Rh(COD)OH]_2$ (2 mg, 4.40 μ mol) in THF/ H_2O 3:1 (0.82 ml/0.27 ml) gave compound **282** (19 mg) as a colorless oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 4:1). Reaction time: 2 h. T: 60 °C. **Yield**: 83%. **1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 6.83 – 6.59 (m, 5H), 3.77 (d, J = 6.9 Hz, 10H), 3.76 (s, 5H), 2.98 – 2.80 (m, 3H), 2.79 – 2.63 (m, 3H), 2.15 (s, 5H). **^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 208.5, 153.5, 151.7, 130.5, 116.4, 111.4, 111.2, 55.8, 55.7, 43.7, 29.9, 25.1. **MS (EI) m/z (%)**: 208 (100) $[M]^+$, 165 (22), 151 (41). **HRMS Calcd for $C_{12}H_{16}O_3$** 208.1099, **found** 208.1097 $[M]^+$.

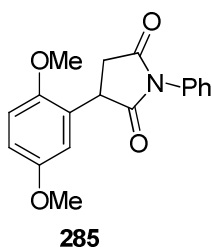
3-(2,5-dimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethylpropanamide (283) and (*E*)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-*N,N*-dimethylacrylamide (284).



Following the general procedure I, the reaction of *N,N*-dimethylacrylamide (15 μ l, 0.15 mmol) with boronic acid **65** (79 mg, 0.44 mmol), PCy_3 (12 mg, 0.04 mmol) and $[Rh(COD)OH]_2$ (3 mg, 6 μ mol) in THF/ H_2O 3:1 (1.1 ml/0.36 ml) gave compound an inseparable mixture of compound **283** and **284** as a yellow oil after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 1:2). Reaction time: 2 h. T: 60 °C. **Signals for 283 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$)**: δ = 6.70 (dd, J = 5.8 and 3.0 Hz, 2H), 6.63 (dd, J = 8.9 and 2.9 Hz, 1H),

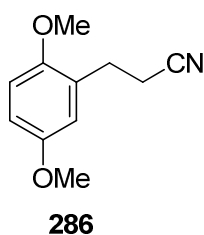
3.70 (d, $J = 3.8$ Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.51 (m, 2H).
Signals for 284 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$ (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (bs, 3H), 2.97 (bs, 3H).

3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (285).



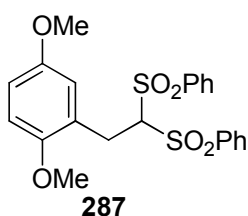
Following the general procedure I, the reaction of *N*-phenyl-maleimide (34 mg, 0.2 mmol) with (2,5-dimethoxyphenyl)boronic acid **65** (30 mg, 0.16 mmol), PCy_3 (14 mg, 0.05 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3 mg, 6 μmol) in THF/ H_2O 3:1 (1.24 ml/0.41 ml) gave compound **285** (43 mg) as a white solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt: 2:1).
 Reaction time: 1 h. T: 60 °C. **Yield:** 84%. **M. p.:** 182–183 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ – 7.25 (m, 5H), 6.84 (s, 3H), 4.01 (dd, $J = 9.8$ and 5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (dd, $J = 18.2$ and 9.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 18.2$ and 5.2 Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.4$, 175.7, 153.7, 151.0, 132.5, 129.2, 128.5, 127.0, 126.5, 117.7, 113.5, 112.1, 56.0, 55.8, 44.4, 36.5. **MS (EI) m/z (%):** 311 (100) $[\text{M}]^+$, 164 (53), 149 (25). **HRMS Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$** 311.1158, **found** 311.1165 $[\text{M}]^+$.

3-(2,5-Dimethoxyphenyl)propanenitrile (286).



Following the general procedure I, the reaction of acrylonitrile (15 μl , 0.22 mmol) with boronic acid **65** (20 mg, 0.11 mmol), PCy_3 (9.25 mg, 0.03 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (2.0 mg, 4.40 μmol) in THF/ H_2O 3:1 (0.82 ml/0.27 ml) gave compound **286** (18 mg) as a colorless oil after flash column chromatography (eluent Hex/AcOEt 6:1). Reaction time: 1.5 h. T: 60 °C. **Yield:** 86%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.78$ (dd, $J = 5.3$ and 2.2 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.5$, 151.5, 127.4, 119.6, 116.6, 112.6, 111.2, 55.8, 55.7, 27.3, 17.5. **MS (EI) m/z (%):** 191 (87) $[\text{M}]^+$, 176 (22), 151 (100), 121 (36). **HRMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$** 191.0946, **found** 191.0945 $[\text{M}]^+$.

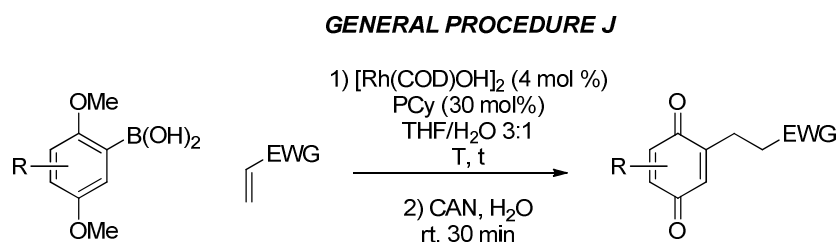
(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethane-1,1-diyldisulfonyl)dibenzene (287).



