

Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Katalizowane palladem tandemowe cyklizacje
5-egzo-dig acetylenowych związków
karbonylowych z następczym sprzężaniem z
(pseudo)halogenkami (hetero)arylowymi

mgr inż. Aleksandra Błocka

Monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem przedstawiony Radzie Naukowej Instytutu
Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w celu uzyskania stopnia naukowego doktora

promotor dr hab. Wojciech Chaładaj

Warszawa 2023

A-21-6
K-C-126
K-C-130
K-Q-172
K-C-125

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.447/23



10000000114919

<https://rcin.org.pl>



Praca doktorska została wykonana w ramach grantu



N A R O D O W E C E N T R U M N A U K I



„Katalizowane palladem tandemowe addycje enolanów do alkinów z następczym sprzężaniem z halogenkami (hetero)arylowymi”

NCN SONATA BIS 6 (2016/22/E/ST5/00537)

Serdeczne podziękowania dla

dra hab. Wojciecha Chaładaja

za opiekę naukową, pomoc w realizacji badań oraz dyskusję wyników

dra Sylwestra Domańskiego

wsparcie merytoryczne, pomoc w pracy laboratoryjnej oraz cenne rady i wskazówki

Dziękuję również członkom zespołu VI

szczególnie Bartkowi za niepowtarzalną atmosferę wspólnej pracy w laboratorium

Szczególne podziękowania kieruję do Rodziców,
za nieocenione wsparcie i wiarę w moje możliwości

Spis treści

Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy	9
Spis wystąpień konferencyjnych.....	9
Streszczenie.....	11
Abstract.....	12
Cel pracy.....	13
Wstęp.....	15
Reguły Baldwina	15
Promowane zewnętrznym elektrofilem cyklizacje nukleofilowe.....	17
Cyklizacje nukleofilowe inicjowane koordynacją kompleksu metalu do alkinu.....	18
Karbocyklizacje alkenów i alkinów z udziałem aktywnych związków karbonylowych	19
Karbocykliczne pierścienie trójczłonowe	25
Karbocyklizacje nieaktywowanych acetylenowych ketonów.....	25
Otrzymywanie związków heterocyklicznych na drodze reakcji cyklizacji/sprzęgania.....	28
Heterocykliczne pierścienie pięcio- i sześcioczłonowe	28
Heterocykliczne pierścienie trójczłonowe.....	32
Katalizowane palladem wewnątrzcząsteczkowe reakcje cyklizacji/sprzęgania z halogenkami (hetero)aryłowymi.....	34
Opracowanie warunków prowadzenia reakcji cyklizacji/sprzęgania dla alkinów terminalnych	34
Opracowanie warunków prowadzenia reakcji cyklizacji/sprzęgania dla alkinów wewnętrznych.....	40
Tandemowe reakcje cyklizacji/sprzęgania nieaktywowanych związków acetylenowych	46
Opracowanie warunków prowadzenia reakcji cyklizacji/sprzęgania terminalnych acetylenowych enamin z triflanami (hetero)aryłowymi	46
Podsumowanie	51
Publikacje oryginalne	52
Oświadczenia współautorów.....	82

Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy

1. A. Błocka, P. Woźnicki, M. Stankevič, W. Chaładaj, „*Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to alkynes with subsequent cross-coupling with (hetero)aryl halides*” RSC Adv. 2019, 9, 40152-40167
2. A. Błocka, W. Chaładaj, „*Tandem Pd-Catalyzed Cyclization/Coupling of Non-Terminal Acetylenic Activated Methylenes with (Hetero)Aryl Bromides*” Molecules 2022, 27, 630
3. A. Błocka, J. Ostapko, W. Chaładaj, „*Tandem Pd-catalyzed annulation/coupling of acetylenic enamines with aryl triflates*” Chem. Commun. 2023, 59, 5547

Spis wystąpień konferencyjnych

1. 61 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Kraków 17–21 IX 2018, poster
2. 21 European Symposium on Organic Chemistry, Austria, Wiedeń 14–18 VII 2019, poster
3. Balticum Organicum Syntheticum, Litwa, Wilno 3–6 VII 2022, poster

Streszczenie

W nowoczesnej chemii syntetycznej, kompleksy metali przejściowych, w szczególności palladu, umożliwiają wielokierunkową funkcjonalizację prostych struktur organicznych. Dodatkowym atutem takiej koncepcji syntetycznej jest możliwość realizacji tych przemian w warunkach one pot, co pozwala na uniknięcie często żmudnego etapu izolacji i oczyszczania związków pośrednich.

W niniejszej rozprawie opisałam wyniki trzech projektów badawczych, w których to zastosowałam fosfinowe kompleksy palladu jako efektywne układy katalityczne w reakcji karbocyklizacji/sprzęgania z halogenkami aryłowymi. Wykorzystując łagodne warunki aktywacji prekatalizatorów palladacyklicznych typu Buchwalda trzeciej generacji, otrzymałam w pierwszej kolejności szereg produktów cyklicznych w cyklizacji *5-egzo-dig* dla aktywowanych, terminalnych acetylenowych pochodnych malonianów, diketonów, cyjanoestrów. Dodatkową zaletę stanowi fakt aplikacyjności tej metody również dla związków fosforoorganicznych oraz kompatybilność z chlorkami aryłowymi.

Następnym krokiem była próba zastosowania analogicznej metodologii dla bardziej wymagających substratów, jakimi są alkin-y wewnętrzne. W tym przypadku również udało się otrzymać szeroką grupę związków cyklicznych, a zakres stosowalności tego podejścia został prześledzony na przykładzie wielu różnorodnych bromków aryłowych. Ponadto metoda ta okazała się być kompatybilna względem substratów alkinowych, oraz względem stopnia zatłoczenia zarówno przy centrum nukleofilowym, jak i po stronie wiązania potrójnego. Zdecydowana większość otrzymanych struktur cechowała się kompletną diastereoselektywnością wiązania podwójnego *E* (z wyjątkiem nielicznych przypadków cyklizacji z bromkami ubogimi w elektrony).

Ostatnim projektem realizowanym w ramach mojej pracy doktorskiej było opracowanie warunków dla reakcji cyklizacji/sprzęgania związków nieaktywowanych, co do tej pory nie było opisywane w literaturze. Udało mi się znaleźć optymalne warunki otrzymywania pięciocłonowych związków karbocyklicznych z zastosowaniem triflanów aryłowych jako partnerów sprzęgania. W celu zwiększenia nukleofilowości substratów monokarbonyłowych, zastosowałam przekształcenie ketonów w odpowiednie enaminy, co umożliwiło efektywną cyklizację i następcze sprzęganie. Znacznym ułatwieniem okazała się być możliwość stosowania enamin bez konieczności ich destylacji, co dodatkowo podnosi użyteczność tej metodologii.

Końcowym etapem każdego projektu było przeprowadzenie eksperymentów kontrolnych, mających na celu zaproponowanie najbardziej prawdopodobnej ścieżki mechanistycznej. Dodatkowo wykonano obliczenia DFT, mające na celu dostarczenie dodatkowych informacji na temat mechanizmów opisywanych reakcji.

Abstract

In modern synthetic chemistry, complexes of transition metals, palladium in particular, enable multidirectional functionalization of simple organic structures. An additional advantage of such a synthetic concept is the possibility of implementing these transformations in one pot conditions, which allows to avoid the often tedious stage of isolation and purification of intermediate compounds.

In this dissertation, I described the results of three research projects in which I used palladium phosphine complexes as effective catalytic systems in the carbocyclization/coupling reaction with aryl halides. Using the mild activation conditions of third-generation Buchwald-type palladacyclic precatalysts, I first obtained a number of cyclic products in the *5-exo-dig* cyclization for activated, terminal acetylene derivatives of malonates, diketones and cyanoesters. An additional advantage is the applicability of this method also for organophosphorus compounds and compatibility with aryl chlorides.

The next step was an attempt to apply an analogous methodology for more demanding substrates, such as internal alkynes. In this case, it was also possible to obtain a wide group of cyclic compounds, and the range of applicability of this approach was investigated on the example of many different aryl bromides. In addition, this method turned out to be compatible with alkyne substrates and with respect to the degree of crowding both at the nucleophilic center and on the side of the triple bond. The vast majority of the obtained structures were characterized by complete diastereoselectivity of the *E* double bond (except for a few cases of cyclization with electron-poor bromides).

The last project carried out as part of my doctoral thesis was the development of conditions for the cyclization/coupling reaction of non-activated compounds, which has not been described in the literature so far. I managed to find optimal conditions for the preparation of five-membered carbocyclic compounds using aryl triflates as coupling partners. In order to increase the nucleophilicity of monocarbonyl substrates, I used the transformation of ketones into appropriate enamines, which enabled effective cyclization and subsequent coupling. The possibility of using enamines as a crude product turned out to be a significant facilitation, which further increases the usefulness of this methodology.

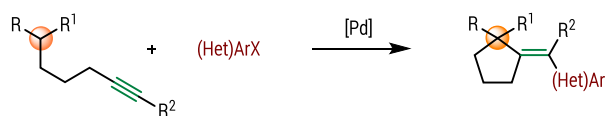
The final step in each project was to perform control experiments to propose the most likely mechanistic pathway. In addition, DFT calculations were performed to provide additional information on the mechanisms of the described reactions.

Cel pracy

W nowoczesnej chemii organicznej reakcje katalizowane kompleksami metali przejściowych stanowią obszerną grupę wysoce użytecznych syntetycznych transformacji, otwierając tym samym szereg możliwości wielokierunkowej funkcjonalizacji różnorodnych grup związków. Z uwagi na zdolność palladu do katalizowania zróżnicowanych mechanistycznie przemian, jest to metal doskonale spełniający kryteria wyboru dla reakcji tandemowych.

Głównym założeniem mojej pracy badawczej było opracowanie katalizowanych kompleksami palladu tandemowych reakcji cyklizacji/sprzęgania dla di- i monokarbonylowych związków zawierających w swej strukturze alkin. Koncepcja taka otwiera możliwości funkcjonalizacji szerokiej grupy związków na drodze jednoetapowej syntezy. Dotychczasowe doniesienia literaturowe przedstawiały tego typu związki uzyskane w większości na drodze reakcji Conia-ene¹, lub nieliczne przykłady cyklizacji połączonej ze sprzęganiem opublikowane przez Gore i Balme na przełomie lat 80. i 90. ubiegłego wieku.^{2a,b} Metodologia ta była jednak ograniczona jedynie do jodków arylowych, stosowano dużą ilość katalizatora oraz silną zasadę, co dodatkowo skutkowało bardzo ograniczonym zakresem stosowalności takiego podejścia.

W oparciu o dostępne przykłady literaturowe, koncepcja zastosowania kompleksów palladu typu Buchwalda wydawała się być obiecującym kierunkiem rozwinięcia tej ścieżki syntetycznej. Łagodne warunki aktywacji prekatalizatorów LPdG3 pozwalają na stosowanie w reakcji różnorodnych grup funkcyjnych, co przekłada się na dużą wartość syntetyczną tej metodologii.



Schemat 1. Ogólna koncepcja projektu.

¹ Cruciani P., Stammer R., Aubert C. Malacria M.; *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 2699-2708.

^{2a} Fournet G., Balme G., van Hemelryck B., Gore J.; *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4533-4536.

^{2b} Fournet G., Balme G., Gore J.; *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 69-70.



Wstęp

W dzisiejszej chemii syntetycznej otrzymywanie związków cyklicznych z prostych i tanich związków alifatycznych posiadających wiązanie podwójne lub potrójne, okazuje się być jedną z najlepszych pod względem ekonomii atomowej metod. Przy użyciu kompleksów metali przejściowych możliwe jest uzyskanie wysoce sfunkcjonalizowanych cząsteczek w sposób regio- i stereoselektywny, najczęściej z bardzo dobrymi wydajnościami.^{3a,b} W szczególności katalizowane kompleksami palladu reakcje tandemowe stanowią atrakcyjną ścieżkę syntetyczną otrzymywania wielopodstawionych pierścieni zarówno małych, o dużym naprężeniu (cyklopropany, epoksydy, azydryny), jak i większych 5-cio lub 6-cio członowych. Z uwagi na zdolność palladu do katalizowania mechanistycznie zróżnicowanych przemian, w jednym procesie możliwe jest połączenie reakcji cyklizacji z następczym sprzężaniem z halogenkami aryłowymi.⁴

Reguły Baldwina

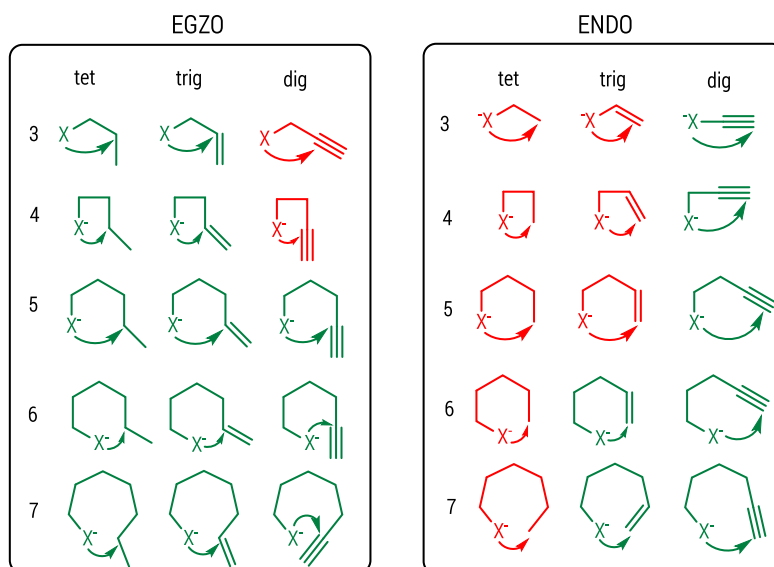
Wśród ogromu związków chemicznych występujących w przyrodzie, 90% zawiera w swej strukturze przynajmniej jeden pierścień karbo- lub heterocykliczny⁵. Oczywista więc wydaje się być potrzeba opracowywania nowych możliwości syntetycznych, umożliwiających otrzymywanie związków pierścieniowych z prostych i łatwo dostępnych substratów acyklicznych w sposób regio- i stereokontrolowany. Zwięzły zestaw wytycznych do racjonalnego projektowania takich procesów cyklizacji, znany jako „reguły Baldwina”, historycznie zasłynął jako jedno z najbardziej użytecznych narzędzi w arsenale chemików zajmujących się zaawansowaną syntezą związków organicznych. Przełomowy artykuł opublikowany w 1976 r. zatytułowany „Rules for Ring Closure” autorstwa Sir Jacka E. Baldwina jest najczęściej cytowanym artykułem w prawie 50-letniej historii RSC Chemical Communications. W pracy tej nie tylko zdefiniowano nomenklaturę niezbędną do opisywania i klasyfikowania reakcji tworzenia pierścieni, ale także wykorzystano wiedzę empiryczną, z podstawowymi rozważaniami dotyczącymi nakładania się i geometrii orbitali w celu przewidzenia korzystnych warunków cyklizacji. W swojej przełomowej publikacji Baldwin opracował ujednoczoną klasyfikację procesów cyklizacji opartą na trzech czynnikach. Jak przedstawiono na rysunku 1, cyklizacja charakteryzuje się trzema przedrostkami, z których pierwszy podaje liczbę atomów w tworzącym się pierścieniu i może przyjąć wartość co najmniej 3 lub większą. Drugi przedrostek, *endo-* lub *egzo-* opisuje położenie wiązania, które ma zostać zerwane w cyklizacji, w stosunku do tworzącego się pierścienia (lub najmniejszego z pierścieni, gdy jednocześnie tworzy się kilka pierścieni). Przedrostek *egzo-* wskazuje, że wiązanie zrywane znajduje się na zewnątrz nowoutworzonego pierścienia, podczas gdy *endo-* wskazuje, że zrywane wiązanie znajduje się wewnątrz

^{3a} Balme G., Bouyssi D., Lomberget T., Monteiro N., *Synthesis*, 2003, 2115–2134; ^{3b} Alonso F., Beletskaya I.P., Yus M., *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 3079–3160 ^{3c}Zeni G., Larock R. C., *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 4644–4680;

⁴ Fogg D. E., dos Santos E. N., *Coord. Chem. Rev.*, 2004, **248**, 2365–2379

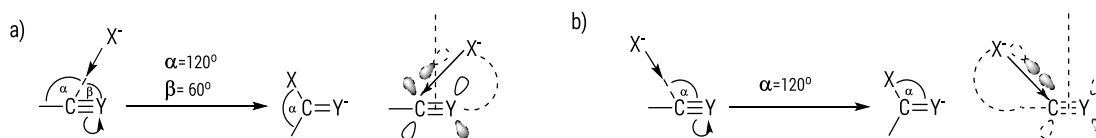
⁵ Bon, R. S.; Waldmann, H. *Acc. Chem. Res.* 2010, **43**, 1103-1114.

nowego pierścienia. Ostatni przedrostek -tet, -trig i -dig, odnosi się do hybrydyzacji atomu w miejscu zamknięcia pierścienia, -tet dla atomu o hybrydyzacji sp^3 , -trig dla sp^2 i -dig dla atomu o hybrydyzacji sp .⁶



Rysunek 1. Reguły Baldwina zamykania pierścieni.

Generalnie przewidywania Baldwina wskazywały na preferencję dla cyklizacji *egzo* w stosunku do *endo* w przypadku cyklizacji tetragonalnych i trygonalnych. W przeciwieństwie do tego, w przypadku cyklizacji alkinów faworyzowane są zamknięcia *endo*, przy czym zamknięcie *egzo* byłoby prawdopodobne tylko dla większych pierścieni (sześć- oraz siedmioczłonowych). Oryginalnie reguły Baldwina dotyczyły wyłącznie cyklizacji nukleofilowych, ale z uwzględnieniem, że reguły te mają zastosowanie również do procesów rodnikowych i elektrofilowych. Jednak dobrze znane obecnie zasady dla reakcji z udziałem rodników zostały opracowane przez Beckwitha⁷, który połączył czynniki steryczne oraz stereoelektronowe, aby zaproponować ogólne przewidywania korzystnych warunków takich cyklizacji. Istotnym punktem rozbieżności między regułami Baldwina i Beckwitha są cyklizacje alkinów. Cyklizacjom *endo-dig* sprzyjają reguły Baldwina, podczas gdy reguły Beckwitha przewidują, że preferowane będą cyklizacje *egzo*.



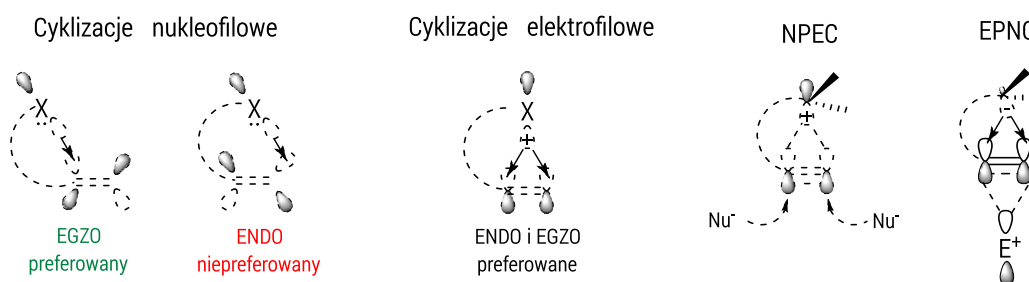
Schemat 2. Trajektorie podejścia czynnika nukleofilowego a) według oryginalnych reguł Baldwina b) zrewidowane.

⁶ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734-736.

⁷ Beckwith A.L.J., Easton C.J., Serelis A.K., *J Chem Soc Chem Commun* 1980, 482-483.

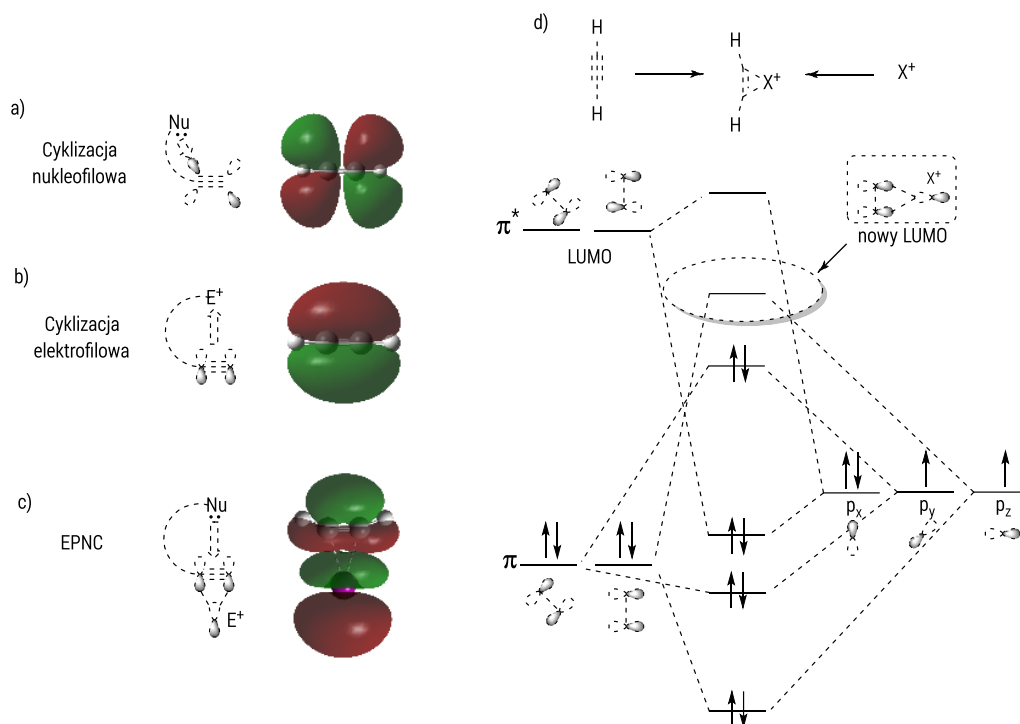
Promowane zewnętrznym elektrofilem cyklizacje nukleofilowe

Cyklizacje, w których udział bierze czynnik zewnętrzny, w tym przypadku elektrofilowy kwas Lewisa, nazwano cyklizacjami EPNC (Electrophile Promoted Nucleophilic Cyclizations). Chociaż te stosunkowo częste cyklizacje są czasami błędnie określane jako cyklizacje elektrofilowe, te dwa procesy są mechanistycznie różne. Podczas gdy rzeczywista cyklizacja elektrofilowa obejmuje wewnątrzcząsteczkowy atak elektrofila (np. kationy karbenowe, oksoniowe, iminowe) na wiązanie wielokrotne zamykając pierścień, indukowane zewnętrznym elektrofilem cyklizacje nukleofilowe obejmują wewnątrzcząsteczkowy atak nukleofilowy na zaktywowane wiązanie potrójne. Rolą zewnętrznego elektrofila (metal, halogenu, selenu itp.) jest koordynacja do wiązania potrójnego alkinu, które jest następnie atakowane wewnątrzcząsteczkowo przez nukleofil. Ponieważ to atak nukleofilowy na wiązanie wielokrotne zamyka pierścień, określanie takich cyklizacji jako elektrofilowe jest mylące, nawet jeśli reakcje te nie zachodzą bez udziału czynnika elektrofilowego.



Rysunek 2. Różnice kątów ataku w cyklizacjach nukleofilowych, elektrofilowych, elektrofilowych promowanych zewnętrznym nukleofilem (NPEC) oraz nukleofilowych promowanych zewnętrznym elektrofilem (EPNC).

Bogate w elektrony wiązanie potrójne z uwagi na wysoko położony orbital LUMO, nie jest zbyt podatne na reakcje z czynnikami nukleofilowymi. Koordynacja zewnętrznego kwasu Lewisa do alkinu zwiększa jego elektrofilowość poprzez obniżenie energii powstałego kompleksu, tworząc nowy orbital LUMO, tym samym aktywując wiązanie potrójne na atak nukleofilowy. Taką zmianę nazwano „LUMO Umpolung”, ponieważ w tym układzie LUMO kompleksu przypomina HOMO wyjściowego alkinu.^{8a-c}



Schemat. 3 Kluczowe czynniki stereoelektroniczne zaangażowane w interakcje tworzące wiązania podczas różnych typów cyklizacji alkinów. (a, b) FMO acetyleny; (c) LUMO kompleksu I^+ -acetylen; (d) Zmiana symetrii orbitalu LUMO alkinu wskutek koordynacji elektrofila.

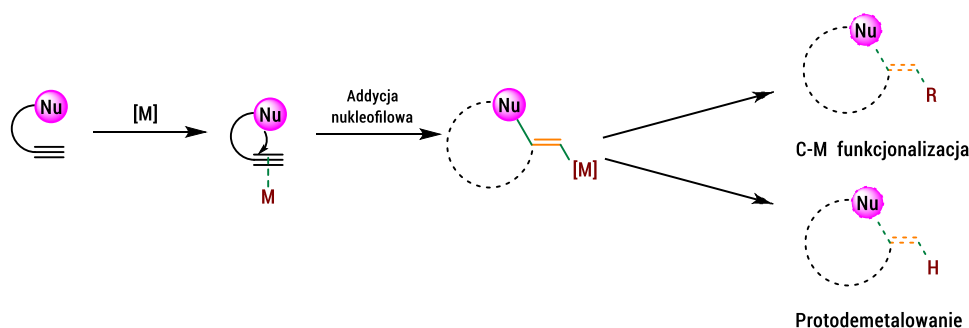
Kolejną kwestią, dla której należy rozważyć cyklizację EPN osobno jest to, że reakcje, które obejmują koordynację czynników zewnętrznych, nie podlegają zasadom oryginalnych reguł Baldwina, ponieważ taka koordynacja modyfikuje naturę granicznych orbitali molekularnych alkinów. Pomimo, że zarówno w klasycznej cyklizacji nukleofilowej, jak i promowanej zewnętrznym elektrofilem, atak nukleofilowy na alkin przebiega zgodnie z trajektorią, która maksymalizuje nakładanie się orbitali LUMO alkinu i HOMO nukleofila, symetria LUMO alkinu różni się znacząco w tych dwóch przypadkach. Ponieważ LUMO wolnych alkinów jest orbitalem π -antywiązącym, cyklizacje typowo nukleofilowe powinny wykazywać preferencje *egzo*, ponieważ podejście *endo* ustawia atakujący nukleofil w węzle orbitalnym π^* . Jednakże, gdy odpowiedni kwas Lewisa tworzy kompleksy z wiązaniem potrójnym, antywiążąca kombinacja alkinu HOMO i pusty orbital kwasu Lewisa tworzy nowy LUMO. Pomimo, że między kwasem a alkinem orbital jest antywiązący, ma taką samą symetrię jak oryginalny HOMO alkinu (orbital π) względem atakującego nukleofila.^{8a-c}

Cyklizacje nukleofilowe inicjowane koordynacją kompleksu metalu do alkinu

Katalizowane przez elektrofilowe kompleksy metali przejściowych wewnątrzcząsteczkowe addycje nukleofilowe do alkinów i alkenów stanowią obecnie dobrze ugruntowaną metodę otrzymywania szerokiej gamy układów karbo- i heterocyklicznych. Dzięki koordynacji kompleksu metalu o charakterze karbofilowego kwasu Lewisa do alkinu zmienia się jego charakter na elektrofilowy umożliwiając wewnątrzcząsteczkowy atak nukleofila. Powstający związek winylometalowy może ulegać

^{8a} Alabugin I.V., Gilmore K., Manoharan M. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, **133**, 12608–12623. ^{8b} Alabugin I.V., Gilmore K., *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 11246–11250. ^{8c} Gilmore K., Mohamed R.K., Alabugin, I.V.; *WIREs Comput Mol Sci* 2016

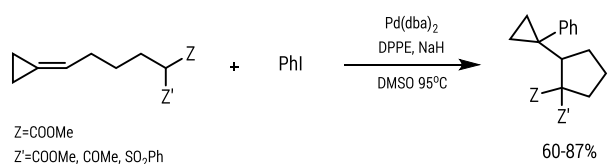
protodemetalowaniu prowadząc do uwolnienia produktu annulacji i kompleksu metalu zdolnego do aktywacji kolejnej cząsteczki alkinu. Taka ścieżką przebiega wiele efektywnych reakcji katalizowanych kompleksami np. Au(I). Odpowiedni dobór warunków reakcji, w szczególności użytego katalizatora pozwala, z kolei na rozwinięcie reakcji tandemowych obejmujących cyklizację i następczą funkcjonalizację wiązania C–M wspomnianego intermediatu winylometalowego. W szczególności możliwe jest zastosowanie kompleksów palladu w roli katalizatorów procesów cyklizacji z następczym sprzężeniem z halogenkami aryłowymi. Annulacja ta przebiega w całkowicie stereoselektywny sposób trans, ponieważ atak nukleofila na nienasycone wiązanie następuje z przeciwnej strony względem aktywującego π -kwasowego kompleksu palladu. Po etapie reduktywnej eliminacji, katalizator ulega regeneracji, tym samym zamykając cykl katalityczny. Od czasu pionierskich prac pod koniec lat 80-tych, donoszono o licznych przemianach z udziałem alkenów, alkinów, allenów zawierających nukleofile węglowe, tlenowe i azotowe.²



Schemat 4. Wewnętrzcząsteczkowa addycja nukleofilowa do alkinu katalizowana kompleksami metalu.

Karbocyklizacje alkenów i alkinów z udziałem aktywnych związków karbonylowych

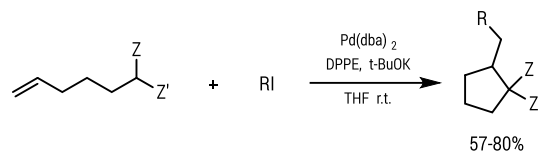
Pierwszym doniesieniem dotyczącym wspomnianych tandemowych cyklizacji z udziałem karbonukleofili była opublikowana przez Goré i Balme w 1987 praca przedstawiająca reakcję alkilidenocyklopropanów, w której udział bierze związek palladu, aktywujący wiązanie podwójne na wewnątrzcząsteczkowy atak nukleofila i następcze sprzężenie z jodobenzenem. W wyniku tej reakcji uzyskano bicykliczny związek **1** z dobrymi wydajnościami⁹.



Schemat 5. Katalizowana palladem cyklizacja z następczym sprzężeniem alkilidenocyklopropanu z jodobenzenem.

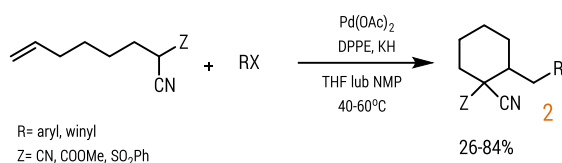
Chociaż, jak pisali autorzy, mechanizm tego procesu nie był wówczas jasny, z pewnością był to pierwszy zgłoszony przykład wewnątrzcząsteczkowej addycji nukleofilowej do nienasyconego elektrofila, aktywowany przez π -kwasowy kompleks palladu. Ta nowa metoda cyklizacji została następnie

zastosowana do alifatycznych δ -etylenowych stabilizowanych karbonukleofili, z których to udało się otrzymać oczekiwane pięciocłonowe pochodne z dobrymi wydajnościami.⁹ (Schemat 6)



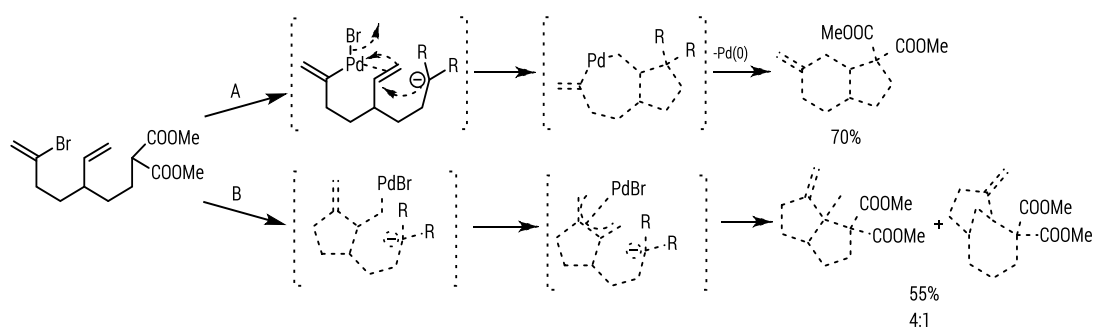
Schemat 6. Otrzymywanie pięciocłonowych pierścieni na drodze cyklizacji/sprzęgania.

W celu uzyskania pierścienia cykloheksanowego 2, reakcji poddano substrat o dłuższym łańcuchu alkenowym (schemat 7). Autorom udało się otrzymać pożądany produkt cyklizacji jedynie w przypadku, gdy zastosowano substrat, w którego strukturze była przynajmniej jedna grupa nitrylowa. Dla estrów malonowych o sześciowęglowym łańcuchu bocznym otrzymywano jedynie produkt sprzęgania Hecka.



Schemat 7. Otrzymywanie sześciocłonowych pierścieni na drodze cyklizacji/sprzęgania.

Jak udało się ustalić autorom, przebieg tej reakcji może być kontrolowany poprzez zmianę warunków jej prowadzenia. Kluczowym czynnikiem definiującym kierunek reakcji jest rodzaj użytej zasady (schemat 8). W przypadku stosowania mocnej zasady, takiej jak wodorek potasu, reakcja przebiega z utworzeniem produktu cyklizacji, natomiast użycie o wiele słabszego węglanu potasu skutkuje otrzymaniem produktu reakcji sprzęgania Hecka.^{10,11}



Schemat 8. Kierunek przebiegu reakcji bicyklizacji w zależności od typu zasady.

Warunki: A) 5% Pd(OAc)₂, 5% DPPE, 1.1 ekw. KH, THF, 55°C B) 5% Pd(OAc)₂, 10% PPh₃, 2 ekw. TEBA, 2 ekw. K₂CO₃, DMF, 60°C.

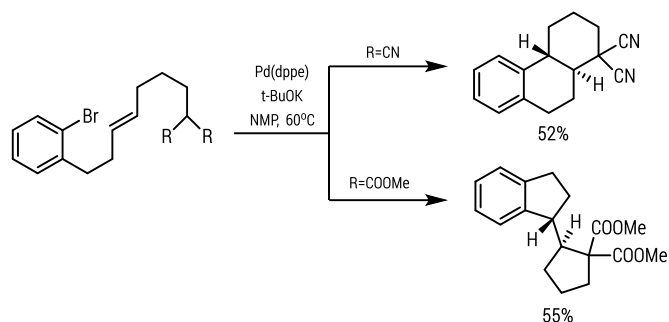
Zagadnienie stereochemii tych reakcji zostało prześledzone na przykładzie dwóch substratów o różnie zatłoczonego centrum nukleofilowym (schemat 9). W przypadku, gdy do reakcji użyto estru malonowego

⁹ Fournet, G.; Balme, G.; Goré, J. *Tetrahedron* 1990, **46**, 7763.

