

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Nuevas estrategias sintéticas estereocontroladas basadas en
lactamas y alenos: aplicación a la preparación de heterociclos
potencialmente bioactivos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Fernando Herrera García

Directores

Pedro Almendros Requena
Amparo Luna Costales

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



**NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS
ESTEREOCONTROLADAS BASADAS EN LACTAMAS Y
ALENOS. APLICACIÓN A LA PREPARACIÓN DE
HETEROCICLOS POTENCIALMENTE BIOACTIVOS.**

TESIS DOCTORAL

FERNANDO HERRERA GARCÍA

Directores:

Prof. Pedro Almendros Requena

Prof. Amparo Luna Costales

Madrid, 2021

A mi familia,

A mi madre y a mi padre,

A Silvia,

“The most important thing is to try and inspire people so that they can be great in whatever they want to do”.

(Kobe Bryant)

La presente Memoria ha sido dirigida por el Prof. Pedro Almendros Requena y la Prof. Amparo Luna Costales, a quienes quiero agradecer el esfuerzo, la confianza y su disponibilidad durante toda la realización de la tesis doctoral y desde que entré en el grupo de investigación en el año 2014. Gracias a su trabajo colaborativo se ha podido realizar el presente trabajo.

En primer lugar, me gustaría agradecer al Prof. Pedro Almendros Requena por todo el conocimiento que ha sido capaz de transmitirme durante esta tesis doctoral. Así como todo el esfuerzo que ha dedicado al trabajo experimental, brindándome su ayuda y apoyo en cada situación, tanto laboral como personal. Además, siempre se ha mostrado dispuesto a resolver cada problema del día a día en el laboratorio y dirigir sabiamente el curso de las investigaciones. El trabajo que se recoge en esta memoria no hubiera sido posible sin su eficiencia, trabajo y conocimiento.

Cuando conocí a la Prof. Amparo Luna Costales en unas prácticas de laboratorio en 2º de carrera, no podía imaginar que 9 años después íbamos a ser capaces de presentar la tesis doctoral juntos. Durante este tiempo, has sido mi mentora, me has guiado en cada trabajo que hemos comenzado, me has enseñado innumerables conceptos teóricos y prácticos y siempre has tenido un hueco para cualquier aspecto relacionado con la tesis o fuera de ella. Me llevo todos los ratos intentando dilucidar estructuras en tu despacho o haciendo columnas, a veces casi imposibles, hasta tarde en el laboratorio. Sobre todo, gracias por escucharme siempre, en cada momento, ayudarme y apoyarme desde la empatía más sincera y desinteresada que pueda existir, y estar disponible en muchos momentos, no como directora de tesis, sino como una amiga. Estoy seguro de que me seguirás contradiciendo muchas veces y aportándome otros puntos de vista con los que pueda aprender.

Asimismo, el Prof. Benito Alcaide Alañón no ha sido director de la tesis doctoral debido al espacio temporal. Sin duda, me habría encantado que así fuera. Me gustaría agradecer su apoyo desde el primer día que comencé mi labor investigadora en el grupo hasta el momento de su jubilación. Además, tuve la suerte de compartir prácticas de laboratorio y aprender de su labor docente, tan destacada en la universidad.

El trabajo recogido en esta Memoria forma parte de proyectos de investigación financiados por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Referencia PGC2018-095025-B-I00), la Universidad Complutense de Madrid-Banco de Santander (Referencia CT27/16-CT28/16) y se ha realizado gracias a la concesión

de una beca predoctoral UCM concedida por la Universidad Complutense de Madrid, organismo al que también deseo expresar mi agradecimiento, ya que me ha permitido dedicarme íntegramente a este trabajo.

A continuación, quiero expresar mi agradecimiento a todos los integrantes del Grupo de Química de Sistemas Insaturados y Heterociclos Bioactivos, del cual me siento muy orgulloso de formar parte.

Carlos Lázaro, el mejor investigador que he conocido durante estos años, aunque no me has conquistado por tu pasión por la química sino por tu capacidad para ser un gran amigo. Me quedo con todos los ratos que hemos pasado juntos en el laboratorio y sobre todo fuera de él (las cañas y los viajes deben volver). Espero que la ciencia no te pierda y que te pueda gustar enseñar todo lo que sabes. Aunque pienses que no me has criado, he aprendido mucho.

Irene Martín, la Agustín..., es broma, un poco friki sí. Sobre todo el ejemplo de que cuando conoces a una persona, que aparentemente puede parecer brusca, descubres una personalidad fantástica, que siempre está disponible para ayudarte y escucharte. Me llevo una amiga y con eso ya habría merecido la pena hacer la tesis. Un beso a Dani que también le quiero mucho.

Mireia Toledano, AMIGA y COMPAÑERA con mayúsculas. Cuando llegaste al laboratorio 2, tenía miedo por si no te sentías cómoda y en cambio, después pasamos el mejor año que recuerdo en el laboratorio. Gracias por ser una persona fantástica, siempre pensando primero en los demás, luego en sus compuestos y después en ella. Me llevo nuestros desayunos y nuestras risas. Tú sabes que somos 1 y que Morat no suena igual sin Isabel y Fernando.

Gracias a la Prof. Cristina Aragoncillo por su ayuda y consejos durante este tiempo. También me gustaría agradecer a Roberto, con quien comencé mi etapa en el laboratorio y que se ha convertido en un grandísimo amigo que espero tener la oportunidad de ver mucho; Miriam, que entre risas y quedadas nos lo pasamos en grande; Borja Aparicio, Mr. Nature, Espartaco Jefe y en concreto, un compañero de laboratorio que se convirtió en un gran amigo, una de las cosas bonitas que te da la ciencia; Marta, el buen humor del laboratorio 2 que contagia a todos los que están allí y un gran apoyo en los últimos años de la tesis. También me gustaría agradecer a los alumnos que tuve el honor de dar prácticas en la carrera y en especial, a aquellos que después se convirtieron en mis compañeros, como Marta, Pablo y David. Además todos los miembros del grupo han sido fundamentales para crear un ambiente de trabajo formidable, gracias a Pilar, Alejandro, Sheila, Agathi, Iliana, Teresa, Sara, Guille, Sergi, Marta B., Vanesa, Jose, Bea, Alicia, Yuri y Pau.

También, un agradecimiento sincero a todos los miembros del CAI por su trabajo diario. Gracias a Elena, Lola y Ángel por poner siempre al servicio del departamento sus conocimientos ilimitados sobre resonancia. Sin vuestra ayuda, nuestro trabajo sería mucho más complicado y con ella, mucho más agradable.

En el plano investigador, quiero agradecer a la Prof. Cristina Nevado la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación en Zúrich y poder vivir una experiencia inolvidable junto a ellos. Muchas gracias por vuestra capacidad científica y humana. Me llevo todos los momentos con Sergete, Jaime, Frank, Vlad, Jöel y Maurus.

Por supuesto, no me puedo olvidar de mi gente de la carrera, como son Marta y Helen, dos personas a las que quiero tanto como el tiempo que llevamos sin vernos y las ganas que tengo de hacerlo. Fran, un gran amigo que siempre ha estado en cada momento y con el que me encanta quedar, espero que algún día no sea para ponernos al día. Paloma, una amiga tremenda que entre pullas y risas siempre conseguimos pasárnoslo bien. Ana y Pablo por los momentos tan chulos que pasamos cuando nos vemos. Rachel y Fati por vuestra amistad.

Además, hay muchas personas que no pertenecen a la química que han hecho que los años de la tesis hayan sido más fáciles. Chimbo, que siempre está dispuesto para ayudar a la gente y que me ha acompañado durante muchos años, en todo. Jose, un gran amigo que quiero mucho. Sergio, desde el instituto hasta siempre el más grande. Sergete y Maggie, mis dos grandes amigos que tuve la suerte de conocer y que desde entonces, son muy importantes en mi vida. También, al baloncesto, concretamente a la Euroliga y la NBA, por permitirme dejar la mente en blanco durante algún momento.