Following the general procedure I, the reaction of (ethene-1,1-diyldisulfonyl)dibenzene (50 mg, 0.16 mmol) with (2,5-dimethoxyphenyl)boronic acid **65** (89 mg, 0.48 mmol), PCy_3 (13 mg, 0.05 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (3 mg, 6 μmol) in THF/ H_2O 3:1 (1.22 ml/0.40 ml) gave compound **287** (71 mg) in 3 h as a white solid after flash column chromatography (Hexane/AcOEt 2:1). Reaction time: 3 h. T: 60 °C. **Yield:** 98%. **M. p.:** 134–136 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ (dd, $J = 5.3$ and 3.4 Hz, 4H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 10.6$ and 4.8 Hz, 4H), 6.72 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.9$ and 3.1 Hz, 1H),

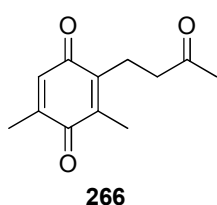
6.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.4, 151.3, 139.0, 134.1, 129.1, 128.8, 123.3, 118.0, 113.4, 110.8, 81.4, 55.8, 55.4$. **MS (EI) m/z (%)**: 446 (5) $[\text{M}]^+$, 304 (100), 164 (46), 162 (67). **HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}_2$ 446.0858, found 446.0838 $[\text{M}]^+$.**

General procedure for one pot Rhodium catalyzed conjugated addition / oxidation of 1,4-dimethoxyaryl boronic acids with Michael Acceptors (J).

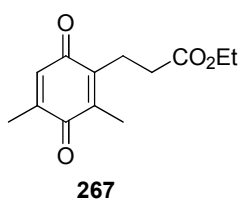


To a schlenk tube under argon atmosphere containing a solution of corresponding aryl boronic acid (1 equiv), PCy_3 (0.3 equiv) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (0.04 equiv) in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ 3:1 (0.1 M) was added the corresponding α,β -unsaturated carbonyl compound (1-4 equiv). The mixture was stirred at the temperature (T) and time indicated in each case. Then, an aqueous solution of ammonium cerium (IV) nitrate (CAN) (3.4 equiv) was slowly added to the reaction mixture. After stirring for 30 min, the mixture was extracted with Et_2O (3x). The combined organic phases were washed with water (2x) and then finally brine (2x), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography using the eluent indicated in each case.

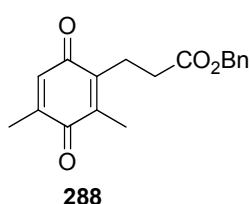
3,5-dimethyl-2-(3-oxobutyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**266**).



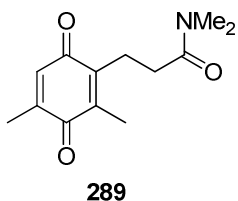
Following the general procedure **J**, the reaction of but-3-en-2-one (23 μl , 0.29 mmol) with aryl boronic acid **76** (30 mg, 0.15 mmol), PCy_3 (12 mg, 0.04 mmol) and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$ (2.61 mg, 6 μmol) in $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1.71 ml/0.36 ml) was stirred at 60 $^\circ\text{C}$ for 2 h gave the corresponding crude mixture. Then, CAN (266 mg, 0.49 mmol) was slowly added in water (0.48 ml) at rt . After purification by flash column chromatography (eluent Hexane/ AcOEt 3:1) compound **266** was obtained as an orange solid (25 mg). **Yield**: 85%. **M. p.**: 56-57 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.53$ (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.93 – 2.64 (m, 2H), 2.64 – 2.46 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 206.9, 187.9, 187.2, 145.6, 143.1, 141.5, 133.2, 41.9, 29.7, 21.0, 16.0, 12.1$. **MS (EI) m/z (%)**: 206 (2) $[\text{M}]^+$, 190 (65) 189 (100), 175 (79), 164 (94). **HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 206.0943, found 206.0941 $[\text{M}]^+$.**

Ethyl 3-(2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)propanoate (267).

Following the general procedure **J**, the reaction of ethyl acrylate (18 μ l, 0.17 mmol) with aryl boronic acid **76** (30 mg, 0.15 mmol), PCy₃ (12 mg, 0.04 mmol) and [Rh(COD)OH]₂ (2.6 mg, 6 μ mol) in THF/H₂O (1.71 ml/0.36 ml) was stirred at 25 °C for 3 h. Then, CAN (266 mg, 0.49 mmol) was slowly added in water (0.48 ml) at rt. After purification by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 4:1) compound **267** was obtained as a yellow solid (16 mg). **Yield:** 47%. **M. p.:** 45-47 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.55 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (d, J = 1.2 Hz, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 188.0, 187.0, 172.3, 145.5, 142.6, 141.7, 133.2, 60.6, 32.8, 22.1, 15.9, 14.2, 12. **MS (EI) m/z (%):** 236 (2) [M]⁺, 192 (100). **HRMS Calcd for C₁₃H₁₆O₄** 236.1049, **found** 236.1060 [M]⁺.

Benzyl 3-(2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)propanoate (288).