¹⁰ Vittoz, P.; Bouyssi, D.; Traversa, C.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 1871

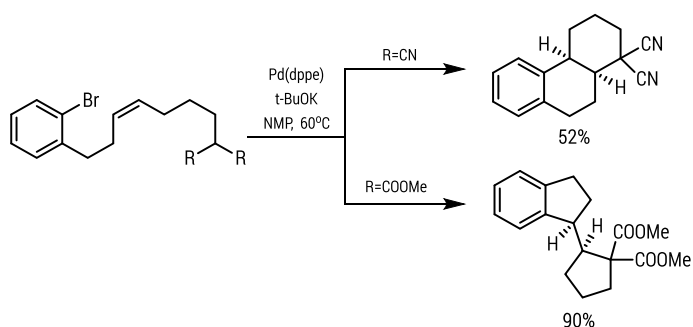
¹¹ Bouyssi, D.; Coudanne, I.; Uriot, H.; Goré, J.; Balme, G. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 8019

uzyskiwano produkt cyklizacji *5-egzo*, natomiast mniej załoczony malononitril prowadził do otrzymania produktu cyklizacji *6-endo*. Autorzy tłumaczą ten fakt wpływem zawady sterycznej centrum nukleofilowego na oddziaływanie z protonem przy wiązaniu podwójnym.¹²



Schemat 9. Stereoselektywność reakcji cyklizacji dla substratu o konfiguracji *E* w zależności od podstawników przy centrum nukleofilowym

Kwestię stereoselektywności opisywanej reakcji sprawdzono stosując substraty o przeciwnej konfiguracji przy wiązaniu podwójnym (schemat 10). Syntezy tych tricyklicznych związków zachodziły z równoczesną stereokontrolą dwóch nowo utworzonych sąsiednich centrów stereogenicznych, ponieważ cyklizacje te przebiegają w całkowicie stereoselektywny sposób *trans*. Reakcja jest więc stereospecyficzna, a stereochemia została zdefiniowana przez wyjściową konfigurację podwójnego wiązania w liniowym substracie. W ten sposób można kontrolować względną konfigurację produktów.



Schemat 10. Stereoselektywność reakcji cyklizacji dla substratu o konfiguracji *Z* w zależności od rodzaju podstawników przy centrum nukleofilowym.

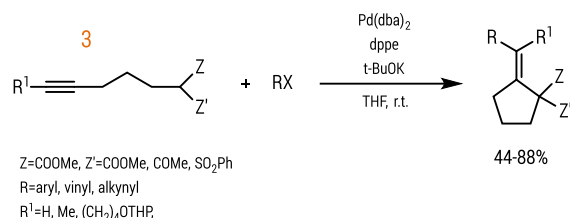
Następnie pojawiły się kolejne publikacje tej samej grupy badaczy, w których to metoda cyklopentannulacji została zastosowana do analogów acetylenowych **3**. Reakcja przebiegały z dobrymi wydajnościami dla szeregu alkinów zawierających aktywowane ugrupowanie metylenowe (np. związków β -dikarbonylowych), w tym zaprezentowano kilka przykładów z udziałem wewnętrznych alkinów. Reakcje przebiegały selektywnie w kierunku produktu cyklizacji *5-egzo* i nie obserwowano powstawania produktu sześcioczłonowego. Taki przebieg reakcji dla wewnętrznych alkinów kontrastuje z katalizowaną złotem reakcją enową Conia, w której powstaje mieszanina produktów pięcio- i sześcioczłonowych^{13,14}. Reakcja

¹² Balme G.; Bouyssi D.; Lomberget T.; Monteiro N., *Synthesis*, 2003, **14**, 2115-2134.

¹³ Ito, H.; Makida, Y.; Ochida, A.; Ohmiya, H.; Sawamura, M., *Org. Lett.* 2008, **10**, 21, 5051-5054.

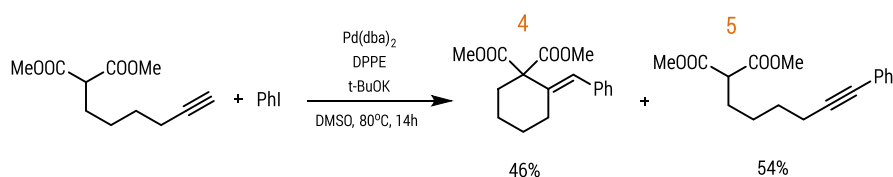
¹⁴ Chaładaj, W.; Kołodziejczyk, A.; Domański, S., *ChemCatChem* 2017, **9**, 4334 – 4339

wymagała użycia dość dużej ilości katalizatora (5 mol%) oraz silnej zasady. Zakres stosowalności względem halogenków arylowych ograniczony był do aktywnych jodków arylowych, otrzymano produkty cyklizacji ze sprzężaniem dla jodobenzenu, 2-jodoanizolu oraz 2-bromopropenu. Egzocykliczne wiązania podwójne powstały również w przypadku alkinów wewnętrznych (schemat 11).



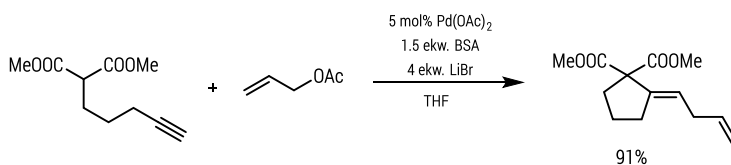
Schemat 11 Cyklizacja 5-endo-dig alkinów terminalnych i wewnętrznych.

W toku dalszych badań, autorzy skupili się na uzyskaniu pierścieni sześcioczłonowych, w tym celu stosując substraty o dłuższym łańcuchu, jednakże zaobserwowano pewne poważne ograniczenia. W wyniku reakcji takich substratów otrzymywano mieszaninę produktów zawierającą cykliczny sześcioczłonowy produkt **4** oraz konkurencyjny produkt sprzężenia Sonogashiry **5**, w dodatku powstający w przewadze względem oczekiwanego związku pierścieniowego (schemat 12).^{15,16}



Schemat 12. Reakcja cyklizacji malonianu dimetylo-2-heksynylu.

Jak przedstawili Liu i Lu, w przypadku allilowego partnera sprzężenia można zastosować z powodzeniem octan allilu, jednak konieczne jest wówczas stosowanie dodatku bromku lub chlorku litu (schemat 13). Jak napisali autorzy, wobec braku jonu halogenkowego, reakcja nie przebiegała wcale, a w mieszaninie pojawiał się czarny osad metalicznego palladu.¹⁷



Schemat 13. Katalizowana palladem reakcja malonianu pentynylu z octanem allilu.

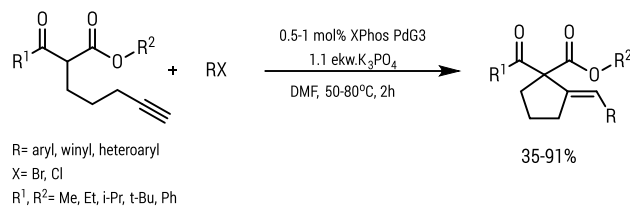
Jak wspomniano wcześniej, pierwsza opublikowana metoda cyklizacji karbonukleofili do pięcioczłonowych pierścieni miała poważne ograniczenia w zakresie stosowalności, wynikające z potrzeby

¹⁵ Fournet, G.; Balme, G.; Van Hemelryck, B.; Goré, J. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 5147.

¹⁶ Fournet, G.; Balme, G.; Goré, J. *Tetrahedron* 1991, **47**, 6293.

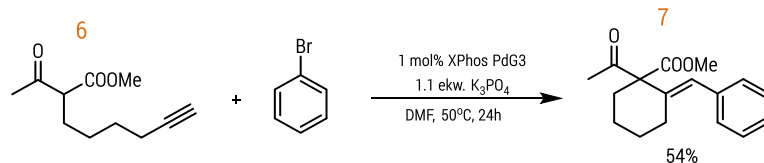
¹⁷ Liu, G.; Lu, X.; *Tetrahedron Letters*, 2002, **43**, 6791–6794.

stosowania silnej zasady. Aktywacja takich palladocyklicznych katalizatorów Buchwalda następuje pod wpływem łagodnych, nieorganicznych zasad jak np. Cs_2CO_3 lub K_3PO_4 . Dzięki temu opracowano metodę cyklizacji *5-egzo-dig*, która cechuje się bardzo dobrą tolerancją różnych grup funkcyjnych zarówno w strukturze nukleofila jak i elektrofilowego partnera sprzęgania. Co więcej, w odróżnieniu od znanych wcześniej metod, podejście to pozwala na otrzymywanie związków cyklicznych przy użyciu znacznie mniejszych ilości katalizatora, z wydajnościami sięgającymi ponad 90% dla szerokiej grupy bromków, a nawet chlorków arylowych, heteroarylowych oraz winylowych (schemat 14).¹⁸



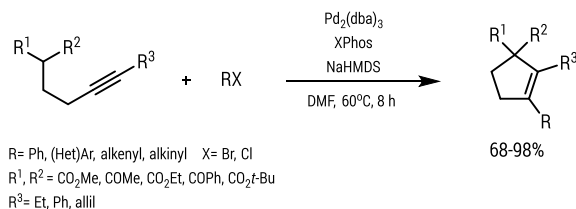
Schemat 14. Reakcja cyklizacji/sprzęgania *5-egzo-dig* β -ketoestrów.

Zastosowanie ketoestru o dłuższym łańcuchu alkilowym **6** prowadzi w analogicznych warunkach reakcji do otrzymania produktu karbocyklizacji *6-egzo-dig* **7** z dobrą wydajnością oraz bez produktów ubocznych (schemat 15).¹⁸



Schemat 15. Reakcja cyklizacji/sprzęgania homologu acetylenowego o dłuższym łańcuchu.

Z kolei zastosowanie substratu o krótszym łańcuchu alkilowym łączącym centrum nukleofilowe z wiązaniem potrójnym, prowadzi do otrzymania podstawionych cyklopentenów na drodze cyklizacji *5-endo-dig* (schemat 16).¹⁹ W przypadku, gdy wiązanie potrójne w substracie jest terminalne, reakcja nie prowadzi do uzyskania pierścienia karbacyklicznego, a do dihydropiranu powstającego na drodze oksocyklizacji *6-egzo-dig*.¹⁸



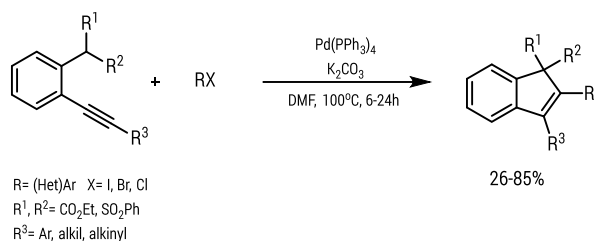
Schemat 16. Reakcja otrzymywania 1,2-dipodstawionych cyklopentenów.

¹⁸Chaładaj, W.; Domański, S.; *Adv. Synth. Catal.* 2016, **358**, 1820-1825.

¹⁹Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Osuka, A.; *Org. Lett.* 2012, **14**, 11 2914-2917.

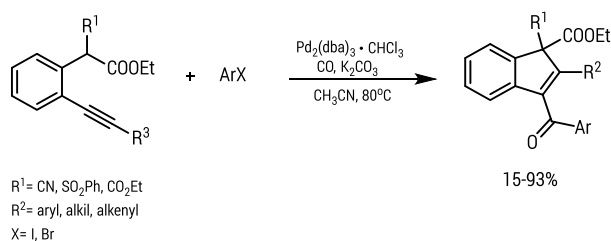
Bicykliczne węglowe pierścienie, takie jak indeny można uzyskać na drodze międzycząsteczkowej cyklizacji, stosując dipodstawiony pierścień benzenowy oraz halogenek aryłowy (schemat 17).

Istotną modyfikacją sposobu otrzymywania tego typu związków była wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja połączona z następczym sprzężeniem z halogenkami aryłowymi opublikowana przez grupę Lianga w 2006 roku. Podejście takie znacznie rozbudowuje możliwości otrzymania szeregu związków opartych o motyw strukturalny indenu, umożliwiając wprowadzenie do cząsteczki produktu zróżnicowanych pod względem elektronowym pierścieni aryłowych w jednoetapowej reakcji. Ponadto metoda ta cechuje się bardzo dobrą selektywnością, uboczny produkt cyklizacji bez sprzężenia praktycznie nie występuje, jedynie w kilku przypadkach autorzy zauważali powstanie minimalnych jego ilości.²⁰



Schemat 17. Reakcja otrzymywania 1,2-dipodstawionych indenów.

Ta sama grupa rozbudowała powyższą metodologię o wariant karbonylujący. Stosując gazowy tlenek węgla oraz katalizator palladowy otrzymano szereg związków w wyniku cyklizacji ze sprzężeniem połączonej z insercją CO w jednoetapowym procesie (schemat 18).²¹



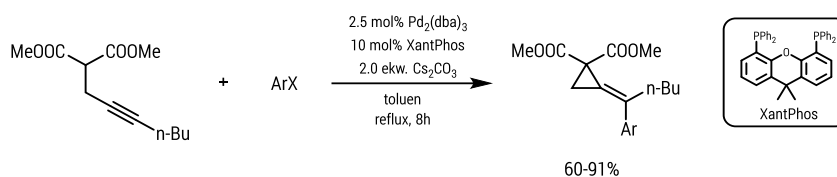
Schemat 18. Karbonylujący wariant otrzymywania 1,2-dipodstawionych indenów na drodze katalizowanej palladem reakcji cyklizacji/sprzężenia.

²⁰ Guo L-N.; Duan, X-H.; Bi, H-P.; Liu, X-Y.; Liang Y-M.; *J. Org. Chem.* 2006, **71**, 3325-3327.

²¹ Duan X-H.; Guo L-N.; Bi H-P.; Liu X-Y.; Liang Y-M.; *Org. Lett.*, 2006, **8**, 14, 3053-3056.

Karbocykliczne pierścienie trójczłonowe

Otrzymywanie naprężonych pierścieni trójczłonowych alkilidenocyklopropanów z propargilowych pochodnych estrów malonowych na drodze katalizowanej palladem karbocyklizacji 3-egzo-dig jest efektywną alternatywą dla dotychczas znanej, dwuetapowej ścieżki syntezy tej grupy związków (reakcja Wittiga ylidów fosforowych). Jak pokazali badacze z grupy Oshimy, opracowana przez nich metodologia pozwala na uzyskanie w jednoetapowej reakcji wysoce sfunkcjonalizowanych podstawionych cyklopropanów (schemat 19).²²



Schemat 19. Otrzymywane podstawionych pierścieni cyklopropanowych w reakcji cyklizacji z następczym sprzężaniem.

W wyniku reakcji estru malonianu propargilu z bromobenzenem w obecności węglańca cezu i $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xantphos}$ otrzymano cykliczny produkt podstawiony fenylem z wydajnością 51%. Rozbudowane sterycznie, bogate w elektrony fosfiny oparte na biarylu (RuPhos i DavePhos) okazały się być skutecznymi ligandami w tej reakcji, jednak wydajności otrzymane przy ich zastosowaniu nie były bardzo wysokie. XPhos oraz proste fosfiny, takie jak PPh_3 i PCy_3 , okazały się zupełnie nieefektywne. Jak podają autorzy, najlepsze wyniki udało się uzyskać wówczas, gdy katalizator i ligand dodawano do reakcji w trzech równych porcjach, z wydajnością 78%.²² Konieczność dzielenia dodatku katalizatora tłumaczony jest jego częściowym termicznym rozkładem.²³ Podobnie strukturalnie substraty, ketoestry zawierające alkin terminalny, prowadzą w analogicznej reakcji do otrzymania podstawionych furanów na drodze oksocyklizacji 5-egzo-dig.

Karbocyklizacje nieaktywowanych acetylenowych ketonów

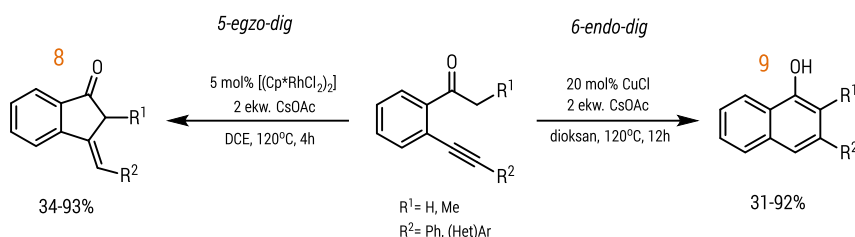
Obecnie w literaturze istnieje niewiele doniesień dotyczących bezpośrednich cyklizacji nieaktywowanych ketonów zawierających łańcuch alkinowy. Wynika to najpewniej z ich małej reaktywności spowodowanej niewystarczającą nukleofilowością atomu węgla w pozycji α do grupy karbonylowej. Dodatkowy problem w przypadku cyklizacji z następczym sprzężaniem może stanowić brak selektywności reakcji, prowadząc do otrzymania produktów α -arylowania, zamiast powstania związków cyklicznych.

W 2019 roku opublikowano prace opisującą wewnątrzcząsteczkową karbocyklizację ketonów 2-alkinylo-arylowych, gdzie kierunek przebiegu reakcji jest kontrolowany poprzez zastosowanie odpowiedniego rodzaju katalizatora oraz zmianę rozpuszczalnika (schemat 20). 1-indanony **8** powstają w wyniku karbocyklizacji 5-egzo-dig katalizowanych kompleksem rodu (III), z doskonałą chemo-, regio- i

²² Fujino D., Yorimitsu H., Oshima K., *J. Am. Chem. Soc.* 2011, **133**, 9682–9685.

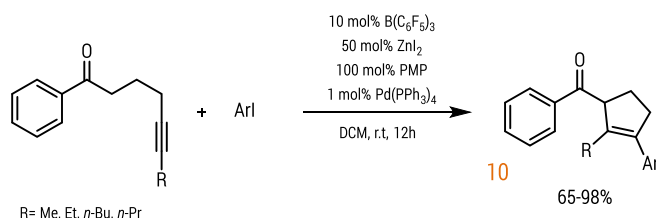
²³ Martinelli, J. R.; Watson, D. A.; Freckmann, D. M. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 7102–7107.

stereoselektywnością. Z kolei katalizowane chlorkiem miedzi(I), 1-naftole **9** są otrzymywane przez karbocyklizację 6-*endo-dig* z równie wysoką chemo- i regioselektywnością. Takie podejście cechuje się dobrą ekonomią atomową oraz dużym stopniem funkcjonalizacji otrzymanych w ten sposób związków.²⁴



Schemat 20. Regiokontrolowana reakcja *ortho*-podstawionych acetylenowych ketonów aromatycznych.

W 2019 roku pojawiła się praca, w której autorzy przedstawili metodologię cyklizacji 5-*endo-dig* dla ketonów aromatycznych prowadzącą do uzyskania cyklopentenów **10**²⁵, a w kolejnym roku ta sama grupa opublikowała aktualizację, gdzie rozbudowano metodę o następcze sprzężenie z jodkami aryłowymi.²⁶



Schemat 21. Reakcja cyklizacji/sprzężenia 5-*endo-dig* acetylenowych ketonów aromatycznych.

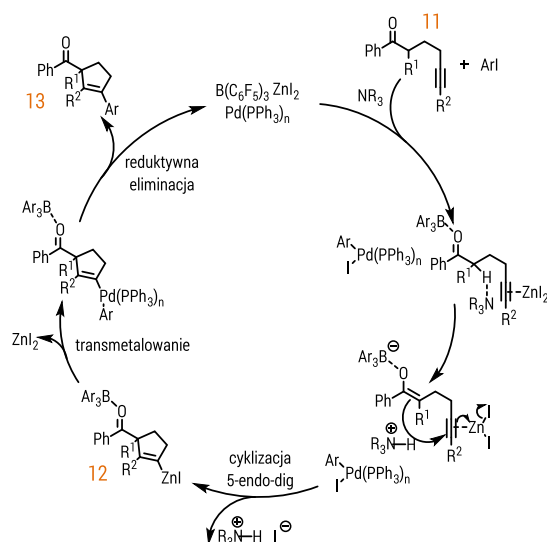
Wykorzystano w tym przypadku zyskujące na popularności w ostatnich latach, sfrustrowane pary Lewisa jako kooperatywne katalizatory kwasowo-zasadowe, które są generowane *in situ*. Autorzy zaproponowali prawdopodobny przebieg syntezy (Schemat 22). Transformację rozpoczyna postulowana oksydacyjna addycja Pd(PPh₃)₄ do jodku arylu z wytworzeniem *in-situ* kompleksu [(Ar)(I)Pd(II)(PPh₃)_n]. Kompleks ten może po reduktywnej eliminacji tworzyć wiązanie C–Ar, tym samym zamykając cykl katalityczny z utworzeniem produktu. Aby lepiej zrozumieć mechanizm tej reakcji, autorzy zbadali czy postulowany przez nich winylocynkowy związek pośredni **12** pochodzący z karbocyklizacji 5-*endo-dig* substratu **11** może ulegać transmetalowaniu z odpowiednim kompleksem na bazie Pd(II) (**12** → **13**). Tandemowe reakcje karbocyklizacji/sprzężenia Negishiego mogą dostarczyć dowodów wspierających hipotezę mechanistyczną, że π -filowy katalizator na bazie Zn jest odpowiedzialny za aktywację alkinu, tym samym generując **12**. W przypadku braku Pd(PPh₃)₄, powstawał jedynie produkt cyklizacji bez sprzężenia z wydajnością >95%. Wobec braku dodatku ZnI₂ lub PMP, nie stwierdzono powstawania ani produktu cyklizacji/sprzężenia, ani cyklicznego produktu reakcji Conia-ene. Jednak stwierdzono że PMP, ZnI₂ i Pd(PPh₃)₄ sprzyjają tworzeniu oczekiwanego produktu także bez udziału B(C₆F₅)₃, chociaż uzyskano wówczas tylko 20% wydajności. Ta obserwacja sugeruje, że deprotonowanie enolanu powstałego z

²⁴ Song, L.; Tian, G.; van der Eycken, E.; *Chem. Eur. J.* 2019, **25**, 7645 – 7648

²⁵ Cao M., Yesilcimen A., Wasa M., *J. Am. Chem. Soc.* 2019, **141**, 4199-4203.

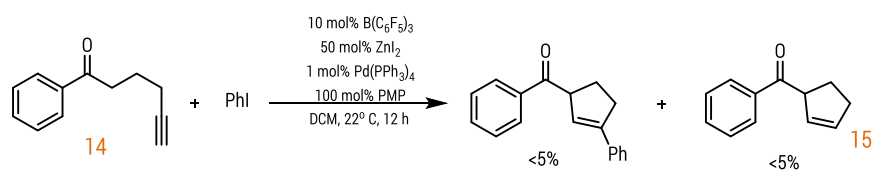
²⁶ Cao M., Yesilcimen A., Prasad S., Genova J., Myers T., Wasa M., *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 7090-7093.

substratu może być wspierane przez kooperatywne działanie kompleksu opartego na palladzie i aminie. Istotną zaletą tej metody jest fakt, że już minimalna ilość katalizatora palladowego (1.0 mol%) wystarcza do uzyskania bardzo dobrych wydajności, sięgających 95%. Jednak mimo to konieczne jest stosowanie dużych ilości aminy. W żadnych z badanych warunków reakcji nie zaobserwowano powstawania produktu α -arylowania.



Schemat 22. Proponowany mechanizm bezpośredniej cyklizacji/sprzęgania acetylenowych ketonów wewnętrznych z jodkami aryłowymi.

Autorzy przedstawili jeden przykład użycia substratu z terminalnym wiązaniem potrójnym **14** w reakcji cyklizacji, z którego uzyskali śladowe ilości dwóch produktów *5-endo-dig*, z których to jeden był produktem reakcji Conia-ene **15** (schemat 23). Reakcja cyklizacji z następczym sprzężeniem powyższą metodą pozostaje ograniczona jedynie do alkinów wewnętrznych, a przedstawiony zakres stosowalności obejmuje jedynie 12 przykładów. Jak donoszą autorzy, w przypadku prób zastosowania w reakcji jodku allilu lub zatłoczonych sterycznie jodków arylowych jak np. 2,6-dimetyljodobenzen otrzymano jedynie produkt reakcji enowej Conia.



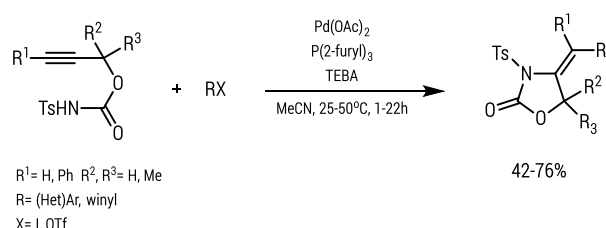
Schemat 23. Cyklizacja ketonu z terminalnym wiązaniem potrójnym, katalizowana kompleksem palladu, jodkiem cynku i sfrustrowanymi parami Lewisa.

Otrzymywanie związków heterocyklicznych na drodze reakcji cyklizacji/sprzęgania

Z uwagi na szerokie występowanie pięcioczłonowych pierścieni heterocyklicznych w związkach biologicznie aktywnych, zarówno naturalnych jak i syntetycznych, szczególne zainteresowanie badaczy obejmowały nowe procedury ich otrzymywania i modyfikacji. Obok procedur opartych o cyklizację z karbonukleofilami opracowano szereg metod opartych o katalizowane palladem wewnątrzcząsteczkowe cyklizacje związków nienasyconych zawierających tlenowy lub azotowy nukleofil. Najwięcej przypadków dotyczy cyklizacji prowadzących do pięcioczłonowych związków heterocyklicznych. Zakres stosowalności jest jednak w dużym stopniu ograniczony do bardzo aktywnych partnerów elektrofilowych, np. triflanów i jodków arylowych, w niewielu przypadkach pisano o kompatybilności mniej reaktywnych bromków w warunkach reakcji.

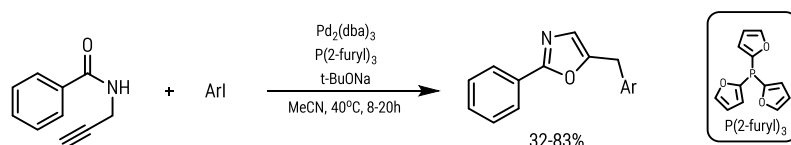
Heterocykliczne pierścienie pięcio- i sześcioczłonowe

W drugiej połowie lat 90. niemal równocześnie pojawiły się dwie prace, w których to Arcadi oraz grupa Balme zaprezentowali katalizowane palladem cyklizacje propargilowych tosylokarbaminanów z następczym sprzęganiem z jodkami aryłowymi i triflanami winylowymi.^{27,28}



Schemat 24. Katalizowana palladem reakcja otrzymywania 4-arylideno-3-tosylooksazoli-2-onów.

Stosując jako substraty N-propargiloamidy i jodki arylu w obecności Pd₂(dba)₃, tri(2-furylo)fosfiny i *t*-BuONa uzyskano dipodstawione oksazole (schemat 25).²⁹



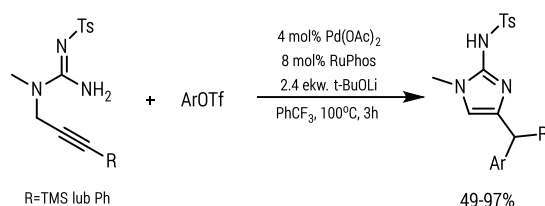
Schemat 25. Katalizowane palladem otrzymywanie 2,5-dipodstawionych oksazoli.

²⁷ Arcadi, A. *Synlett*, 1997, 941

²⁸ Bouyssi, D. B.; Cavicchioli, M.; Balme, G. *Synlett*, 1997, 944

²⁹ Arcadi A., Cacchi S., Cascia L., Fabrizi G., Marinelli F., *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2501-2504.

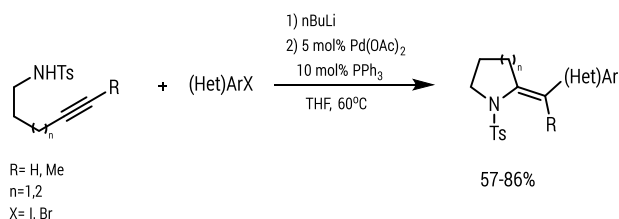
W reakcjach cyklizacji/sprzęgania N-propargilguanidyn i triflanów arylowych otrzymywane są podstawione 2-aminoimidazole. Metodologia ta pozwala na utworzenie węgiel-azot i węgiel-węgiel w jednoetapowym procesie (schemat 25).³⁰



Schemat 26. Katalizowana palladem synteza podstawionych 2-aminoimidazoli.

Szerokie rozpowszechnienie pięciocłonowych związków heterocyklicznych w strukturach związków naturalnych oraz aktywnych biologicznie przez szereg lat motywowało badaczy do poszukiwania nowych metod ich syntezy i funkcjonalizacji. Równoległe do wspomnianych wcześniej karbocyklizacji, na początku lat 90. ubiegłego wieku pojawiło się kilka pionierskich prac dotyczących otrzymywania pierścieni heterocyklicznych, w których to autorzy przedstawili otrzymywanie podstawionych furanów^{31,32,33,34} oraz pirolidyn³⁵ na drodze katalizowanych palladem tandemowych reakcji cyklizacji z następczym sprzężeniem z halogenkami (głównie jodkami) oraz triflanami aryłowymi. Od tego czasu pojawiło się wiele kolejnych doniesień, gdzie opisywano otrzymywanie podstawionych pochodnych m.in. dihydropiranu oraz bicyklicznych heksahydro-3*H*-pirolizyn-3-onów.³⁶

Luo i Wang zaprezentowali efektywną metodę otrzymywania pięcio- i sześciocłonowych azotowych heterocykli z acetylenowych tosyloamin i jodków lub bromków (hetero)arylowych (schemat 27). Produkty otrzymywano z doskonałą stereo- i regioselektywnością, w żadnym z otrzymanych związków nie zaobserwowano migracji egzocyklicznego wiązania podwójnego.³⁶



Schemat 27. Otrzymywanie podstawionych pirolidyn na drodze reakcji cyklizacji/sprzęgania z halogenkami aryłowymi.

Wiele nowych metod syntetycznych opierających się o ideę cyklizacji nienasyconych nukleofilów tlenowych, katalizowanych kompleksami palladu, opublikował zespół badaczy pod kierunkiem Arcadiego. Od wczesnych lat 90. grupa ta opublikowała szereg prac, w których przedstawili metody otrzymywania

³⁰ Zavesky B.P., Babij N.R., Wolfe J. P., *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4952-4955.

³¹ Arcadi A., Burini A., Cacchi S., Delmastro M., Marinelli F., Pirroni B. R., *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 976-982.

³² Arcadi A., Cacchi S., Larock R., Marinelli F., *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 2813-2816.

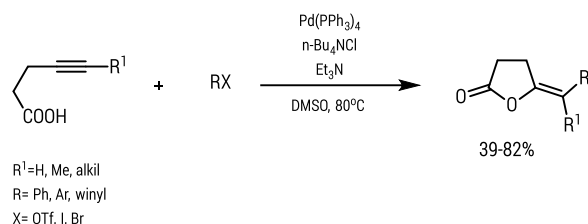
³³ Kołodziejczyk A., Chaładaj W., *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 2554-2560.

³⁴ Arcadi A., Cacchi S., Fabrizi G., Marinelli F., *Synlett*, 1993, 65-68.

³⁵ Luo F.-T., Wang R.-T., *Tetrahedron Lett.* 1992, **33**, 6835-6838.

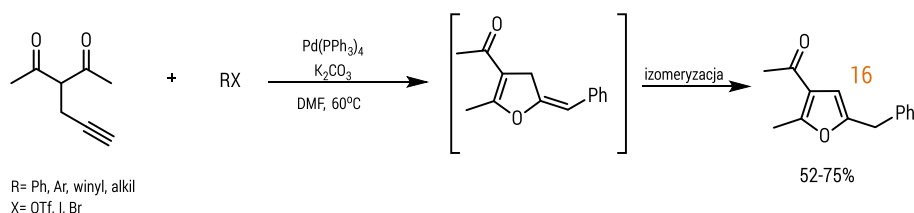
³⁶ Baganoli L., Cacchi S., Fabrizi G., Goggiamani A., Scarponi C., Tiecco M., *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2134-2137.

podstawionych γ -butyrolaktonów (schemat 28) oraz furanów. Autorom udało się zsyntezować liczne produkty oksycyklizacji *5-egzo-dig*, uzyskując rozbudowane związki na drodze sprzęgania z jodkami aryłowymi oraz triflanami, również o rozbudowanych przestrzennie strukturach.



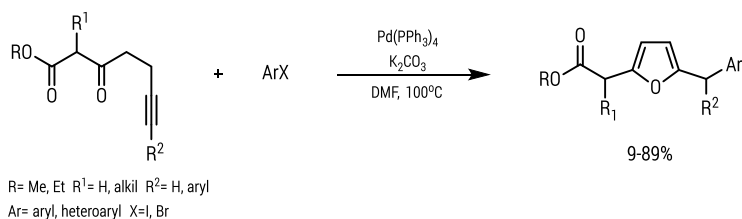
Schemat 28. Katalizowane palladem regioselektywne otrzymywanie (*E*)- δ -winylo/arylo- γ -metyleno-butyrolaktonów.

W przypadku syntezy 2,3,5-tripodstawionych furanów (schemat 29) egzocykliczne wiązanie podwójne ulega natychmiastowej izomeryzacji, ostatecznie prowadząc do produktu końcowego **16**.



Schemat 29. Katalizowane palladem otrzymywanie 2,3,5-tripodstawionych furanów.

Cacchi i współpracownicy przedstawili metodę otrzymywania 2,5-dipodstawionych furanów z łatwo dostępnych 3-okso-6-heptynianów alkilu i halogenków arylowych w obecności K_2CO_3 i katalitycznych ilości $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (schemat 30). Reakcja jest wysoce chemoselektywna, nie uzyskano żadnych produktów karboannulacji, jednak w reakcjach z niektórymi jodkami nie udało się uniknąć powstawania produktów izomeryzacji furanu do dihydrofuranów.³⁷

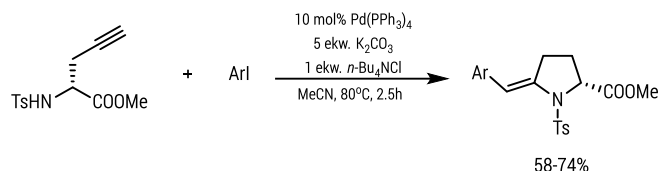


Schemat 30. Synteza 2,5-dipodstawionych furanów poprzez katalizowaną palladem annulację.

W 1998 roku grupa Rutjes opublikowała pracę przedstawiającą otrzymywanie chiralnych cyklicznych aminoestrów wychodząc z optycznie czynnych α -aminokwasów i halogenków arylowych (schemat 31).³⁸

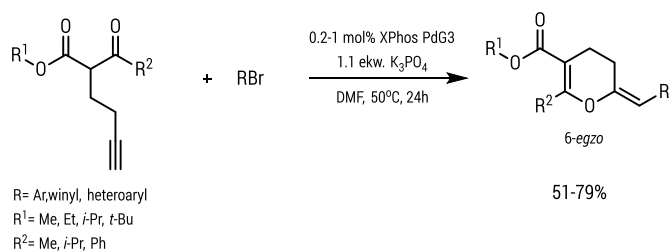
³⁷ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Moro, L. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 5327

³⁸ Wolf, L. B.; Tjen, K. C. M. F.; Rutjes, F. P. J. T.; Hiemstra, H.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron Lett.* 1998, **39**, 5081.



Schemat 31. Katalizowana palladem reakcja cyklizacji/sprzęgania acetylenowych α -aminokwasów.

Wychodząc z β -ketoestru zalkilowanego 4-węglowym łańcuchem z terminalnym wiązaniem potrójnym, w reakcji z bromkiem arylowym uzyskuje się dihydropirany w oksocyklizacji *6-egzo-dig* (schemat 32). Ważną zaletą tej syntezy jest zastosowanie prekatalizatora palladowego typu Buchwłada oraz jego minimalna ilość potrzebna do efektywnego przereagowania substratu. Szeroki zakres stosowalności obejmuje bromki arylove zarówno bogate jak i ubogie w elektrony, w tym heterocykle. Zwiększenie stopnia zatłoczenia przy ketonowym atomie węgla nie wpływa na wydajność reakcji, poza przypadkiem podstawienia w tym miejscu grupy *t*-butylowej, stanowiącej na tyle dużą zawadę steryczną, że reakcja nie przebiega w żadnym stopniu. Użycie analogicznego substratu z alkinem wewnętrznym kierowało przebieg reakcji w stronę produktów cyklizacji *5-endo-dig* prowadząc do uzyskania cyklopentenów.³⁹

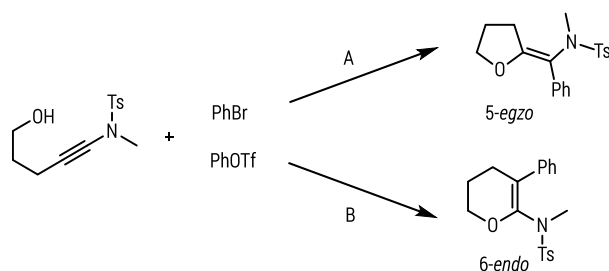


Schemat 32. Katalizowana kompleksem palladu oksocyklizacja β -ketoestrów.