A continuación, me gustaría expresar mi agradecimiento a mi familia que han sido los verdaderos protagonistas de este trabajo. Ellos han sido capaces de aguantar mis ausencias y mis días malos, siempre con un gesto de comprensión y con las palabras adecuadas en cada situación.

A mi madre, la persona que me ha escuchado siempre, interesándose de forma sincera por un tema que no le importaría absolutamente nada sino fuera su hijo el que trabajara en él. Gracias por estar en todos los momentos, por tu cariño, por tu apoyo, por anteponer siempre los objetivos de tus hijos a los tuyos propios, por hacer lo increíble para conseguir el bienestar de tu familia y en definitiva, por ser una madre y una persona increíble. A mi padre, que siempre tiene las palabras adecuadas y breves para solucionar los problemas y hacerte sentir mejor. Gracias por ser el mejor espejo donde mirarse y un ejemplo a seguir en todos los aspectos, tanto familiares como humanos y profesionales. Por vosotros van estos años de trabajo.

A mis abuelos, que siempre han comprendido lo que hago. Su arma para entenderlo ha sido poner el máximo interés y atención, entenderme, apoyarme y darme su cariño todos los días. A mi hermana, Jose y Lucía por los momentos que vivimos cuando estamos juntos que son inolvidables. A mi tío, mi tía y mis primas por su apoyo incondicional. Os quiero mucho.

A mi familia asturiana, por darme un cariño fabuloso durante todos estos años. Porque las visitas al norte han servido para descargar y reiniciar, no solo por el entorno sino por vuestra compañía. A Dani por transmitirme tu pasión por la ciencia y una parte de tus saberes, Geli, Pablo, Sonia, Beni, María, Sergín y Sergio.

Por último, esta tesis está dedicada a mi pareja y compañera de vida Silvia. Tú has aguantado todos mis desahogos, todas mis charlas soporíferas sobre columnas y has estado presente en cada momento, bueno y malo, de esta tesis. Quiero agradecerte todo lo que me has enseñado a nivel humano y también científico durante este tiempo. Gracias por ser el principal apoyo, por tu comprensión ilimitada, por tu paciencia infinita, por tu ilusión en cada cosa que haces, por la vocación vital que me transmites cada día, por tu cariño y por ser la artífice de los buenos recuerdos.

Los resultados obtenidos e incluidos en esta Memoria se encuadran dentro del Plan de Investigación presentado para la consecución del Doctorado en Química Orgánica. Estos resultados han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. B. Alcaide, P. Almendros, F. Herrera, A. Luna, M. E. De Orbe, M. R. Torres, "Gallium-Catalyzed Domino Arylation/Oxycyclation Of Allenes with Phenols". *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4157.
2. B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, F. Herrera, C. Lazaro-Milla, A. Luna, "Photopromoted entry to benzothiophenes, benzoselenophenes, 3H-indoles, isocoumarins, benzosultams, and (thio)flavones by gold-catalyzed arylative heterocyclization of alkynes". *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2640.
3. B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, F. Herrera, A. Luna, "De Novo Synthesis of α -Hydroxy Ketones by Gallic Acid-Promoted Aerobic Coupling of Terminal Alkynes with Diazonium Salts". *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 17227.
4. B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, F. Herrera, A. Luna, "Gold-Catalyzed Divergent Ring-Closing Modes of Indole-Tethered Amino Allenynes". *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 1448,
5. F. Herrera, A. Luna, I. Fernández, P. Almendros, "Transition Metal-Free Cyclobutene Rearrangement in fused naphthalene-1-ones: controlled access to functionalized quinones". *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1290.
6. A. Luna, F. Herrera, S. Higuera, A. Murillo, I. Fernández, P. Almendros, "AgNO₃.SiO₂: Convenient AgNPs source for the sustainable hydrofunctionalization of allenyl-indoles using heterogeneous catalysis". *J. Catal.* **2020**, 389, 432.
7. F. Herrera, A. Luna, P. Almendros, "Visible-Light-Mediated Ru-Catalyzed Synthesis of 3-(Arylsulfonyl)but-3-enals via Coupling of α -Allenols with Diazonium Salts and Sulfur Dioxide". *Org. Lett.* **2020**, 22, 9490.

Abreviaturas utilizadas en esta Memoria

En la presente Tesis Doctoral se han utilizado las abreviaturas y acrónimos recomendados en “*Guidelines for Authors*” (*J. Org. Chem.* Versión actualizada 9 de noviembre de 2020) y las indicadas a continuación:

ATP	adenosín trifosfato
BINAP	2,2'-bis(difenil)fosfino-1,1'-binaftaleno
Bn	bencilo
Bpin	bis(pinacolato)diboro
BQ	benzoquinona
Bu	butilo
CFL	<i>compact fluorescent lamp</i> (lámpara fluorescente compacta)
col.	colaboradores
CMV	citomegalovirus
cPr	ciclopropilo
d	día
DABCO	diazabicyclo[2,2,2]octano
DABSO	bis(dióxido sulfuroso) de diazabicyclo[2,2,2]octano
Db	dibencilidenacetona
DBMP	metilfosfonato de dibutilo
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
<i>dig</i>	digonal
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Dppb	1,4-bis(difenilfosfino)butano
Dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano

DTBP	peróxido ditercbutílico
e.e.	<i>exceso enantiomérico</i>
EA	electroaceptor
Et	etilo
equiv.	equivalente
h	hora
Het	heteroátomo
IMes	1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -imidazol-2-ilideno
IPNBSH	<i>N</i> -isopropiliden- <i>N'</i> -2-nitrobencenosulfonil hidracina
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolilideno
<i>i</i> Pr	isopropilo
LED	<i>light-emiting diode</i> (diodo emisor de luz)
Me	metilo
min	minuto
MOM	metoximetiléter
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butilo
<i>n</i> Hex	<i>n</i> -hexano
nm	nanómetro
ns	nanosegundos
<i>n</i> Pr	<i>n</i> -propilo
NPs	nanopartículas
OFET	<i>organic field-effect transistor</i> (transistor de campo orgánico)
OLED	<i>organic light-emiting diode</i> (diodo orgánico de emisión de luz)
OSC	<i>organic solar cell</i> (células orgánicas solares)
Ph	fenilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
r.d.	relación de diastereómeros
r.t.	<i>room temperature</i> (temperatura ambiente)
Ref.	referencia
Rel.	relación

S_N2	sustitución nucleófila bimolecular
T	temperatura
t.a.	temperatura ambiente
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBS	<i>tert</i> -butilmetilsililo
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butilo
TDMPP	tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFE	tetrafluoroetileno
THF	tetrahidrofurano
TME	transferencia monoelectrónica
TMS	trimetilsilano
TPS	tris(<i>tert</i> -pentoxi)silanol
<i>trig</i>	trigonal
Ts	tosilo
VPH	virus del papilloma humano
W	vatio
XPNB	halogenuro de <i>p</i> -nitrobencilo

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN..	1
II. ANTECEDENTES GENERALES.....	5
II.1. Reacciones de ox ciclación de alenos catalizadas por metales de transición.....	7
II.1.1. Reacciones catalizadas por plata	13
II.1.2. Reacciones catalizadas por oro.....	18
II.1.3. Reacciones catalizadas por otros metales de transición	28
II.2. Reacciones de carbociclación en alenos catalizadas por metales de transición	33
II.2.1. Reacciones catalizadas por oro.....	33
II.2.2. Reacciones catalizadas por paladio	41
II.2.3. Reacciones catalizadas por otros metales de transición	45
II.2.4. Importancia de los productos obtenidos: Carbazoles	46
II.3. Reacciones de alquinos con sales de diazonio	52
II.3.1. Reacciones fotoquímicas.....	54
II.3.2. Reacciones con incorporación de SO ₂	67
II.4. Reacciones de aleninos	71
II.4.1 Síntesis.....	72
II.4.2. Reactividad y aplicaciones	76
II.4.3. Reacciones de cicloadición	77
II.4.4. Reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición	88
II.4.5. Metátesis en aleninos.....	91
II.4.6. Importancia de los productos obtenidos: Quinonas.....	92
III. RESÚMENES	96
III.1. Summary	98
III.1.1. Introduction.....	98
III.1.2. Objectives.....	98
III.1.3. Results.....	99
III.1.4. Conclusions	104