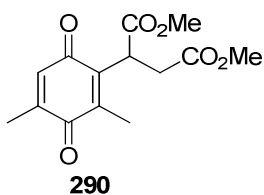
Following the general procedure **J**, the reaction of benzyl acrylate (25.7 μ l, 0.17 mmol) with aryl boronic acid **76** (30 mg, 0.15 mmol), PCy₃ (12 mg, 0.04 mmol) and [Rh(COD)OH]₂ (2.6 mg, 6 μ mol) in THF/H₂O (1.71 ml/0.36 ml) was stirred at 60 °C for 2 h gave the corresponding crude mixture. Then, CAN (266 mg, 0.49 mmol) was slowly added in water (0.48 ml) at rt. After purification by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 4:1) compound **288** was obtained as orange oil (31 mg). **Yield:** 73%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.34 (s, 5H), 6.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.82 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (d, J = 1.3 Hz, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 187.9, 187.0, 172.2, 145.5, 142.4, 141.8, 135.7, 133.2, 128.6, 128.3, 66.5, 32.8, 22.2, 15.9, 12.2. **MS (ESI) m/z (%):** 321 (100) [M+Na]⁺, 299 (16) [M+1]⁺. **HRMS Calcd for C₁₃H₁₉O₄** 299.1282, **found** 299.1282 [M+1]⁺.

3-(2,4-Dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)-N,N-dimethylpropanamide (289).

Following the general procedure **J**, the reaction of *N,N*-dimethylacrylamide (15 μ l, 0.15 mmol) with aryl boronic acid **76** (61 mg, 0.29 mmol), PCy₃ (12 mg, 0.04 mmol) and [Rh(COD)OH]₂ (2.7 mg, 6 μ mol) in THF/H₂O (1.1 ml/0.36 ml) was stirred at 60 °C for 2 h gave the corresponding crude mixture. Then, CAN (239 mg, 0.44 mmol) was slowly added in water (0.8 ml) at rt. After purification by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 1:2) compound **289** was obtained as a yellow solid (24 mg). **Yield:** 70%. **M. p.:** 69-71 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.54 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.84 – 2.71 (m, 2H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (d, J = 1.3 Hz, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 188.0, 187.5, 171.5, 145.6, 143.3, 141.7, 133.2, 37.2, 35.5, 32.1, 22.6, 15.9, 12.2. **MS (EI) m/z (%):**

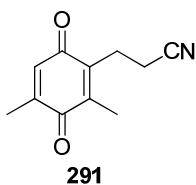
235 (25) $[M]^+$, 192 (42), 190 (48), 163 (100). **HRMS Calcd for** C₁₃H₁₇NO₃ 235.1208, **found** 235.1203 $[M]^+$.

Dimethyl 2-(2,4-dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)succinate (290).



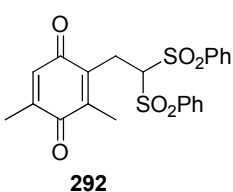
Following the general procedure **J**, the reaction of dimethyl fumarate (16.5 mg, 0.11 mmol) with aryl boronic acid **76** (20 mg, 0.09 mmol), PCy₃ (8.0 mg, 0.03 mmol) and [Rh(COD)OH]₂ (1.7 mg, 3.8 mmol) in THF/H₂O (0.71 ml/0.23 ml) was stirred at 60 °C for 2 h gave the corresponding crude mixture. Then, CAN (209 mg, 0.38 mmol) was slowly added in water (0.47 ml) at rt. After purification by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 7:1) compound **290** was obtained as a yellow oil (23 mg). **Yield:** 86%. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 7H), 3.27 (dd, *J* = 16.9 and 7.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 16.9 and 6.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 187.6, 186.1, 171.9, 171.5, 145.9, 143.1, 141.1, 133.1, 52.5, 52.0, 40.1, 34.9, 15.9, 12.5. **MS (EI) *m/z* (%):** 280 (2) $[M]^+$, 248 (45), 188 (100). **HRMS Calcd for** C₁₄H₁₆O₆ 280.0947, **found** 280.0938 $[M]^+$.

3-(2,4-Dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)propanenitrile (291).



Following the general procedure **J**, the reaction of acrylonitrile (1.63 μl, 0.19 mmol) with aryl boronic acid **76** (20 mg, 0.09 mmol), PCy₃ (8.0 mg, 0.03 mmol) and [Rh(COD)OH]₂ (1.7 mg, 3.8 mmol) in THF/H₂O (0.71 ml/0.23 ml) was stirred at 60 °C for 3 h gave the corresponding crude mixture. Then, CAN (209 mg, 0.38 mmol) was slowly added in water (0.48 ml) at rt. After purification by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 4:1) compound **291** was obtained as a yellow solid (21 mg). **Yield:** 77%. **M. p.:** 54-56 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.59 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 187.5, 186.7, 146.2, 143.4, 139.8, 133.0, 118.6, 22.7, 16.4, 16.0, 12.6. **MS (EI) *m/z* (%):** 189 (11) $[M]^+$, 162 (100). **HRMS Calcd for** C₁₁H₁₁NO₂ 189.0790, **found** 189.0790 $[M]^+$.

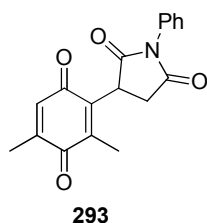
2-(2,2-Bis(phenylsulfonyl)ethyl)-3,5-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (292).