Szpecially ciekawą kwestię stanowi regioselektywność reakcji cyklizacji kontrolowana warunkami jej prowadzenia, a niezależna od struktury wyjściowego substratu. W 2014 roku Yorimitsu i Osuka⁴⁰ opublikowali kontrolowane, regioselektywne reakcje cyklizacji alkinoli, prowadzące do powstania dwóch odrębnych, cyklicznych produktów *5-egzo* i *6-endo*. W metodzie tej kierunek przebiegu reakcji można kontrolować poprzez zastosowanie konkretnego liganda oraz zasady. Stosując ten sam substrat, w zależności od rodzaju elektrofilowego partnera sprzęgania (triflan lub bromek arylowy), otrzymuje się odpowiednio kinetycznie faworyzowany produkt *5-egzo-dig* lub zmieniając nieco warunki, dihydropiran w wyniku cyklizacji *6-endo-dig*. Dlatego niniejsze metody syntezy można podsumować jako kontrolowane katalitycznie oksyarylowanie alkinu, prowadzące do wysoce sfunkcjonalizowanych czteropodstawionych alkenów w sposób regioselektywny. Takie dające się kontrolować difunkcjonalizacje alkinów przez katalizator metaliczny są wciąż rzadkie, pomimo ciągłego zainteresowania w tym obszarze.

³⁹ Kołodziejczyk A., Domański S., Chaładaj W., *J. Org. Chem.* 2018, **83**, 12887-12896.

⁴⁰ Fujino, D., Yorimitsu H., Osuka A., *J. Am. Chem. Soc.* 2014, **136**, 6255-6258.

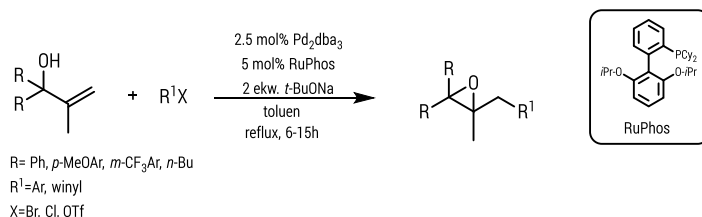


Schemat 33. Regioselektywna reakcja cyklizacji acetylenowych akinoli.

Warunki: A) 2.5 mol% Pd₂(dba)₃, 5 mol% XPhos, 2.0 ekw. Cs₂CO₃, dioksan, 60°C, 12h B) 2.5 mol% Pd₂(dba)₃, 5 mol% XantPhos, 2.0 ekw. K₂CO₃, DMA, 80°C, 12h

Heterocykliczne pierścienie trójcłonowe

Chociaż, jak przedstawiono wcześniej, metoda cyklizacji nienasyconych heteronukleofili pozwoliła na uzyskanie szeregu różnorodnych pięciocłonowych heterocykli, otrzymanie naprężonych pierścieni trójcłonowych zawierających heteroatom również jest możliwe, w dodatku regioselektywnie i z dobrymi wydajnościami. Grupa Oshimy opublikowała w 2009 roku dwie prace, w których to przedstawili katalizowane palladem reakcje cyklizacji/sprzęgania odpowiednio allilowych alkoholi i halogenków arylowych, prowadzących do otrzymania epoksydów oraz amin w wyniku czego powstają odpowiednio arylowane epoksydy⁴¹ (schemat 34) i azydryny⁴² (schemat 34).



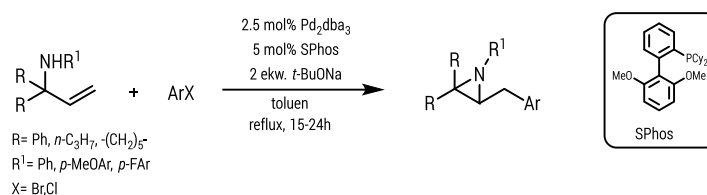
Schemat 34. Otrzymywanie podstawionych oksiranów na drodze cyklizacji/sprzęgania katalizowanego palladem.

Katalizowana palladem reakcja trzeciorzędowego alkoholu allilowego z 1-bromonaftalenem w obecności *t*-BuONa prowadzi do epoksydu z wydajnością 88%, z utworzeniem wiązania węgiel-węgiel jak i węgiel-tlen jednoetapowo. W tej reakcji struktura liganda ma zasadnicze znaczenie, gdyż jak opisują autorzy jedynie zastosowanie biarylowych, monokleszczowych fosfin Buchwalda takich jak RuPhos, SPhos, XPhos lub dwukleszczowych ligandów *t*-BuDavePhos i Xantphos pozwala na otrzymanie oczekiwanego produktu cyklicznego. Zastosowanie innych ligandów niż wymienione skutkowało powstawaniem w przewodzie, lub nawet wyłącznie produktu sprzęgania Hecka. W reakcji biorą udział również chlorki arylove prowadząc do uzyskania cyklicznego produktu z dobrymi wydajnościami. Jednakże w przypadku użycia triflanu 1-naftyłu jako partnera sprzęgania nie dało produktu nawet w śladowych ilościach. Warto zauważyć, że halogenki alkenyłu również uczestniczyły w reakcji epoksydowania. Jak podsumowują autorzy, takie struktury byłyby trudne do zsyntezowania w jednym kroku z prostych materiałów wyjściowych przy użyciu powszechnie znanych już metod.

⁴¹ Hayashi S., Yorimitsu H., Oshima K., *J. Am. Chem. Soc.* 2009, **131**, 2052–2053.

⁴² Hayashi S., Yorimitsu H., Oshima K., *Angew. Chem.* 2009, **121**, 7360–7362.

Również w grupie Oshimy opracowano metodologię otrzymywania azydryn w reakcji N-fenylloalliloaminy zawierającej dwie grupy fenylowe w pozycji allilowej, z halogenkami aryłowymi. Warunki prowadzenia procesu opracowano w oparciu o wyniki badań reakcji modelowej wspomnianej alliloaminy z bromobenzenem w obecności *t*-BuONa, w warunkach katalizy kompleksem palladu. W przeciwieństwie do reakcji epoksydowania opublikowanej przez tę samą grupę, w przypadku otrzymywania azydryn nie zauważono powstawania konkurencyjnego produktu sprzężenia Mizoroki-Hecka w żadnych z badanych warunków prowadzenia reakcji. Szeroka gama bromków i chlorków arylowych okazała się być kompatybilna w reakcji, prowadząc do odpowiednich azydryn z doskonałymi wydajnościami (81-98%). Zawada przestrzena oraz elektronowy charakter podstawników arylowych na atomie azotu nie wpłynęła na wydajność reakcji w żadnym stopniu.



Schemat 35. Otrzymywanie podstawionych azydryn na drodze reakcji cyklizacji/sprzęgania.

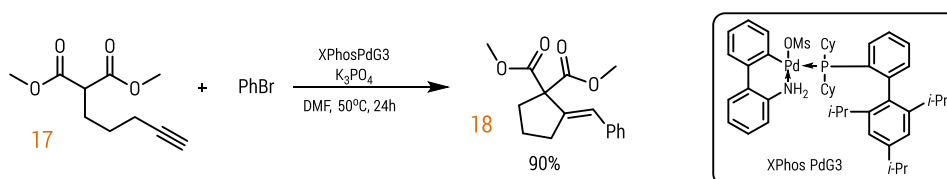
Katalizowane palladem wewnątrzcząsteczkowe reakcje cyklizacji/sprzęgania z halogenkami (hetero)arylowymi

W poniższym rozdziale zostaną przedstawione i omówione wyniki badań własnych ogłoszone w cyklu trzech powiązanych tematycznie publikacji, stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej.

Opracowanie warunków prowadzenia reakcji cyklizacji/sprzęgania dla alkinów terminalnych (publikacja 1)

Celem tej części moich badań było opracowanie metodologii pozwalającej na efektywne przeprowadzenie tandemowej reakcji 5-egzo-dig cyklizacji acetylenowych pochodnych aktywnych związków metylenowych (np. malonianów) z następczym sprzęganiem z bromkami i chlorkami aryłowymi oraz heteroaryłowymi. Szczególny nacisk położyłam na poszukiwanie łagodnych warunków prowadzenia reakcja w nadziei na zapewnienie dobrej tolerancji grup funkcyjnych, a w konsekwencji szerokiego zakresu stosowalności. Procedura zaprezentowana przez Balme na początku lat 90. ubiegłego wieku. wymagała zastosowaniem silnej zasady (*t*-BuOK), co znacznie ograniczało możliwość wprowadzenia do struktury produktu różnorodnych grup funkcyjnych. Ponadto zakres stosowalności względem elektrofilowego partnera sprzęgania obejmował jedynie bardzo aktywne jodki aryłowe i winylowe. Z kolei opracowana w zespole Promotora procedura pozwalała na prowadzenie reakcji z bromkami i chlorkami aryłowymi, jednak jej zakres stosowalności ograniczony był acetylenowych pochodnych β -ketoestrów.

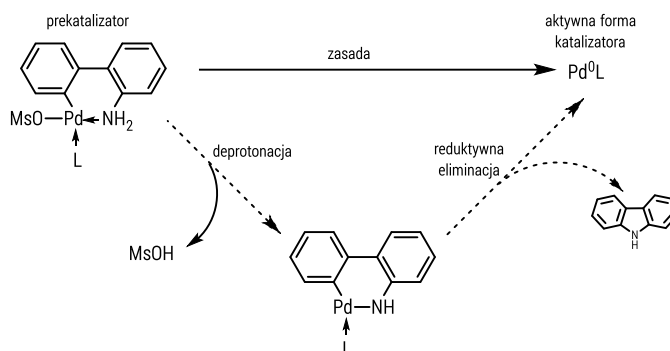
Jako modelową wybrałam reakcję pent-4-yn-1-ylmalonianu dimetylu **17** z bromobenzenem. Warto w tym miejscu nadmienić, że zarówno warunki opracowane przez Balme, jak i te opracowane wcześniej w zespole VI IChO dla β -ketoestrów okazały się nieefektywne w wybranej reakcji modelowej (odpowiednio brak produktu i wydajność 22%).



Schemat 36. Reakcja modelowa cyklizacji substratu z terminalnym wiązaniem potrójnym i optymalne warunki jej prowadzenia.

W pierwszej kolejności, w celu znalezienia odpowiedniego katalizatora, zbadalam szereg kompleksów palladu z mono- i dwukleszczowymi ligandami fosfinowymi. Jako platformę do badania wpływu liganda zastosowałam opracowane przez Buchwalda palladacykliczne pre-katalizatory trzeciej generacji oznaczone w literaturze i handlu jako L PdG3 (L=ligand). Układy te cechuje niewrażliwość na tlen i wilgoć, oraz szybka, efektywna i „czysta” aktywacja w obecności zasady z uwodnieniem wysoce reaktywnego

kompleksu Pd(0) (schemat 37)⁴³. Z licznie przeprowadzonych eksperymentów optymalizacyjnych wynika, że kompleksy z bogatą w elektrony sterycznie rozbudowaną fosfiną XPhos zapewniają najlepsze wydajności spośród wszystkich testowanych.

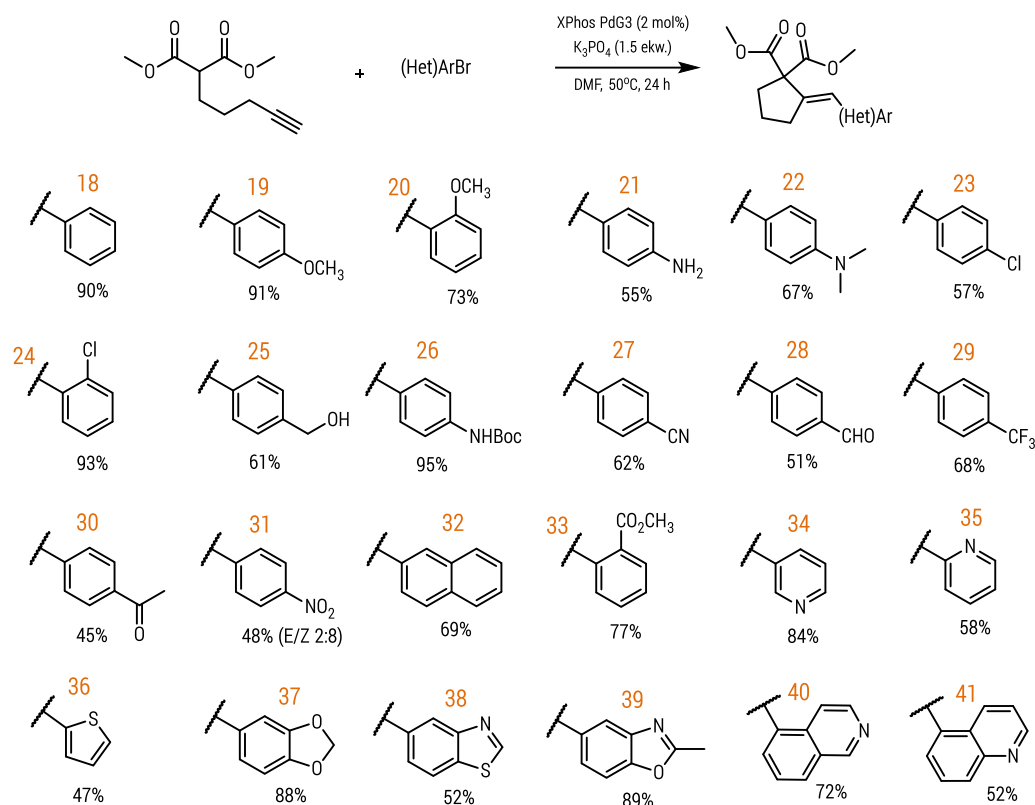


Schemat 37. Schemat aktywacji prekatalizatora palladowego typu Buchwalda w środowisku reakcji.

Następnie oceniłam wpływ różnych zmiennych eksperymentalnych na przebieg reakcji modelowej, w tym między innymi zasady, rozpuszczalnika, ilości katalizatora, temperatury i czasu. Polarny aprotyczny rozpuszczalnik okazał się kluczowy dla zapewnienia wysokiej efektywności cyklizacji. Reakcje prowadzone w umiarkowanie polarnych lub niepolarnych rozpuszczalnikach (np. dioksan, THF, toluen) w ogóle nie przebiegały lub obserwowano powstawanie konkurencyjnego produktu sprzężenia Sonogashiry. Reakcja modelowa przebiegała z dobrymi wydajnościami w obecności łagodnej zasady nieorganicznej (np. K_2CO_3 , K_3PO_4), co dobrze rokowało w kontekście oczekiwanej tolerancji grup funkcyjnych. Najlepsze wyniki (wydajność 90%) uzyskałam dla reakcji prowadzonej przez 24 godziny w temperaturze 50°C w DMF z fosforanem potasu jako zasadą (1.5 ekw.) i w obecności 2 mol% kompleksu XPhos Pd G3 jako prekatalizatora.

Po uzyskaniu zadowalających warunków dla modelowych substratów przystąpiłam do zbadania zakresu stosowalności reakcji. W pierwszej kolejności testowałam wpływ zróżnicowanych pod względem gęstości elektronej bromków arylowych i heteroarylowych w reakcji z malonianem dimetylu. Zarówno bogate, jak i ubogie w elektrony bromoareny efektywnie reagowały prowadząc do oczekiwanych produktów z dobrą, a nawet doskonałą wydajnością i całkowitą stereoselektywnością *E* wiązania podwójnego. Reakcja wykazuje doskonałą tolerancję na obecność różnych grup funkcyjnych w strukturze badanych bromków arylowych, w tym niezabezpieczonych alkoholi, amin, karbaminianów, aldehydów czy ketonów. Wiele z tych grup potencjalnie może wykazywać reaktywność w konkurencyjnych reakcjach sprzężenia, czego dzięki łagodnym warunkom nie obserwowałam. Ponadto bromoareny z podstawnikami w pozycji orto nie okazały się być problematycznymi substratami ze względu na większą zawadę steryczną, prowadząc do uzyskania docelowych produktów z dobrymi wydajnościami. Różne heterocykliczne bromoareny, w tym ważne związki azotowe jak pochodne pirydyny czy (izo)chinoliny, okazały się kompatybilne z opracowanymi warunkami prowadzenia reakcji.

⁴³ Bruno N.C., Tudge M. T., Buchwald S. L., *Chem Sci*, 2013, 4, 916–920.

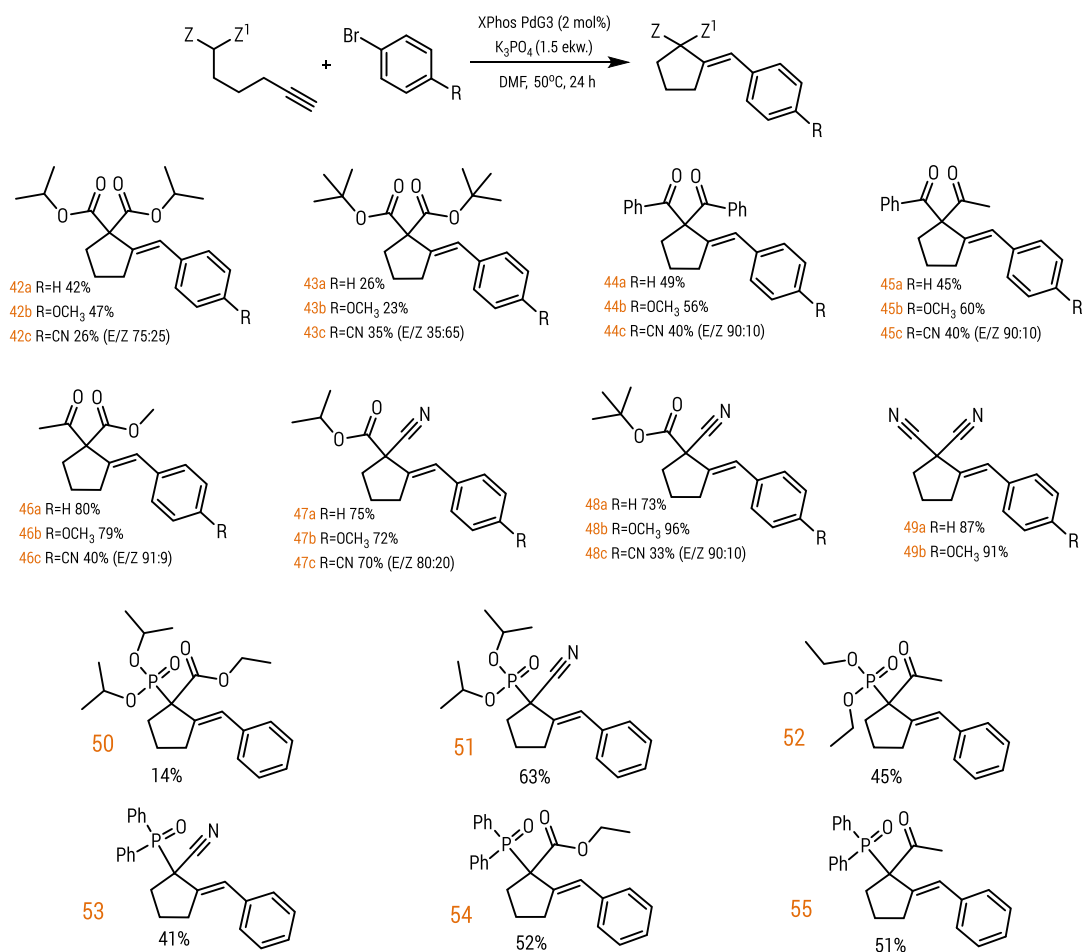


Schemat 38. Zakres stosowalności reakcji cyklizacji/sprzęgania terminalnych względem bromków hetero(arylowych).

Warunki: malonian pent-4-yn-1-ylu (0.400 mmol), ArBr (0.500 mmol), K_3PO_4 (0.600 mmol), XPhos PdG3 (8.0 mmol, 2 mol%), DMF (1 ml), 50°C, 24 h

W kolejnym kroku rozpoczęłam sprawdzanie zakresu tolerancji grup funkcyjnych i ograniczeń metody w odniesieniu do różnych acetylenowych aktywnych związków metylenowych. Wybrane pochodne malonianów, β -ketoestrów, malononitryli, cyjanooctanów i 1,3-diketonów poddałam reakcji z trzema zróżnicowanymi elektronowo bromoarenami, tj. bromobenzenem, *p*-bromoanizolem i *p*-bromobenzonitrylem. Substary o znacznej zawadzie sterycznej – maloniany diizopropylu i diizobutyłu – pozwoliły na uzyskanie produktów cyklicznych, jednak z niższymi wydajnościami, wynikającymi najpewniej z zatłoczenia przy centrum nukleofilowym. Charakteryzujące się znacznie bardziej kwasowym wiązaniem C–H cyjanooctany, cyjanomaloniany i β -ketoestry wykazywały większą reaktywność, przeważnie prowadząc do otrzymania cyklicznych produktów z bardzo dobrymi wydajnościami (70–96%). W przypadku reakcji z *p*-bromobenzonitrylem uzyskałam mieszaniny produktów o konfiguracji *E/Z* w zmiennej proporcji. Jedynie w przypadku malononitrylu nie udało się uzyskać produktu cyklizacji z *p*-bromobenzonitrylem.

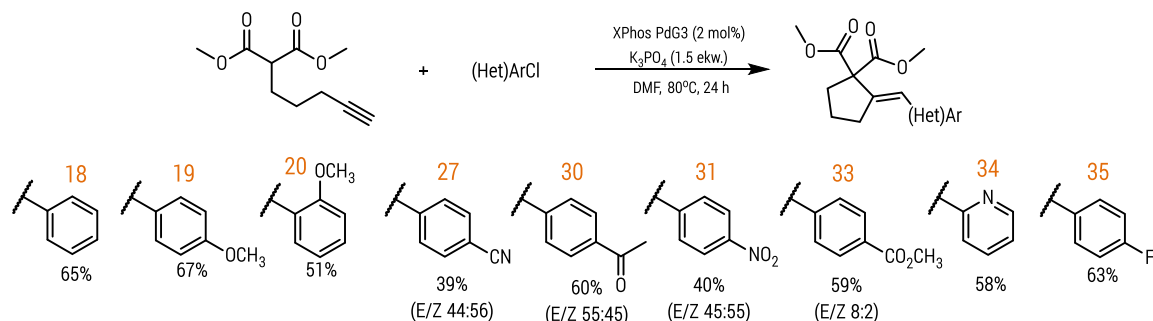
Dodatkowo zbadalam kompatybilność substratów zawierających grupy fosforoorganiczne. Z przyjemnością stwierdziłam, że estry, ketony i nityle zawierające ugrupowania fosforylowe lub fosfinoilowe wstępowały w reakcję z bromobenzenem, prowadząc do uzyskania oczekiwanych cyklopentanów (50–55) z wydajnościami od umiarkowanych do dobrych i całkowitą diastereoselektywnością.



Schemat 39. Zakres stosowalności względem aktywnych związków acetylenowych.

Warunki: substrat acetylenowy (0.400 mmol), ArBr (0.500 mmol), K₃PO₄ (0.600 mmol), XPhos PdG3 (8.0 mmol, 2 mol%), DMF (1 ml), 50°C, 24 h

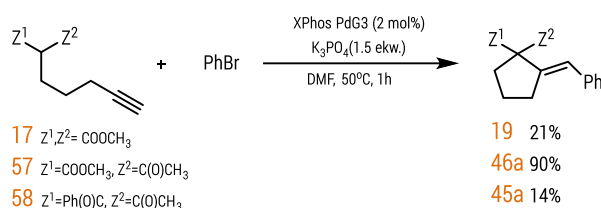
Dodatkową zaletą opisywanej metody jest możliwość jej zastosowania względem znacznie mniej aktywnych chlorków arylowych. W reakcji z powodzeniem uczestniczyły zarówno bogate, jak i ubogie w elektrony chloroareny, a także chlorki heteroarylowe (2-chloropirydyna), dając oczekiwane produkty z umiarkowanymi lub dobrymi wydajnościami.



Schemat 40. Zakres stosowalności reakcji cyklizacji/sprzęgania malonian pent-4-yn-1-ylu względem chlorków hetero(arylowych).

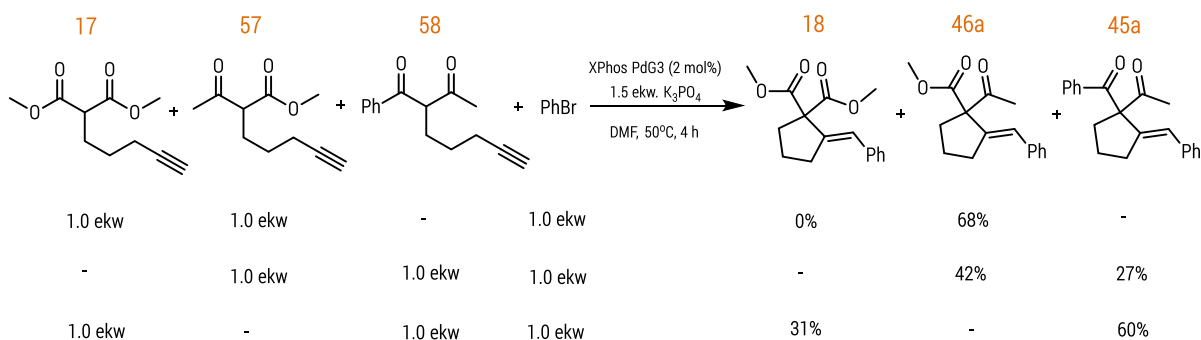
Warunki: malonian pent-4-yn-1-ylu (0.400 mmol), ArCl (0.500 mmol), K₃PO₄ (0.600 mmol), XPhos PdG3 (8.0 mmol, 2 mol%), DMF (1 ml), 80°C, 24 h

W celu lepszego zrozumienia mechanizmu badanej reakcji, wykonałam szereg eksperymentów kontrolnych. Przerywając reakcje po 1 h porównałam szybkość reakcji bromobenzenu z trzema substratami acetylenowymi – pochodnymi malonianu, β-ketoestru i 1,3-diketonu. Zgodnie z przewidywaniami, malonian reagował znacznie wolniej niż ketoester, prowadząc do otrzymania odpowiedniego produktu z wydajnością zaledwie 21%, w porównaniu z 90% w przypadku ketoestru (schemat 41). Wynika to ze znacznie niższej C–H kwasowości malonianu. Należy zaznaczyć, że w identycznych warunkach 1,3-diketon, o bardziej kwasowym charakterze, reagował zaledwie z 14% wydajnością.



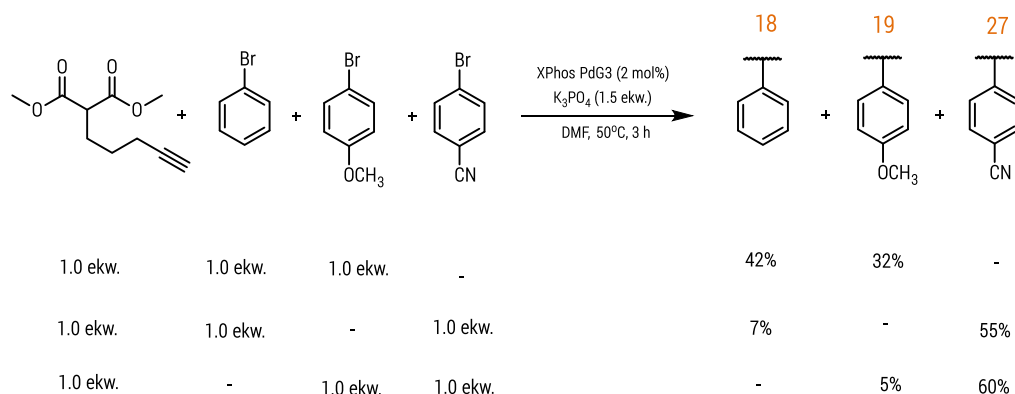
Schemat 41. Eksperyment równoległy – aktywność trzech substratów acetylenowych (malonian dimetylu, β-ketoester oraz 1,3-diketon).

Przeprowadzono również eksperymenty konkurencyjne (schemat 42) z jednoczesnym użyciem dwóch substratów acetylenowych (po 1 ekwiwalencie każdego) i bromobenzenu jako substratu limitującego (1 ekwiwalent). Reakcja z udziałem ketoestru **57** i malonianu **17** dała wyłącznie produkt cykliczacji/sprzęgania tego pierwszego, co wskazuje na ogromną różnicę w ich reaktywności. Pomimo, że w niezależnych doświadczeniach diketon **58** reagował wolniej niż malonian **17** (odpowiednio 21% i 14% po 1h) (schemat 41), w eksperymencie konkurencyjnym dawał wyższą wydajność odpowiedniego produktu (odpowiednio 60% i 31%). Podobnie cykliczacja ketoestru **57** i diketonu **58** przebiegała z porównywalnymi szybkościami w warunkach reakcji konkurencyjnej (odpowiednio 42% i 27%), w przeciwieństwie do eksperymentu równoległego (90% vs. 14%). Niezwykle powolną reakcję diketonu **58** można wyjaśnić dwojako. Jedną z możliwości to efekt niższej nukleofilowości jego enolanu z powodu lepszej stabilizacji rezonansowej, druga to prawdopodobne tworzenie trwałych kompleksów z palladem. Względnie stabilny kompleks palladu z diketonem (lub jego anionem) może prawdopodobnie być w równowadze tautomerycznej z kompleksem Pd–alkin, odpowiednim do wewnątrzcząsteczkowej addycji nukleofilowej prowadzącej do związku pierścieniowego **45a**.

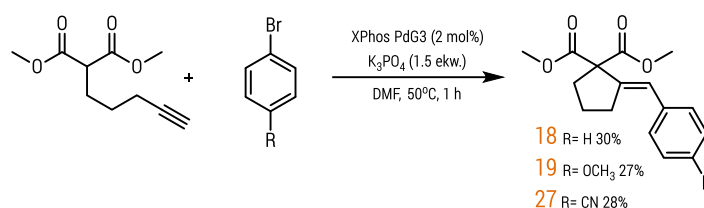


Schemat 42. Eksperyment konkurencyjny – względna reaktywność trzech substratów acetylenowych (malonian dimetylu, β-ketoester oraz 1,3-diketon).

Eksperymenty konkurencyjne malonianu **17** z dwoma elektronowo różnymi bromoarenamami potwierdziły wyższą reaktywność bardziej ubogich w elektrony substratów. Kontrastuje to z wynikami równoległych eksperymentów (przerwanych po 1h) malonianu z każdym z powyższych bromoarenowy wykazujących porównywalne szybkości (schemat 42).



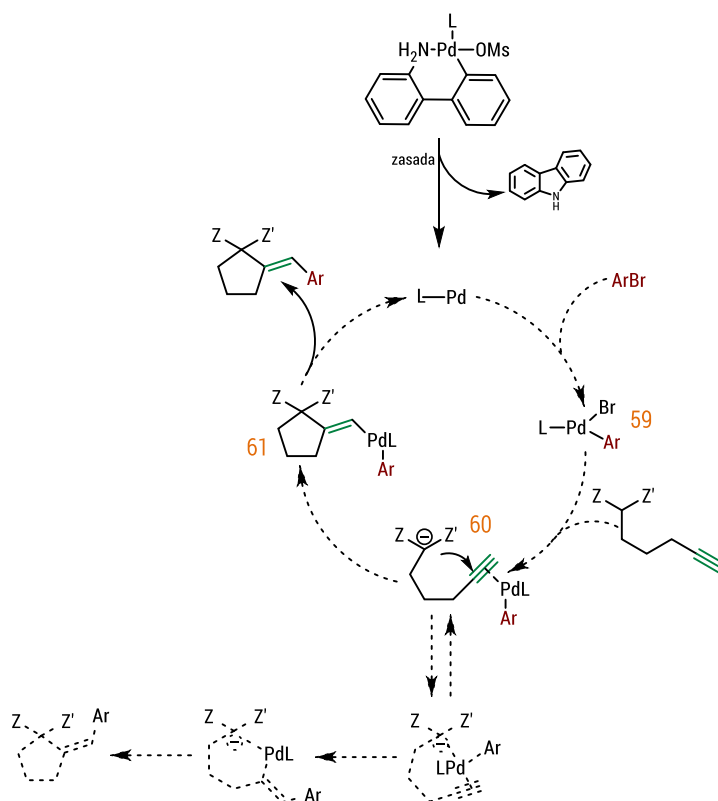
Schemat 43. Eksperyment konkurencyjny – aktywność trzech bromków arylowych (bromobenzen, *p*-bromoanizol, *p*-bromobenzonitryl).



Schemat 44. Eksperyment równoległy – względna reaktywność trzech bromków arylowych (bromobenzen, *p*-bromoanizol, *p*-bromobenzonitryl).

Kolejnym aspektem służącym lepszemu zrozumieniu mechanizmu badanej reakcji jest jej stereochemia. Wszystkie reakcje z malonianami przebiegały z całkowitą diastereoselektywnością, wynikającą z *anti*-karbopalladowania ugrupowania alkinowego. Podobnie, inne acetylenowe aktywne związki metylenowe prowadziły do uzyskania odpowiednich produktów jako pojedynczych izomerów *E*, z wyjątkiem przypadków, gdy jako partnerów sprzęgania użyto bromoarenowy ubogich w elektrony (np. *p*-bromobenzonitrylu). Skutkowało to powstaniem, w różnych proporcjach, mieszaniny izomerów *E* i *Z*.

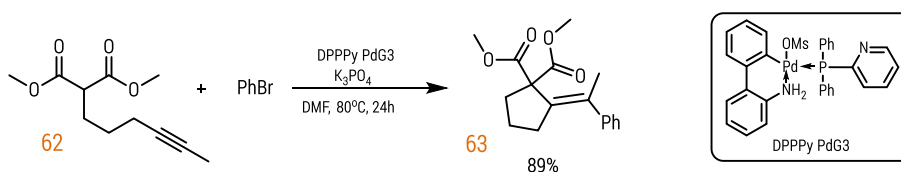
Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że reakcja przebiega według mechanizmu, w którym to pierwszym etapem jest szybka oksydacyjna addycja bromoarenu do kompleksu Pd(0) (powstałego w wyniku aktywacji prekatalizatora przez zasadę) prowadząc do powstania kompleksu arylopalladu(II) **59**, który następnie koordynuje do wiązania potrójnego tworząc kompleks **60**, tym samym aktywując na atak nukleofila. Kolejno następuje wewnątrzcząsteczkowa addycja nukleofilowa do aktywowanego układu nienasyconego prowadząc do powstania kompleksu winylopalladu(II) **61**, które łatwo ulega reduktywnej eliminacji dając oczekiwany produkt i odtwarzając kompleks Pd(0), tym samym zamykając cykl katalityczny.



Schemat 45. Proponowany mechanizm reakcji cyklizacji/sprzęgania dla aktywowanych acetylenowych substratów.