III.2. Resumen	105
III.2.1. Introducción	105
III.2.2. Objetivos	105
III.2.3. Resultados	106
III.2.4 Conclusiones.....	111
IV. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS	112
 CAPÍTULO 1. Gallium-Catalyzed Domino Arylation/Oxycyclization of Allenes with Phenols.....	115
 CAPÍTULO 2. AgNO₃.SiO₂: Convenient AgNPs Source for The Sustainable Hydrofunctionalization of Allenyl-Indoles using Heterogeneous Catalysis.....	122
 CAPÍTULO 3. Visible-Light-Mediated Ru-Catalyzed Synthesis of 3-(Arylsulfonyl)but-3-enals via Coupling of α-Allenols with Diazonium Salts and Sulfur Dioxide.....	132
 CAPÍTULO 4. Photopromoted Entry to Benzothiophenes, Benzoselenophenes, 3<i>H</i>-Indoles, Isocoumarins, Benzosultams, and (Thio)flavones by Gold-Catalyzed Arylative Heterocyclization of Alkynes	139
 CAPÍTULO 5. De Novo Synthesis of α-Hydroxy Ketones by Gallic-Acid-Promoted Aerobic Coupling of Terminal Alkynes with Diazonium Salts ..	154
 CAPÍTULO 6. Gold-Catalyzed Divergent Ring-Closing Modes of Indole-Tethered Amino Allenynes	160
 CAPÍTULO 7. Transition Metal-Free Cyclobutene Rearrangement in Fused Naphthalen-1-ones: Controlled Access to Fuctionalized Quinones	169

V. DISCUSIÓN INTEGRADORA	175
VI. CONCLUSIONES.....	200
VI.1. Conclusions.....	202
VI.1. Conclusiones.....	203

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

Desde que se confirmó su estructura en el año 1954, los alenos han emergido como uno de los grupos funcionales más relevantes en Síntesis Orgánica debido al enorme interés que ha generado su reactividad en la comunidad científica. Desde entonces, puede sorprender el gran número de publicaciones surgidas en este tipo de química en tan poco tiempo. De hecho, se han descubierto más de 150 productos naturales que contienen un resto alénico. En cuanto a su reactividad, cabe destacar su enorme versatilidad en reacciones quimio-, regio- y diastereoselectivas. Su activación se produce frecuentemente en reacciones de cicloadición, acoplamiento cruzado y cicloisomerización, dando lugar a un gran número de compuestos.

El grupo alquino es uno de los más estudiados en Química Orgánica gracias a su síntesis accesible a través de diferentes vías de reacción, a su gran utilidad sintética y a la versatilidad que ofrece en la obtención de diferentes productos de reacción. Sin embargo, los aleninos, moléculas que contienen un grupo aleno y uno alquino, han sido poco estudiadas en presencia de metales de transición, por lo que resulta muy interesante el estudio de la reactividad en este tipo de estructuras.

Otros compuestos de gran utilidad son los ciclobutenos, ya que son ciclos tensionados con un doble enlace en su estructura, lo que se ve reflejado en una reactividad y unas características muy particulares como bloque de construcción de nuevas moléculas.

Por otra parte, el núcleo del indol se encuentra en numerosos compuestos con importantes propiedades biológicas, como el triptófano, que es un aminoácido esencial y cuyos metabolitos desarrollan un papel fundamental en la fisiología de plantas y animales; y propiedades farmacológicas, como el sumatriptán, que es utilizado en el tratamiento de la migraña. Los policiclos fusionados indólicos presentan igualmente estas propiedades, como ejemplo, la indolquinazolina, potencialmente activa en el tratamiento de la tuberculosis.

La catálisis fotoquímica ha surgido como una herramienta para la activación de pequeñas moléculas orgánicas. Los fotocatalizadores metálicos consiguen producir fotones de luz visible, transformando esta energía en un potencial electroquímico que da lugar a transferencias monoeléctricas entre moléculas.

Estos compuestos orgánicos reaccionan en el estado excitado de una forma distinta a la observada en reacciones en el estado fundamental.

Los metales más utilizados en reacciones fotoquímicas son el rutenio y el iridio en sus especies complejadas. Su uso ha provocado importantes mejoras de rendimiento en reacciones orgánicas, evitando así el uso de enzimas u otras especies organometálicas. Debido a sus particulares características, la catálisis foto-redox se ha convertido en una disciplina de enorme utilidad para el desarrollo de metodologías sintéticas de complejo o incluso, nulo acceso a través de procesos convencionales.

La inserción de dióxido de azufre en compuestos orgánicos resulta muy interesante debido a la presencia del grupo SO_2 en moléculas con actividad farmacológica y compuestos con importantes propiedades en química de materiales. Tradicionalmente, la incorporación de este grupo ha requerido la utilización de compuestos organometálicos y de bajas temperaturas. Sin embargo, la utilización de $\text{DABCO} \cdot (\text{SO}_2)_2$ destaca como una fuente estable de inserción de SO_2 , en condiciones suaves de reacción y permitiendo la síntesis de una gran variedad de productos.

El desarrollo de metodologías sintéticas con moléculas orgánicas naturales, como el ácido gálico, permite la creación de nuevos enlaces C–C ya que actúa como promotor radicalario y evita el uso de metales de transición.

Por otro lado, el selectflúor y la NBS (*N*-bromosuccinimida) son compuestos adecuados para generar reorganizaciones en moléculas complejas. El uso de estos compuestos en la generación de quinonas, moléculas importantes en el campo de los materiales orgánicos, permite avanzar hacia una química más sostenible y a obtener productos con grupos funcionales de distintas características estereoelectrónicas.

Finalmente, en esta tesis doctoral resalta la obtención de moléculas con núcleos de potencial actividad biológica. Por ello, se ha estudiado la preparación de policiclos fusionados indólicos y carbazoles, cuyos análogos cuentan con importantes propiedades farmacológicas; α -hidroxicetonas, previamente descritas a partir de complejos métodos sintéticos, severas condiciones de reacción y baja economía atómica; o 1,4-naftoquinonas y tetrafen-7,12-dionas, que presentan el anillo ABCD de landomicina (antibióticos derivados de anguciclina).

II. ANTECEDENTES GENERALES

II. ANTECEDENTES GENERALES

II.1. Reacciones de ox ciclación de alenos catalizadas por metales de transición.

Los alenos son compuestos que se caracterizan por la presencia de dos dobles enlaces acumulados y destacan por tener ciertas particularidades (Figura II.1). El carbono central tiene una hibridación sp y se enlaza a sus dos carbonos contiguos mediante dos enlaces π perpendiculares. Los carbonos interno y externo cuentan con una hibridación sp^2 , distinta a la observada en el carbono central. La variabilidad de los estados de hibridación en sus tres átomos de carbono resulta clave en el estudio de la reactividad de los alenos.¹



Figura II.1

Durante los últimos años, la química de los alenos ha despertado un gran interés en campos como la Síntesis Orgánica o la Química Médica.² Este hecho resulta sorprendente ya que la hipótesis sobre la existencia de compuestos cumulénicos y alénicos fue rechazada por la comunidad científica hasta mediados

¹ a) *Allenenes in Organic Synthesis*; H. F. Schuster, G. M. Coppola, Eds. John Wiley & Sons: New York, **1984**. b) *The Chemistry of Ketenes, Allenenes and Related Compounds Part 1*; S. Patai, Ed. John Wiley & Sons: New York, **1980**.