Following the general procedure **J**, the reaction of (ethene-1,1-diyldisulfonyl)dibenzene (35 mg, 0.113 mmol) with aryl boronic acid **76** (47.7 mg, 0.23 mmol), PCy₃ (8.0 mg, 0.03 mmol) and [Rh(COD)OH]₂ (2.07 mg, 4.54 μmol) in THF/H₂O (0.85 ml/0.28 ml) was stirred at 60 °C for 3 h gave the corresponding crude mixture. Then, CAN (187 mg, 0.34 mmol) was slowly added in water (0.6 ml) at rt. After purification by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 3:1) compound **292** was obtained as an orange solid (39 mg). **Yield:** 77%. **M. p.:** decomposes

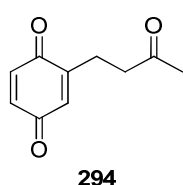
over 150 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.91 – 7.47 (m, 10H), 6.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 4H), 2.00 (d, J = 1.3 Hz, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 187.2, 187.1, 146.1, 143.8, 138.2, 137.8, 134.6, 133.0, 129.3, 129.2, 80.4, 24.5, 15.9, 12.7. **MS (ESI) m/z (%)**: 467 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 445 (24) $[\text{M}+1]^+$. **HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}_6\text{S}_2$** 467.0599, **found** 467.0609 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3-(2,4-Dimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione (293).



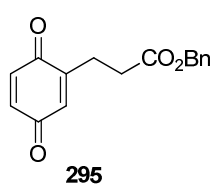
Following the general procedure **C**, the reaction 3-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylphenyl)-1-phenylpyrrolidine-2,5-dione **279** (20 mg, 0.06 mmol) with CAN (78 mg, 0.14 mmol) in aqueous CH_3CN gave compound **293** as an orange solid after flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 1:1). **Yield**: 88%. **M.p.**: 220-222 °C $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.64 – 7.33 (m, 5H), 6.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 9.9 and 6.0 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 18.0 and 9.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 18.0 and 5.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (d, J = 1.6 Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 186.1, 175.9, 174.6, 146.6, 144.6, 140.3, 133.0, 132.2, 129.3, 128.8, 126.7, 40.1, 35.1, 16.06, 12.8. **MS (EI) m/z (%)**: 309 (100) $[\text{M}]^+$, 190 (20), 162 (62). **HRMS Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}$** 309.1001, **found** 309.0988 $[\text{M}]^+$.

2-(3-Oxobutyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (294).



To a suspension of 4-(2,5-dimethoxyphenyl)butan-2-one **282** (58 mg, 0.28 mmol) in H_2O (1.4 ml) was added PIFA (359 mg, 0.84 mmol). The mixture was stirred for 1 h at rt. Then, the mixture was extracted with Et_2O (3x5 ml) and the combined organic phases were washed with water (1x) and brine (1x), the organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 7:1) to provide compound **294** as a yellow solid. **Yield**: 67%. **M.p.**: 90-91 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 6.80 – 6.57 (m, 2H), 6.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.63 (s, 4H), 2.10 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 206.2, 187.4, 187.3, 148.0, 136.8, 136.4, 133.1, 41.2, 29.8, 23.5. **MS (EI) m/z (%)**: 178 (10) $[\text{M}]^+$, 162 (24), 136 (100). **HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$** 178.0630, **found** 178.0638 $[\text{M}]^+$.

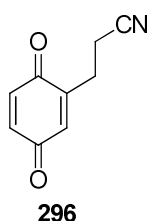
Benzyl 3-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)propanoate (295).



To a suspension of benzyl 3-(2,5-dimethoxyphenyl)propanoate **273** (57 mg, 0.19 mmol) in H_2O (0.95 ml) with MeOH (23 μl) was added PIFA (245 mg, 0.57 mmol). The mixture was stirred for 2 h at rt. Then, the mixture was extracted con Et_2O (3x5 ml). The combined organic phases were washed with water (1x) and brine (2x), the organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 7:1) to provide benzyl 3-(3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)propanoate

295 (35 mg) as a yellow solid. **Yield:** 68%. **M.p.:** 76–79 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.36 (m, 5H), 6.81 – 6.64 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 187.3, 187.0, 171.7, 147.4, 136.7, 136.4, 135.6, 133.1, 128.6, 128.4, 128.4, 66.6, 32.1, 24.7. **MS (ESI) *m/z* (%):** 239 (100) [M+Na]⁺, 238 (16). **HRMS Calcd for C₁₆H₁₄NaO₄** 293.0790, **found** 293.0794 [M+Na]⁺.

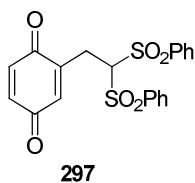
3-(3,6-Dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)propanenitrile (**296**).



Following the general procedure **J**, the reaction of acrylonitrile (22 μl, 0.330 mmol) with (2,5-dimethoxyphenyl)boronic acid **65** (30 mg, 0.16 mmol), PCy₃ (14 mg, 0.05 mmol) and [Rh(COD)OH]₂ (3 mg, 6 μmol) in THF/H₂O (1.2 ml/0.41 ml) was stirred at 60 °C for 1.5 h gave the corresponding crude mixture. Then, CAN (289 mg, 0.53 mmol) was slowly added in water (0.8 ml) at rt. After purification

by flash column chromatography (eluent Hexane/AcOEt 4:1) compound **296** was obtained as an orange solid (20 mg). **Yield:** 75%. **M. p.:** 54–56 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 6.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.95 – 2.74 (m, 2H), 2.66 (td, *J* = 6.7 and 1.1 Hz, 2H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 186.7, 186.7, 144.5, 136.8, 136.6, 134.3, 118.0, 25.8, 16.29. **MS (EI) *m/z* (%):** 161 (2) [M]⁺, 134 (100). **HRMS Calcd for C₉H₇NO₂** 161.0467, **found** 161.0482 [M]⁺.

2-(2,2-Bis(phenylsulfonyl)ethyl)cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**297**).