Opracowanie warunków prowadzenia reakcji cyklizacji/sprzęgania dla alkinów wewnętrznych (publikacja 2)

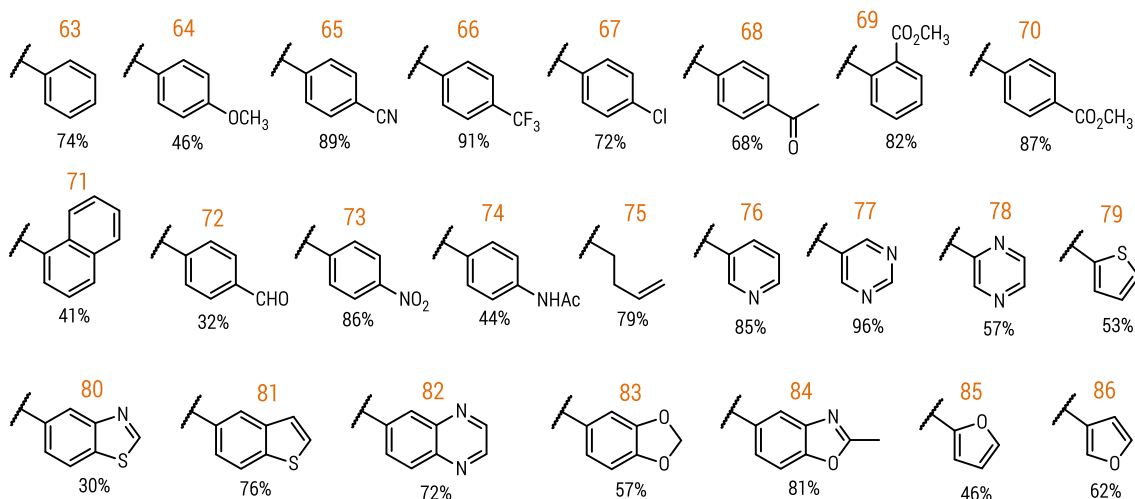
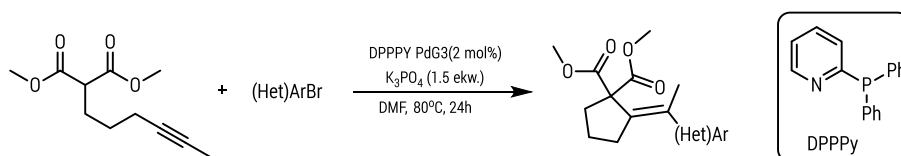
Niniejsza część badań poświęcona jest poszukiwaniu procedury pozwalającej na efektywne przeprowadzenie tandemowej reakcji *5-egzo-dig* cyklizacji nieterminalnych acetylenowych pochodnych aktywnych związków metylenowych (np. malonianów) z następczym sprzęganiem z bromkami aryłowymi. Z badań nad prostymi cyklizacjami katalizowanymi karbofilowymi kompleksami metali przejściowych, w szczególności Au(I), można wnioskować, że cyklizacje *5-egzo-dig* są znacznie trudniejsze dla wewnętrznych alkinów ze względu na zawadę steryczną pomiędzy grupą na końcu wiązania potrójnego, a atakującym alkin nukleofilem. Omawiane w poprzednim rozdziale warunki, opracowane dla terminalnych alkinów wykazywały niską skuteczność względem substratów, będących pochodnymi wewnętrznych alkinów.



Schemat 46. Reakcja modelowa cyklizacji substratu z wewnętrznym wiązaniem potrójnym i optymalne warunki jej prowadzenia.

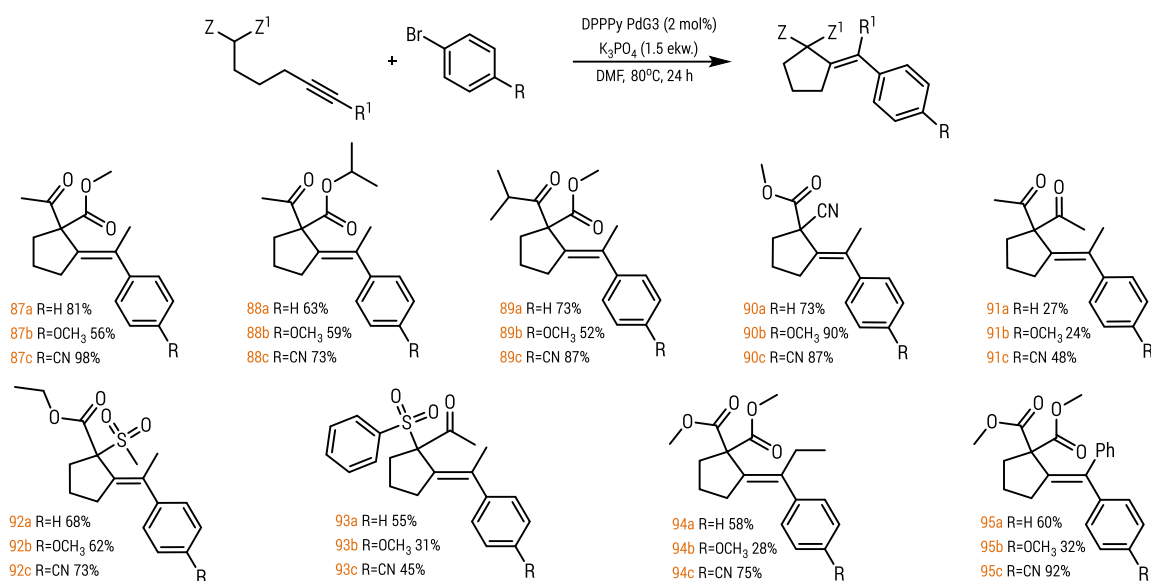
W poszukiwaniu warunków odpowiednich do efektywnego prowadzenia reakcji cyklizacji/sprzęgania substratów zawierających wewnętrzne wiązanie potrójne jako modelową wybrałam reakcję heks-4-yn-1-ylmalonianu dimetylu **62** z bromobenzenem. Również w tym przypadku palladocykliczne kompleksy Buchwalda trzeciej generacji fosfinami (L PdG3) okazały się być obiecującym punktem startowym przy wyborze układu katalitycznego. Wstępne badania kompleksów palladu opartych na różnych jedno- i dwukleszczowych fosfinach ujawniły, że rozbudowane przestrzenie, bogate w elektrony fosfiny monokleszczowe, które cechowały się wysoką skutecznością w reakcjach terminalnych alkinów, wykazują słabą lub co najwyżej umiarkowaną aktywność w modelowej reakcji z udziałem wewnętrznego alkinu. Przykładowo zastosowanie 2% molowych kompleksów XPhos PdG3 lub RuPhos PdG3 w temperaturze 60°C prowadziło do otrzymania oczekiwanego produktu z 31% wydajnością w przypadku pierwszego z kompleksów, a drugi okazał się być zupełnie nieefektywny. Stanowi to wyraźny kontrast względem analogicznej reakcji alkinów terminalnych. Dwukleszczowe fosfiny cechowały się jeszcze niższą efektywnością, za wyjątkiem kompleksu difenylo-2-pirydylofosfiny (DPPPy PdG3), który okazał się być najbardziej obiecującym spośród testowanych prekatalizatorów. Dalsza modyfikacja zmiennych eksperymentalnych doprowadziła do uzyskania zadowalających warunków, obejmujących zastosowanie K₃PO₄ w DMF. Podobnie jak w poprzednim rozdziale, zastosowanie mniej polarnych rozpuszczalników oraz silnych zasad organicznych skutkowało obniżeniem uzyskiwanych wydajności.

Po ustaleniu satysfakcjonujących warunków prowadzenia reakcji modelowej przystąpiłam do badania zakresu stosowalności metody. Początkowo przetestowałam szereg zróżnicowanych strukturalnie i elektronowo bromków arylowych i heteroarylowych w reakcji z malonianem **62**. Reakcje z ubogimi w elektrony bromkami aryłowymi skutkowały uzyskaniem wyższych wydajności produktów cyklicznych (np. 91% dla **66**), niż dla substratów bogatych w elektrony (np. 46% dla **64**). Zawada steryczna spowodowana obecnością podstawnika w pozycji *orto* wydawała się mieć niewielki wpływ na ogólną wydajność procesu (**69** i **70**). Różne grupy funkcyjne, w tym amidy, ketony i aldehydy, były dobrze tolerowane. Ponadto szereg bromków heteroarylowych, w tym N- i O- heterocykle, również okazały się być efektywnymi partnerami reakcji, prowadząc do uzyskania produktów (**76–86**) z bardzo dobrą wydajnością.



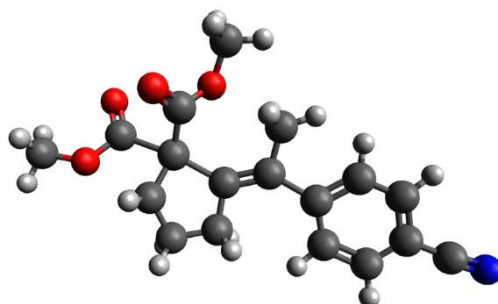
Schemat 47. Zakres stosowalności reakcji cyklizacji/sprzęgania acetylenowych nieterminalnych malonianów względem bromków arylowych.

Następnie zbadano zakres stosowalności reakcji w odniesieniu do różnych związków acetylenowych w reakcjach z trzema bromkami aryłowymi o różnym charakterze elektronowym tj. z bromobenzenem, *p*-metoksybromobenzenem i *p*-cyjanobromobenzenem. β -Ketoestry, cyjanomaloniany oraz sulfony reagowały z wydajnością podobną do modelowego malonianu, w przeciwieństwie do 1,3-diketonów, które cyklizowały z umiarkowaną wydajnością. Przyczyną takiego zjawiska może być, wspomniana w poprzednim rozdziale, niska reaktywność diketonów wynikająca z mniejszej nukleofilowości ich formy enolowej, lub „nieproduktywnej” koordynacji do palladu. W większości przypadków lepsze wydajności obserwowałam dla reakcji z bromkami aryłowymi podstawionymi grupami wyciągającymi elektrony. Zmiana podstawnika na końcu alkinu na przestrzennie bardziej rozbudowany etyl lub fenyl była również dobrze tolerowana, chociaż zaobserwowano nieco niższe wydajności. Wszystkie reakcje przebiegały z pełną regio- i diastereoselektywnością, prowadząc do produktów w postaci pojedynczych izomerów *E*.



Schemat 48. Zakres stosowalności reakcji cyklizacji/sprzęgania względem nieterminalnych acetylenowych substratów.

Struktura została jednoznacznie potwierdzona przez rentgenowską analizę krystalograficzną reprezentatywnego związku **65** (rys. 3).

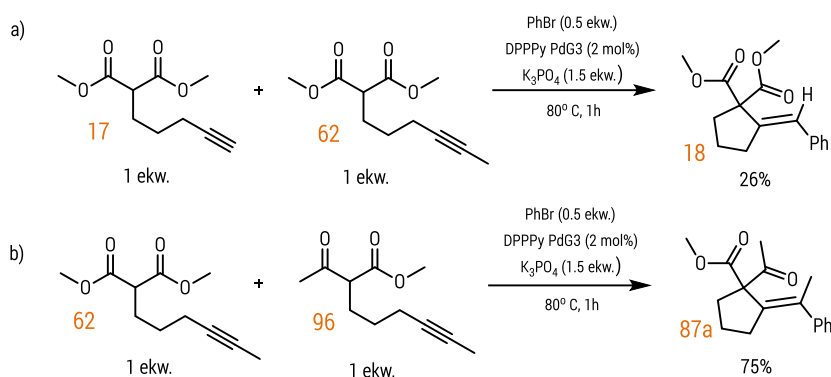


Rysunek 3. Struktura krystalograficzna związku **65**.

Kompletna stereoselektywność transformacji wynika zapewne *anty*-karometalowania alkinu w kluczowym etapie cyklizacji. Taka selektywność uzyskiwana jest wyniku ataku C-nukleofilowego fragmentu cząsteczki (np. enolanu) na ugrupowanie alkinowe zaktywowane przez koordynację karbofilowego centrum Pd(II) od strony przeciwnej względem metalu. Inne scenariusze obejmujące jednoczesną koordynację ugrupowań enolanowych i alkinowych do kompleksu palladu lub początkową insercję alkinu do kompleksów arylopalladowych preferencyjnie prowadziłyby do produktów *syn*-dikarbofunkcjonalizacji, a tym samym do powstania końcowego produktu o konfiguracji Z.

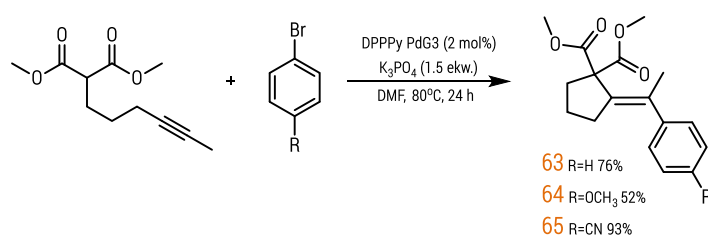
Przeprowadziłam szereg eksperymentów kontrolnych, aby uzyskać dodatkowy wgląd w mechanizm tego procesu. Reakcje konkurencyjne potwierdziły zasadniczą różnicę w reaktywności substratów opartych na alkinach wewnętrznych i terminalnych. Reakcja bromobenzenu z równomolową malonianów zawierających w strukturze analogiczne alkin terminalne i wewnętrzne (**17** i **62**) dała wyłącznie produkt cyklizacji/sprzęgania tego pierwszego. Podobnie nie zaobserwowałam konwersji malonianu **62** w eksperymentach konkurencyjnych ze strukturalnie pokrewnym β -ketoestrem **96**. Tak znacząca rozbieżność w reaktywności malonianów i β -ketoestrów, różniących się kwasowością zaledwie o około 1

jednostkę pK_a^{44} , może sugerować, że deprotonowanie związku wyjściowego nie jest etapem limitującym szybkość tej reakcji.



Schemat 49. Porównanie reaktywności a) substratu z terminalnym i wewnętrznym alkinem b) acetylenowego malonianu i β -ketoestru.

Zbadano również wpływ elektronowej natury partnera elektrofilowego na przebieg reakcji, porównując reaktywność substratu malonowego z trzema elektronowo różnymi bromoarenamami – bromobenzenem, *p*-bromoanizolem oraz *p*-bromobenzonitrylem, i podobnie jak w przypadku alkinów terminalnych najwyższe wydajności zaobserwowano dla arenów ubogich w elektrony.

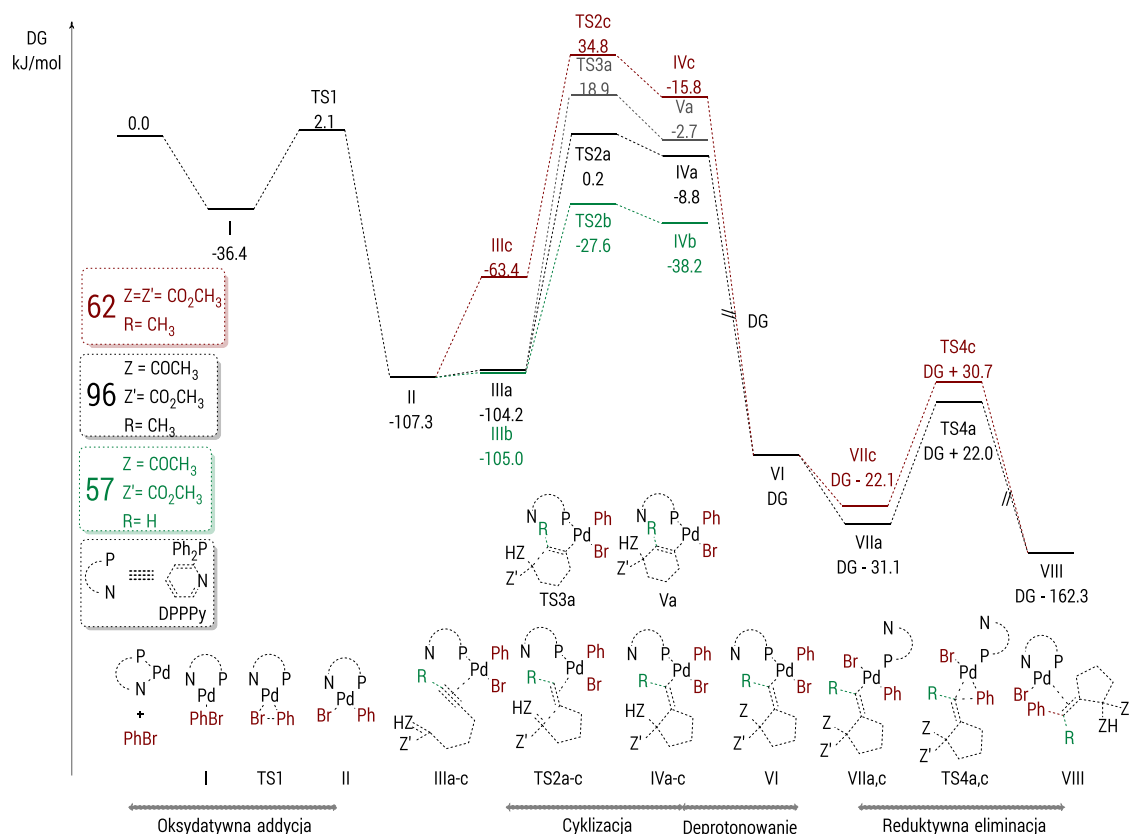


Schemat 50. Porównanie reaktywności zróżnicowanych elektronowo bromków arylowych.

Profil energii swobodnej postulowanej ścieżki modelowej reakcji β -ketoestru **96** z bromobenzenem (ścieżka czarna) przedstawiono na schemacie 51. Początkowo bromobenzen ulega łatwej oksydatywnej addycji do kompleksu palladu (0) ($\Delta G^\ddagger = 38,5$ kJ/mol), co prowadzi do związku Pd (II) II. Następnie skoordynowane do centrum Pd(II) ugrupowania alkinowe ostatecznie prowadzą do kompleksu III, z enolową formą substratu skoordynowaną w konformacji wstępnej dla cyklizacji, charakteryzującej się $\Delta G^\ddagger = 107,5$ kJ/mol. Ze względu na atak C–nukleofilowego enolu z przeciwnej strony alkinu w stosunku do skoordynowanego centrum metalu, karbopalladowanie może przebiegać tylko od strony przeciwnej. Cyklizacja terminalnego analogu **57** przebiega przez znacznie niższą barierę ($\Delta G^\ddagger = 79,7$ kJ/mol, ścieżka zielona). Jest to w pełni zgodne z omówionymi wcześniej doświadczeniami konkurencyjnymi (schemat 49) i znanymi przykładami reakcji Conia-ene katalizowanych przez karbofilowe kwasy Lewisa. Co ciekawe, zawada przestrzenna powodowana przez obecność podstawnika metylowego przy ugrupowaniu alkinowym wydaje się mieć niewielki wpływ na koordynację potrójnego wiązania C–C do kompleksu Pd(II) (por. związki pośrednie IIIa i IIIb). Wręcz przeciwnie, cyklizacja malonianu **62** (ścieżka czerwona) jest znacznie trudniejsza niż β -ketoestru **96** ($\Delta G^\ddagger = 142,1$ vs. $107,5$ kJ/mol), co jest również zgodne z

⁴⁴ [Bordwell pKa Table](#) (dostęp 30.05.2023)

eksperymentem konkurencyjnym przedstawionym na schemacie 49b. Znaczna część bariery powstaje w wyniku niekorzystnej enolizacji malonianu **62**, co znajduje odzwierciedlenie w powstawaniu endergonicznego związku pośredniego **IIIc**. Rozważono również alternatywną ścieżkę obejmującą deprotonację przed cyklizacją. Jednak obliczone bariery dla cyklizacji obejmującej deprotonowane fragmenty malonianu i ketoestru wykazywały podobne wielkości ($\Delta G^\ddagger = 41,5$ i $40,4$ kJ/mol, odpowiednio). Biorąc pod uwagę niewielką różnicę kwasowości (ok. 1 jednostkę pKa w temperaturze otoczenia), w doświadczeniu konkurencyjnym należy zaobserwować powstawanie przynajmniej pewnej ilości obu produktów (schemat 49b). Dlatego ta ścieżka jest mniej prawdopodobna, przynajmniej, jeśli reakcję prowadzi się ze stosunkowo słabą, nierozpuszczalną zasadą (K_3PO_4). Innym ważnym czynnikiem związanym z etapem cyklizacji jest obserwowana preferencja cyklizacji *5-egzo-dig*, a nie *6-endo-dig*, która determinuje doskonałą regioselektywność całego procesu. W rzeczywistości obliczona bariera aktywacji dla karbocyklizacji *6-endo-dig* (szara ścieżka) jest wyższa o $18,7$ kJ/mol niż obserwowana *5-egzo-dig* (czarna ścieżka). Ponadto pośredni związek winylo-palladowy **IVa**, zawierający ugrupowanie protonowanego ketonu, ulega łatwej deprotonacji do **VIa**. Następnie ulega izomeryzacji do **VIIa**, z ligandami winylowymi i fenyłowymi w pozycji *cis* wymaganej do reduktywnej eliminacji, która przebiega z $\Delta G^\ddagger = 53,1$ kJ/mol (poprzez stan przejściowy **TS4a**).



Schemat 51. Profil energii swobodnej Gibbsa reakcji cyklizacji substratów z wewnętrznym wiązaniem potrójnym.

Wszystkie obliczenia wykonano z wykorzystaniem pakietu Gaussian 16. Struktury minimów i stanów przejściowych zostały zoptymalizowane przy użyciu zestawów baz B3LYP i LANL2DZ dla Pd, oraz 6-31G(d) dla pozostałych atomów, wersji D3 empirycznej korekcji dyspersji Grimme'a oraz solwatacji (DMF) z modelem SMD. Energie pojedynczego punktu obliczono na poziomie teorii M06, stosując zestaw baz SDD dla Pd, zestaw baz 6-311++g(d,p) dla pozostałych atomów oraz solwatację (DMF) w trybie SMD.

Tandemowe reakcje cyklizacji/sprzęgania nieaktywowanych związków acetylenowych

Dyskutowane w poprzednich rozdziałach reakcje cyklizacji/sprzęgania dotyczyły aktywowanych związków karbonylowych, zawierających w pozycji α dodatkowy podstawnik elektronoakceptorowy (np. β -ketoestrów). W chwili rozpoczęcia mojej pracy badawczej brak było doniesień o przypadkach analogicznych transformacji dla nieaktywowanych ketonów bądź ich pochodnych (np. eterów silylowych enoli, enaminy), choć znane było kilka przykładów prostych cyklizacji (bez następczego sprzęgania) takich związków. W 2019 pojawiła się publikacja prezentująca reakcję cyklizacji nieterminalnych acetylenowych ketonów aromatycznych prowadząca do powstania pięciocłonowych związków cyklicznych w cyklizacji *5-endo-dig*. Koncepcja ta oparta jest o katalizę sfrustrowanymi parami Lewisa. W 2020 roku ci sami autorzy przedstawili rozwinięcie tej metody o następcze sprzęganie z jodkami aryłowymi. Jednakże zaprezentowana metodologia miała jedynie zastosowanie względem alkinów wewnętrznych. Wciąż nieznanymi były również przypadki cyklizacji *5-egzo-dig* z następczym sprzęganiem.

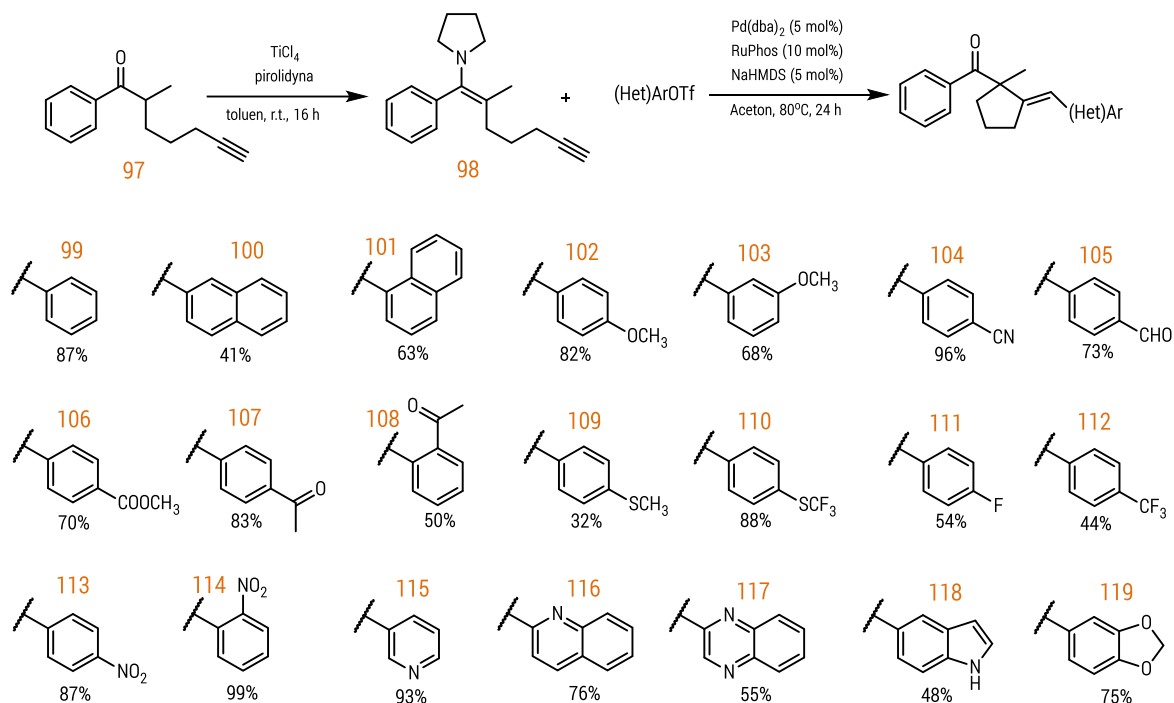
Celem tej części badań było poszukiwanie metody cyklizacji *5-egzo-dig* nieaktywnych ketonów zawierających fragment terminalnego alkinu (lub ich surogatów) przebiegający z następczym sprzęganiem.

Opracowanie warunków prowadzenia reakcji cyklizacji/sprzęgania terminalnych acetylenowych enaminy z triflanami aryłowymi (publikacja 3)

Punktem wyjścia w przypadku poszukiwań warunków prowadzenia reakcji dla związków monokarbonylowych był fakt ich znacznie niższej reaktywności w porównaniu do opisywanych wcześniej reakcji związków dikarbonylowych. Wstępne próby przeprowadzenia bezpośredniej reakcji ketonu **97** w obecności silnej zasady nie powiodły się. W celu przezwyciężenia tych trudności zostały zbadane dwa kierunki: przekształcenie ketonu w bardziej reaktywną pochodną (eter silylowy enolu lub enaminy) oraz zastosowanie triflanów arylowych zamiast halogenków. W drugim przypadku oczekiwałam zwiększenia kwasowości Lewisa kompleksu palladu powstającego po oksydatywnej addycji. Połączenie obu tych koncepcji, t.j. wykorzystanie kombinacji odpowiedniej enaminy i triflanu fenylu dały obiecujący punkt startowy do dalszych prac optymalizacyjnych. Udało się uzyskać z obiecującą wydajnością produkt cyklizacji z następczym sprzęganiem dla reakcji związku **98** z triflanem fenylu. Dalsze modyfikacje warunków prowadzenia reakcji (źródło palladu, ligand, rozpuszczalnik, rodzaj enaminy, temperatura, stężenie reagentów) zaowocowały finalnie osiągnięciem 90% wydajności dla związku modelowego. Najlepsze spośród testowanych warunków obejmowały reakcję w acetonie, prowadzoną w 80°C w obecności 5 mol% Pd(dba)₂, 10 mol% liganda RuPhos i dodatku 5 mol% NaHMDS.

Mając tak obiecujące wyniki etapu optymalizacji, przystąpiłam do sprawdzenia zakresu stosowalności oraz ewentualnych ograniczeń tej metody. Wyniki przeprowadzenia szeregu reakcji z liczną grupą triflanów arylowych pokazują, że zarówno bogate w elektrony, jak i te z deficytem gęstości elektronowej na

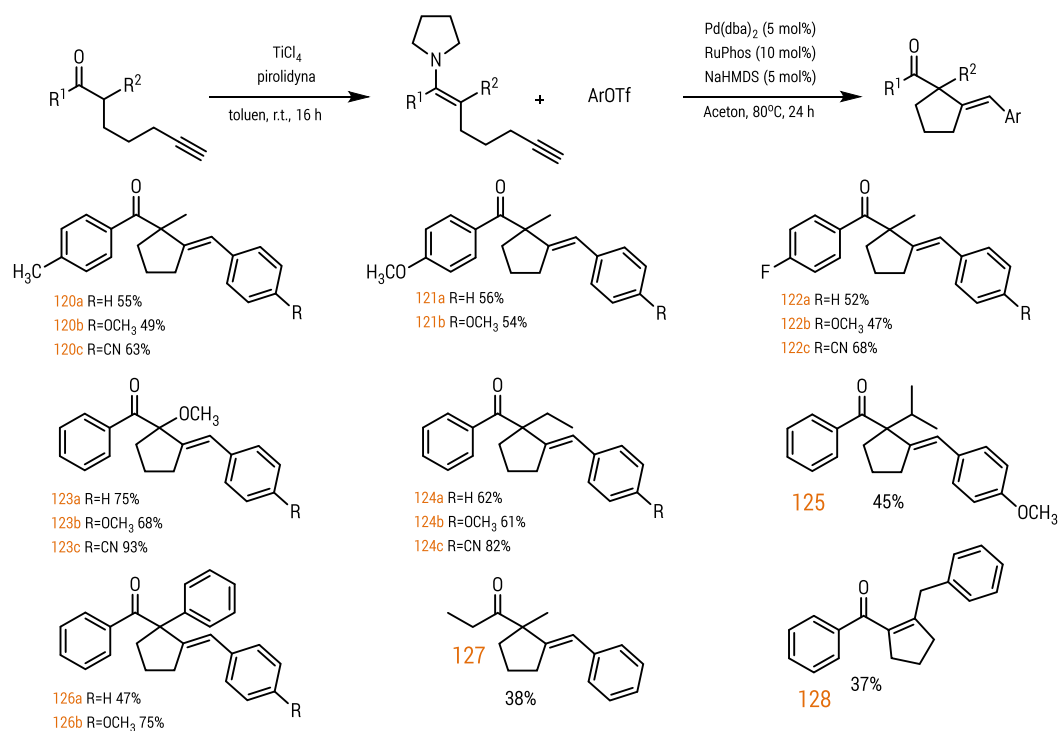
pierścieniu są efektywnymi partnerami w reakcji cyklizacji/sprzęgania z modelową enaminą **98**. Różnorodne grupy funkcyjne, w tym –CN (**104**), –NO₂ (**113**, **114**), estry (**106**), ketony (**107**, **108**) i formyl (**105**) były dobrze tolerowane. Co więcej, szereg triflanów heteroarylowych było również zgodnych z moimi warunkami reakcji (**115–119**).



Schemat 52. Zakres stosowalności reakcji cyklizacji/sprzęgania enaminy (**98**) względem triflanów arylowych.

Warunki: $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (20 μmol , 5 mol%), RuPhos (40 μmol , 10 mol%), NaHMDS (20 μmol , 5 mol%), enamina (0.4 mmol, 1.0 ekw.), triflan arylowy (0.5 mmol, 1.25 ekw.), aceton 0.5 ml, 80°C , 24 h.

Następnie prześledziłam wpływ zmiany właściwości sterycznych i elektronowych na reaktywność acetylenowej enaminy. Zamiana podstawnika Ph (R^1) w modelowym substracie **98** na inne grupy aryłowe (**120–122**) lub alkilowe **127** była również dobrze tolerowana, jednak w tym drugim przypadku obserwowano nieco niższe wydajności. Substrat nie mający podstawnika w omawianej pozycji ($\text{R}^2 = \text{H}$) również uczestniczył w reakcji cyklizacji, ale początkowo powstały produkt ulega izomeryzacji do bardziej stabilnego termodynamicznie enonu **128**. Podobnie zamiana metylu (R^2) na inną grupę alkilową (**124**, **125**), aryłową **126** lub alkoksyłową **123** jest również kompatybilna z warunkami reakcji. Warto w tym miejscu wspomnieć, że we wszystkich przypadkach przedstawionych na schemacie 52 stosowano enaminy bez konieczności ich oczyszczania. Wszystkie z przedstawionych produktów uzyskałam z całkowitą diastereoselektywnością (izomer *E*).

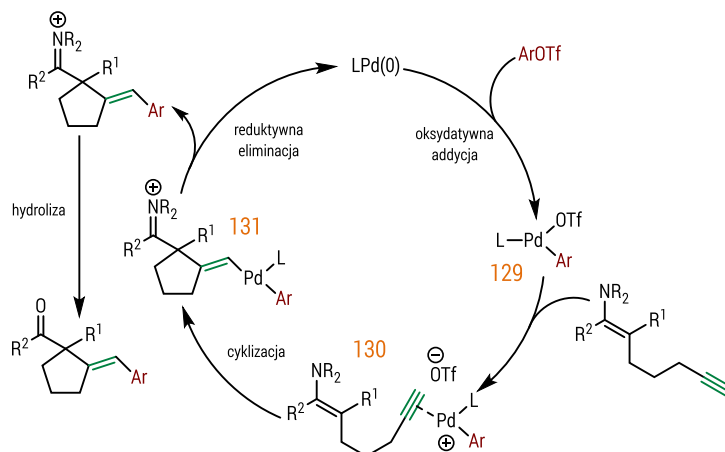


Schemat 53. Zakres stosowalności reakcji cyklizacji/sprzęgania względem substratów acetylenowych.

Warunki: Pd(dba)₂ (20 μmol, 5 mol%), RuPhos (40 μmol, 10 mol%), NaHMDS (20 μmol, 5 mol%), enamina (0.4 mmol, 1.0 ekw.), triflan arylowy (0.5 mmol, 1.25 ekw.), aceton 0.5 ml, 80°C, 24 h.

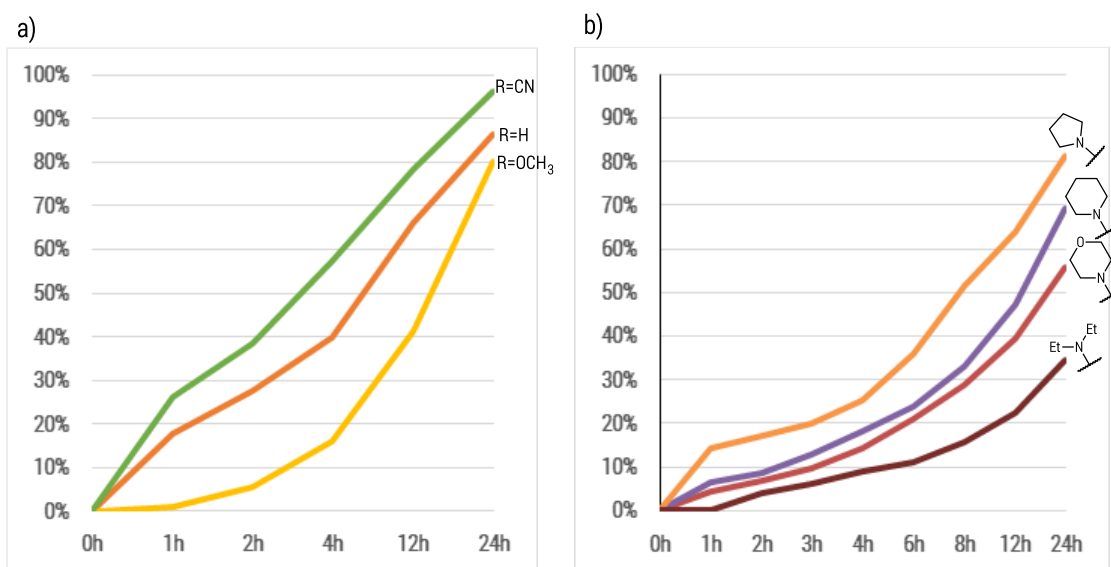
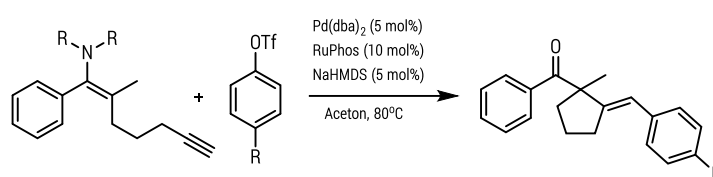
Wykonano kilka badań eksperymentalnych i teoretycznych, aby potwierdzić prawdopodobieństwo takiej ścieżki mechanistycznej i uzyskać bardziej szczegółowy wgląd w kwestię natury tego procesu. Wszystkie produkty wyizolowałam jako pojedyncze diastereoizomery powstałe w wyniku addycji *anty* do wiązania potrójnego, wynikającej z postulowanego ataku nukleofila na wiązanie potrójne C–C od strony przeciwnej względem skoordynowanego kompleksu palladu. Konfiguracja podwójnego wiązania została potwierdzona za pomocą eksperymentu NMR 1D-NOESY.