² Para algunas revisiones, véanse: a) J. L. Mascareñas, I. Varela, F. López, *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 465. b) X. Huang, S. Ma, *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 1301. c) B. Yang, Y. Qiu, J. E. Backvall, *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 1520. d) A. D. Allen, T. T. Tidwell, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7287. e) Q. Y. Zhao, Z. Lian, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1724. f) B. Alcaide, P. Almendros, *The Chemical Record*, **2011**, 11, 311. g) R. Grigg, M. Inman, *Cyclic Carbometallation of Alkenes, Arenes, Alkynes and Allenenes*. **2010**, 1, 227; en *Handbook of Cyclization Reactions*; S. Ma, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 2010. h) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Transition Metal Catalyzed Cyclization Reactions of Functionalized Alkenes, Alkynes and Allenenes*. **2010**, 1, 457; en *Handbook of Cyclization Reactions*; S. Ma, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 2010. i) S. Ma, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1679. j) L. Peng, X. Zhang, J. Ma, Z. Zhong, Z. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *Sci. China*, **2009**, 52, 1622. k) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2178. l) M. A. Tius, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 284. m) L. L. Wei, H. Xiong, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 773. n) L. K. Sydnes, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1133. o) X. Lu, C. Zhang, Z. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 535. p) R. Zimmer, C. U. Dinesh, E. Nandanan, F. A. Khan, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3067. q) K. W. Wang, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 207.

del siglo XX. Los alenos fueron considerados estructuras altamente inestables y se catalogaron como una “mera curiosidad” química.

Fue en el año 1875 cuando el químico estructural Jacobus Henricus Van't Hoff predice por primera vez la estructura de este tipo de compuestos con varios enlaces de carbono acumulados.³ Más adelante, en el año 1887, Burton y Von Pechmann realizaron la síntesis del primer aleno documentado en un intento por demostrar su inexistencia,⁴ y no fue hasta 1954 cuando se pudo confirmar la estructura de los alenos, siendo aceptada por la comunidad científica.⁵ De esta forma, se comenzó a estudiar su estructura, reactividad y propiedades más en profundidad.

La presencia de un cumuleno diénico en la estructura de un compuesto aporta unas propiedades muy interesantes, cabe destacar las siguientes: 1) debido a la capacidad de albergar cuatro sustituyentes diferentes en su estructura, son importantes precursores en un gran número de rutas sintéticas, 2) la densidad electrónica así como la reactividad de cada átomo de carbono del aleno se puede modular en función del sustituyente, 3) la inherente quiralidad axial de los alenos permite la síntesis estereoselectiva de alenos ópticamente activos, así como la transferencia de quiralidad desde el compuesto alénico al producto final (Figura II.2).

³ J. H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.

⁴ B. S. Burton, H. von Pechmann, *Chem. Ber.* **1887**, 20, 145.

⁵ E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. C. Whiting. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208.

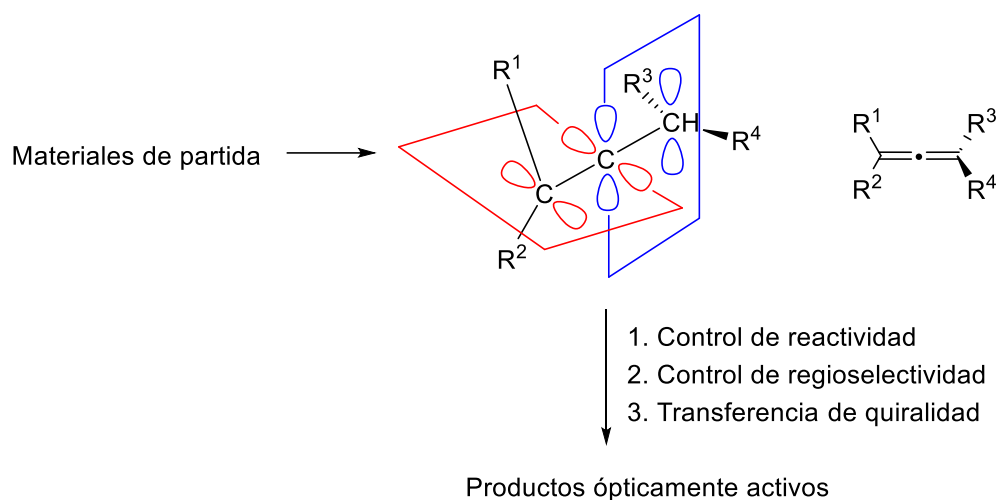


Figura II.2

Debido al avance en las técnicas de identificación y caracterización de compuestos orgánicos se ha podido descubrir la presencia de estructuras alénicas en numerosos productos naturales y compuestos con interesantes propiedades biológicas.⁶ Por ejemplo, la denominada “cetona grasshopper” se trata de un producto natural aislado por primera vez en 1968 del saltamontes *Romalea microptera* y es un metabolito para la síntesis de carotenoides.⁷ También resulta interesante el caso del bromoaleno panaceno que es un metabolito de la liebre de mar *Aplysia brasiliana* que actúa como supresor de la alimentación de los peces.⁸ Entre las moléculas sintéticas con propiedades biológicas cabe mencionar la prostaglandina enprostil que actúa como un potente inhibidor de la secreción de ácido gástrico (Figura II.3).⁹

⁶ a) G. Hu, K. Liu, L. J. Williams, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5493. b) S. Y. Wang, W.-W. Mao, Z. G. She, C. R. Li, D. Q. Yang, Y. C. Lin, L. W. Fu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2785. c) E. G. Lyakhova, A. I. Kalinovskiy, A. S. Dmitrenok, S. A. Kolesnikova, S. N. Fedorov, V. E. Vaskovsky, V. A. Stonik, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6549. d) A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.

⁷ M. Ito, Y. Yamano, S. Sumiya, A. Wada, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 939.

⁸ K. S. Feldman, C. C. Mechem, L. Nader, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 401.

⁹ P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533.

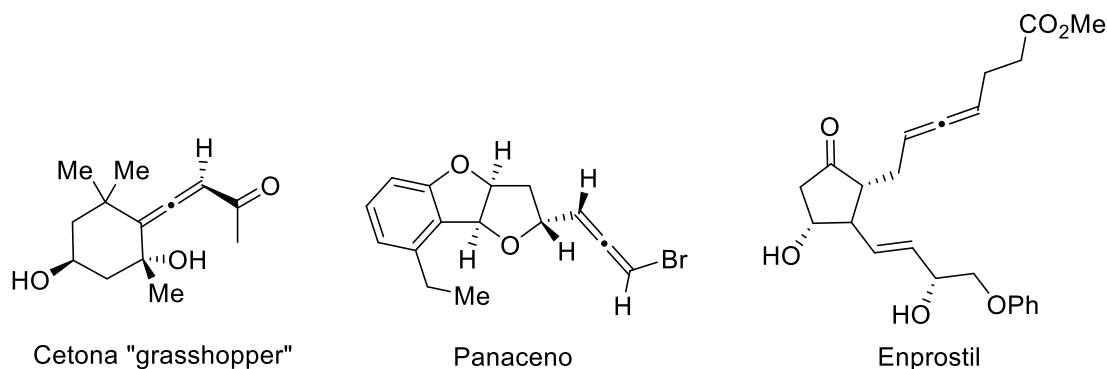


Figura II.3

Una vez enmarcado el contexto de las principales propiedades e interés de los alenos, se llevará a cabo una revisión bibliográfica de las reacciones más importantes catalizadas por metales de transición que impliquen un grupo funcional aleno.