Following the general procedure **C**, the reaction of compound **287** (15 mg, 0.03 mmol) with CAN (44 mg, 0.08 mmol) in aqueous CH₃CN gave compound **297** as an orange solid without further purification. **Yield:** 86%.

M.p.: Decomposes over 150 °C. **¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ = 7.90 (dd, *J* = 5.3 and 3.4 Hz, 4H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 10.5, and 4.8 Hz, 4H), 6.69 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 7.2, and 1.2 Hz, 2H). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ = 187.0, 186.5, 142.5, 137.7, 136.6, 136.6, 135.3, 134.9, 129.5, 129.3, 80.5, 27.6.

FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

2-Quinonyl Boronic Acids
Synthesis and reactivity in Diels – Alder and
conjugate addition reactions

Marcos Veguillas Hernando

Madrid, December 2013

The development of new synthetic methods that allow access in an efficient and elegant way to molecules with structural or biologic interest, is a priority aim in modern organic chemistry. The new processes described must fulfill certain requirements including generality, high reactivity and productivity which are essential for effective and practical future applications. Having established the basic synthetic methodology, its application to the synthesis of natural products and molecules of biological interest, has a huge impact in Biology and Medicine.¹

Quinonic structures are widely distributed in nature.² Some quinones play a critical role in vital biological processes. It is worth to show some representative examples as vitamins K³ and ubiquinone (coenzyme Q).⁴ These quinones are found in almost all living organisms and act as electron carriers in the mitochondrion. Quinone framework is also present in many natural products possessing antibiotic and antitumor agents.⁵ The biological significance of these compounds justifies the interest aroused in the scientific community. From the point of view of organic synthesis, the quinones are substrates that have been widely used for more than sixty years, when Diels and Alder showed their excellent reactivity as dienophiles,⁵ and the possibility of building *cis*-decalin systems from highly functionalized adducts which result in their cycloaddition reactions. This strategy has been applied many times in total synthesis of natural products with complex structures thanks to the possibility that allows to install a series of rings and stereocenters that can be selectively modified in route to the target molecules. Some of the most outstanding examples of synthetic application were described by Woodward⁶ in the fifties, and by other authors in the decades of the sixties to nineties.⁷ The huge potential that this strategy offers keep being exploited in our day not only to synthesize bioactive quinones⁸ but other complex natural structures.^{9,10}

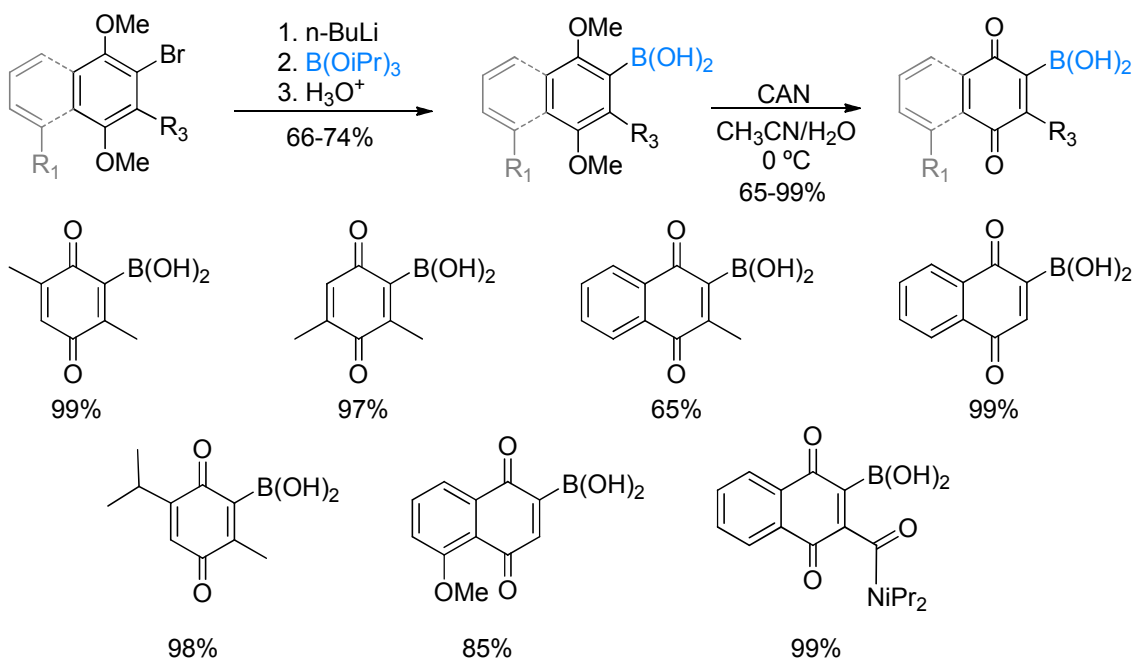
Organoboranes have had a great impact in organic synthesis.¹³ Taking advantage of the electronic deficiency of the boron atom as well as its metallic properties, a wide range of reactions has been developed. Hydrogenation of double bonds, alkylation of boron enolates, radical reactions and the Suzuki reaction are some examples of the versatility of boron derivatives.¹⁴ Despite the important synthetic applications of such derivatives described in the bibliography, the synthesis of quinonic structures bearing a boron derivative had been only reported by Harrity and coworkers in 1999,¹⁵ by means of a Dötz reaction of Fischer carbene complexes with alkynylboronates.¹⁶ This research group also studied the Pd-catalyzed cross-coupling reactions of the quinonyl boronic esters they had synthesized.