Proponowany mechanizm reakcji obejmuje oksydacyjną addycję triflanu arylowego do kompleksu Pd(0) **129**, który jest zdolny do koordynacji z potrójnym wiązaniem C–C alkinu **130**, inicjując cyklizację **131**, po której następuje reduktywna eliminacja, zamykająca cykl katalityczny (schemat 54).



Schemat 54. Proponowany mechanizm reakcji cyklizacji/sprzęgania enamin acetylenowych.

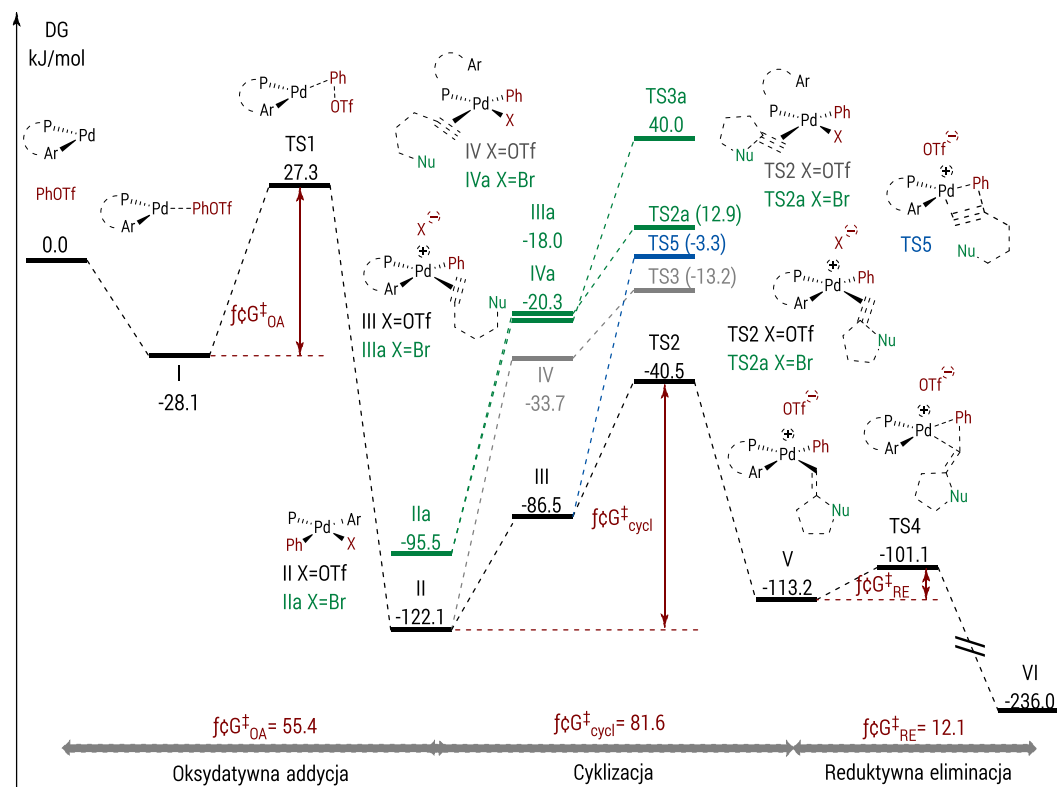
W celu uzyskania bliższego spojrzenia na mechanizm opisywanej w tym rozdziale reakcji, zbadalam wpływ elektronowego charakteru triflanu aryłowego i struktury enaminy na szybkość reakcji, a profile kinetyczne przedstawia schemat 55. Reakcja charakteryzuje się kinetyką I rzędu. Badanie szeregu reakcji z triflanami fenylu, *p*-cyjanofenylu i *p*-metoksyfenylu wykazało najwyższą szybkość w przypadku triflanu ubogiego w elektrony. Wskazuje to albo na oksydacyjną addycję (szybszą w przypadku triflanów z deficytem elektronów) lub cyklizację, będącą etapem limitującym szybkość. W przypadku kompleksu *p*-cyjanofenylu z katalizatorem palladowym, niska gęstość elektronowa powinna zwiększyć jego kwasowość Lewisa, a tym samym szybkość cyklizacji. Drugi z eksperymentów kontrolnych obejmujący reakcje triflanu fenylu z różnymi enaminami acetylenowymi wykazał, że szybkość reakcji dobrze koreluje ze nukleofilowością enaminy, a to z kolei wyraźnie sugeruje, że etapem limitującym jest cyklizacja.



Schemat 55. Profile kinetyczne a) różnych triflanów aryłowych b) różnych enamin acetylenowych.

Wszystkie te obserwacje są spójne z obliczonym profilem entalpii swobodnej Gibbsa dla reakcji modelowej (schemat 56). Stwierdzono bariery aktywacji 55.4 kJ/mol, 81.6 kJ/mol i 12.1 kJ/mol odpowiadające kolejno oksydacyjnej addycji, cyklizacji i reduktywnej eliminacji. Co ciekawe, ligand biarylofosfinowy pozostaje chelatowany do centrum metalu przez cały proces poprzez oddziaływania P i η^1 Pd-C(ipso). Ugrupowanie acetylenowe koordynuje się z centrum Pd (II) II poprzez podstawienie słabo związanego triflanu prowadząc do powstania III, zamiast przemieszczania aryłowego fragmentu ligandu prowadzącego do uzyskania IV. Tworzenie III jest korzystniejsze niż IV o ponad 50 kJ/mol. Stoi to w wyraźnym kontraście z koordynacją alkinów do kompleksu Pd z anionem bromkowy IIa (utworzonym przez oksydacyjną addycję PhBr), co jest nieco bardziej preferowane poprzez podstawienie fragmentu arenu skoordynowanego η^1 niż substytucję

bromku. Tak niekorzystna reaktywność związku IIa w stosunku do alkinów, porównywalna z tworzeniem związku IV z II, jasno tłumaczy nieefektywność reakcji z bromobenzenem jako partnerem sprzęgania.



Schemat 56. Profil energii swobodnej Gibbsa reakcji cyklizacji/sprzęgania acetylenowych enamin. Obliczenia wykonano na poziomie teorii M06/def2-tzvpp//B3LYP-D3/def2-svp w acetonie (model SMD).

Podsumowanie

W ramach przygotowania pracy doktorskiej udało mi się z powodzeniem zrealizować trzy projekty obejmujące opracowanie metod efektywnego otrzymywania pięcioczłonowych związków karbocyklicznych w tandemach reakcjach katalizowanych przez kompleksy palladu. Reakcje te obejmowały cyklizację acetylenowych pochodnych związków karbonylowych (lub podobnych) z następczym sprzężaniem z halogenkami aryłowymi i heteroaryłowymi, lub ich syntetycznymi ekwiwalentami (np. triflanami). Wszystkie opracowanie metodologie charakteryzowały się wysoką efektywnością, łagodnymi warunkami oraz szerokim zakresem stosowalności względem obu partnerów reakcyjnych. Ponadto w większości przypadków oczekiwane produkty otrzymywałam z kompletną distereoselektywnością, wynikającą z ataku nukleofila na ugrupowanie alkinu od strony przeciwnej do skoordynowanego katalizatora palladowego. Badania mechanistyczne potwierdziły proponowany przebieg badanych reakcji obejmujący oksydacyjną addycję, *5-egzo-dig* cyklizację poprzez atak części nukleofilowej substratu na wiązanie wielokrotne C–C aktywowane poprzez koordynację kompleksu Pd(II) i reduktywną eliminację zamykającą cykl. We wszystkich przypadkach etap cyklizacji zarówno determinował konfigurację uzyskanych produktów, jak był etapem limitującym szybkość całego procesu. W wyniku realizacji pracy doktorskiej udało mi się rozwiązać następujące problemy badawcze:

– opracowanie metodologii pozwalającej na efektywne prowadzenie reakcji cyklizacji acetylenowych związków karbonylowych (i podobnych) z mało aktywnymi bromkami i chlorkami aryłowymi oraz heteroaryłowymi, o szerokim zakresie stosowalności i doskonałej tolerancji grup funkcyjnych ([RSC Adv. 2019, 9, 40152-40167](#)).

– opracowanie metodologii pozwalającej na efektywne prowadzenie reakcji cyklizacji znacznie mniej reaktywnych nieterminalnych acetylenowych związków karbonylowych (i podobnych) z bromkami (hetero)aryłowymi ([Molecules 2022, 27, 630](#))

– opracowanie nieznanej do tej pory tandemowej transformacji obejmującej cyklizację terminalnych acetylenowych enamin z następczym sprzężaniem z triflanami aryłowymi ([Chem. Commun. 2023, 59, 5547](#)).

Cite this: *RSC Adv.*, 2019, 9, 40152

Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to alkynes with subsequent cross-coupling with (hetero)aryl halides†

Aleksandra Błocka,^a Paweł Woźnicki,^b Marek Stankevič^b and Wojciech Chaładaj^{*,a}

We report an efficient protocol for tandem Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to alkynes, followed by subsequent cross-coupling with (hetero)aryl bromides and chlorides. The reaction proceeds under mild conditions, providing excellent functional group tolerance, including unprotected OH, NH₂ groups, enolizable ketones, or a variety of heterocycles. Mechanistic studies point towards a catalytic cycle involving oxidative addition, intramolecular nucleophilic addition to the Pd(II)-activated alkyne, and reductive elimination, with 5-*exo-dig* cyclization being the rate limiting step.

Received 2nd October 2019

Accepted 20th November 2019

DOI: 10.1039/c9ra08002c

rsc.li/rsc-advances

Introduction

Palladium complexes emerge as some of the most versatile homogenous catalysts with a myriad of applications in both academic and industrial research. The most prominent area of palladium catalysis, awarded with the 2010 Nobel Prize to R. Heck, A. Suzuki, and E. Negishi,¹ covers cross-couplings of (hetero)aryl or vinyl(pseudo)halides with nucleophilic or organometallic partners. High efficiency of these and many other processes (*e.g.* Wacker oxidation) arises from the facile interconversion of palladium oxidation states through two-electron redox chemistry. Besides the most widespread Pd(0)/Pd(II) cycle, palladium is also able to enter radical processes or to serve as a carbophilic Lewis acid in redox-neutral transformations. The ability to mediate mechanistically distinct transformations makes palladium the catalyst of choice for the design of tandem reactions in which a single metal complex catalyzes a sequence of transformations.² In our research, we are focused on the development of tandem processes combining the nucleophilic addition to alkynes and subsequent cross-coupling, which give the access to a wide set of carbo- and heterocyclic systems.³ In contrast to cross-coupling reactions, these transformations are highly underdeveloped and suffer from harsh reaction conditions (*e.g.* the use of strong bases), narrow substrate scope (usually limited to active aryl iodides), and poor functional group tolerance, as well as insufficient mechanistic understanding.

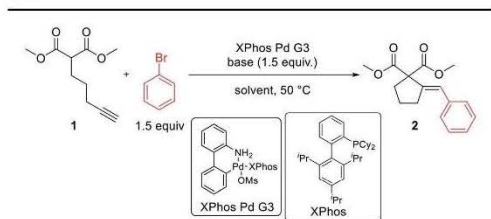
In the late 1980s, Gore disclosed seminal works on a novel Pd-catalyzed dicarbofunctionalization of unsaturated C–C systems through arylation with iodobenzene and intramolecular nucleophilic additions of malonates to alkylidene-cyclopropanes or alkenes.⁴ In subsequent accounts, the authors reported a sequential 5-*exo-dig* cyclization of malonates and β-ketoesters tethered to the alkyne moiety, followed by coupling with aryl iodides.⁵ The scope of the methodology was further extended to the use of haloalkynes,⁶ allyl halides and acetates⁷ as coupling partners. Recently, we have developed a protocol enabling the effective reaction of much less active aryl bromides with acetylenic β-ketoesters.⁸ A similar strategy, utilizing a 5-*endo-dig* cyclization has also been applied to the synthesis of cyclopentenes⁹ and indenenes.¹⁰ Propargylmalonates led to substituted cyclopropanes *via* analogous cyclization/coupling protocol.¹¹ On the other hand, propargyl-β-ketoesters underwent 5-*exo-dig* oxocyclization/coupling, leading to the formation of substituted furan systems due to ambident nature of enolates of β-ketoesters.¹² Interestingly, the analogous transformation involving homopropargyl-β-ketoesters possessing an internal or terminal alkyne motif clearly led to either cyclopentenes⁹ or dihydropyranes,¹³ respectively.

The vast majority of the known methodologies utilizing sequential Pd-catalyzed nucleophilic cyclization and cross coupling are limited to aryl iodides. Moreover, the functional group compatibility appeared very narrow, which could possibly arise from the use of a strong base. Recently, we have addressed these challenges in a transformation involving acetylenic β-ketoesters which readily undergo cyclization. Extension of the scope with respect to activated methylene compounds still awaits investigation. Although there are examples of such transformations involving derivatives of ketoesters and malonates (with active aryl iodides), to the best of our knowledge, cyclization/coupling of haloarenes with acetylenic derivatives of

^aInstitute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland. E-mail: wojciech.chaladaj@icho.edu.pl

^bDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Marie Curie-Skłodowska University in Lublin, Cliniczna 33, 20-034 Lublin, Poland

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c9ra08002c

Table 1 Optimization of the reaction conditions for benchmark reaction

Entry	Solvent	Base	Time	Cat. loading	Yield ^a
1	Toluene	K ₃ PO ₄	4 h	1 mol%	1%
2	Dioxane	K ₃ PO ₄	4 h	1 mol%	3%
3	THF	K ₃ PO ₄	4 h	1 mol%	2%
4	MeCN	K ₃ PO ₄	4 h	1 mol%	8%
5	DMSO	K ₃ PO ₄	4 h	1 mol%	47%
6	DMF	<i>t</i> -BuOK	4 h	1 mol%	0%
7	DMF	KHMDS	4 h	1 mol%	0%
8	DMF	K ₂ CO ₃	4 h	1 mol%	22%
9	DMF	K ₃ PO ₄	4h	1 mol%	22%
10	DMF	K ₃ PO ₄	4 h	1 mol%	61%
11	DMF	K ₃ PO ₄	24 h	2 mol%	90%

^a Determined by GC with mesitilene as an internal standard.

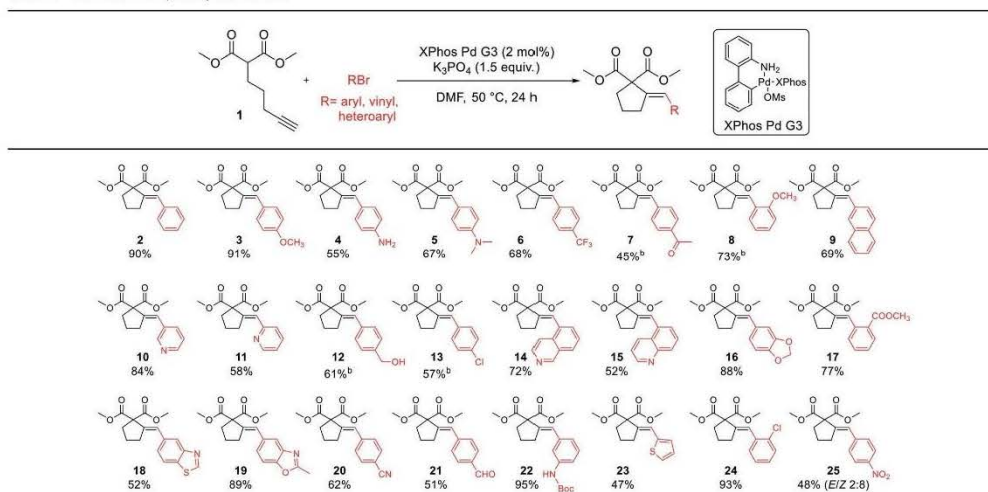
malonitrile, cyanoacetates, diketones, as well as substrates bearing organophosphorus electron-withdrawing functions have not been reported.

Here, we report an efficient protocol for tandem Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to alkynes and subsequent cross-coupling with (hetero)aryl bromides and chlorides. The methodology features excellent tolerance for functionalities present in either reaction partner.

Results and discussion

The reaction of dimethyl pent-4-yn-1-ylmalonate **1** with bromobenzene was chosen as a model transformation for the development of the reaction conditions. First, a range of Pd-complexes of mono- and diphosphine ligands were examined using 3rd-generation Buchwald-type palladacyclic system as a platform in order to identify an active catalyst system. Optimization revealed XPhos Pd G3 as the pre-catalyst of choice. Then, the benchmark reaction was evaluated against various reaction conditions, including base, solvent, catalyst loading, temperature, and time, among others (Table 1).¹⁴ A polar aprotic solvent appeared to be crucial for the efficiency of the cyclization. Reactions carried out in moderately polar, or nonpolar solvents (*e.g.* dioxane, THF, toluene) failed to proceed at all, or competitive Sonogashira coupling was observed. The best results were achieved for the reaction run for 24 h at 50 °C in DMF with potassium phosphate as the base. 2 mol% of palladium complex was necessary to achieve a high yield of desired product **2**.

With satisfactory conditions developed for the model substrate, we proceeded to investigate the scope of the reaction. First, we examined the performance of various aryl and heteroaryl bromides in the reaction with malonate **1** (Table 2).

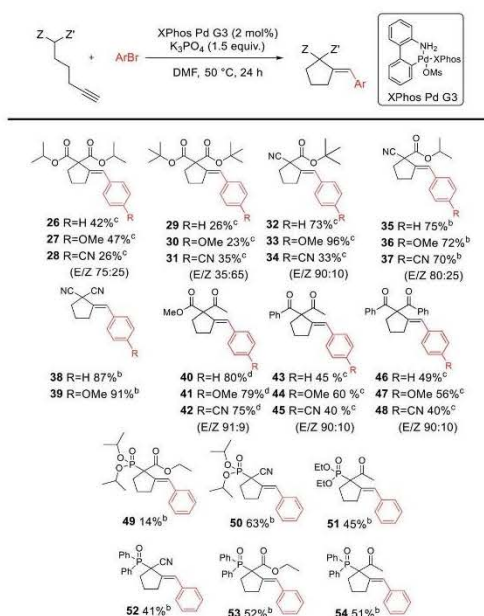
Table 2 Substrate scope: aryl bromides^a

^a Reaction conditions: dimethyl pent-4-yn-1-ylmalonate **1** (0.400 mmol), aryl bromide (0.500 mmol), K₃PO₄ (0.600 mmol), XPhos Pd G3 (8.0 μmol, 2 mol%), DMF (1 ml), 50 °C, 24 h. ^b Run for 4 h.

Both electron-rich and electron-poor bromoarenes smoothly underwent the reaction, affording the expected products with good to excellent yields and complete stereoselectivity on the olefinic bond. A range of functional groups including, *inter alia*, unprotected amines (4), alcohols (12), aldehydes (21), nitriles (20), nitro (25), carbamates (22), or enolizable ketones (7) were well tolerated. Furthermore, sterically hindered *o*-substituted bromo(hetero)arenes also proved to be complementary reaction partners (8, 17, 24). The use of various heteroaryl bromides enabled the introduction of the heterocyclic moiety to the product (10–11, 14–16, 18–19, 23), including pharmaceutically relevant N-heterocyclic motifs (10–11, 14–16, 18–19).

Next, we proceeded to examine the scope and limitations with respect to various acetylenic active methylene compounds (Table 3). Selected derivatives of malonates, cyanoacetates, cyanomalonates, β -ketoesters, and 1,3-diketones were subjected to the reaction with both electron-poor and electron-rich bromoarenes – bromobenzene, *p*-bromoanisole, and *p*-bromobenzonitrile. Transformations with more sterically hindered *t*-propyl and *t*-butyl malonates delivered the expected products (26–31), although with diminished yields, compared to the less sterically demanding methyl malonate 1.

Table 3 Substrate scope: acetylenic active methylene compounds^a



^a Reaction conditions: acetylenic active methylene compound (0.400 mmol), aryl bromide (0.500 mmol), K₃PO₄ (0.600 mmol), XPhos Pd G3 (8.0 μ mol, 2 mol%), DMF (1 ml), 50 °C, 24 h. ^b Run for 4 h. ^c Run at 80 °C for 24 h. ^d Run at 50 °C for 2 h.

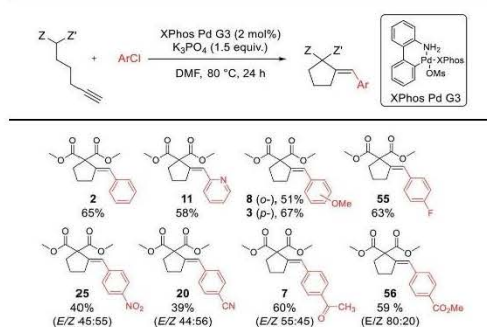
The considerably more C–H acidic cyanoacetates, cyanomalonates, and β -ketoesters appeared to be the more reactive substrates, usually providing the appropriate products (32–43) with very good yields (70–96%). The only exception was a reaction of electron-deficient bromoarenes with cyanomalonate and *t*-butyl cyanoacetate, which afforded products (34 and 40) with moderate yields (33–40%). Notably, reactions involving electron-deficient bromoarenes and all of the above-mentioned acetylenic substrates proceeded with high, but not complete diastereoselectivity (*E/Z* selectivity). All reactions involving electronically neutral, or electron-rich bromoarenes provided complete selectivity.

Next, we investigated various phosphorus-substituted acetylenes as potential reaction partners. We were pleased to find that esters, ketones, and nitriles bearing phosphoryl or phosphinoyl functions entered the reaction with bromobenzene, affording the target cyclopentanes (49–54) with moderate to good yields and complete diastereoselectivity. Compound 49 was isolated with a low yield due to difficulties in the isolation and purification.

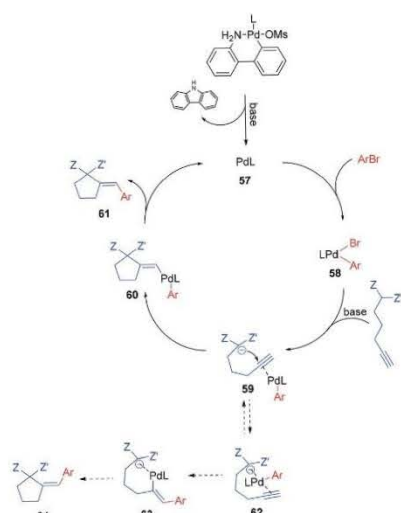
Finally, we were pleased to find that the developed protocol is also applicable to the remarkably less active aryl chlorides (Table 4). Both electron-rich and electron-deficient chloroarenes, as well as heteroaryl chlorides (2-chloropyridine) entered the reaction, yielding the expected products in moderate to good yields (39–69%). Interestingly, electron-deficient chloroarenes gave products with low diastereoselectivity, in contrast to their corresponding aryl bromides which provided the products as single isomers (except 4-nitrobromobenzene).

The postulated mechanism, based on the observations of the reaction outcome, several control experiments, and literature data, is depicted in Scheme 1. First, the bromoarene undergoes fast oxidative addition to Pd(0) complex 57 (formed upon the activation of the precatalyst with a base)¹⁵ leading to the

Table 4 Substrate scope: aryl chlorides^a



^a Reaction conditions: dimethyl pent-4-yn-1-ylmalonate 1 (0.400 mmol), aryl chloride (0.500 mmol), K₃PO₄ (0.600 mmol), XPhos Pd G3 (8.0 μ mol, 2 mol%), DMF (1 ml), 80 °C, 24 h.



Scheme 1 Plausible mechanism.

formation of aryl-Pd(II) species **58** which coordinates to the alkyne moiety. Then, intramolecular nucleophilic addition to the activated unsaturated system occurs, providing vinyl-Pd(II) species **60** which undergoes facile reductive elimination affording the expected product **61** and reconstituting the Pd(0) complex **57**. Although the above mechanism seems viable for the majority of the investigated reactions, for some specific combinations of substrates, alternative scenarios should also be considered. For instance, the formation of chelate **62** (possibly being in equilibrium with **59**), in which palladium is bound by both alkyne and active methylene moieties, could facilitate the insertion of the Pd-arene to the alkyne (*syn*-carbometallation), and thus rationalize the formation of some amount of another diastereoisomer of the product with altered configuration at the exocyclic double bond (**64**).

Oxidative addition to Pd(0) ligated to a single electron-rich monophosphine is fast. In fact, oxidative addition of bromoarene to XPhos-Pd(0) complex proceeds within minutes at room temperature, as observed by ^{31}P NMR spectroscopy. Reductive elimination from Pd complexes of sterically demanding ligands is also facile. In particular, we have recently shown that the reductive elimination is not a rate-limiting step in the XPhos-Pd-catalyzed tandem cyclization/coupling of ε -acetylenic β -ketoesters with aryl bromides (Scheme 2a).⁸ The tandem reaction of ketoester **65** with bromobenzene is much slower than Negishi coupling of compound **66** with diphenylzinc, both proceeding through reductive elimination from a common intermediate **67**. This points towards the conclusion that the cyclization step is a bottleneck of the transformation. In order to shed more light on the influence of the structure of reagents on the reaction outcome, we compared the rate of

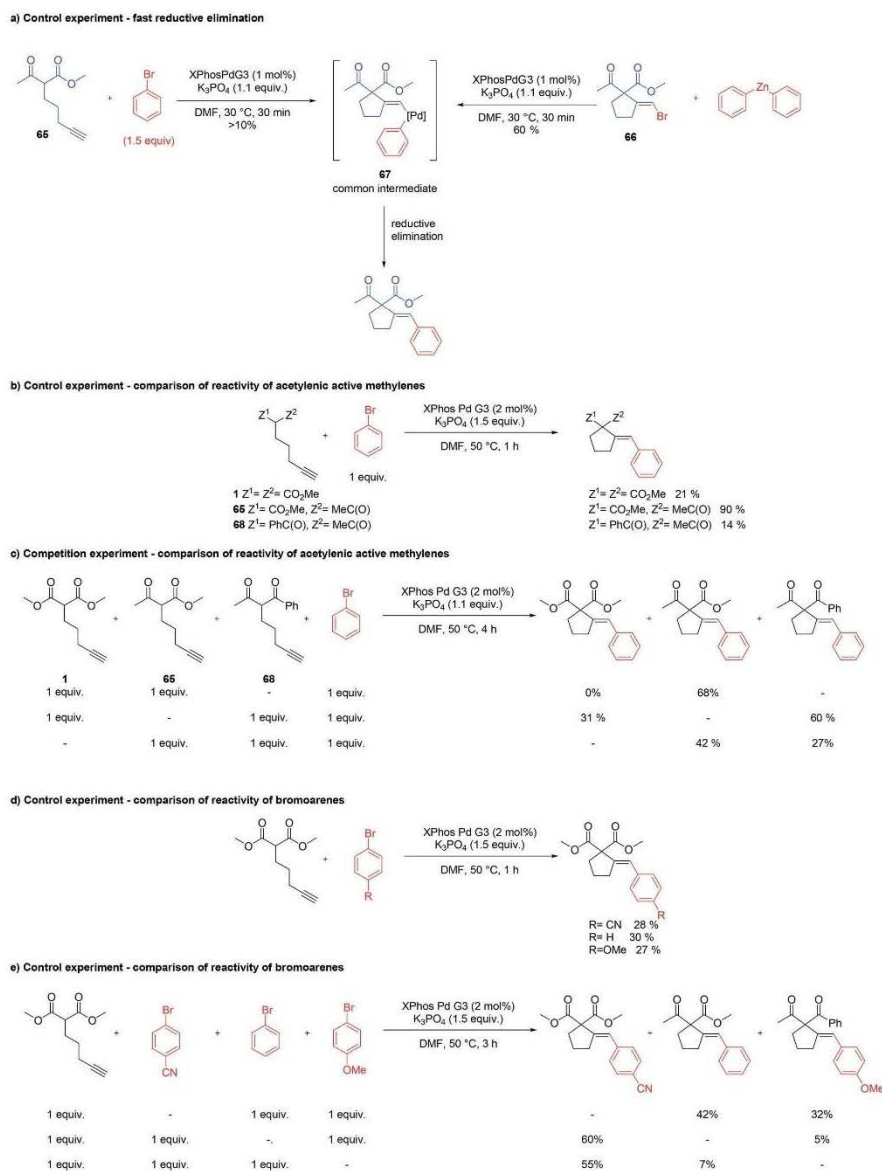
reactions of bromobenzene with three acetylenic substrates – derivatives of malonate **1**, β -ketoester **65**, and β -diketone **68** (Scheme 2b). As expected, malonate **1** reacted significantly slower than ketoester **65**, providing the corresponding product in only 21% yield after 1 h, compared to 90% for **65**. This is due to considerably lower C–H acidity of the malonate. Surprisingly, under identical conditions, the more C–H acidic β -diketone **68** delivered the product with only 14% yield. Competition experiments, involving pairs of acetylenic substrates (1 equiv. of each) and bromobenzene (1 equiv.) were also conducted (Scheme 2c). A reaction involving ketoester **65** and malonate **1** delivered only the product of the cyclization/coupling of **65**, demonstrating the huge difference in their reactivity. Despite diketone **68** reacting slower than malonate in a parallel experiment (see: Scheme 2b), in the competition experiment it provided higher yield of the corresponding product (60% and 31%, respectively). Similarly, the cyclization of ketoester and diketone occurred at comparable rates under the competition conditions (42% and 27%, respectively), in contrast to the parallel experiment (90% vs. 14%). The remarkably slow reaction of diketone **68** could be attributed either to the lower nucleophilicity of its enolate due to extended resonance stabilization, or the capability for the formation of stable complexes with palladium.¹⁶ The relatively stable palladium complex with diketone (or its anion) could possibly be in tautomeric equilibrium with Pd-alkyne complex suitable for intramolecular nucleophilic addition leading to **61**. Thus, the involvement of arylpalladium **58** in complexation with diketone **68** could make it less available for the catalytic transformation of the more reactive ketoester **65** in the competition experiment.

Competition experiments of malonate **1** with pairs of electronically divergent bromoarenes revealed the preference for the reaction with the more electron-deficient substrate (Scheme 2e). This stays in contrast with the outcome of the parallel experiments of **1** with each of the above bromoarenes showing comparable rates (Scheme 2d). Apparently, oxidative addition is not a rate limiting step, although in control experiments it determines the ratio of aryl-Pd(II) intermediates, which in turn dictates the final product distribution.

Another factor used for better understanding the reaction mechanism is the stereochemical outcome of the transformation. All of the reactions with malonates proceeded with complete diastereoselectivity, arising from *anti*-carbopalladation of the alkyne moiety. Similarly, other acetylenic active methylene compounds delivered the corresponding products as single isomers, unless electron-deficient bromoarenes (e.g. *p*-bromobenzonitrile) were used as coupling partners. In this case, the isomer with the alternate configuration on the double bond was formed to some extent, suggesting an alternative pathway for these sets of substrates (Scheme 1, dashed lines).

Experimental

All manipulations were performed in a nitrogen-filled glovebox or under an argon atmosphere using Schlenk techniques, unless mentioned otherwise. Flash chromatography was performed using Merck silica gel 60 (230–400 mesh). TLC analysis



Scheme 2 Control experiments.

of reaction mixtures was performed on Merck silica gel 60 F254 TLC plates and visualized with cerium molybdate stain (Hanessian's stain). ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, and ^{19}F NMR spectra were

recorded with a Bruker AV 400 spectrometer. ^1H and ^{13}C chemical shifts are given in ppm relative to TMS. Solvent signals were used as references ($\text{CDCl}_3\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} =$

77.0 ppm) and the chemical shift converted to the TMS scale. Coupling constants (J) are reported in Hz, and the following abbreviations were used to denote multiplets: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet (denotes a complex pattern), dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets and br = broad signal. Infrared spectra were recorded with a Jasco FTIR-6200 spectrometer. Electron ionization high-resolution mass spectra (EI-HR) were recorded with an Autospec Premier (Waters Inc) mass spectrometer using the narrow-range high-voltage scan technique with low-boiling perfluorokerosene (PFK) as internal standard. Samples were introduced by using a heated direct insertion probe. Electrospray ionization high-resolution mass spectra (ESI-HR) were recorded with MALDI-Synapt G2-S HDMS (Waters Inc) mass spectrometer equipped with an electrospray ion source and q-TOF type mass analyzer. ESI-MS spectra were recorded in the positive ion mode (source parameters: capillary voltage 3.15 kV, sampling cone 25 V, source temperature 120 °C, desolvation temperature 150 °C).

Unless otherwise noted, all commercially available compounds (ABCR, Acros, Fluorochem, TCI, Sigma-Aldrich, Strem) were used as received. Phosphine ligands were purchased from Aldrich or Fluorochem, Pd(OAc)₂ was purchased from Strem. Buchwald-type 3rd-generation palladacyclic precatalysts (Ligand Pd G3) were prepared following literature procedures,¹⁵ and showed similar reactivity to the commercial samples (XPhos Pd G3 was compared with commercial samples). Dimethyl pent-4-yn-1-ylmalonate **1** and other acetylenic active methylene compounds were synthesized by alkylation of dimethyl malonate or other C-H acids with 1-iodo-pentyne, according to typical literature procedures.

General procedure A for Pd-catalyzed carbocyclization-coupling of aryl bromides with acetylenic active methylene compounds

In a drybox, a 4 ml screw-cap vial was charged with XPhos Pd G3 (6.8 mg, 8 μmol), aryl halide (0.5 mmol), K₃PO₄ (127.2 mg, 0.6 mmol), DMF (1 ml), and a magnetic stirring bar. Then, acetylenic active methylene compound (e.g. dimethyl pent-4-yn-1-ylmalonate **1**) was added (0.4 mmol), the vial was tightly sealed and removed from drybox. The reaction mixture was stirred for 24 h at 50 °C in a heating block, then cooled to room temperature, quenched with 20 ml of an NH₄Cl solution, added to 10 ml of water, and extracted with MTBE (3 × 10 ml). The combined organic phases were dried with Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

Dimethyl (2E)-2-benzylidene-cyclopentane-1,1-dicarboxylate (**2**)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and bromobenzene following general procedure (105 mg, 90%) or in reaction with chlorobenzene following modified general procedure (run at 80 °C) (71 mg, yield 65%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 95 : 5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.30 (m, 4H), 7.24–7.19 (m, 1H), 6.71 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.72 (td, J

= 7.2, 2.5 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.84 (p, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 141.0, 137.6, 128.7, 128.2, 127.4, 126.8, 65.4, 52.8, 35.7, 32.0, 24.8; IR (CH₂Cl₂): 3053, 3024, 2953, 2878, 2842, 1733, 1431, 1263, 1152, 773, 696 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₆H₁₈O₄Na 297.1103; found 297.1097.

Dimethyl (2E)-2-(4-methoxybenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (**3**)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromoanisole following general procedure (110 mg, yield 91%) or in reaction with 4-chloroanisole following modified general procedure (run at 80 °C) (81 mg, yield 67%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 80 : 20). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.26 (m, 2H), 6.89–6.84 (m, 2H), 6.63 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 2.69 (td, J = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.83 (p, J = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 158.4, 138.7, 130.4, 129.9, 126.8, 113.6, 65.3, 55.2, 52.7, 35.7, 31.9, 24.8; IR (CH₂Cl₂): 2954, 2838, 1732, 1606, 1512, 1435, 1251, 1177, 1033, 826 cm⁻¹; HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₂₀O₅Na 327.1208; found 327.1196.