La funcionalidad de esta clase de compuestos ha despertado una gran fascinación en Química Orgánica durante los últimos años, lo que se ha traducido en un crecimiento exponencial en cuanto al número de publicaciones. Su reactividad ha adquirido un particular interés debido a que pueden experimentar una gran variedad de transformaciones sintéticas, como, por ejemplo: reacciones de adición nucleófila¹⁰ y electrófila,¹¹ cicloadiciones 1,3-dipolares,¹² cicloadiciones [2+2],¹³ reacciones radicalarias, de ciclación, de oxidación, de cicloisomerización o de acoplamiento catalizadas por metales de transición (Esquema II.1).¹⁴

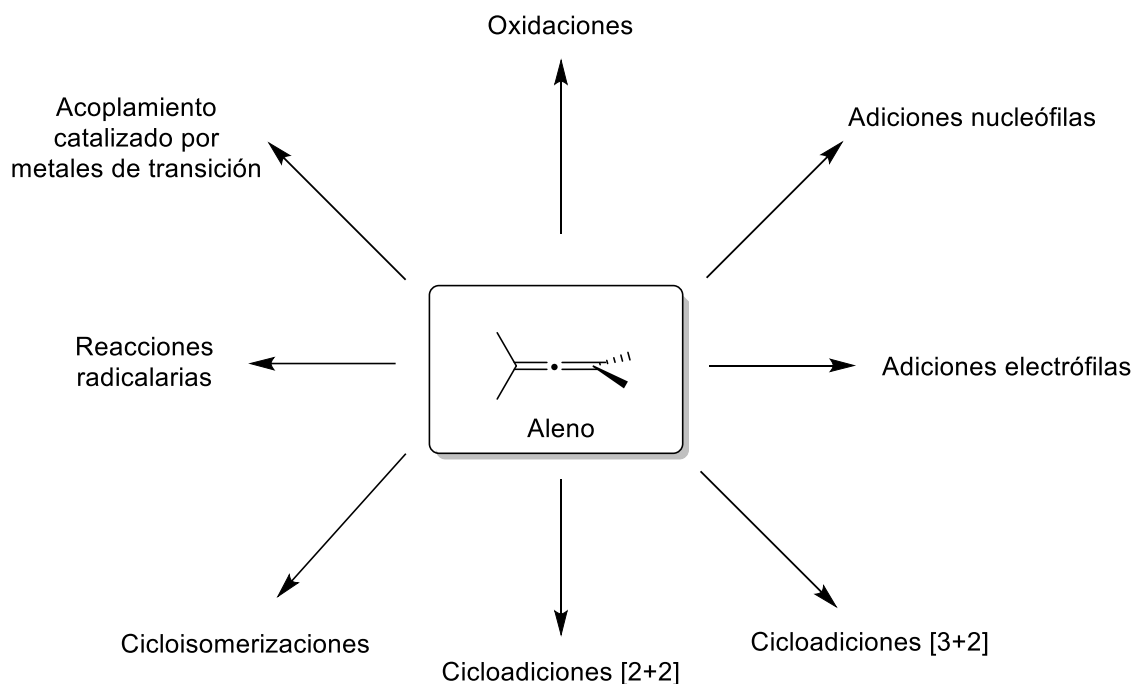
¹⁰ S. Lee, S. Lee, Y. Lee, *Org. Lett.* **2020**, 22, 5806.

¹¹ B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, L. Martín, G. Palop, M. Toledano-Pinedo, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2447.

¹² S. Yu, P. Vermeeren, K. van Dommelen, F. M. Bickelhaupt, T. A. Hamlin, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 11529.

¹³ a) V. Magné, Y. Sanogo, C. S. Demmer, P. Retailleau, A. Marinetti, X. Guinchard, A. Voiturez, *ACS Catal.* **2020**, 10, 8141. b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 783.

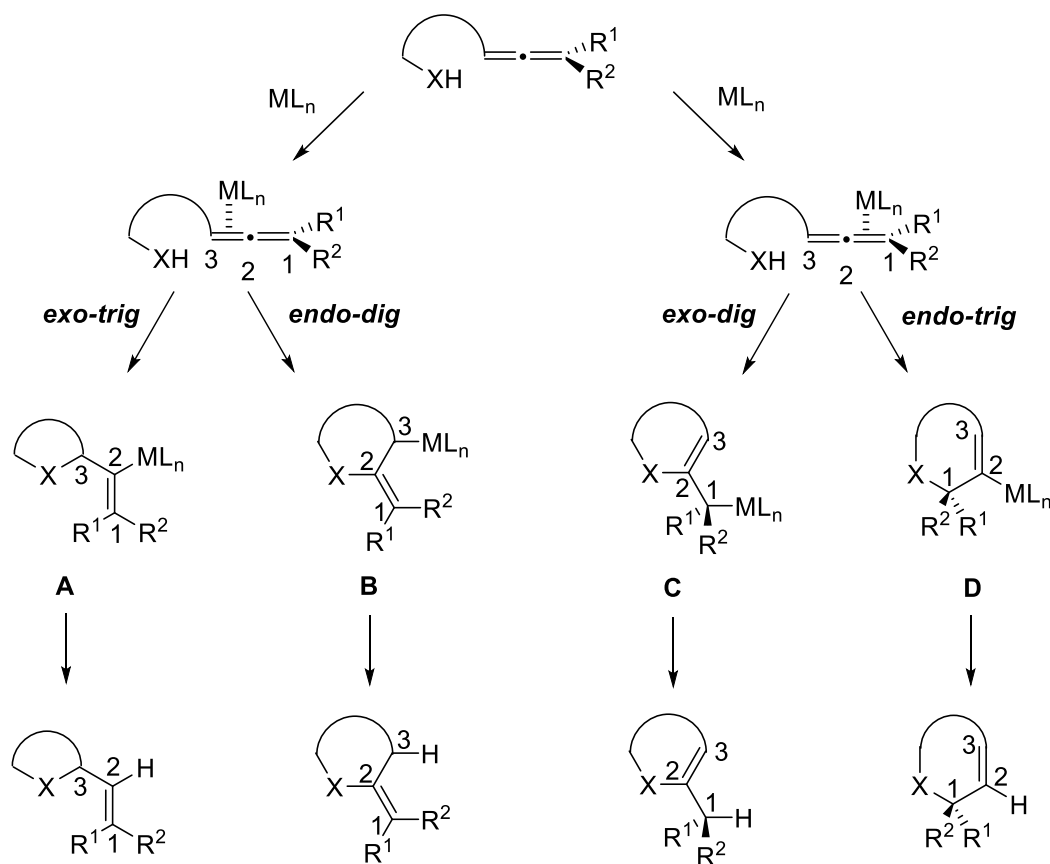
¹⁴ Para algunas revisiones, véanse: a) L. Liu, R.M. Ward, J. M. Schomaker, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 12422. b) W. Zi, F. D. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4567. c) S. Ma, *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 91. d) H. Hassan, *Curr. Org. Synth.* **2007**, 4, 413. c) S. Ma, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2829.

**Esquema II.1**

Entre todas las reacciones que se pueden encontrar en la bibliografía referentes al grupo funcional aleno, predominan las reacciones de heterociclación catalizadas por metales de transición. En particular, han atraído mayor atención aquellas que implican un ataque nucleófilo intramolecular frente a las correspondientes reacciones de adición intermoleculares.

La principal ventaja de este tipo de reacciones es la presencia de uno de los dobles enlaces del aleno en el producto final, lo que supone un punto reactivo en caso de reacciones o funcionalizaciones posteriores. Sin embargo, el control de la regioselectividad es bastante complejo ya que se pueden obtener hasta cuatro productos diferentes, en función de la posición alénica que sea atacada por el nucleófilo. De esta forma, se pueden establecer cuatro tipos de ciclaciones *endo-trig*, *endo-dig*, *exo-trig* y *exo-dig*.¹⁵

¹⁵ N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994.