In this Doctoral Thesis a new family of quinones that bears a boronic acid in the double bond has been synthesized. Moreover, their behavior in three types of reactions has been studied.

- a) 2-Quinonyl boronic acids as Dienophiles in Diels-Alder reactions.
- b) 2-Quinonyl boronic acids as Michael-type acceptors for Friedel-Crafts (FC) reactions with heteroaryl compounds.
- c) 2-Quinonyl boronic acids as nucleophiles in Rhodium catalyzed conjugated reactions.^{11,12}

1.- Synthesis of 2-Quinonyl boronic acids

The synthesis of benzo and naphthoquinones with a boronic acid at the C-2 (2-quinonyl boronic acids) is depicted in Scheme 1. The boronic acid was introduced into a bromo 1,4-dimethoxyaromatic derivative via Br-Li exchange followed by reaction with $B(OiPr)_3$ and hydrolysis. Further oxidative demethylation by treatment with $Ce(NO_3)_6(NH_4)_2$ (CAN) afforded the desired quinonyl boronic acids in good to excellent overall yields (Scheme 1).



Scheme 1

2.- Diels-Alder reactions of Quinonyl boronic acids

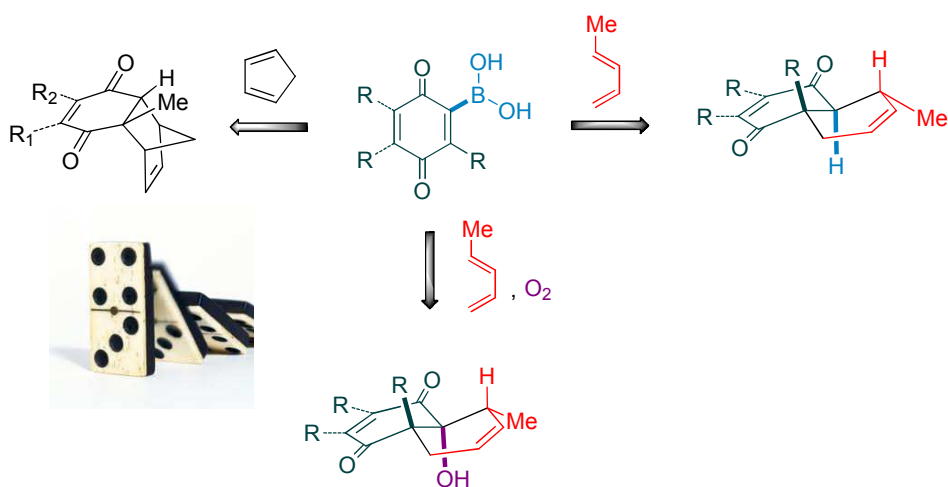
The study of the behavior of quinonyl boronic acids as dienophiles in Diels-Alder reactions revealed the following conclusions (Scheme 2):

- a) The presence of the boronic acid in the quinone framework increases significantly its reactivity as dienophiles. It is quite remarkable the reactivity of C-3 methyl substituted 2-quinonyl boronic acids that reacted with dienes under very mild conditions and short reaction

times, in the absence of catalysts and in excellent yields. In sharp contrast, the boron lacking quinones reacted with dienes at high temperature or under high pressure conditions, in long reaction times. Only the Lewis acid catalyzed reactions are useful from the synthetic point of view.

b) The overall transformation of the quinonyl boronic acid reacting as dienophile embraces a domino process which comprises a [4+2] cycloaddition reaction, followed by a stereoselective protodeboration process of an intermediate boron enolate.

c) When 1-substituted dienes are used, the process is even more interesting, leading exclusively to *trans* fused *meta* adducts. The Diels-Alder reaction follows the *cis* principle, with a complete control of regioselectivity ($R_1=CH_3$), leading, initially to a non detected Diels-Alder *ortho* regioisomeric adduct which evolves, in situ, to the observed *meta trans*-fused boron lacking products. Reaction with piperylene is represented in Scheme 2. These *meta, trans*-fused adducts are not accessible from boron lacking quinones since the usual regioselectivity favors the *ortho cis*-fused adduct formation. This result provides a valuable synthetic tool, complementary to other methodologies, which opens new perspectives for future applications.