Dimethyl (2E)-2-(4-aminobenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (**4**)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromoaniline following general procedure (63 mg, yield 55%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 80 : 20 → 70 : 30) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.57 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.68 (td, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.82 (p, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 145.3, 137.2, 129.9, 128.2, 127.2, 114.7, 65.3, 52.7, 35.8, 31.9, 24.9; IR (CH₂Cl₂): 3467, 3378, 2953, 1728, 1623, 1516, 1264, 1180, 1153, 825, 526 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 290(21), 289(67)[M⁺], 231(29), 230(100), 229(21), 202(19), 171(30), 170(94), 143(21), 106(22), 73(38), 57(28), 55(17), 43(23); HRMS (EI) m/z calcd for C₁₆H₁₉NO₄ 289.1314; found 289.1316.

Dimethyl (2E)-2-(4-(dimethylamino)benzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (**5**)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline following general procedure (85 mg, yield 67%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10 → 70 : 30). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.24 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.96 (s, 6H), 2.72 (td, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 2.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.83 (p, J = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 149.3, 136.5, 129.7, 127.2, 126.2, 112.1, 65.3, 52.6, 40.4, 35.8, 31.9, 24.9; IR (CH₂Cl₂): 2952, 2881, 2804, 1730, 1608, 1522, 1434, 1355, 1247, 1162, 1064, 813, 530 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%) = 318(21), 317(69)[M⁺], 259(29), 258(100), 199(20), 198(49), 171(12), 153(9), 134(13), 77(5), 59(7); HRMS (EI) m/z calcd for C₁₈H₂₃NO₄ 317.1627; found 317.1636.

Dimethyl (2E)-2-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (6)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromobenzotrifluoride following general procedure (91 mg, yield 67%) or in reaction with 4-chlorobenzotrifluoride following modified general procedure (run at 80 °C) (76 mg, yield 56%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt/DCM 86 : 9.5 : 0.5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.71 (td, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.85 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 143.8, 141.1, 128.8, 128.6 (q, *J* = 32.5 Hz), 126.3, 125.0 (q, *J* = 3.6 Hz), 124.2 (q, *J* = 271.8 Hz) 65.5, 52.9, 35.6, 32.1, 24.7; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -62.52; IR (CH₂Cl₂): 2956, 1735, 1615, 1435, 1327, 1265, 1125, 1068, 830, 598 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 343(12), 342(39)[M⁺], 323(18), 310(24), 283(40), 282(61), 252(25), 251(83), 250(41), 224(27), 223(100), 159(37), 77(14), 59(38); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₇F₃O₄ 342.1079; found 342.1084.

Dimethyl (2E)-2-(4-acetylbenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (7)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromoacetophenone following general procedure (57 mg, yield 45%) or in reaction with 4-chloroacetophenone following modified general procedure (run at 80 °C) (75 mg, yield 60%, isomer *E/Z* 55 : 45). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10 → 80 : 20). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92–7.88 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 2H), 6.73 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.71 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.84 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 197.5, 171.0, 144.0, 142.2, 135.2, 128.7, 128.2, 126.6, 65.6, 52.8, 35.6, 32.2, 26.5, 24.7; IR (CH₂Cl₂): 2954, 1732, 1682, 1602, 1435, 1360, 1268, 590 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₀O₅Na 339.1208; found: 339.1201.

Dimethyl (2E)-2-(2-methoxybenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (8)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 2-bromoanisole following general procedure (88 mg, yield 73%) or in reaction with 2-chloroanisole following modified general procedure (run at 80 °C) (63 mg, yield 51%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 85 : 15). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.23–7.17 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 2.64 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.80 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 157.0, 140.5, 128.9, 128.1, 126.7, 122.3, 120.0, 110.5, 64.9, 55.5, 52.6, 35.7, 31.8, 24.7; IR (CH₂Cl₂): 2953, 2839, 1732, 1597, 1487, 1461, 1436, 1248, 1136, 755 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₀O₅Na 327.1208; found 327.1203.

Dimethyl (2E)-2-(naphthalen-2-ylmethylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (9)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 2-bromonaphthalene following general procedure (90 mg, yield

69%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84–7.79 (m, 4H), 7.52 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.48–7.44 (m, 2H), 6.90 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.84 (td, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.89 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 141.5, 135.1, 133.3, 132.23, 128.0, 127.6, 127.6, 127.5, 126.8, 126.0, 125.8, 65.5, 52.8, 35.7, 32.1, 24.8; IR (CH₂Cl₂): 3053, 2953, 2879, 1732, 1434, 1262, 1065, 1016, 817, 748, 477 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₀O₄Na 347.1248; found 347.1259.

Dimethyl (2E)-2-(pyridin-3-ylmethylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (10)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 3-bromopyridine following general procedure (92 mg, yield 84%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 80 : 20 → 70 : 30). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (dt, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.24–7.19 (m, 1H), 6.64 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.67 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.82 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 150.0, 147.7, 143.6, 135.1, 133.2, 124.0, 123.0, 65.4, 52.8, 35.6, 32.0, 24.7; IR (CH₂Cl₂): 3027, 2953, 2879, 1732, 1567, 1434, 1266, 1065, 1021, 804, 710 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₇NO₄ 276.1212; found 276.1232.

Dimethyl (2E)-2-(pyridin-2-ylmethylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (11)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 2-bromopyridine following general procedure (64 mg, yield 58%) or in reaction with 2-chloropyridine following modified general procedure (run at 80 °C) (60 mg, yield 55%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 80 : 20 → 70 : 30). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (dd, *J* = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.28–7.20 (m, 1H), 7.07–7.02 (m, 1H), 6.74 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.94 (td, *J* = 7.3, 2.6 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.82 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 156.4, 149.1, 146.1, 135.8, 126.6, 124.07, 121.0, 65.8, 52.8, 35.6, 32.7, 24.6; IR (CH₂Cl₂): 3050, 2954, 2280, 1732, 1584, 1438, 1433, 1263, 1151, 738, 747 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₅H₁₇NO₄ 276.1236; found 276.1223.

Dimethyl (2E)-2-(4-(hydroxymethyl)benzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (12)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromobenzyl alcohol following general procedure (72 mg, yield 60%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 60 : 40). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.27 (m, 4H), 6.67 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.68 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.82 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 141.0, 139.5, 136.9, 128.8, 127.1, 126.7, 65.4, 64.8, 52.8, 35.7, 32.0, 24.7; IR (CH₂Cl₂): 3426, 2953, 2877, 1730, 1435, 1265, 1163, 1013 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₂₀O₅Na 327.1208; found 327.1205.

Dimethyl (2E)-2-(4-chlorobenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (13)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 1-bromo-4-chlorobenzene following general procedure (70 mg, 57%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31–7.23 (m, 4H), 6.65 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.66 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.88–1.80 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 141.7, 136.0, 132.5, 129.9, 128.3, 126.3, 65.4, 52.8, 35.7, 32.0, 24.7; IR (CH₂Cl₂): 2953, 1733, 1491, 1434, 1265, 821, 519 cm⁻¹; HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₁₇O₄ClNa 331.0713; found 331.0706.

Dimethyl (2E)-2-(isoquinolin-5-ylmethylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (14)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 5-bromoisoquinoline following general procedure (93 mg, yield 72%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 70 : 30 → 60 : 40). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.21 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 15.3, 6.9 Hz, 2H), 7.61–7.52 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.49–2.42 (m, 4H), 1.75 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 152.7, 144.2, 143.2, 134.3, 134.1, 129.5, 128.6, 126.7, 126.5, 123.7, 117.5, 64.6, 52.9, 35.9, 31.6, 24.4; IR (CH₂Cl₂): 2953, 1732, 1617, 1584, 1434, 1261, 1152, 832, 762, 475 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 326(12), 325(57)[M⁺], 275(9), 267(4), 234(75), 207(30), 206(100), 204(26), 156(13), 142(14), 98(2), 77(6), 43(12); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₉H₁₉NO₄ 325.1314, found: 325.1317.

Dimethyl (2E)-2-(quinolin-5-ylmethylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (15)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 5-bromoquinoline following general procedure (68 mg, yield 52%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 70 : 30 → 60 : 40). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.41–8.36 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.81 (s, 6H), 2.44 (td, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 4H), 1.73 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 150.1, 148.3, 144.1, 135.4, 133.2, 128.7, 128.6, 126.8, 126.0, 124.1, 120.9, 64.5, 52.9, 35.9, 31.5, 24.4; IR (CH₂Cl₂): 2952, 1731, 1593, 1572, 1434, 1254, 1148, 806 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 326(10), 325(41)[M⁺], 265(23), 248(20), 235(27), 234(73), 207(35), 206(100), 204(36), 152(9), 142(24), 59(11); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₉H₁₉NO₄ 325.1314; found 325.1312.

Dimethyl (2E)-2-(1,3-benzodioxol-5-ylmethylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (16)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromo-1,2-methylenedioxybenzene following general procedure (112 mg, yield 88%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 70 : 30 → 50 : 50). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.87 (s, 1H), 6.83–6.74 (m, 2H), 6.59 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.67

(td, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.83 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.4, 147.5, 146.4, 139.3, 131.9, 127.1, 123.0, 108.6, 108.1, 100.9, 65.3, 52.7, 35.7, 31.9, 24.8; IR (CH₂Cl₂): 2963, 2890, 1730, 1491, 1442, 1254, 1038, 930, 809 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 319(25), 318(81)[M⁺], 260(18), 259(63), 258(38), 231(29), 227(23), 200(31), 199(100), 169(36), 141(34), 135(30), 115(27), 77(13), 59(21); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₈O₆ 318.1103; found 318.1095.

Dimethyl (2E)-2-(2-(methoxycarbonyl)benzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (17)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and methyl 2-bromobenzoate following general procedure (102 mg, yield 77%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10 → 70 : 30). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.48–7.39 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 2.49 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.77 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 167.5, 141.1, 138.9, 131.4, 130.3, 129.8, 129.3, 126.9, 126.7, 64.4, 52.7, 51.9, 35.8, 31.3, 24.6; IR (CH₂Cl₂): 2953, 1729, 1598, 1569, 1434, 1257, 1127, 1078, 777, 740 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 332(8)[M⁺], 301(12), 300(24), 273(23), 268(12), 241(42), 240(100), 213(38), 182(27), 181(72), 153(32), 128(17), 115(18), 91(12), 77(14), 59(23); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₈H₂₀O₆ 332.1260; found 332.1255.

Dimethyl (2E)-2-(1,3-benzothiazol-5-ylmethylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (18)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 5-bromobenzothiazole following general procedure (69 mg, yield 52%). Product was isolated as orange solid after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 75 : 25). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.78 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.86 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 154.3, 153.6, 141.9, 136.1, 132.0, 126.8, 126.8, 123.1, 121.3, 65.4, 52.8, 35.7, 32.1, 24.8; IR (CH₂Cl₂): 2952, 1731, 1540, 1438, 1264, 1153, 1065, 849 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 332(21), 331(62)[M⁺], 272(10), 241(20), 240(62), 213(29), 212(100), 186(18), 152(14), 148(28), 59(14); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₇NO₄S: 331.0878; found 331.0885.

Dimethyl (2E)-2-((2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl)methylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate(19)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 5-bromo-2-methyl-1,3-benzoxazole following general procedure (118 mg, yield 89%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 70 : 30). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.70 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.82 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 171.3, 164.2, 149.8, 141.6, 140.6, 134.1, 127.1, 125.9, 119.0, 109.6, 65.3, 52.7, 35.7, 31.9, 24.8, 14.4; IR (CH₂Cl₂): 3456, 2954, 1732, 1578,

1434, 1265, 919, 812 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 330(15), 329(45) $[\text{M}^+]$, 269(37), 252(23), 238(59), 211(30), 210(100), 169(33), 146(28), 141(31), 115(23), 91(5), 77(9), 59(19); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ 329.1263; found 329.1274.

Dimethyl (2E)-2-(4-cyanobenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (20)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromobenzonitrile following general procedure (73 mg, yield 62%) or in reaction with 4-chlorobenzonitrile following modified general procedure (run at 80 °C) (47 mg, yield 39%, isomer *E/Z* 56 : 44). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 98 : 2 → 90 : 10). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.68 (td, J = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.89–1.80 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 145.1, 142.0, 131.9, 129.1, 126.1, 118.9, 110.1, 65.6, 52.9, 35.5, 32.2, 24.7; IR (CH_2Cl_2): 2955, 2225, 1732, 1604, 1435, 1264, 1115, 826, 555 cm^{-1} ; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ 322.1055; found: 322.1045.

Dimethyl (2E)-2-(4-formylbenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (21)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromobenzaldehyde following general procedure (62 mg, yield 51%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10 → 80 : 20). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 2.72 (td, J = 7.3, 2.6 Hz, 2H), 2.42–2.37 (m, 2H), 1.85 (p, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 191.7, 171.0, 144.8, 143.7, 134.6, 129.6, 129.1, 126.6, 65.6, 52.9, 35.6, 32.3, 24.8; IR (CH_2Cl_2): 2954, 2840, 1731, 1696, 1602, 1565, 1434, 1264, 1168, 822, 792, 523 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 303(17), 302(63) $[\text{M}^+]$, 270(41), 243(42), 242(50), 213(21), 211(99), 210(54), 183(73), 156(27), 155(100), 153(49), 128(33), 115(31), 91(37), 77(27), 59(33); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 302.1154; found 302.1159.

Dimethyl (2E)-2-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)benzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (22)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and *N*-(tert-butoxycarbonyl)-3-bromoaniline following general procedure (148 mg, yield 95%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 85 : 15 → 80 : 20). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (s, 1H), 7.24–7.16 (m, 2H), 7.00 (dt, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.70 (td, J = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 152.7, 141.4, 138.4, 138.3, 128.6, 127.2, 123.4, 118.7, 117.1, 80.3, 65.4, 52.7, 35.7, 32.0, 28.3, 24.8; IR (CH_2Cl_2): 3361, 2976, 2955, 1729, 1538, 1435, 1237, 1160, 1065, 888, 737, 693, 463 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ 389.1736; found 389.1736.

Dimethyl (2E)-2-(thiophen-2-ylmethylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (23)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 2-bromothiophene following general procedure (53 mg, yield 47%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 98 : 2 → 90 : 10). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.27 (m, 1H), 7.04–7.01 (m, 2H), 6.93 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.69 (td, J = 7.3, 2.6 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.90 (p, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 141.3, 138.7, 127.4, 126.9, 125.6, 120.8, 65.3, 52.8, 36.1, 32.2, 24.5; IR (CH_2Cl_2): 2952, 1731, 1433, 1261, 1148, 701 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 280(53) $[\text{M}^+]$, 222(36), 221(100), 220(84), 190(21), 189(62), 167(30), 161(87), 128(32), 115(20), 97(52), 77(23), 59(32); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ 280.0769; found 280.0761.

Dimethyl (2E)-2-(2-chlorobenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (24)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 1-chloro-2-bromobenzene following general procedure (114 mg, yield 93%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.34 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 1H), 7.18–7.13 (m, 1H), 6.95 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 2.58 (td, J = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81 (p, J = 7.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 142.9, 135.7, 133.7, 129.6, 129.3, 128.1, 126.2, 124.5, 64.7, 52.8, 35.7, 31.6, 24.7; IR (CH_2Cl_2): 2953, 1733, 1590, 1436, 1258, 1138, 751, 606 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 310(22), 308(48) $[\text{M}^+]$, 276(27), 249(42), 248(48), 219(42), 217(83), 213(94), 191(48), 189(100), 153(65), 125(62), 115(26), 77(27); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{Cl}$ 308.0815; found 308.0819.

Dimethyl (2E)-2-(4-nitrobenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (25)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 4-bromonitrobenzene following modified general procedure (run at 80 °C) (61 mg, yield 48%, isomer *E/Z* 20 : 80) or with 4-chloronitrobenzene following modified general procedure (run at 80 °C) (50 mg, yield 40%, isomer *E/Z* 45 : 55). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 75 : 25). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14–8.08 (m, 4H), 5.41–5.38 (m, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.64 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 2.57–2.51 (m, 2H), 2.40–2.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 170.5, 147.5, 146.5, 146.4, 145.3, 143.5, 139.9, 134.1, 123.0, 129.2, 124.9, 123.4, 122.9, 67.6, 64.0, 52.6, 52.5, 39.4, 35.0, 35.0, 33.9, 30.4, 22.6. Indicative signals of minor isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49–7.45 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 2H), 6.67 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 6H), 2.68 (td, J = 7.6, 2.2 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.76 (p, J = 7.3 Hz, 2H); MS (EI): m/z (%) = 319(36) $[\text{M}^+]$, 287(33), 260(48), 259(100), 229(28), 228(99), 227(48), 200(73), 154(66), 128(31), 115(30), 106(14), 90(19), 77(25), 59(49), 39(16); IR (CH_2Cl_2): 2953, 2854, 1732, 1597, 1519, 1434, 1346, 1266, 1156, 1066, 857 cm^{-1} ; HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ 319.1056; found 319.1057.

Di(propan-2-yl) (2E)-2-benzylidenecyclopentane-1,1-dicarboxylate (26)

Prepared in reaction of dipropan-2-yl 2-pent-4-ynylpropanedioate and bromobenzene following modified general procedure (run at 80 °C) (56 mg, yield 42%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 95 : 5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.32 (m, 4H), 7.23–7.18 (m, 1H), 6.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.10 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.70 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.82 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.28 (dd, *J* = 6.3, 4.1 Hz, 12H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 141.2, 137.9, 128.6, 128.1, 127.2, 126.6, 68.8, 65.2, 35.6, 32.1, 24.7, 21.6, 21.5; IR (CH₂Cl₂): 3450, 2980, 2875, 1722, 1449, 1374, 1251, 1104, 909, 777, 699, 517 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (%) = 330(27)[M⁺], 244(35), 202(59), 201(72), 184(54), 183(57), 173(44), 155(100), 129(43), 115(29), 91(56), 77(25), 43(95); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₆O₄ 330.1831; found 330.1822.

Di(propan-2-yl) (2E)-2-(4-methoxybenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (27)

Prepared in reaction of dipropan-2-yl 2-pent-4-ynylpropanedioate and 4-bromoanisole following modified general procedure (run at 80 °C) (68 mg, yield 47%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.24 (m, 2H), 6.88–6.84 (m, 2H), 6.68 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.08 (hept, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.67 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.81 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.26 (dd, *J* = 6.3, 4.0 Hz, 12H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 158.3, 139.0, 130.7, 129.9, 126.7, 113.6, 68.7, 65.1, 55.2, 35.6, 32.0, 24.7, 21.6, 21.5; IR (CH₂Cl₂): 2979, 2936, 1724, 1607, 1511, 1466, 1250, 1103, 827, 530 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 361(14), 360(43) [M⁺], 317(11), 273(36), 232(32), 231(100), 214(33), 213(30), 185(53), 171(12), 159(13), 135(17), 121(28), 115(21), 43(50), 41(24); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₈O₅ 360.1937; found 360.1936.

Di(propan-2-yl) (2E)-2-(4-cyanobenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (28)

Prepared in reaction of dipropan-2-yl 2-pent-4-ynylpropanedioate and 4-bromobenzonitrile following modified general procedure (run at 80 °C) (37 mg, yield 26%, isomer *E/Z* 75 : 25). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (25 g, hex/AcOEt 95 : 5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.49 (m, 4H), 6.62 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.81 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.68 (td, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.76 (p, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 1.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 144.7, 132.1, 131.5, 130.2, 129.3, 125.2, 110.1, 69.5, 64.3, 39.8, 35.8, 22.7, 21.4, 21.3; IR (CH₂Cl₂): 2981, 2937, 2226, 1724, 1604, 1375, 1265, 1102, 1128, 845, 696, 515 cm⁻¹; Indicative signals of minor isomer (*Z*): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59–7.55 (m, 2H), 7.35–7.30 (m, 2H), 5.23 (p, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.05 (hept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.61–3.55 (m, 2H), 2.55–2.48 (m, 2H), 2.37–2.30 (m, 2H), 1.25 (dd, *J* = 6.3, 5.1 Hz, 12H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 145.8, 141.7, 140.6, 133.3, 119.1, 110.1, 69.0, 68.0, 35.3,

33.8, 30.3, 21.6, 21.6; MS (EI): *m/z* (%) = 355(11)[M⁺], 313(7), 269(20), 227(54), 209(30), 180(40), 154(19), 116(29), 77(10), 57(11); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₁H₂₅NO₄ 355.1784; found 355.1781.

Di-tert-butyl (2E)-2-benzylidenecyclopentane-1,1-dicarboxylate (29)

Prepared in reaction of di-tert-butyl pent-4-yn-1-ylpropanedioate and bromobenzene following modified general procedure (run at 80 °C) (37 mg, yield 26%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (25 g, hex/AcOEt 98 : 2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.29 (m, 4H), 7.23–7.17 (m, 1H), 6.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.68 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.79 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 18H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 141.5, 138.1, 128.6, 128.1, 127.0, 126.5, 81.2, 66.51, 35.7, 32.1, 27.9, 24.6; MS (EI): *m/z* (%) = 247(3), 246(12), 202(34), 185(14), 184(21), 183(11), 155(21), 142(7), 129(14), 115(13), 106(9), 91(16), 79(16), 57(100), 41(34); IR (CH₂Cl₂): 3054, 2977, 2930, 1725, 1599, 1368, 1270, 1166, 1128, 845, 696, 515 cm⁻¹; HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₂H₃₀O₄ 358.2144; found 358.2115.

Di-tert-butyl (2E)-2-(4-methoxybenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (30)

Prepared in reaction of di-tert-butyl pent-4-yn-1-ylpropanedioate and 4-bromoanisole following modified general procedure (run at 80 °C) (35 mg, yield 23%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (25 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29–7.25 (m, 2H), 6.88–6.84 (m, 2H), 6.69 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.65 (td, *J* = 7.2, 2.6 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.78 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (s, 18H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 158.3, 139.3, 130.9, 129.9, 126.4, 113.6, 81.2, 66.5, 55.2, 35.7, 32.1, 27.9, 27.7, 24.6; IR (CH₂Cl₂): 3449, 2977, 2934, 1725, 1607, 1511, 1456, 1368, 1251, 1167, 1129, 1036, 848, 828 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 388(7) [M⁺], 276(22), 232(40), 231(100), 214(25), 203(11), 185(36), 171(12), 121(21), 115(15), 91(4), 77(8), 57(96), 43(12), 41(33); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₃H₃₂O₅ 388.2250; found 388.2242.

Di-tert-butyl (2E)-2-(4-cyanobenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (31)

Prepared in reaction of di-tert-butyl pent-4-yn-1-ylpropanedioate and 4-bromobenzonitrile following modified general procedure (run at 80 °C) (54 mg, yield 35%, isomer *E/Z* 35 : 65). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (25 g, hex/AcOEt 95 : 5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.50 (m, 4H), 6.57 (t, 1H), 2.65 (td, *J* = 7.5, 2.3 Hz, 3H), 2.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.76–1.69 (m, 2H), 1.28 (s, 18H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 145.0, 141.8, 131.5, 129.5, 124.7, 109.9, 109.8, 81.9, 65.3, 40.5, 36.5, 27.6, 22.7; indicative signals of minor isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61–7.56 (m, 2H), 7.42–7.37 (m, 2H), 6.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.84–1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 18H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.36, 145.66, 142.49, 131.90, 129.00, 125.56, 119.06, 81.62, 66.83, 35.46, 32.37, 27.84, 24.48; IR (CH₂Cl₂): 3434, 2978, 2933, 2226, 1724, 1604, 1456, 1368, 1128, 1065, 844, 555 cm⁻¹; MS

(EI): m/z (%) = 384(1)[M⁺], 327(4), 283(10), 271(13), 254(9), 227(42), 210(15), 180(13), 153(11), 116(12), 77(3), 57(100), 43(6), 41(23).

***tert*-Butyl (2*E*)-2-benzylidene-1-cyanocyclopentanecarboxylate (32)**

Prepared in reaction of *tert*-butyl 2-cyanohept-6-ynoate and bromobenzene following general procedure (82 mg, yield 73%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.31 (m, 4H), 7.29–7.24 (m, 1H), 6.85 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.78–2.71 (m, 2H), 2.59–2.50 (m, 1H), 2.32–2.24 (m, 1H), 2.14–2.03 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 1H), 1.52 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 141.3, 136.4, 128.6, 128.5, 128.3, 127.5, 127.1, 120.1, 83.8, 53.6, 36.4, 30.8, 27.7, 25.1; MS (EI): m/z (%) = 283(1) [M⁺], 182(37), 153(10), 128(12), 115(15), 102(5), 91(17), 77(12), 57(100), 43(12), 41(26); IR (CH₂Cl₂): 3447, 2978, 2877, 2240, 2214, 1737, 1449, 1370, 1256, 1150, 840, 695, 513 cm⁻¹; HRMS (EI): m/z calcd for C₁₈H₂₁NO₂ 283.1572; found 283.1564.

***tert*-Butyl (2*E*)-1-cyano-2-(4-methoxybenzylidene)cyclopentanecarboxylate (33)**

Prepared in reaction of *tert*-butyl 2-cyanohept-6-ynoate and 4-bromoanisole following modified general procedure (run at 80 °C) (121 mg, yield 96%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 80 : 20). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.23 (m, 2H), 6.93–6.85 (m, 2H), 6.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.78–2.64 (m, 2H), 2.58–2.46 (m, 1H), 2.31–2.20 (m, 1H), 2.13–2.01 (m, 1H), 2.00–1.88 (m, 1H), 1.51 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 158.9, 138.9, 129.9, 129.2, 126.6, 120.3, 113.8, 83.7, 55.17, 53.60, 36.5, 30.7, 27.7, 25.1; IR (CH₂Cl₂): 2978, 2935, 2838, 2240, 1735, 1607, 1512, 1462, 1370, 1253, 1152, 1034, 836, 513 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 313(10)[M⁺], 213(65), 212(75), 198(28), 167(32), 121(16), 115(14), 91(8), 77(13), 57(100), 43(11), 41(27); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₉H₂₃NO₃ 313.1678; found 313.1680.

***tert*-Butyl (2*E*)-1-cyano-2-(4-cyanobenzylidene)cyclopentanecarboxylate (34)**

Prepared in reaction of *tert*-butyl 2-cyanohept-6-ynoate and 4-bromobenzonitrile following modified general procedure (run at 80 °C) (40 mg, yield 33%, isomer *E/Z* 23 : 77). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61–7.56 (m, 2H), 7.35–7.29 (m, 2H), 5.49–5.45 (m, 1H), 3.58 (dq, *J* = 16.6, 2.1 Hz, 1H), 3.46 (dq, *J* = 16.5, 2.2 Hz, 1H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.54–2.44 (m, 3H), 1.45 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 143.3, 138.5, 134.0, 132.2, 132.1, 130.1, 129.0, 110.6, 84.1, 56.7, 36.1, 34.61, 31.0, 27.6; Indicative signals of minor isomer (*Z*): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66–7.60 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.73 (td, *J* = 7.3, 2.6 Hz, 2H), 2.32–2.24 (m, 1H), 2.14–2.03 (m, 1H), 2.02–1.91 (m, 1H), 1.50 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 145.3, 140.7, 119.6, 118.5, 110.9, 84.3, 53.9, 36.4, 25.0; IR (CH₂Cl₂): 3059, 2879, 2935, 2228, 1736, 1606, 1370, 1254, 1152 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 308(1)[M⁺], 252(10), 208(26), 207(30), 153(6),

116(28), 77(8), 57(100), 43(16), 41(28); HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₀N₂O₂Na 331.1525; found 331.1397.

Propan-2-yl (2*E*)-2-benzylidene-1-cyanocyclopentanecarboxylate (35)

Prepared in reaction of propan-2-yl 2-cyanohept-6-ynoate and bromobenzene following modified general procedure (run for 4 h) (80 mg, yield 75%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 95 : 5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.30 (m, 4H), 7.29–7.24 (m, 1H), 6.84 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.10 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.82–2.68 (m, 2H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.35–2.26 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 2.03–1.91 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 141.0, 136.3, 128.6, 128.4, 127.6, 127.4, 119.9, 70.9, 52.9, 36.6, 30.8, 25.1, 21.4, 21.4; IR (CH₂Cl₂): 2981, 2241, 1737, 1450, 1376, 1237, 1103, 762, 695, 513 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 270(3), 269(14), 184(5), 183(62), 182(82), 155(5), 129(22), 115(20), 102(8), 91(24), 77(18), 52(13), 43(100); HRMS (EI) m/z calcd for C₁₇H₁₉NO₂ 269.1416; found 269.1422.

Propan-2-yl (2*E*)-1-cyano-2-(4-methoxybenzylidene)cyclopentanecarboxylate (36)

Prepared in reaction of propan-2-yl 2-cyanohept-6-ynoate and 4-bromoanisole following modified general procedure (run for 4 h) (86 mg, yield 72%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31–7.23 (m, 2H), 6.92–6.84 (m, 2H), 6.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.08 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.80–2.64 (m, 2H), 2.59–2.49 (m, 1H), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.15–2.04 (m, 1H), 2.01–1.89 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 159.0, 138.6, 129.9, 129.0, 126.8, 120.0, 113.8, 70.7, 55.2, 52.9, 36.5, 30.7, 25.1, 21.4, 21.3. IR (CH₂Cl₂): 2981, 2937, 2240, 1736, 1606, 1512, 1465, 1253, 1178, 1103, 1034, 831, 531 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%) = 299(19)[M⁺], 256(4), 212(100), 198(10), 170(12), 121(13), 115(12), 91(6), 77(10), 43(52); HRMS (EI): m/z calcd for C₁₈H₂₁NO₃ 299.1521; found 299.1527.

Propan-2-yl (2*E*)-1-cyano-2-(4-cyanobenzylidene)cyclopentanecarboxylate (37)

Prepared in reaction of propan-2-yl 2-cyanohept-6-ynoate and 4-bromobenzonitrile following modified general procedure (run for 4 h) (83 mg, yield 70%, isomer *E/Z* 20 : 80). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60–7.55 (m, 2H), 7.32–7.27 (m, 2H), 5.50 (p, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.95 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.61–3.52 (m, 1H), 3.48–3.40 (m, 1H), 2.67–2.58 (m, 1H), 2.56–2.46 (m, 2H), 1.26–1.21 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 143.1, 138.2, 134.3, 132.7, 132.4, 132.2, 132.1, 130.0, 129.4, 129.0, 127.8, 118.6, 118.5, 110.6, 71.0, 56.0, 36.1, 34.5, 31.0, 21.4, 21.3, 21.3, 21.3; indicative signals of minor isomer (*Z*): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78–7.72 (m, 1H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.65–7.57 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.08 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.77–2.70 (m, 1H), 2.36–2.26 (m, 2H), 2.16–2.05 (m, 1H), 2.03–1.95 (m, 1H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.32–1.27 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.8,

160.8, 145.0, 143.3, 142.5, 140.6, 125.8, 119.3, 118.2, 112.2, 110.9, 110.81, 110.2, 53.2, 37.1, 36.4, 35.5, 34.1, 25.0, 22.3; IR (CH_2Cl_2): 3452, 3060, 2983, 2938, 2228, 1738, 1606, 1326, 1248, 1178, 1104, 834, 553 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 294(7)[M^+], 252(10), 208(63), 204(34), 180(18), 153(15), 140(19), 116(45), 104(16), 89(20), 77(14), 43(100); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 294.1368; found 294.1363.

(2E)-2-Benzylidenecyclopentane-1,1-dicarbonitrile (38)

Prepared in reaction of pent-4-yn-1-ylpropanedinitrile and bromobenzene following modified general procedure (run for 4 h) (72 mg, yield 87%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.31 (m, 5H), 6.99 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 2.83 (td, J = 7.3, 2.7 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15 (p, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 136.5, 135.0, 129.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 115.4, 40.3, 38.8, 29.3, 24.3; IR (CH_2Cl_2): 3058, 3029, 2953, 2246, 1492, 1449, 1194, 921, 760, 694, 512 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 208(100)[M^+], 207(55), 180(47), 153(30), 115(69), 102(21), 91(33), 77(26), 51(28), 39(26); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$ 208.1000; found 208.1006.

(2E)-2-(4-Methoxybenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarbonitrile (39)

Prepared in reaction of pent-4-yn-1-ylpropanedinitrile and 4-bromoanisole following modified general procedure (run for 4 h) (86 mg, yield 91%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 80 : 20). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.28 (m, 2H), 6.95–6.89 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.79 (td, J = 7.3, 2.7 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.13 (p, J = 7.1 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 133.8, 130.2, 129.3, 127.7, 115.6, 114.0, 55.2, 40.3, 38.8, 29.2, 24.4; IR (CH_2Cl_2): 2956, 2839, 2246, 1606, 1513, 1463, 1254, 1179, 1032, 890, 829, 531 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 239(29), 238(100)[M^+], 237(27), 223(16), 210(29), 195(21), 170(19), 160(40), 145(40), 129(25), 115(27), 91(17), 77(20), 51(17), 43(13), 39(18); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 238.1106; found 238.1111.

(E)-Methyl 1-acetyl-2-benzylidenecyclopentanecarboxylate (40)

Prepared in reaction of methyl 2-acetylhept-6-ynoate and bromobenzene following modified general procedure (run for 2 h) (yield: 80%) product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, 95 : 5 \rightarrow 90 : 10 hexanes/EtOAc). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.32 (m, 4H), 7.27–7.20 (m, 1H), 6.60 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.80–2.63 (m, 2H), 2.50–2.41 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.25–2.16 (m, 1H), 1.89–1.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.0, 171.8, 141.5, 137.4, 128.6, 128.2, 127.6, 126.9, 72.2, 52.6, 34.4, 32.0, 26.8, 24.8; IR (CH_2Cl_2): 3410, 2953, 1737, 1714, 1493, 1447, 1433, 1356, 1238, 697 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 258 (7, M^+), 216 (80), 184 (100), 167 (13), 155 (86), 141 (19), 128 (34), 115 (29), 105 (14), 91 (35), 77 (23), 43 (46); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$: 258.1256. Found 258.1255.

(E)-Methyl 1-acetyl-2-(4-methoxybenzylidene)cyclopentanecarboxylate (41)

Prepared in reaction of methyl 2-acetylhept-6-ynoate and 4-bromoanisole following modified general procedure (run for 2 h) (yield: 79%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g column, 90 : 10 \rightarrow 80 : 20 hexanes/EtOAc). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.26 (m, J = 8.7 Hz, 2H), 6.91–6.85 (m, 2H), 6.53 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.79–2.59 (m, 2H), 2.44 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.24–2.13 (m, 1H), 1.90–1.76 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.3, 172.0, 158.5, 139.2, 130.2, 129.9, 127.1, 113.7, 72.2, 55.2, 52.6, 34.4, 31.9, 26.7, 24.8; IR (CH_2Cl_2): 2954, 1737, 1712, 1606, 1512, 1461, 1435, 1355, 1251, 1177, 1034, 826, 531 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 288 (24, M^+), 245 (79), 229 (16), 214 (50), 185 (100), 171 (16), 159 (14), 141 (13), 128 (14), 121 (24), 115 (23), 77 (10), 43 (32); HRMS (EI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 288.1362. Found 288.1364.

(E)-Methyl 1-acetyl-2-(4-cyanobenzylidene)cyclopentanecarboxylate (42)

Prepared in reaction of methyl 2-acetylhept-6-ynoate and 4-bromobenzonitrile following modified general procedure (run for 2 h) (yield: 75%, *E/Z* 91 : 9) Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g column, 9 : 1 \rightarrow 8 : 2 hexanes/EtOAc). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63–7.56 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.57 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.76–2.59 (m, 2H), 2.53–2.43 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22–2.14 (m, 1H), 1.91–1.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 202.9, 171.3, 145.4, 141.9, 132.0, 129.1, 126.2, 118.9, 110.2, 72.4, 52.9, 34.3, 32.3, 26.8, 24.7; indicative signals of *Z* isomer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52–7.48 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.3, 145.2, 141.3, 131.6, 125.4, 110.5, 70.3, 52.3, 38.4, 35.8, 23.1; IR (CH_2Cl_2): 2954, 2880, 2842, 2226, 1738, 1713, 1604, 1503, 1433, 1357, 1239, 1177, 1153, 1129, 886, 827, 555; HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 306.1106. Found 306.1107.