Esquema II.2

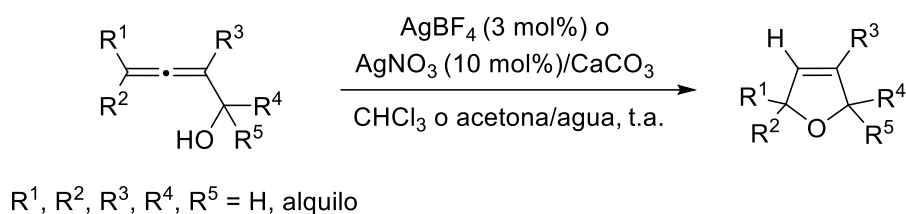
En general, la reacción de ciclación intramolecular más favorecida es aquella en la que se forman ciclos de cinco o seis eslabones debido a la mayor estabilidad de estos productos. Concretamente, las opciones de ciclación *exo-trig* (ruta A) y *endo-trig* (ruta D) son las más habituales ya que implican especies σ -metal según su mecanismo de reacción. El ataque nucleófilo se produce al carbono interno del aleno en el caso de la ruta A y al carbono externo del aleno en la ruta D, ambos con hibridación sp^2 .

A continuación, se llevará a cabo una revisión de los trabajos de investigación más relevantes en reacciones de ox ciclación de alenos, atendiendo al catalizador metálico utilizado.

II.1.1. Reacciones catalizadas por plata:

En 1979, los científicos suecos Olsson y Claesson describieron por primera vez la síntesis de 2,5-dihidrofuranos catalizada por plata a partir de α -alenoles, aunque anteriormente había sido estudiada con sales de mercurio.¹⁶ El uso de un catalizador metálico de carácter electrófilo, en lugar de ácidos fuertes, permitió una ciclación 5-*endo-trig* en el doble enlace externo del aleno (Esquema II.3).

La catálisis de Ag (I) supone una mejora en la selectividad de la reacción, obteniéndose de este modo los correspondientes dihidrofuranos con rendimientos moderados.



Esquema II.3

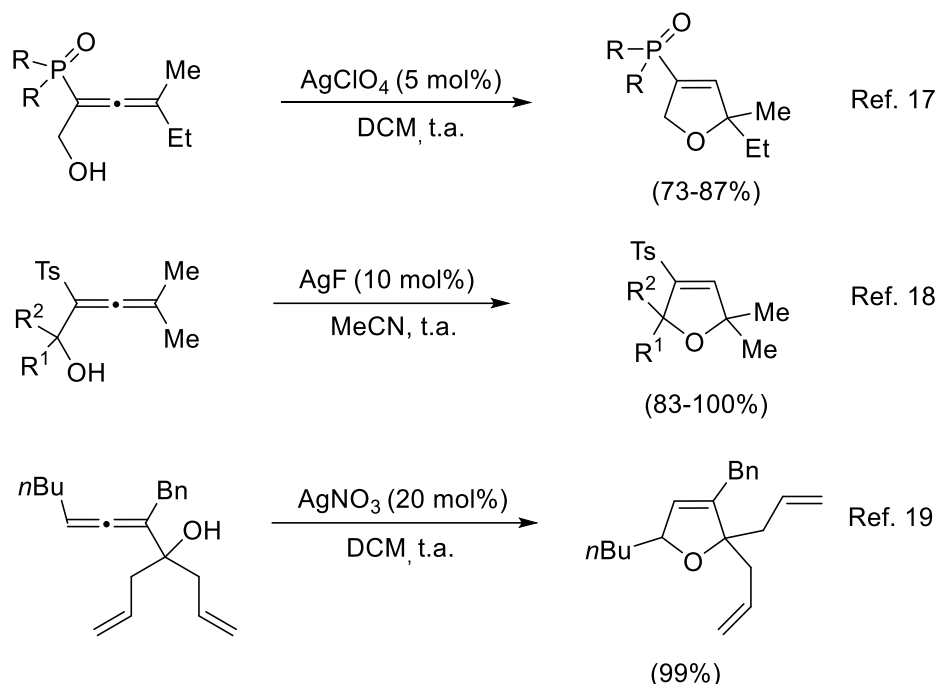
El uso de fosfonatos y óxidos de fosfina en presencia de AgClO_4 permite la síntesis de 2,5-dihidrofuranos a temperatura ambiente.¹⁷ Este mecanismo de ciclación es compatible con α -alenoles que presenten un resto sulfona en el carbono interno del aleno si se utiliza AgF como catalizador, obteniéndose 3-tosil-2,5-dihidrofuranos.¹⁸ También cabe destacar el trabajo realizado por Chai y col. en la síntesis quimioselectiva de α -alenoles en presencia de dos grupos olefínicos, mediante el uso de AgNO_3 (Esquema II.4).¹⁹

¹⁶ L. I. Olsson, A. Claesson, *Synthesis* **1979**, 743.

¹⁷ V. C. Christov, I. E. Ismailov, I. K. Ivanov, *Molecules* **2015**, 20, 7263.

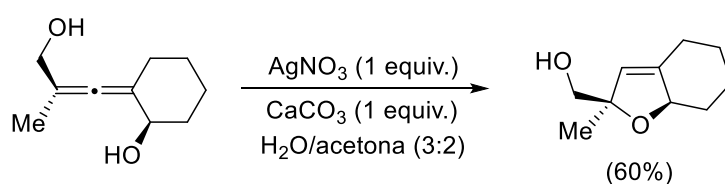
¹⁸ R. R. Tata, M. Harmata, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5684.

¹⁹ B. Chen, Z. Lu, G. Chai, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9486.



Esquema II.4

Del mismo modo, el grupo de Marshall y col. ha demostrado que las reacciones de oxidación catalizadas por plata en alenodiolos, son altamente selectivas. El alcohol secundario reacciona con preferencia ya que la plata tiene una mayor afinidad para coordinarse al doble enlace del aleno menos impedido estéricamente (Esquema II.5).²⁰



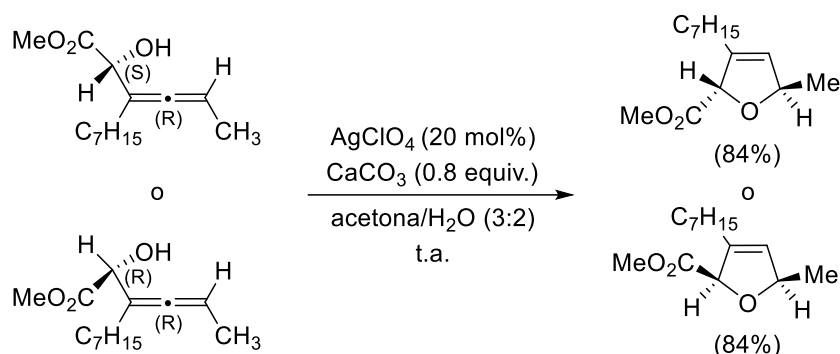
Esquema II.5

El mismo grupo de investigación ha publicado reacciones de ciclación estereoespecíficas para obtener *cis* y *trans*-2,5-dihidrofuranos.²¹ El proceso se lleva a cabo con AgNO_3 , y en algunos casos es necesario el uso de una base, como

²⁰ a) J. A. Marshall, K. G. Pinney, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7180. b) J. A. Marshall, W. J. Wang, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 960.

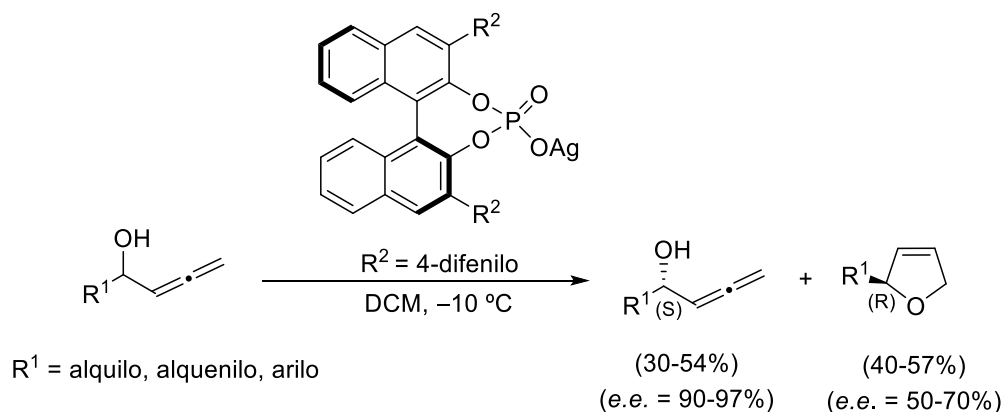
²¹ J. A. Marshall, R. H. Yu, J. F. Perkins, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5550. b) J. A. Marshall, X. J. Wang, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2995.