Scheme 2

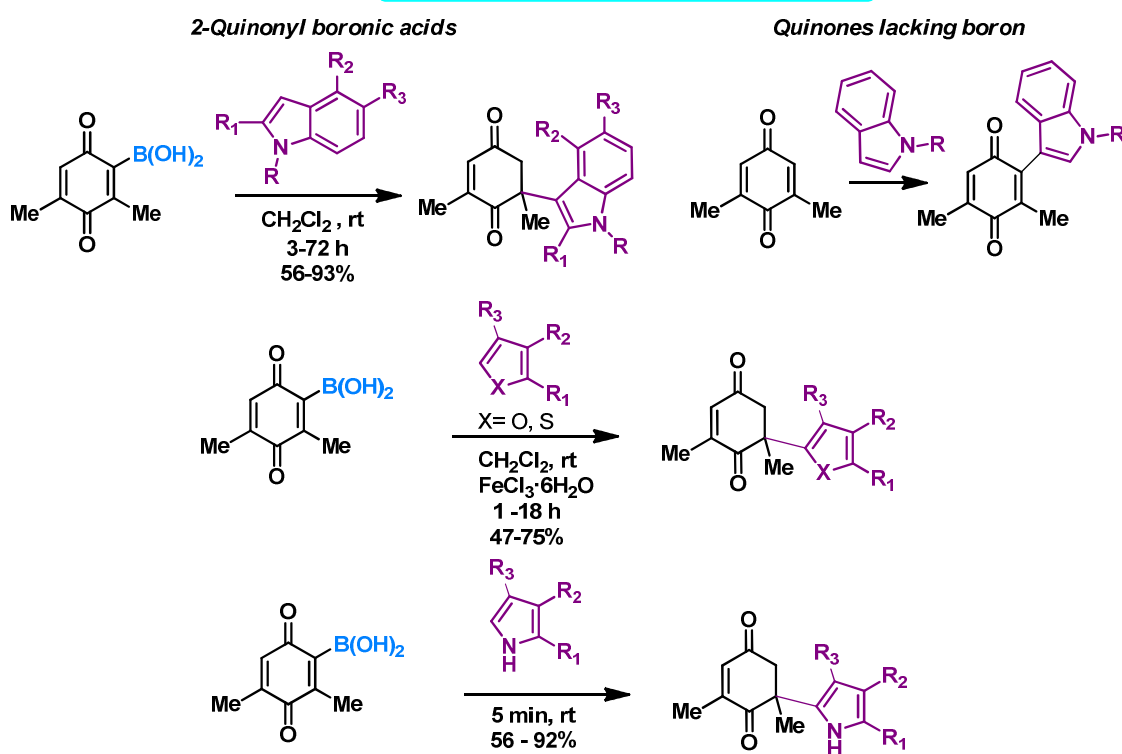
Another noteworthy observation of this study is the efficient formation of the *trans*-fused hydroxy derivative shown in Scheme 2 by Diels-Alder reaction with piperylene, working under an oxygen atmosphere.

3.- Quinonyl boronic acids as Michael-type acceptors for Friedel-Crafts alkylations (FC)

3-Methyl substituted 2-quinonyl boronic acids act as reactive electrophiles in Friedel-Crafts (FC) alkylation reactions of heteroaromatic compounds, allowing a direct and

regioselective synthesis of 5-methyl-5-heteroaryl substituted cyclohexenediones. The overall process involves a 1,4-addition reaction at C-3 of the quinone, followed by protodeboronation (Scheme 3). The boronic acid is acting as a temporary regiocontroller opening a direct access to FC alkylation products. The typical FC reactions with boron lacking quinones as electrophiles is an alkenylation process taking place through a 1,4-addition of the aromatic system to the quinone, followed by enolization to a hydroquinone which is in situ oxidized by the quinone present, leading to the final product, an aryl substituted quinone. The reaction of 2-quinonyl boronic acids proceeds in the absence of catalysts under very mild conditions and with good yields. Indole (Scheme 3) is added exclusively on the carbon C-3 in methyl substituted quinone, generating an intermediate which spontaneously undergoes protodeboronation thereby generating a substituted 1,4-cyclohexadienone framework. This study was extended to other heterocycles such as furans and thiophenes. In all these cases, the reaction requires the presence of catalytic amounts of $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ to be completed short times, in good yields and excellent regioselectivities.

Alkylation vs Classical Alkenylation

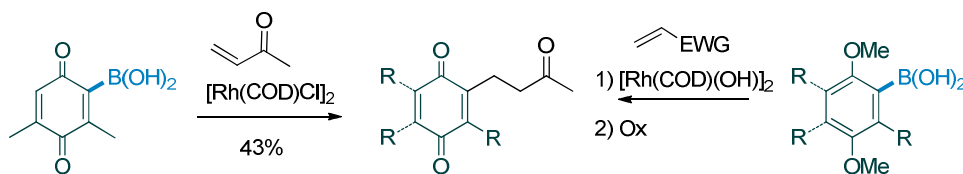


Scheme 3

4.- Quinonyl boronic acids as nucleophiles in Rhodium catalyzed conjugated reactions

Finally we have studied the reactivity of 2-quinonyl boronic acids in the C-C bond formation through rhodium catalyzed conjugate addition reactions with α,β -unsaturated

ketones. These boronic acids could behave as synthetic equivalents of nucleophilic quinone (“umpolung”). Thus, reaction of 3,5-dimethyl-2-quinonyl boronic acid with methyl vinyl ketone in the presence of the Rh catalyst gave the alkyl substituted quinone with 43% yield. Transmetalation reaction with species Rh(I) must generate a new organometallic complex Rh-quinone whose reaction with methyl vinyl ketone leads to the corresponding product. Unfortunately, this yield could not be improved or generalized to other quinones/enones. We thus developed an alternative route for the synthesis of alkyl quinones, from a direct precursor of 2-quinonyl boronic acids. The conjugate addition reaction catalyzed by Rh(I) of 2,5-dimethoxyphenylboronic acid and different α,β -unsaturated carbonyl derivatives, followed by in situ oxidation generates the corresponding alkyl substituted quinones, not directly available from 2-quinonyl boronic acids, with good yields (Scheme 4).



Scheme 4

Part of the work developed in this doctoral thesis has been published in the following articles:

M. C. Redondo, M. Veguillas, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 370.

M. Veguillas, M. C. Redondo, I. García, M. Ribagorda, M. C. Carreño, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3707.