1-((2E)-1-Benzoyl-2-benzylidenecyclopentyl)ethanone (43)

Prepared in reaction of 2-(pent-4-ynyl)-1-phenylbutane-1,3-dione and bromobenzene following modified general procedure (run at 80 $^\circ\text{C}$) (55 mg, yield 45%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83–7.78 (m, 2H), 7.54–7.49 (m, 1H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 4H), 7.26–7.21 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.79–2.69 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32–2.24 (m, 1H), 1.92–1.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.8, 199.2, 142.2, 137.4, 135.5, 132.5, 129.3, 128.8, 128.6, 128.3, 128.2, 127.0, 77.2, 34.9, 31.8, 27.4, 24.8; IR (CH_2Cl_2): 3056, 3025, 2959, 2876, 1683, 1597, 1446, 1258, 1231, 735, 696, 516 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 304(5)[M^+], 262(13), 233(12), 199(11), 182(13), 155(10), 128(15), 105(100), 91(19), 77(48), 51(15), 43(32); HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 304.1463; found 304.1462.

1-((2E)-1-Benzoyl-2-(4-methoxybenzylidene)cyclopentyl)ethanone (44)

Prepared in reaction of 2-(pent-4-ynyl)-1-phenylbutane-1,3-dione and 4-bromoanisole following modified general procedure (run at 80 °C) (78 mg, yield 60%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 80 : 20). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81–7.76 (m, 2H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 2H), 6.90–6.85 (m, 2H), 6.40 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.87–2.74 (m, 2H), 2.73–2.66 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.29–2.22 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.9, 199.4, 158.6, 139.9, 135.6, 132.4, 130.2, 129.9, 129.2, 128.3, 128.2, 113.7, 77.2, 55.2, 34.9, 31.7, 27.3, 24.9; IR (CH₂Cl₂): 3059, 2968, 2837, 1684, 1605, 1511, 1446, 1251, 1177, 1032, 880, 829, 701 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 334(25)[M⁺], 292(50), 291(34), 229(100), 187(33), 135(26), 121(31), 105(89), 77(57), 43(51); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₂H₂₂O₃ 334.1569; found 334.1574.

4-(((1E)-2-Acetyl-2-benzoylcyclopentylidene)methyl)benzotrile (45)

Prepared in reaction of 2-(pent-4-ynyl)-1-phenylbutane-1,3-dione and 4-bromobenzotrile following modified general procedure (run at 80 °C) (51 mg, yield 40%, isomer *E/Z* 70 : 30). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (25 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77–7.73 (m, 2H), 7.65–7.58 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 5H), 6.45 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.88–2.69 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.95–1.82 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 204.3, 198.2, 145.9, 141.9, 135.3, 132.8, 132.1, 132.0, 130.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 127.1, 35.0, 32.1, 27.4, 24.8; indicative signals of minor isomer (*Z*): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 5H), 7.36–7.30 (m, 3H), 5.41 (p, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.58–2.35 (m, 6H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.5, 199.4, 145.3, 135.2, 133.6, 133.0, 118.8, 110.3, 79.3, 35.4, 33.3, 31.1, 27.3; IR (CH₂Cl₂): 3058, 2962, 2226, 1695, 1692, 1603, 1446, 1357, 1232, 700, 553 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 329(1)[M⁺], 287(39), 286(16), 258(8), 153(9), 127(6), 116(12), 105(100), 77(48), 51(15), 43(30); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉NO₂ 329.1416; found 329.1404.

((2E)-1-Benzoyl-2-benzylidencyclopentyl)(phenyl)methanone (46)

Prepared in reaction of 2-(pent-4-ynyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione and bromobenzene following modified general procedure (run at 80 °C) (71 mg, yield 49%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (25 g, hex/AcOEt 95 : 5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85–7.81 (m, 4H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.41–7.36 (m, 4H), 7.34–7.28 (m, 4H), 7.24–7.20 (m, 1H), 6.41 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.92 (td, *J* = 7.4, 2.5 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.89 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.0, 143.1, 137.6, 136.2, 132.4, 129.3, 128.9, 128.8, 128.4, 128.1, 126.8, 75.5, 36.7, 32.0, 24.2; IR (CH₂Cl₂): 3059, 3026, 2959, 1689, 1659, 1597, 1447, 1264, 1125, 697 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 366(2)[M⁺], 262(7), 261(20), 245(12), 244(21),

183(4), 155(6), 128(7), 115(7), 105(100), 91(13), 77(44), 51(11); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₆H₂₂O₂ 366.1620; found 366.1620.

((2E)-1-Benzoyl-2-(4-methoxybenzylidene)cyclopentyl)(phenyl)methanone (47)

Prepared in reaction of 2-(pent-4-ynyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione and 4-bromoanisole following modified general procedure (run at 80 °C) (88 mg, yield 56%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (25 g, hex/AcOEt/dioxane 85 : 10 : 5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84–7.80 (m, 4H), 7.49–7.43 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 4H), 7.27–7.22 (m, 2H), 6.89–6.84 (m, 2H), 6.34 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.92–2.87 (m, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 199.2, 158.4, 140.8, 136.2, 132.3, 130.3, 130.0, 129.3, 128.3, 128.3, 113.5, 75.5, 55.1, 36.7, 31.9, 24.3; IR (CH₂Cl₂): 3058, 2956, 2836, 1687, 1659, 1606, 1510, 1251, 1177, 1033, 828, 701, 531 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 397(5)[M⁺], 369(15), 292(33), 291(100), 274(25), 263(19), 155(11), 135(19), 105(75), 91(13), 77(54), 51(15); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₇H₂₄O₃ 396.1725; found 396.1719.

4-(((1E)-2,2-Dibenzoylcyclopentylidene)methyl)benzotrile (48)

Prepared in reaction of 2-(pent-4-ynyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione and 4-bromobenzotrile following modified general procedure (run at 80 °C) (63 mg, yield 40%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (25 g, hex/AcOEt 90 : 10). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81–7.76 (m, 4H), 7.59–7.56 (m, 2H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.40–7.34 (m, 6H), 6.38 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.88 (td, *J* = 7.4, 2.6 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.5, 147.3, 142.0, 135.8, 132.6, 131.9, 129.3, 129.2, 128.5, 128.5, 127.2, 118.9, 110.1, 75.7, 36.6, 32.2, 24.2; IR (CH₂Cl₂): 3361, 3060, 2961, 2226, 1659, 1601, 1446, 1265, 1225, 1178, 879, 832, 736, 701, 554 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 391(1)[M⁺], 287(2), 285(7), 269(4), 201(6), 153(3), 130(4), 105(100), 77(40), 51(10); HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₇H₂₁NO₂ 391.1572; found 391.1586.

Ethyl (2E)-2-benzylidene-1-(diethylphosphono)cyclopentanecarboxylate (49)

Prepared in reaction of ethyl 2-(diethylphosphono)hept-6-ynoate and bromobenzene following general procedure (20 mg, yield 14%). Product was isolated as oil after HPLC chromatography (DCM/MeOH 99.5 : 0.5 → 99 : 1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.29 (m, 4H), 7.27–7.17 (m, 1H), 6.98 (7.01–6.94 (m, 1H), 4.28–4.10 (m, 6H), 2.79–2.68 (m, 1H), 2.69–2.59 (m, 1H), 2.58–2.45 (m, 1H), 2.45–2.33 (m, 1H), 2.01–1.87 (m, 1H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.34–1.25 (m, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 140.3 (d, *J* = 7.7 Hz), 137.9 (d, *J* = 3.9 Hz), 128.7 (d, *J* = 1.8 Hz), 128.2, 127.5 (d, *J* = 7.5 Hz), 126.7, 63.3 (d, *J* = 6.9 Hz), 62.9 (d, *J* = 7.3 Hz), 61.6, 58.9 (d, *J* = 143.8 Hz), 33.7 (d, *J* = 3.4 Hz), 32.7 (d, *J* = 5.3 Hz), 29.7, 25.4 (d, *J* = 6.3 Hz), 16.5 (d, *J* = 5.7 Hz), 14.0; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.4; IR (CH₂Cl₂): 3233, 2979, 2928, 1728, 1446, 1248, 1025, 966, 759, 698, 572 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%) = 367(16), 366(41)[M⁺], 293(33), 229(42), 184(33), 183(82), 156(30), 155(100), 129(26), 115(29),

105(23), 91(38), 77(25), 43(8); HRMS (EI): m/z calcd for $C_{19}H_{27}O_5P$ 366.1596; found 366.1604.

Dipropyl 2-yl ((2E)-2-benzylidene-1-cyanocyclopentyl) phosphonate (50)

Prepared in reaction of dipropyl 2-yl (1-cyanohept-5-yn-1-yl) phosphonate and bromobenzene following general procedure (88 mg, yield 63%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 60 : 40). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.28 (m, 4H), 7.27–7.18 (m, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 4.86–4.73 (m, 2H), 2.80–2.61 (m, 2H), 2.54–2.41 (m, 1H), 2.37–2.25 (m, 1H), 2.14–2.03 (m, 1H), 1.89–1.77 (m, 1H), 1.39–1.27 (m, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.1 (d, $J = 8.1$ Hz), 136.5 (d, $J = 3.7$ Hz), 128.5 (d, $J = 2.0$ Hz), 128.3 (d, $J = 7.7$ Hz), 128.2, 127.2, 119.8 (d, $J = 6.4$ Hz), 73.0 (d, $J = 7.2$ Hz), 73.0 (d, $J = 7.2$ Hz), 46.1 (d, $J = 148.1$ Hz), 34.6 (d, $J = 4.6$ Hz), 31.3 (d, $J = 3.6$ Hz), 24.8 (d, $J = 4.1$ Hz), 24.0 (d, $J = 3.3$ Hz), 24.0 (d, $J = 3.3$ Hz), 23.6 (d, $J = 3.9$ Hz), 23.5 (d, $J = 3.8$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 16.7; IR (CH_2Cl_2): 3458, 3253, 2981, 2936, 2235, 1450, 1387, 1255, 1103, 989, 762, 696, 585 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 348(3), 347(10)[M^+], 305(9), 264(20), 263(68), 210(10), 183(50), 182(100), 181(12), 166(32), 155(22), 129(19), 115(22), 91(25), 77(15), 51(7); HRMS (EI): m/z calcd for $C_{19}H_{26}NO_3P$ 347.1650; found 347.1647.

Diethyl ((2E)-1-acetyl-2-benzylidene-cyclopentyl)phosphonate (51)

Prepared in reaction of diethyl (2-oxooct-7-yn-3-yl)phosphonate and bromobenzene following general procedure (60 mg, yield 45%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt/dioxane 45 : 45 : 10). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36–7.31 (m, 4H), 7.26–7.18 (m, 1H), 7.01–6.96 (m, 1H), 4.22–4.05 (m, 4H), 2.74–2.64 (m, 2H), 2.51–2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35–2.23 (m, 1H), 1.96–1.83 (m, 1H), 1.77–1.65 (m, 1H), 1.33–1.29 (m, 3H), 1.26 (td, $J = 7.1$, 0.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 203.8, 140.5 (d, $J = 6.6$ Hz), 137.6 (d, $J = 3.7$ Hz), 128.6 (d, $J = 1.8$ Hz), 128.2, 128.2 (d, $J = 7.4$ Hz), 126.8, 66.7 (d, $J = 139.8$ Hz), 63.3 (d, $J = 7.0$ Hz), 62.5 (d, $J = 7.3$ Hz), 32.7 (d, $J = 0.9$ Hz), 32.6 (d, $J = 4.2$ Hz), 27.5, 25.0, 24.9 (d, $J = 6.9$ Hz), 16.4 (d, $J = 5.8$ Hz), 16.3 (d, $J = 5.8$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 23.8, 23.8; IR (CH_2Cl_2): 3455, 3230, 2980, 1706, 1445, 1227, 1049, 1024, 956, 760, 698, 599 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 336(4)[M^+], 295(29), 294(100), 266(15), 237(13), 220(5), 156(31), 155(84), 128(22), 115(19), 105(11), 91(29), 77(16), 43(29); HRMS (EI): m/z calcd for $C_{18}H_{25}O_4P$ 336.1490; found 336.1502.

(2E)-2-Benzylidene-1-(diphenylphosphoryl)cyclopentane-carbonitrile (52)

Prepared in reaction of 2-(diphenylphosphoryl)hept-6-ynenitrile and bromobenzene following general procedure (62 mg, yield 41%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 50 : 50). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28–8.18 (m, 2H), 8.05–7.96 (m, 2H), 7.67–7.52 (m, 4H), 7.51–7.41 (m, 2H), 7.35–7.26 (m, 2H), 7.26–7.18 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.97–5.91 (m, 1H), 2.89–2.70 (m, 2H), 2.65–2.51 (m, 1H), 2.44–2.29 (m, 1H), 2.23–2.11 (m, 1H), 1.90–1.75 (m, 1H);

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.6 (d, $J = 6.6$ Hz), 136.3 (d, $J = 3.4$ Hz), 132.8 (d, $J = 8.4$ Hz), 132.7 (d, $J = 2.9$ Hz), 132.6 (d, $J = 2.6$ Hz), 131.9 (d, $J = 8.5$ Hz), 129.9 (d, $J = 97.2$ Hz), 128.85 (d, $J = 11.7$ Hz), 128.78 (d, $J = 6.6$ Hz), 128.5 (d, $J = 1.9$ Hz), 128.4 (d, $J = 10.1$ Hz), 128.21 (d, $J = 12.4$ Hz), 128.15, 127.3, 121.6 (d, $J = 2.8$ Hz), 47.5 (d, $J = 64.7$ Hz), 34.4, 31.8, 25.3 (d, $J = 2.2$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 30.4; IR (CH_2Cl_2): 3057, 2961, 2871, 2230, 1438, 1203, 1115, 725, 695, 607, 548, 526 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 384(12), 383(28)[M^+], 382(6), 258(4), 202(25), 201(100), 182(15), 154(9), 115(7), 91(8), 77(25), 51(13); HRMS (EI): m/z calcd for $C_{25}H_{22}NOP$ 383.1439; found 383.1428.

Ethyl (2E)-2-benzylidene-1-(diphenylphosphoryl)cyclopentanecarboxylate (53)

Prepared in reaction of ethyl 2-(diphenylphosphoryl)hept-6-ynoate and bromobenzene following general procedure (83 mg, yield 52%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 60 : 40 → 50 : 50). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97–7.89 (m, 2H), 7.88–7.80 (m, 2H), 7.54–7.47 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.24–7.18 (m, 3H), 6.50 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.22–4.06 (m, 2H), 2.69–2.51 (m, 2H), 2.47–2.34 (m, 1H), 1.85–1.68 (m, 2H), 1.28–1.22 (m, 1H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0 (d, $J = 2.0$ Hz), 140.5 (d, $J = 6.5$ Hz), 137.6 (d, $J = 3.2$ Hz), 133.1 (d, $J = 8.7$ Hz), 132.2 (d, $J = 8.7$ Hz), 131.9 (d, $J = 97.4$ Hz), 131.68 (d, $J = 2.8$ Hz), 131.65 (d, $J = 2.8$ Hz), 131.1 (d, $J = 100.3$ Hz), 128.63, 128.61, 128.56 (d, $J = 7.0$ Hz), 128.2 (d, $J = 11.7$ Hz), 128.1, 127.7 (d, $J = 11.7$ Hz), 61.6, 61.2 (d, $J = 65.9$ Hz), 33.4, 33.1 (d, $J = 2.9$ Hz), 25.7 (d, $J = 5.1$ Hz), 13.7; ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 34.1, 31.2; IR (CH_2Cl_2): 3431, 3057, 2959, 1721, 1438, 1228, 1113, 724, 697, 549 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 431(18), 430(36)[M^+], 357(10), 301(7), 288(6), 229(12), 219(32), 202(59), 201(100), 184(68), 183(46), 155(59), 129(24), 105(23), 91(32), 77(25), 43(8); HRMS (EI): m/z calcd for $C_{27}H_{27}O_3P$ 430.1698; found 430.1705.

1-((2E)-2-Benzylidene-1-(diphenylphosphoryl)cyclopentyl) ethanone (54)

Prepared in reaction of 3-(diphenylphosphoryl)oct-7-yn-2-one and bromobenzene following general procedure (81 mg, yield 51%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt/dioxane 45 : 45 : 10). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94–7.79 (m, 4H), 7.54–7.46 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.27–7.19 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.62–2.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38–2.28 (m, 1H), 1.76–1.63 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 205.3, 140.8 (d, $J = 5.7$ Hz), 137.5 (d, $J = 2.8$ Hz), 133.0 (d, $J = 9.2$ Hz), 132.6 (d, $J = 8.6$ Hz), 131.8 (d, $J = 2.7$ Hz), 131.7 (d, $J = 2.7$ Hz), 131.6 (d, $J = 97.8$ Hz), 131.0 (d, $J = 97.8$ Hz), 129.3 (d, $J = 6.5$ Hz), 128.6, 128.21, 128.17 (d, $J = 11.4$ Hz), 128.0 (d, $J = 11.9$ Hz), 127.0, 68.8 (d, $J = 64.4$ Hz), 32.8 (d, $J = 3.7$ Hz), 32.7, 28.3, 25.4 (d, $J = 5.5$ Hz); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 35.80, 34.60; IR (CH_2Cl_2): 3378, 3058, 2960, 2925, 2854, 1699, 1437, 1179, 1112, 750, 722, 696, 543 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 400(24)[M^+], 359(42), 358(100), 281(16), 219(24), 202(47), 201(98), 182(45), 167(53),

155(40), 128(34), 115(25), 105(21), 91(36), 77(63), 51(33), 43(65); HRMS (EI): m/z calcd for $C_{26}H_{25}O_2P$ 400.1592; found 400.1587.

Dimethyl (2*E*)-2-(4-fluorobenzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (55)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and 1-chloro-4-fluorobenzene following modified general procedure (run at 80 °C) (74 mg, yield 63%). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (15 g, hex/AcOEt 90 : 10). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33–7.27 (m, 2H), 7.04–6.97 (m, 2H), 6.66 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.66 (td, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.83 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3, 162.8, 161.5 (d, $J = 246.8$ Hz), 140.6 (d, $J = 2.1$ Hz), 133.7 (d, $J = 3.3$ Hz), 130.2 (d, $J = 8.0$ Hz), 126.3, 115.0 (d, $J = 21.5$ Hz), 65.3, 52.7, 35.7, 31.8, 24.7; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -114.96; IR (CH_2Cl_2): 2954, 2879, 2842, 1733, 1603, 1508, 1434, 1227, 1190, 1159, 1098, 1065, 1014, 929, 885, 827, 773, 523 cm^{-1} . MS (EI): m/z (%) = 293(6) [M^+], 292(32), 260(13), 233(32), 232(44), 201(65), 200(21), 173(100), 146(23), 133(18), 109(44), 77(7), 59(16), 43(4); HRMS (EI): m/z calcd for $C_{16}H_{17}O_4F$ 292.1111; found 292.1117.

Dimethyl (2*E*)-2-(4-(methoxycarbonyl)benzylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate (56)

Prepared in reaction of dimethyl 4-pentenylmalonate and methyl 4-chlorobenzoate following modified general procedure (run at 80 °C) (78 mg, yield 59%, isomer *E/Z* 80 : 20). Product was isolated as oil after column chromatography on silica gel (25 g, hex/AcOEt 90 : 10 \rightarrow 85 : 15). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99–7.95 (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 2H), 6.72 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 2.70 (td, $J = 7.2, 2.6$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.83 (p, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 171.0, 166.8, 143.7, 142.0, 129.4, 128.5, 128.3, 126.7, 65.5, 52.8, 51.9, 35.6, 32.1, 24.7; indicative signals of minor isomer (*Z*): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95–7.89 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.43 (s, 5H), 2.67–2.62 (m, 2H), 2.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.78–1.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7, 143.5, 141.4, 129.0, 128.3, 128.2, 125.8, 63.8, 52.4, 39.4, 34.8, 22.5, 14.0; IR (CH_2Cl_2): 2963, 2843, 1724, 1606, 1565, 1435, 1279, 1183, 1156, 1111, 1066, 1017, 966, 890, 777, 700, 522 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 333(9) [M^+], 332(39), 301(24), 273(24), 272(43), 242(32), 241(100), 240(48), 214(30), 213(98), 181(32), 155(35), 154(39), 153(48), 129(44), 128(19), 115(16), 105(6), 91(9), 77(12), 59(41), 41(4); HRMS (EI): m/z calcd for $C_{18}H_{20}O_6$ 332.1260; found 332.1266.

Conclusions

In summary, we developed an efficient protocol for tandem Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to alkynes, followed by subsequent cross-coupling with (hetero)aryl bromides and chlorides. The methodology features exceptional tolerance to functional groups (including unprotected OH, NH_2 , or enolizable ketones), broad applicability of aryl and heteroaryl bromides of different electronic properties, as well as a range of active methylene partners,

including acetylenic derivatives of malonates, cyanomalones, β -ketoesters, β -diketones, cyanoacetates, and organophosphorus compounds. Mechanistic studies revealed a plausible mechanism comprising oxidative addition of haloarene, nucleophilic addition to alkyne activated by coordination to aryl-Pd(II), and reductive elimination. However, for the transformations of less C–H acidic substrates (e.g. β -ketoesters, β -diketones) and electron-deficient haloarenes, an alternative path involving *syn*-carbometallation may operate in parallel.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

Financial support from the Polish National Science Centre (Grant decision DEC-2016/22/E/ST5/00537) is gratefully acknowledged.

Notes and references

- X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 9047–9050.
- (a) D. E. Fogg and E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, 2004, **248**, 2365–2379; (b) R. P. Herrera and E. Marqués-López, *Multicomponent Reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*, Wiley, 1st edn, 2015.
- (a) S. Cacchi, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **576**, 42–64; (b) G. Balme, E. Bossharth and N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, **2003**, 4101–4111; (c) G. Balme, D. Bouyssi, T. Lomberget and N. Monteiro, *Synthesis*, 2003, 2115–2134; (d) F. Alonso, I. P. Beletskaya and M. Yus, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 3079–3160; (e) G. Balme, D. Bouyssi and N. Monteiro, *Pure Appl. Chem.*, 2006, **78**, 231–239; (f) G. Zeni and R. C. Larock, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 4644–4680; (g) F. Dénès, A. Pérez-Luna and F. Chemla, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 2366–2447; (h) H. Ohno, *Asian J. Org. Chem.*, 2013, **2**, 18–28; (i) R. Chinchilla and C. Nájera, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 1783–1826.
- (a) G. Fournet, G. Balme and J. Gore, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4533–4536; (b) G. Fournet, G. Balme and J. Gore, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 69–70.
- (a) G. Fournet, G. Balme, B. Van Hemelryck and J. Gore, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5147–5150; (b) G. Fournet, G. Balme and J. Gore, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 6293–6304.
- D. Bouyssi, G. Balme and J. Gore, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6541–6544.
- G. Liu and X. Lu, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 6791–6794.
- W. Chaladaj and S. Domański, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 1820–1825.
- D. Fujino, H. Yorimitsu and A. Osuka, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2914–2917.
- (a) X.-H. Duan, L. Guo, H.-P. Bi, X.-Y. Liu and Y.-M. Liang, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 3053–3056; (b) L.-N. Guo, X.-H. Duan, H.-P. Bi, X.-Y. Liu and Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 3325–3327; (c) D. Zhang, Z. Liu, E. K. Yum and

Paper

- R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 251–262; (d) Z.-H. Guan, Z.-H. Ren, L.-B. Zhao and Y.-M. Liang, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 1040–1045.
- 11 D. Fujino, H. Yorimitsu and K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 9682–9685.
- 12 (a) A. Arcadi, S. Cacchi, R. C. Larock and F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 2813–2816; (b) A. Arcadi and E. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 6811–6814; (c) A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli and L. M. Parisi, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 4661–4671; (d) A. Kołodziejczyk and W. Chaładaj, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, **2018**, 2554–2560.
- 13 A. Kołodziejczyk, S. Domański and W. Chaładaj, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 12887–12896.
- 14 See the ESI† for more details.
- 15 N. C. Bruno, M. T. Tudge and S. L. Buchwald, *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 916–920.
- 16 (a) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 1360–1370; (b) H. Tanaka, K. Isobe, S. Kawaguchi and S. Okeya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1984, **57**, 1850–1855.

Article

Tandem Pd-Catalyzed Cyclization/Coupling of Non-Terminal Acetylenic Activated Methylenes with (Hetero)Aryl Bromides [†]

 Aleksandra Błocka  and Wojciech Chaladaj * 

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland; aleksandra.blocka@icho.edu.pl

* Correspondence: wojciech.chaladaj@icho.edu.pl

† The work is dedicated to Professor Janusz Jurczak on the occasion of his 80th birthday.

Abstract: We report a new method for a tandem Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to internal alkynes followed by coupling with aryl and heteroaryl bromides. Highly substituted vinylidenecyclopentanes were obtained with good yields, complete selectivity, and excellent functional group tolerance. A plausible mechanism, supported by DFT calculations, involves the oxidative addition of bromoarene to Pd(0), followed by cyclization and reductive elimination. The excellent regio- and stereoselectivity arises from the 5-*exo-dig* intramolecular addition of the enol form of the substrate to alkyne activated by the π -acidic Pd(II) center, postulated as the rate-determining step.

Keywords: palladium; homogeneous catalysis; alkynes; cross-coupling; tandem reactions



Citation: Błocka, A.; Chaladaj, W. Tandem Pd-Catalyzed Cyclization/Coupling of Non-Terminal Acetylenic Activated Methylenes with (Hetero)Aryl Bromides. *Molecules* **2022**, *27*, 630. <https://doi.org/10.3390/molecules27030630>

Academic Editor: Lucia Veltri

Received: 23 December 2021

Accepted: 14 January 2022

Published: 19 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



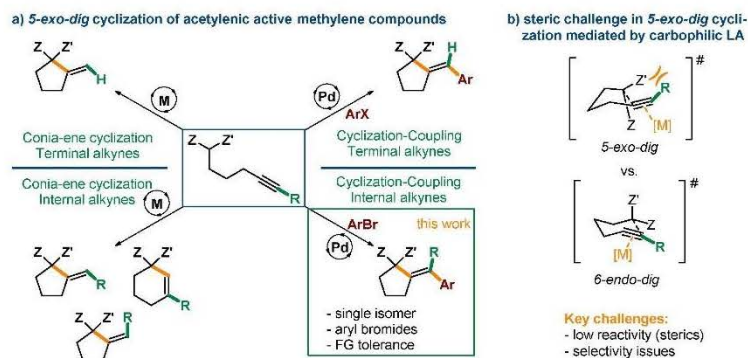
Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Cyclization of alkynes and alkenes bearing a tethered nucleophilic group constitutes a direct and effective strategy for the construction of a range of carbo- and heterocyclic scaffolds [1–10]. Since the seminal work by Conia [11,12] on thermal cyclization of unsaturated carbonyl compounds, a range of catalytic methods towards carbocyclic motifs, featuring excellent atom economy and high efficiency under mild conditions were developed (Scheme 1a) [13]. One of the most effective of such strategies relies on the use of transition metal complexes exhibiting carbophilic Lewis acidic character (e.g., Au, Pd, Pt, Cu, Ag), capable of coordination to the C-C multiple bond, and in consequence, its activation for nucleophilic attack [14–22]. This approach offers another opportunity for harnessing the reactivity of the metal–vinyl intermediate for further functionalization via cross-coupling, generating higher molecular complexity in a single step [23–28]. In this regard, palladium complexes are catalysts of choice due to the combination of sufficient π -acidity with redox activity for driving both cyclization and cross-coupling [1,4,29].

This strategy was first realized by Balme in the early 1990s for acetylenic keto esters and malonates with simple aryl iodides [30–32]. More recently, employing a catalyst based on a bulky, electron-rich monophosphine, we have solved one of the major limitations of the reaction, disclosing mild and functional group-tolerant conditions suitable for considerably less reactive (hetero)aryl bromides and chlorides [33,34]. However, one of the remaining challenges of both 5-*exo-dig* cycloisomerization and cyclization/coupling processes catalyzed by carbophilic Lewis acids is the low reactivity of substrates derived from internal alkynes. As the challenge arises from steric interactions of metal catalyst with a substituent at the alkyne terminus, shorter homologues cyclizing through a 5-*endo-dig* manifold, and thus lacking such constraints, undergo facile cyclization [16,26,28,35]. Therefore, only few protocols for Conia-ene 5-*exo-dig* cyclization of nonterminal acetylenes were reported to date [16,36–38]. Moreover, as observed for Au-catalyzed cycloisomerization of nonterminal acetylenic β -keto esters, competition between 5-*exo-dig* and 6-*endo-dig* cyclization manifolds

could be expected, which ultimately could compromise the selectivity of the transformation (Scheme 1b) [16,37].

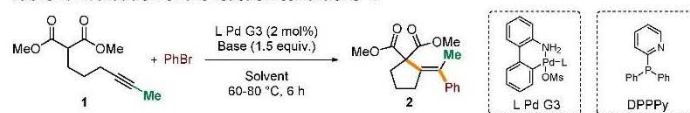


Scheme 1. Strategies and challenges in methodologies involving 5-*exo-dig* cyclization of acetylenic active methylene compounds.

Herein, we present a protocol for effective Pd-catalyzed tandem 5-*exo-dig* carbocyclization of nonterminal acetylenic active methylene compounds with subsequent coupling with aryl and heteroaryl bromides. The present method exhibits high efficiency, excellent functional group tolerance and selectivity towards a single isomer of the cyclization/coupling product.

2. Results and Discussion

First, in the quest for a method suitable for challenging substrates bearing an internal alkyne motif, a benchmark reaction of dimethyl hex-4-yn-1-ylmalonate **1** with bromobenzene was evaluated over a range of Pd-catalysts and reaction conditions (Table 1) [39]. Third generation Buchwald-type palladacyclic precatalysts were chosen as a platform for testing of phosphine ligands due to availability, moisture and oxygen insensitivity, and rapid and clean activation under mildly basic conditions [40]. Initial screening of palladium complexes based on various mono- and bi-dentate phosphines (See Table S1 in the Supporting Information for details) revealed that bulky, electron-rich monophosphines, catalysts of choice for analogous terminal acetylenic active methylene compounds, exhibit poor or at best moderate efficiency in the model reaction involving internal alkyne (Table 1, entries 1–3). For instance, employment of 2 mol% of Pd-complexes with XPhos or RuPhos at 60 °C provided only 31% and 0% of expected cyclization/coupling product **2**, respectively. It sharply contrasts the full conversion and ~90% yields observed for the reaction of dimethyl pent-4-yn-1-ylmalonate, a terminal analogue of **1**. Despite the moderate yield of the transformation, the product was isolated as a single isomer, constituting a promising starting point for further optimization. Increase of the temperature to 80 °C only slightly improved the efficiency of the transformation catalyzed by the Pd/XPhos system (Table 1, entries 1 and 2). Generally, bidentate phosphines exhibited even lower efficiency, except for diphenyl-2-pyridylphosphine (DPPPY), which performed best of all tested ligands. Further evaluation of the experimental variables delivered satisfactory conditions (See Tables S2–S6 in the Supporting Information for details) involving the use of potassium phosphate in DMF. Employment of less polar solvents, as well as strong organic bases, resulted in considerably worse results (entries 7–11).

Table 1. Evaluation of the reaction conditions ¹.

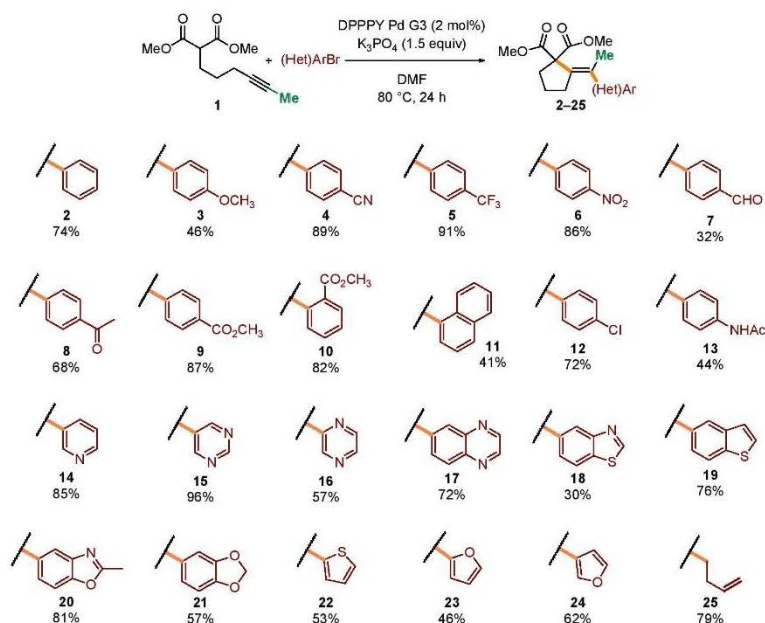
Entry	Catalyst	Solvent, Base	Temp	Yield ²
1	XPhos Pd G3	DME, K ₃ PO ₄	60 °C	31%
2	XPhos Pd G3	DME, K ₃ PO ₄	80 °C	41%
3	RuPhos Pd G3	DME, K ₃ PO ₄	60 °C	0%
4	BINAP Pd G3	DME, K ₃ PO ₄	60 °C	38%
5	DPPE Pd G3	DME, K ₃ PO ₄	60 °C	16%
6	DPPPpy Pd G3	DME, K ₃ PO ₄	60 °C	77%
7	DPPPpy Pd G3	DME, K₃PO₄	80 °C	89%
8	DPPPpy Pd G3	DME, MeOK	80 °C	0%
9	DPPPpy Pd G3	DME, KHMDS	80 °C	28%
10	DPPPpy Pd G3	DME, NaOH	80 °C	40%
11	DPPPpy Pd G3	THF, K ₃ PO ₄	80 °C	20%
11	DPPPpy Pd G3	Toluene, K ₃ PO ₄	80 °C	0%

¹ Conditions: L Pd G3 (2 mol%), dimethyl 2-(hex-4-yn-1-yl)malonate (0.100 mmol, 1 equiv.), PhBr (0.150 mmol, 1.5 equiv.), K₃PO₄ (0.150 mmol, 1.5 equiv.), DMF (0.5 mL), 60–80 °C, 6 h. ² Determined by GC with mesitylene as an internal standard. Optimal conditions in bold.

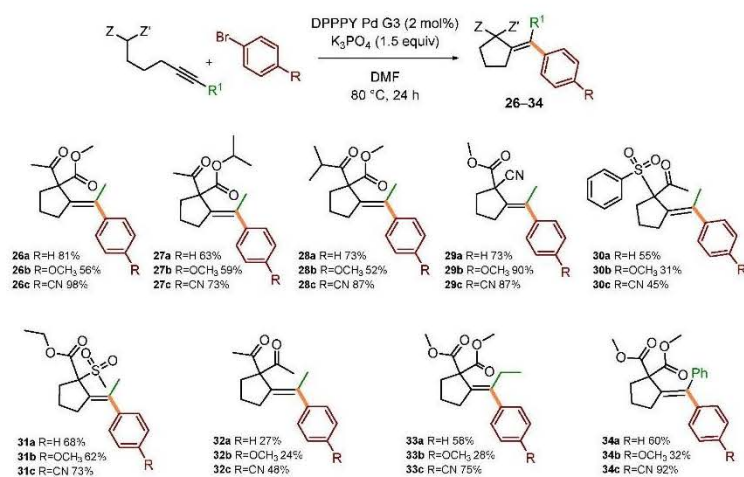
Having established satisfactory conditions for a benchmark reaction, we proceeded to the investigation of the scope of the process. A range of structurally and electronically diverse aryl and heteroaryl bromides were initially tested in the reaction with malonate **1** (Scheme 2). Generally, electron-deficient coupling partners provided higher yields of desired products **4–10** (up to 91%). Steric hindrance caused by shift of a substituent to the *ortho* position seemed to have little influence on the overall efficiency of the process (**9** and **10**). Various functional groups, including amides, ketones, and aldehydes were well tolerated (**7–10**, **14**). Moreover, a range of heteroaryl bromides, including medicinally relevant N-heterocycles, were competent reaction partners, generally delivering products **14–24** in very good yields. Finally, vinyl bromide was also compatible with the reaction conditions, giving rise to diene **25** in 79% yield.