CaCO₃, para que tenga lugar la reacción de oxidación. Este conjunto de trabajos pone de manifiesto la excelente selectividad del proceso obteniéndose un único diastereoisómero (Esquema II.6).



Esquema II.6

El uso de catalizadores quirales de plata permite la obtención de alcoholes α-alénicos, en este caso, enantioméricamente enriquecidos y 2,5-dihidrofuranos quirales, a partir de los correspondientes α-alenos racémicos.²² El catalizador quiral promueve la ciclación de uno de los enantiómeros preferentemente (Esquema II.7).

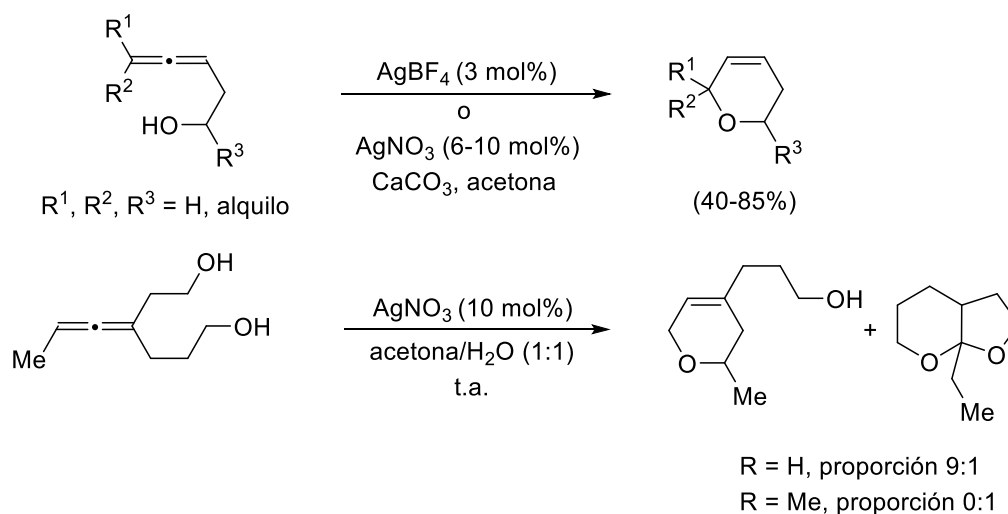


Esquema II.7

Por otro lado, al aumentar la cadena entre el grupo hidroxilo y el aleno a dos átomos de carbono, se obtienen los correspondientes dihidropiranos. El mecanismo de reacción transcurre a través de una ciclación *6-endo-trig* a partir de β-alenoles

²² Y. Wang, K. Zheng, R. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4096.

(Esquema II.8). El grupo de Gore y col. ha realizado importantes contribuciones en el estudio de β,β - y β,γ -alenoalcoholes. De esta forma, han descrito la formación de acetales bicíclicos y dihidropiranos mediante una reacción de ciclación selectiva del grupo OH en la posición β , frente al grupo hidroxilo en la posición γ . La reacción se encuentra favorecida hacia la formación del correspondiente dihidropirano en presencia de un grupo metilo en la posición terminal del aleno (Esquema II.8).²³

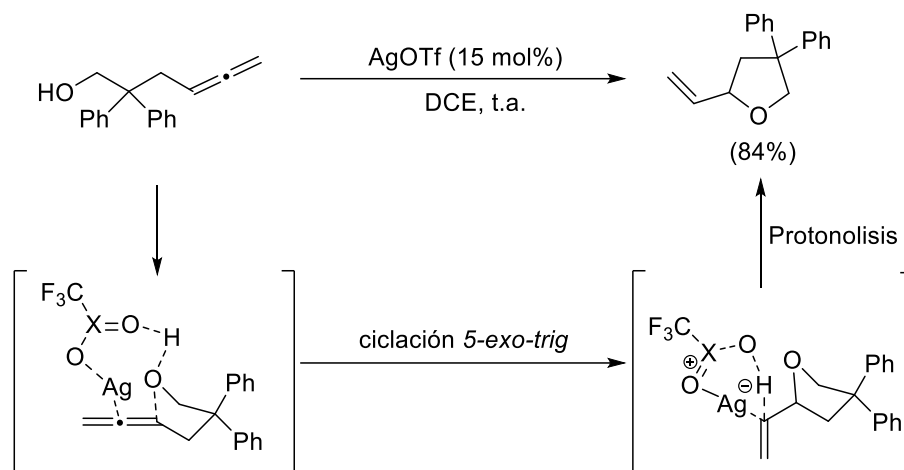


Esquema II.8

Las reacciones de ciclación en alcoholes alénicos catalizadas por plata también pueden tener lugar en γ -alenoalcoholes. En este caso, el grupo de Hii y col. estudió la influencia de un ácido de Lewis para dirigir la regioselectividad de la reacción.²⁴ El curso de la misma evoluciona a través de una ciclación *5-exo-trig* donde la sal de plata, AgOTf , se encarga de la formación del complejo intermedio vinílico (Esquema II.9). En cambio, el uso de otros triflatos, como $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ o $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, favorecen la formación de los correspondientes dihidropiranos mediante una ciclación *5-exo-trig*.

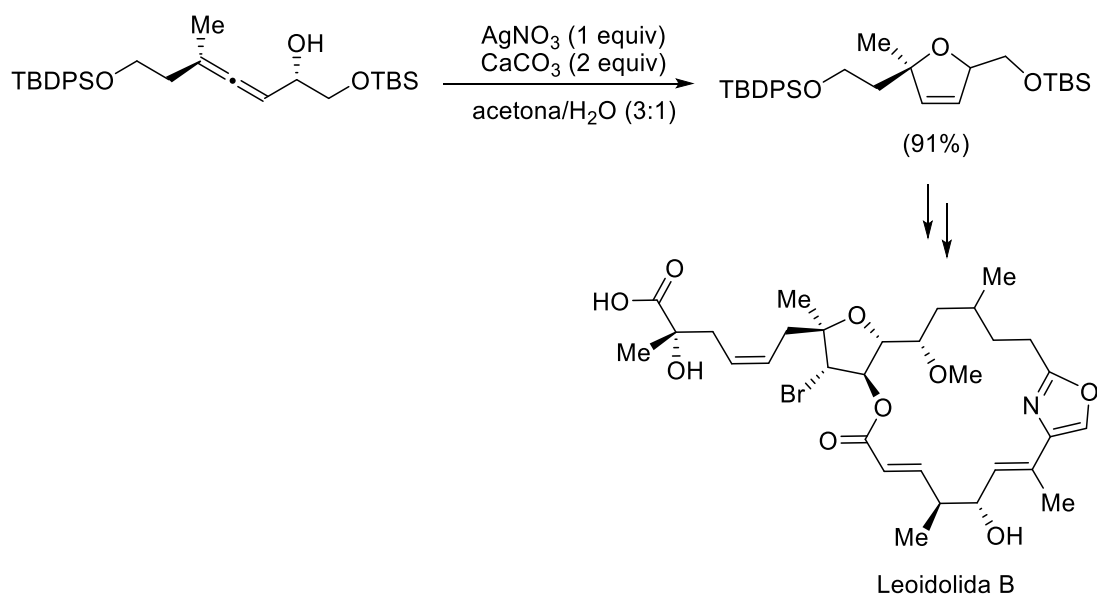
²³ a) J. J. Chilot, A. Doutheau, J. Gore, A. Saroli, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 849. b) J.-J. Chilot, A. Doutheau, J. Gore, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* **1984**, 307. c) P. Audin, A. Doutheau, L. Ruest, J. Gore, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1981**, 313.