M. Veguillas, M. Ribagorda, and M. C. Carreño, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 656.

REFERENCES

- ¹ a) Y.-Z. Shu, “Recent Natural Products Based Drug Development : a Pharmaceutical Industry Perspective”. *J. Nat. Prod.* 1998, *61*, 1053-1071. b) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, “The Influence of Natural Products upon Drug Discovery”. *Nat. Prod. Rep.* 2000, *17*, 215-234. c) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Wissinger, P. S. Baran, “The Art and Science of the Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-first Century” *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, *39*, 44-122.
- ² (a) P. M. Dewick, “Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach” 2a Ed. Ed. Wiley, Chichester, 2001. b) R. H. Thomson, “Naturally Occurring Quinones IV. Recent Advances”. Blackie Academic, Suffolk, 1997.
- ³ Dowd, R. Hershline, S.W. Ham, S. Naganatham, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 251-264.
- ⁴ Coenzyme Q: Molecular Mechanisms in Health and Disease”. Ed. V. E Kagan, P. J. Quinn. CRC Press, Boca Raton, 2001.
- ⁵ (a) K. Krohn, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1351-1362. b) K. Miyashita T. Imanishi. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4515-4536.

- ⁶. (a) Alder en "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry"; Ed. Interscience Publishers: New York, 1948. (b) K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510-519.
- ⁷. Esteroides: R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223-4251. Reserpina: R. B. Woodward, R. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1 -57.
- ⁸. Ibogamine: S. I. Salley, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6762 -6763. Dendrobine: W. R. Roush. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3599-3601. Gibberelic Acid: E. J. Corey, R. L. Danheiser, S. Chandrasekaran, P. Siret, G. E. Keck, J.-L. Gras. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8031 -8034. Trichodermol: W. C. Still, M. Y. Tsai, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3654-3655 Euoniminol: J. D. White, N. S. Cutshall, T. S. Kim, T. S. H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9780-9781.
- ⁹. L. F. Tietze, K. M. Gericke, R. R. Singidi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6990-6993.
- ¹⁰. K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
- ¹¹. Related examples. (a) D. E. Ward, J. Shen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2843-2846. (b) A. A. Boezio, E. R. Jarvo, B. M. Lawrence, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6046-6050.
- ¹². Boron derivatives in Diels – Alder reaction: (a) J. Renaud, C. D. Graf, O. Lucas *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3101-3104; b) A. Kamabuchhi, N. Miyaura, A. Suzuki *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4827-482. (b) A. Hercouet, F. Berrée, C. H. Lin, L. Toupet, B. Carboni, *Org Lett.* **2007**, *9*, 1717-1720. (c) X. Gao, D. G. Hall, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2231-2235. (d) R. A. Batey, A. Thadani, A. J. J. Lough, *Chem. Comm.* **1999**, 475-476. (e) P. Y. Renard, Y. Six, J. Y. Lallemand, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6589-6590. (f) M. Vaultier, F. Truchet, B. Carboni, R. W. Hoffmann, I. Denne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4169-4172. (g) A. Zang, Y. Kan, B. Jiang, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2305-2309. (h) X. Gao, D. G. Hall, A. Favre, M. Deligny, F. Carreaux, B. Carboni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3132-3142. (i) B. B. Touré, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2001-2004. (j) Y-K. Lee, D. A. Singleton *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2255-2258. (k) D. A. Singleton, J. P. Martínez, J. V. Watson, G. D. Ndip, *Tetrahedron* **1992**, *28*, 5831-5838. (l) D. A. Singleton, K. Kim, J. P. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3071-3074. (m) D. A. Singleton, J. P. Martinez, G. M. Ndip, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5768-5771. (ñ) D. A. Singleton, J. P. Martínez, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7423-7424. (o) D. S. Matteson, J. O. Waldbillig, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 366-368.
- ¹³. Boron derivatives in intramolecular Diels – Alder reaction: (a) R. A. Batey, A. N. Thadani, A. J. Lough, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 450-451. (b) G.; Lorvelec, M. Vaultier, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5185-5188. (c) R. A. Batey, D. Lin, Wong, C. L. S. Hayhoe, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3699-3702.

- ¹⁴. (a) G. M. Cragg, *Organoboranes in Organic Synthesis*; Marcel Decker: New York, 1973. (b) C. H. Brown, *Organic Synthesis via Boranes*; Wiley-Interscience: New York, 1975. (c) D. S. Matteson, *Stereodirected Synthesis with Orgaoboranes*; Springer Verlag, Berlin, 1995. d) *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*. Ed.: D. G. Hall, Wiley-VCH, Weinheim, 2005; e) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483
- ¹⁵. Applications of boron chemistry: Hydroborations: (a) H. C. Brown, N. G. Bhat, V. Somayaji, *Organometallics* **1983**, *2*, 1311-1316. (b) K. Burgess, M. J. Ohlmeyer, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179-1191. Nucleophilic addition of allyl boranes: (c) Y. Yamamoto, N. Asao, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293. (d) W. R. Roush, In *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock, Eds.; Pergamon Press, Oxford, 1991, *Vol. 2*, pp. 1-53. (e) W. R. Roush, In *Methods. Org. Chem*, Houben-Weyl, 4th ed. 1952-, *Vol E21b*, **1995**, pp. 1410-1486. α -Haloalkylborates: (f) D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10555-10607. Radical reactions: (g) C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434.
- ¹⁶. Synthesis and application of Metal-quinones: B. G. Vong, E. A. Theodorakis in *Science of Synthesis Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*, Vol. 28, p.13-29. Vol. Ed. A. G. Griesbeck. Ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006.
17. (a) M. W. Davies, C. N. Johnson, P. A. Harrity. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3525-3532. (b) M. W. Davies, P. A. Harrity, C. N. Johnson. *Chem. Comm.* **1999**, 2107-2108