Next, the scope in respect to various acetylenic active methylenes was investigated in reactions with three prototypical aryl bromides of various electronic properties: bromobenzene, *p*-methoxybromobenzene, and *p*-cyanobromobenzene (Scheme 3). Generally, β -keto esters (leading to **26–28**), cyanomalonates (leading to **29**), sulfones (leading to **30–31**) reacted with similar efficiency to model malonate **1**, contrary to β -diketones which reacted in moderate yields (leading to **32**). It could be speculated that low reactivity of diketones arises from lower nucleophilicity of the enol form. In most cases, better yields were observed for the reaction with electron-deficient aryl bromides. Change of the substituent at the alkyne terminus to ethyl or phenyl was also tolerated, although slightly lower yields were observed (leading to **33–34**).

As mentioned, all reactions proceeded with complete regio- and stereoselectivity, delivering products as single isomers. The structure was unambiguously confirmed by X-ray crystallographic analysis of a representative compound **4** (Figure 1). Mechanistically, the stereoselectivity of the transformation implies involvement of *anti* carbometalation of the alkyne. Such selectivity could be achieved only if the C-nucleophilic fragment of the molecule (e.g., enolate) attacks the alkyne motif activated through coordination of the carbophilic Pd(II) centre. Other scenarios involving either simultaneous coordination of enolate and alkyne moieties, or initial insertion of alkyne to aryl-Pd species would preferentially lead to *syn* dicarbofunctionalization products.



Scheme 2. Scope in respect to aryl bromides. Standard conditions: Dimethyl 2-(hex-4-yn-1-yl)malonate (0.4 mmol), (hetero)aryl bromide (0.5 mmol, 1.25 equiv), DPPPY Pd G3 (5.1 mg, 8.0 μ mol, 2 mol%), K_3PO_4 (127 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv), DMF (1.0 mL), 80 °C, 24 h. Isolated yields of pure products (after column chromatography) were reported.



Scheme 3. Scope in respect to acetylenic active methylenes. Standard conditions: acetylenic active methylene compound (0.4 mmol), (hetero)aryl bromide (0.5 mmol, 1.25 equiv), DPPPY Pd G3 (5.1 mg, 8.0 μ mol, 2 mol%), K_3PO_4 (127 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv), DMF (1.0 mL), 80 °C, 24 h. Isolated yields of pure products (after column chromatography) were reported.

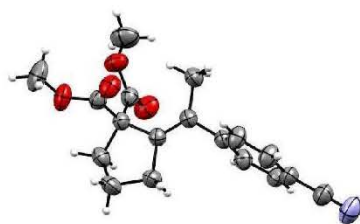
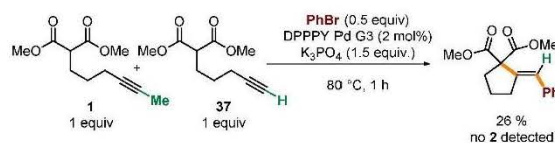


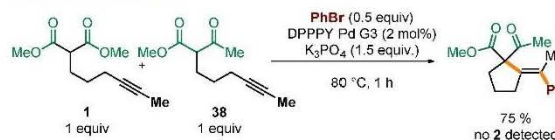
Figure 1. X-ray molecular structure of 4.

Several control experiments were conducted to gain additional insight into the mechanism of the process. Competition experiments confirmed dramatic difference in reactivity of substrates based on internal and terminal alkynes (Scheme 4a). Reaction of bromobenzene with an equimolar mixture of **1** and its terminal analogue **37** delivered exclusively the product of cyclization/coupling of the latter, without even traces of **2** detected by GC. Similarly, no consumption of **1** was observed in competition experiments with the structurally related β -keto ester **38** (Scheme 4b). Such a huge difference in the reactivity of malonates and β -keto esters, differing in acidity by only ca. 1 pKa unit, ref. [41] could suggest that deprotonation of the starting material is not involved in the rate-determining step (*vide infra*). The impact of the electronic nature of the electrophilic partner on the reaction progress was also investigated through a comparison of the reactivity of **1** with three electronically distinct bromoarenes—bromobenzene, *p*-bromoanisole, and *p*-bromobenzonitrile. Higher rates were observed for more electron-deficient partners (Figure 2).

a) internal vs terminal alkyne



b) malonate vs β -ketoester



Scheme 4. Competition experiments.

Density functional theory (DFT) calculations were conducted to elaborate the detailed reaction mechanism. All calculations were performed using Gaussian 16 package [42]. Structures of minima and transition states were optimized employing B3LYP and LANL2DZ basis sets for Pd, 6-31G(d) basis set for the other atoms, D3 version of Grimme's empirical dispersion correction [43] and solvation (DMF) with SMD model [44]. Frequency analysis was performed at the same level to provide correction to thermodynamic functions and confirm the nature of optimized structures (minima and transition states featured zero or one imaginary frequency, respectively). Single point energies were calculated at M06 level of theory employing SDD basis set for Pd, 6-311++g(d,p) basis set for the other atoms and solvation (DMF) with SMD model [44]. Various conformers of intermediates and transition states were investigated and only the lowest energy conformers are shown in the work.

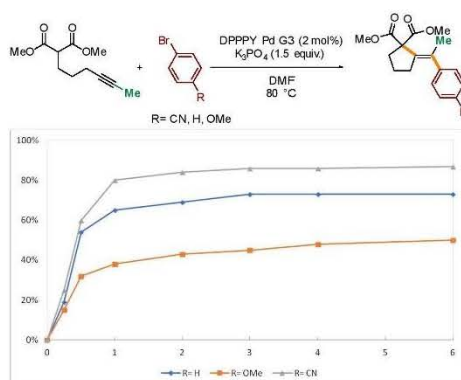


Figure 2. Kinetic profiles for the reaction of **1** with electronically varied bromoarenes.

The free energy profile of the postulated pathway for model reaction of β -ketoester **38** with bromobenzene (black) is shown in Figure 3. Initially, bromobenzene undergoes facile oxidative addition to palladium(0) species ($\Delta G^\ddagger = 38.5$ kJ/mol), leading to Pd(II) intermediate **II**. Then, alkyne coordinates to a Pd(II) centre ultimately leading to a complex **III**, with enol form of the substrate coordinated in the conformation pre-organized for the cyclization, featuring $\Delta G^\ddagger = 107.5$ kJ/mol. Due to attack of the C-nucleophilic center of the enol from the opposite side of the alkyne in respect to the coordinated metal centre, the carbopalladation can proceed only in the *anti* fashion. The cyclization of the terminal analogue proceeds through a considerably lower barrier ($\Delta G^\ddagger = 79.7$ kJ/mol, green path). It is fully consistent with previously discussed competition experiments (Scheme 1a) and known examples of Conia-ene reactions catalyzed by carbophilic Lewis acids [37]. Interestingly, steric hindrance caused by the substituent at the alkyne moiety seems to have little if any effect on the coordination of the C-C triple bond to the Pd(II) species (cf. intermediates **IIIa** and **IIIb**). On the contrary, cyclization of the related malonate **1** (red path) is considerably more difficult than β -ketoester **38** ($\Delta G^\ddagger = 142.1$ vs. 107.5 kJ/mol) which is also in line with the competition experiment depicted in Scheme 1b. A significant fraction of the barrier arises from unfavorable enolization of the malonate, which is reflected in endergonic formation of intermediate **IIIc**. An alternative path involving deprotonation prior to the cyclization was also considered. However, the calculated barriers for the cyclization involving deprotonated malonate and keto ester fragments exhibited similar magnitudes ($\Delta G^\ddagger = 41.5$ and 40.4 kJ/mol, respectively). Taking into account the small difference in acidity (ca. 1 pKa unit at ambient temperature), formation of at least some amount of both products should be observed in the competition experiment (see Scheme 1b). Therefore, this path is less probable, at least if the reaction is carried out with a relatively weak, insoluble base (K_3PO_4). The other important factor associated with the cyclization step is the observed preference of *5-exo-dig* over *6-endo-dig* manifold which determines the excellent regioselectivity of the overall process. In fact, the calculated barrier for *6-endo-dig* carbocyclization (grey path) is higher by 18.7 kJ/mol than the observed *5-exo-dig* (black path). Furthermore, the vinyl-palladium intermediate **IVa**, bearing a protonated ketone moiety undergoes facile deprotonation to **VIa**. It then undergoes isomerization to **VIIa**, with vinyl and phenyl ligands in the *cis* position required for reductive elimination, which proceeds with $\Delta G^\ddagger = 53.1$ kJ/mol (through a transition state **TS4a**). Reductive elimination from the malonate analogue (red path) is similarly easy ($\Delta G^\ddagger = 52.8$ kJ/mol).

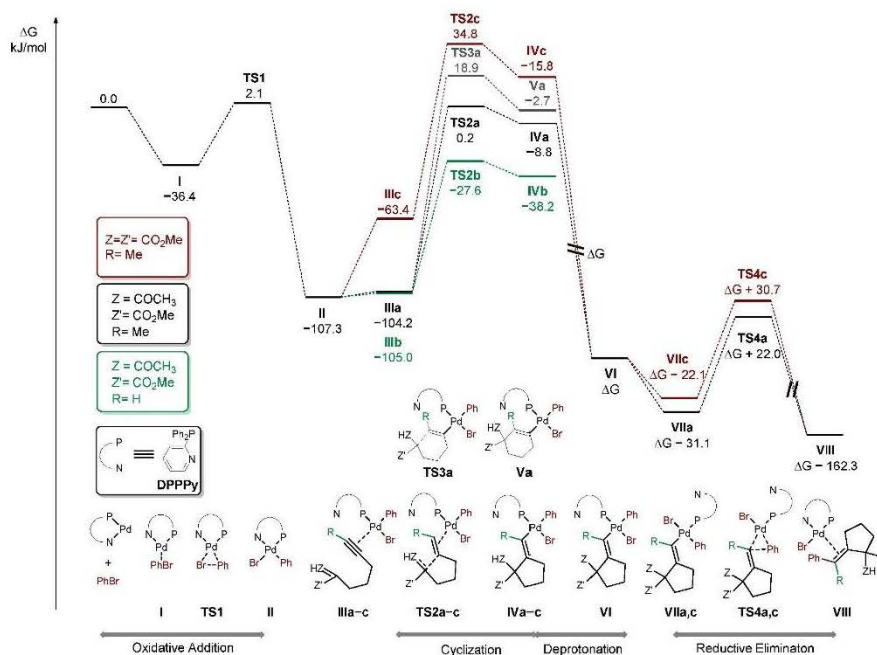
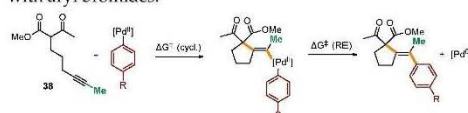


Figure 3. Gibbs free energy profile.

As previously mentioned, the reaction with electron-deficient bromoarenes proceeds with slightly higher rates (see Figure 2). Presumably, substituent at the arene moiety perturbs the Lewis acidity of the Pd(II) centre and thus exerts impact on the facility of the cyclization step, considered rate-determining. Free energies of activation for the cyclization step were calculated for a series of three electronically distinct arylpalladium species bearing CN, H, and OMe at the *para* position of the phenyl moiety (Table 1). The lowest barrier was found for the complex with the most electron-deficient arene. To complete the mechanistic picture of the overall transformation, barriers for reductive elimination were also calculated and are summarized in Table 2.

Table 2. Free energy of activation for cyclization and reductive elimination steps in the reaction of **38** with aryl bromides.



Entry	R	ΔG^\ddagger (cycl.)	ΔG^\ddagger (RE)
1	H	107.5 kJ/mol	53.1 kJ/mol
2	CN	101.3 kJ/mol	38.8 kJ/mol
3	OMe	107.9 kJ/mol	50.6 kJ/mol

3. Conclusions

In conclusion, we developed a broadly applicable method for the carbocyclization-coupling of active methylene compounds bearing internal alkyne motif with aryl and

heteroaryl bromides. The tandem Pd-catalyzed process exhibits excellent regio- and stereoselectivity, functional group tolerance, and high efficiency of the challenging *5-exo-dig* intramolecular addition to nonterminal alkynes activated by a carbophilic Lewis acid. The mechanistic investigations, involving computational studies, support a mechanism involving oxidative addition, cyclization, and reductive elimination. The *5-exo-dig* intramolecular nucleophilic addition of the enol form of the substrate to alkyne activated through coordination to the Pd(II) centre was identified as the rate- and configuration-determining step.

4. Experimental Section

General procedure for Pd-catalyzed carbocyclization-coupling of aryl bromides with acetylenic active methylene compounds: In a drybox, a 4 mL screw-cap vial was charged with DPPPY Pd G3 (5.10 mg, 8 mmol), aryl halide (0.5 mmol), K_3PO_4 (127.2 mg, 0.6 mmol), DMF (1 mL), and a magnetic stirring bar. Then, acetylenic active methylene compound (e.g., dimethyl 2-(hex-4-yn-1-yl)malonate) was added (0.4 mmol), the vial was tightly sealed and removed from drybox. The reaction mixture was stirred for 24 h at 80 °C in a heating block, then cooled to room temperature, quenched with 20 mL of a saturated NH_4Cl solution, added to 10 mL of water, and extracted with MTBE (3 × 10 mL). The combined organic phases were dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel.

Dimethyl (E)-2-(1-phenylethylidene)cyclopentane-1,1-dicarboxylate was prepared in a reaction of dimethyl 2-(hex-4-yn-1-yl)malonate and bromobenzene following a general procedure (98 mg, yield 85%). Product was isolated as an oil after column chromatography on silica gel (15g, hex/AcOEt 9:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34–7.28 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 3H), 3.79 (s, 6H), 2.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29–2.22 (m, 2H), 1.96 (t, J = 2.0 Hz, 3H), 1.64 (p, J = 7.0 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 145.2, 135.8, 135.5, 128.1, 127.3, 126.3, 63.4, 52.5, 39.2, 33.5, 24.8, 22.3; IR(CH_2Cl_2): 2952, 2879, 2850, 1732, 1599, 1436, 1252, 1157, 1074, 988, 919, 764, 700, 429 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%) = 289(9), 288(43) [M^+], 256(27), 230(24), 229(97), 228(59), 197(23), 170(24), 169(100), 168(27), 141(27), 128(16), 115(17), 105(7), 91(27), 77(10), 59(11); HRMS (EI): m/z calcd for $C_{17}H_{20}O_4$ 288.1362; found 288.1364.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded. Details of optimization and control experiments, experimental procedures and characterization of all compounds, crystallographic data, details of DFT calculations (atom coordinates, energies and corrections to thermodynamic functions for calculated structures).

Author Contributions: A.B.—Performed experiments, analyzed data and prepared Supporting Information; W.C.—conceived and supervised the project, acquired funding, performed DFT calculations, and wrote a manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Financial support from the Polish National Science Centre (Grant 2016/22/E/ST5/00537) is gratefully acknowledged. Calculations have been carried out using resources provided by Wrocław Centre for Networking and Supercomputing (grant No. 518).

Acknowledgments: The authors thank Maja Morawiak (Institute of Organic Chemistry PAS) for the X-ray crystal structure determination of **4**.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Balme, G.; Bossharth, E.; Monteiro, N. Pd-Assisted Multicomponent Synthesis of Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4101–4111. [[CrossRef](#)]
2. Balme, G.; Bouyssi, D.; Lomberget, T.; Monteiro, N. Cyclisations Involving Attack of Carbo- and Heteronucleophiles on Carbon-Carbon π -Bonds Activated by Organopalladium Complexes. *Synthesis* **2003**, *2003*, 2115–2134. [[CrossRef](#)]
3. Alonso, F.; Beletskaya, I.P.; Yus, M. Transition-Metal-Catalyzed Addition of Heteroatom–Hydrogen Bonds to Alkynes. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3160. [[CrossRef](#)]

4. Balme, G.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. Palladium-Mediated Cascade or Multicomponent Reactions: A New Route to Carbo- and Heterocyclic Compounds. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 231–239. [[CrossRef](#)]
5. Zeni, G.; Larock, R.C. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Oxidative Addition. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644–4680. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Dénès, F.; Pérez-Luna, A.; Chemla, F. Addition of Metal Enolate Derivatives to Unactivated Carbon–Carbon Multiple Bonds. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2366–2447. [[CrossRef](#)]
7. Chinchilla, R.; Nájera, C. Chemicals from Alkynes with Palladium Catalysts. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783–1826. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Ohno, H. Recent Advances in the Construction of Polycyclic Compounds by Palladium-Catalyzed Atom-Economical Cascade Reactions. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 18–28. [[CrossRef](#)]
9. Chen, L.; Chen, K.; Zhu, S. Transition-Metal-Catalyzed Intramolecular Nucleophilic Addition of Carbonyl Groups to Alkynes. *Chem* **2018**, *4*, 1208–1262. [[CrossRef](#)]
10. Albano, G.; Aronica, L.A. From Alkynes to Heterocycles through Metal-Promoted Silylformylation and Silylcarbocyclization Reactions. *Catalysts* **2020**, *10*, 1012. [[CrossRef](#)]
11. Rouessac, F.; Conia, J.-M. La cyclisation thermique des cétones $\epsilon\zeta$ -éthyléniques. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3313–3318. [[CrossRef](#)]
12. Conia, J.M.; Perchee, P.L. The Thermal Cyclisation of Unsaturated Carbonyl Compounds. *Synthesis* **1975**, *1975*, 1–19. [[CrossRef](#)]
13. Hack, D.; Blümel, M.; Chauhan, P.; Philipps, A.R.; Enders, D. Catalytic Conia-Ene and Related Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6059–6093. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Fürstner, A.; Davies, P.W. Catalytic Carbophilic Activation: Catalysis by Platinum and Gold π Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Kennedy-Smith, J.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. Gold(I)-Catalyzed Conia-Ene Reaction of β -Ketoesters with Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526–4527. [[CrossRef](#)]
16. Staben, S.T.; Kennedy-Smith, J.J.; Toste, F.D. Gold(I)-Catalyzed 5-Endo-Dig Carbocyclization of Acetylenic Dicarboxyl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5350–5352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Jiang, X.; Ma, X.; Zheng, Z.; Ma, S. Controllable Cyclization Reactions of 2-(2',3'-Allenyl)Acetylacetates Catalyzed by Gold and Palladium Affording Substituted Cyclopentene and 4,5-Dihydrofuran Derivatives with Distinct Selectivity. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8572–8578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Gou, F.-R.; Bi, H.-P.; Guo, L.-N.; Guan, Z.-H.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. New Insight into Ni(II)-Catalyzed Cyclization Reactions of Propargylic Compounds with Soft Nucleophiles: Novel Indenes Formation. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3837–3841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Montaignac, B.; Vitale, M.R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Michelet, V. Cooperative Copper(I) and Primary Amine Catalyzed Room-Temperature Carbocyclization of Formyl Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3723–3727. [[CrossRef](#)]
20. Pei, T.; Wang, X.; Widenhofer, R.A. Palladium-Catalyzed Intramolecular Oxidative Alkylation of Unactivated Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 648–649. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Qian, H.; Widenhofer, R.A. Mechanism of the Palladium-Catalyzed Intramolecular Hydroalkylation of 7-Octene-2,4-Dione. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2056–2057. [[CrossRef](#)]
22. Reeves, R.D.; Phelps, A.M.; Raimbach, W.A.T.; Schomaker, J.M. Diastereoselective Au-Catalyzed Allene Cycloisomerizations to Highly Substituted Cyclopentenes. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3394–3397. [[CrossRef](#)]
23. Liu, G.; Lu, X. Palladium(II)-Catalyzed Coupling Reactions of Alkynes and Allylic Compounds Initiated by Intramolecular Carbopalladation of Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6791–6794. [[CrossRef](#)]
24. Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Palladium-Catalyzed Intramolecular Carboacetoxylation of 4-Pentenyl-Substituted Malonate Esters with Iodobenzene Diacetate. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1758–1760. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. Synthesis of Alkylidenecyclopropanes by Palladium-Catalyzed Reaction of Propargyl-Substituted Malonate Esters with Aryl Halides by Anti-Carbopalladation Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9682–9685. [[CrossRef](#)]
26. Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. Synthesis of 1,2-Disubstituted Cyclopentenes by Palladium-Catalyzed Reaction of Homopropargyl-Substituted Dicarboxyl Compounds with Organic Halides via 5-Endo-Dig Cyclization. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2914–2917. [[CrossRef](#)]
27. Hess, W.; Burton, J.W. Palladium-Catalyzed Cyclisation of N-Alkynyl Aminomalonates. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12303–12306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Guo, L.-N.; Duan, X.-H.; Bi, H.-P.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. Synthesis of Indenes via Palladium-Catalyzed Carboannulation of Diethyl 2-(2-(1-Alkynyl)Phenyl)Malonate and Organic Halides. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3325–3327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Mondal, S.; Ballav, T.; Biswas, K.; Ghosh, S.; Ganesh, V. Exploiting the Versatility of Palladium Catalysis: A Modern Toolbox for Cascade Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 4566–4602. [[CrossRef](#)]
30. Fournet, G.; Balme, G.; Van Hemelryck, B.; Gore, J. Stereospecific Synthesis of Arylidene and Allylidene Cyclopentanes by a Palladium-Catalyzed Cyclisation. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5147–5150. [[CrossRef](#)]
31. Fournet, G.; Balme, G.; Gore, J. Synthèse de (e)-Arylidene et Allylidene Cyclopentanes Par Une Annelation Catalysée Par Un Complexe de Palladium(0). *Tetrahedron* **1991**, *47*, 6293–6304. [[CrossRef](#)]

32. Fournet, G.; Balme, G.; Gore, J. New Palladium Mediated Cyclopentanation of Alkenes Bearing a δ Nucleophilic Substituent. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 69–70. [[CrossRef](#)]
33. Chaladaj, W.; Domański, S. Mild and Functional Group Tolerant Method for Tandem Palladium-Catalyzed Carbocyclization–Coupling of ϵ -Acetylenic β -Ketoesters with Aryl Bromides and Chlorides. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1820–1825. [[CrossRef](#)]
34. Blocka, A.; Woźnicki, P.; Stankevič, M.; Chaladaj, W. Pd-Catalyzed Intramolecular Addition of Active Methylene Compounds to Alkynes with Subsequent Cross-Coupling with (Hetero)Aryl Halides. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 40152–40167. [[CrossRef](#)]
35. Kołodziejczyk, A.; Domański, S.; Chaladaj, W. Tandem Palladium-Catalyzed 6-Exo-Dig Oxocyclization Coupling of δ -Acetylenic β -Ketoesters with Aryl Bromides and Chlorides: Route to Substituted Dihydropyrans. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12887–12896. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Ito, H.; Makida, Y.; Ochida, A.; Ohmiya, H.; Sawamura, M. Cyclization of Nonterminal Alkynic β -Keto Esters Catalyzed by Gold(I) Complex with a Semihollow, End-Capped Triethynylphosphine Ligand. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5051–5054. [[CrossRef](#)]
37. Chaladaj, W.; Kołodziejczyk, A.; Domański, S. Gold(I)-Catalyzed Conia-Ene Cyclization of Internal ϵ -Acetylenic β -Ketoesters under High Pressure. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 4334–4339. [[CrossRef](#)]
38. Montel, S.; Bouyssi, D.; Balme, G. An Efficient and General Microwave-Assisted Copper-Catalyzed Conia-Ene Reaction of Terminal and Internal Alkynes Tethered to a Wide Variety of Carbonucleophiles. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2315–2320. [[CrossRef](#)]
39. See Supporting Information for Details.
40. Bruno, N.C.; Tudge, M.T.; Buchwald, S.L. Design and Preparation of New Palladium Precatalysts for C–C and C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916–920. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Bordwell PKa Table. Available online: <https://organicchemistrydata.org/hansch/research/pka/> (accessed on 9 November 2021).
42. Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; et al. *Gaussian 16, Revision B.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2016.
43. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H–Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104. [[CrossRef](#)]
44. Marenich, A.V.; Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



Cite this: *Chem. Commun.*, 2023, 59, 5547

Received 13th February 2023,
Accepted 9th April 2023

DOI: 10.1039/d3cc00671a

rsc.li/chemcomm

Tandem Pd-catalyzed annulation/coupling of acetylenic enamines with aryl triflates†

Aleksandra Błocka,^a Jakub Ostapko^b and Wojciech Chatadaj^b*

A series of 5-oxo-1,4-dihydroquinolines, which are biologically active compounds, have been synthesized via tandem Pd-catalyzed annulation/coupling of acetylenic enamines with aryl triflates. There are no reports on the synthesis of these compounds via tandem Pd-catalyzed annulation/coupling. The reaction proceeds in one step and the products are obtained in high yields. The stereochemistry of the products is controlled by the choice of the starting materials.

5-oxo-1,4-dihydroquinolines have been reported as biologically active compounds. They are found in natural products and have been used in the synthesis of pharmaceuticals.

5-oxo-1,4-dihydroquinolines have been reported as biologically active compounds. They are found in natural products and have been used in the synthesis of pharmaceuticals.

5-oxo-1,4-dihydroquinolines have been reported as biologically active compounds. They are found in natural products and have been used in the synthesis of pharmaceuticals.

5-oxo-1,4-dihydroquinolines have been reported as biologically active compounds. They are found in natural products and have been used in the synthesis of pharmaceuticals.

5-oxo-1,4-dihydroquinolines have been reported as biologically active compounds. They are found in natural products and have been used in the synthesis of pharmaceuticals.

5-oxo-1,4-dihydroquinolines have been reported as biologically active compounds. They are found in natural products and have been used in the synthesis of pharmaceuticals.

a) Barriers for Pd-triggered cyclization of enyl-ene-ether-substrates



Transition state investigations of reactions involving Pd catalysts performed at the M06/6-31+G(d,p)/B3LYP/329612-avp level of theory in acetonitrile (SMD model).

Addressed by use of either the surrogate of the ketone or by using the enyl-ene-ether-substrate as a model of the transition state.

Transition state investigations of reactions involving Pd catalysts performed at the M06/6-31+G(d,p)/B3LYP/329612-avp level of theory in acetonitrile (SMD model).

Transition state investigations of reactions involving Pd catalysts performed at the M06/6-31+G(d,p)/B3LYP/329612-avp level of theory in acetonitrile (SMD model).

Transition state investigations of reactions involving Pd catalysts performed at the M06/6-31+G(d,p)/B3LYP/329612-avp level of theory in acetonitrile (SMD model).

Transition state investigations of reactions involving Pd catalysts performed at the M06/6-31+G(d,p)/B3LYP/329612-avp level of theory in acetonitrile (SMD model).

Table 1 Evaluation of the reaction conditions^a

Entry	Catalyst	Yield (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄ /ligands	55
2	Pd(PPh ₃) ₄ /ligands	79
3	Pd(PPh ₃) ₄ /ligands	90

Reaction conditions: 1) Pd(PPh₃)₄, 2) Pd(PPh₃)₄/ligands, 3) Pd(PPh₃)₄. Various bases and conditions. MeCN, 50 °C.

Reaction conditions: 1) Pd(PPh₃)₄, 2) Pd(PPh₃)₄/ligands, 3) Pd(PPh₃)₄. Various bases and conditions. MeCN, 50 °C.

Reaction conditions: 1) Pd(PPh₃)₄, 2) Pd(PPh₃)₄/ligands, 3) Pd(PPh₃)₄. Various bases and conditions. MeCN, 50 °C.

Reaction conditions: 1) Pd(PPh₃)₄, 2) Pd(PPh₃)₄/ligands, 3) Pd(PPh₃)₄. Various bases and conditions. MeCN, 50 °C.

DOSTĘP OGRANICZONY



mechanistic studies
 product
 addition to the
 of the nucleophile

conclusion



Scheme 2 Proposed mechanism.

the $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. The configuration of the double bond of **4** was confirmed using the ^1H NMR experiment.

Next, the influence of the electronic nature of aryl triflates and structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 1. The results are summarized in Table 1. Investigation of the series of reactions of **1** with various aryl triflates showed that aryl triflates showed a higher rate for the transformation of **1** with more electron deficient triflates. This points towards either oxidative addition or reductive elimination as the rate limiting step. In the case of the latter, an electron deficient arene on the palladium center should increase its acidity and thus the rate of reductive elimination. The results of the kinetic studies with various aryl triflates also showed that the rate significantly depends on the electronic nature of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 2.

The results are summarized in Table 2. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 3.

The results are summarized in Table 3. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 4.

The results are summarized in Table 4. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 5.

The results are summarized in Table 5. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 6.

The results are summarized in Table 6. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 7.

The results are summarized in Table 7. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 8.

The results are summarized in Table 8. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 9.

The results are summarized in Table 9. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 10.

The results are summarized in Table 10. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

Next, the influence of the structure of the enamine moiety on the reaction rate was investigated and the kinetic profiles are depicted in Fig. 11.

The results are summarized in Table 11. Investigation of the series of reactions of **1** with various acetylenic enamines showed that the rate significantly depends on the structure of the enamine.^{††} This strongly suggests

that the rate limiting step is the oxidative addition of the aryl triflate to the Pd(0) complex.

DOSTĘP OGRANICZONY

Notes and references

1. G. Balme, D. Bouyssi, *Chem. Commun.*, 2023, 2113–2114.
2. G. Balme, D. Bouyssi, *Chem. Commun.*, 2023, 2113–2114.
3. G. Balme, D. Bouyssi, *Chem. Commun.*, 2023, 2113–2114.

DOSTĘP OGRANICZONY

Oświadczenia współautorów

Dr hab. inż. Marek Stankevič
Katedra Chemii Organicznej
Instytut Nauk Chemicznych Wydział Chemii
Uniwersytet Marii Skłodowskiej-Curie w Lublinie
ul. Gliniana 33, 20-614 Lublin

OŚWIADCZENIE

W związku z ubieganiem się mgr inż. Aleksandry Błockiej o stopień doktora nauk chemicznych oświadczam, że jestem współautorem publikacji pt. „Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to alkynes with subsequent cross-coupling with (hetero)aryl halides”, opublikowanej w czasopiśmie RSC Advances **RSC Adv., 2019, 9, 40152 DOI: 10.1039/c9ra08002c.**

Mój udział w przygotowaniu tej publikacji polegał na opracowaniu syntezy substratów fosforoorganicznych do badania docelowej reakcji cyklizacji katalizowanej kompleksami palladu.

Lublin 09.11.2021
.....
(miejsowość, data)

Marek Stankevič
.....
(czytelny podpis)

Mgr Paweł Woźnicki
Katedra Chemii Organicznej
Instytut Nauk Chemicznych, Wydział Chemii
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej
ul. Gliniana 33, 20-614 Lublin

OŚWIADCZENIE

W związku z ubieganiem się mgr inż. Aleksandry Błockiej o stopień doktora nauk chemicznych oświadczam, że jestem współautorem publikacji pt. „Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to alkynes with subsequent cross-coupling with (hetero)aryl halides”, opublikowanej w czasopiśmie RSC Advances ***RSC Adv., 2019, 9, 40152 DOI: 10.1039/c9ra08002c.***

Mój udział w przygotowaniu tej publikacji stanowi polegał na syntezie oraz wykonaniu analiz NMR związków oznaczonych w Supporting Information jako S7, S8, S9, S10, S11, S12.

Lublin, 9. 11. 2021.
(miejsowość, data)

Paweł Woźnicki
(czytelny podpis)



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Instytutu Chemii Organicznej PAN
Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa

Dr Jakub Ostapko

jakub.ostapko@icho.edu.pl

Warszawa 15 maja 2023 r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie publikacji A. Błocka, J. Ostapko, W. Chaładaj *Chem. Commun.*, 2023, 59, 5547-5550 polegał na pokazaniu możliwości przeprowadzenia tandemowej reakcji cyklizacji/sprzęgania acetylenowych enamin z triflanami aryłowymi oraz wstępna optymalizacja reakcji (reakcja w MeCN z enaminami otrzymanymi z morfoliny).

Jakub Ostapko



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Dr hab. Wojciech Chaładaj

+48 22 343 30 65

wojciech.chaladaj@icho.edu.pl

Warszawa 30 maja 2023 r.

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

- A. Błocka, P. Woźnicki, M. Stankevič, Wojciech Chaładaj 'Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to alkynes with subsequent cross-coupling with (hetero)aryl halides' *RSC Adv.*, **2019**, 9, 40152-40167
- A. Błocka, Wojciech Chaładaj 'Tandem Pd-Catalyzed Cyclization/Coupling of Non-Terminal Acetylenic Activated Methylens with (Hetero)Aryl Bromides' *Molecules*, **2022**, 27, 630
- A. Błocka, J. Ostapko, Wojciech Chaładaj 'Tandem Pd-catalyzed annulation/coupling of acetylenic enamines with aryl triflates' *Chem. Commun.*, **2023**, 59, 5547-5550.

Polegał na stworzeniu ogólnej koncepcji badań, pozyskaniu finansowania i kierowaniu grantem w ramach którego prowadzone były badania. Wykonałem też, obliczenia DFT. Brałem udział (i nadzorowałem) analizę i opracowanie danych eksperymentalnych oraz przygotowanie manuskryptu.

Wojciech Chaładaj

Wojciech
Jan Chaładaj

Elektronicznie podpisany
przez Wojciech Jan
Chaładaj
Data: 2023.05.30 18:14:25
+02'00'



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

mgr inż. Aleksandra Błocka
doktorantka

+48 22 343 21 40
aleksandra.blocka@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa

Warszawa 30 maja 2023 r.

Oświadczam, że mój udział w powstaniu publikacji:

1. A. Błocka, P. Woźnicki, M. Stankevič, W. Chaładaj, „Pd-catalyzed intramolecular addition of active methylene compounds to alkynes with subsequent cross-coupling with (hetero)aryl halides” RSC Adv. 2019, 9, 40152-40167

polegał na opracowaniu optymalnych warunków prowadzenia reakcji modelowej, wykonaniu syntez, izolacji i oczyszczenia produktów cyklizacji/sprzęgania; rejestracji i analizie widm NMR związków opisanych w publikacji jako zakres stosowalności metody; przeprowadzeniu eksperymentów kontrolnych (reakcje konkurencyjne różnych bromków arylowych oraz substratów acetylenowych), przygotowaniu manuskryptu części eksperymentalnej oraz wykonaniu eksperymentów dodatkowych wymaganych w procesie recenzji publikacji.

2. A. Błocka, W. Chaładaj, „Tandem Pd-Catalyzed Cyclization/Coupling of Non-Terminal Acetylenic Activated Methylenes with (Hetero)Aryl Bromides” Molecules 2022, 27, 630

polegał na syntezie substratów acetylenowych, opracowaniu optymalnych warunków prowadzenia reakcji modelowej, wykonaniu syntez oraz izolacji, oczyszczenia produktów reakcji cyklizacji/sprzęgania; rejestracji i analizie widm NMR związków opisanych w publikacji jako zakres stosowalności metody; przeprowadzeniu eksperymentów kontrolnych oraz przygotowaniu manuskryptu części eksperymentalnej.

3. A. Błocka, J. Ostapko, W. Chaładaj, „Tandem Pd-catalyzed annulation/coupling of acetylenic enamines with aryl triflates” Chem. Commun. 2023, 59, 5547

polegał na modyfikacji wstępnych warunków prowadzenia reakcji cyklizacji/sprzęgania dla związku modelowego (reakcja prowadzona w acetonie z zastosowaniem substratu uzyskanego poprzez enaminację z pirolidyną), przeprowadzeniu syntez i izolacji związków opisanych jako zakres stosowalności, przeprowadzeniu eksperymentów kontrolnych (profile reakcji dla różnych triflanów oraz enamin); przygotowaniu manuskryptu części eksperymentalnej oraz wykonaniu eksperymentów dodatkowych wymaganych w procesie recenzji publikacji.

Aleksandra Błocka