²⁴ J. L. Arbour, H. S. Rzepa, A. J. P. White, K. K. M. Hii, *Chem. Commun.* **2009**, 7125.



Esquema II.9

Por último, cabe mencionar la contribución de Fürstner y col. a la síntesis total de la Leiodolida B utilizando las metodologías anteriormente expuestas. La Leiodolida A y B han mostrado una importante actividad citotóxica frente al cáncer de colon, ovario, pulmón y leucemia. La reacción de ox ciclación promovida por AgNO_3 permite la formación del anillo de dihidrofurano presente en este producto natural (Esquema II.10).²⁵



Esquema II.10

²⁵ A. Larivée, J. B. Unger, M. Thomas, C. Wirtz, C. Dubost, S. Handa, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 304.

II.1.2. Reacciones catalizadas por oro:

El oro es un metal de transición relativamente inerte, considerado como "catalíticamente muerto" (*catalytically dead*) y el más noble de todos los metales, por lo que el florecimiento de su química es muy reciente.²⁶

En los últimos 20 años, se ha descubierto la enorme versatilidad y potencial de este elemento para generar productos de interés en las industrias químicas y farmacéuticas, a menudo con mayor eficiencia que los procesos existentes. Sin embargo, la ventaja que más destaca del oro como material catalítico es la actividad que presenta a bajas temperaturas, condiciones en las cuales otros metales de uso común para la catálisis, como son el paladio o el platino, no presentan una eficiencia reseñable.

Los primeros estudios del oro como catalizador datan de finales del siglo XX, donde se realiza una primera exposición sobre las sorprendentes y magníficas propiedades del oro como material en catálisis heterogénea.²⁷ Estos trabajos han continuado en catálisis homogénea,²⁸ gracias a la capacidad de las sales de Au(I) y Au(III) para actuar como ácidos de Lewis suaves, activando enlaces múltiples carbono-carbono, y permitiendo la formación de nuevos enlaces C-C o C-X (siendo X un heteroátomo).

Por otro lado, de manera general tanto las sales de Au(I) como las de Au(III) son estables y capaces de catalizar las mismas transformaciones, pero en otros casos el estado de oxidación activo catalíticamente no se puede predecir. Otras propiedades características pueden ser la tendencia de los compuestos de oro a reducirse y a no oxidarse, sin dar lugar a β -eliminaciones de hidruro, lo que le

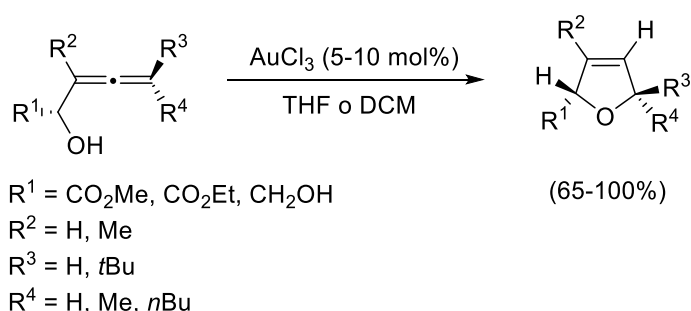
²⁶ H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch* **1995**, 48, 443.

²⁷ a) H. Sakurai, M. Haruta, *Catalysis Today* **1996**, 29, 361. b) M. Haruta, A. Ueda, S. Tsubota, R. M. Torres Sánchez, *Catalysis Today* **1996**, 29, 443. c) M. Valden, X. Lai, D. W. Goodman, *Science* **1998**, 281, 5383.

²⁸ Véanse las revisiones: a) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2448. b) Ver Referencia 15. c) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6536. d) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4405. e) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657. f) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5232. g) B. Lipshutz, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, 108, issue 8. h) G. J. Hutchings, M. Brust, H. Schmidbaur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, issue 9. i) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2178. j) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7896. k) J. Muzart, *Tetrahedron* **2008**, 6, 5815. l) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180.

diferencia del resto de metales (paladio, platino, etc.) usados comúnmente en catálisis. La reactividad del oro se ha comprobado que aumenta de forma considerable con grupos funcionales que involucren enlaces π C–C en presencia de un heteroátomo. Así, la alquínofilia y alenofilia por las sales de oro es muy elevada dando lugar a anillos de diferentes tamaños, con, a menudo, buen control de la regio- y estereoselectividad.

La primera reacción de cicloisomerización en alenos catalizada por sales de oro fue llevada a cabo por el grupo de Krause en el año 2001.²⁹ La reacción de cicloisomerización tiene lugar a partir de α -alenoles con AuCl_3 en THF o diclorometano, formando los correspondientes 2,5-dihidrofuranos (Esquema II.11). En este caso, el mecanismo transcurre a través de una ciclación 5-*endo*, coordinándose el metal al doble enlace externo del aleno. Además, la quiralidad axial del aleno de partida se transfiere al producto obtenido.³⁰



Esquema II.11

También se pueden utilizar otras sales de oro, tales como AuBr_3 , AuCl y diferentes complejos catiónicos de Au(I) que son muy activos en reacciones de cicloisomerización a partir de alenoles (Esquema II.12).³¹

²⁹ A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537.

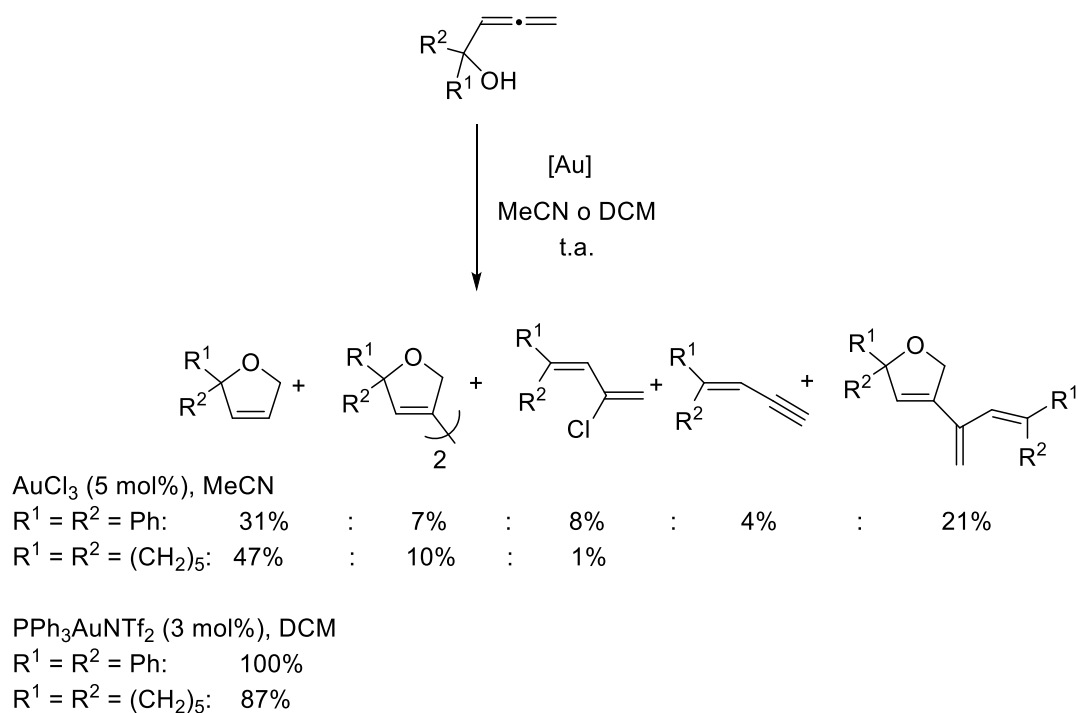
³⁰ a) C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, 1790. b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, J. Cansius, *Synthesis* **2002**, 12, 1759.

³¹ C. J. T. Hyland, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8658.



Esquema II.12

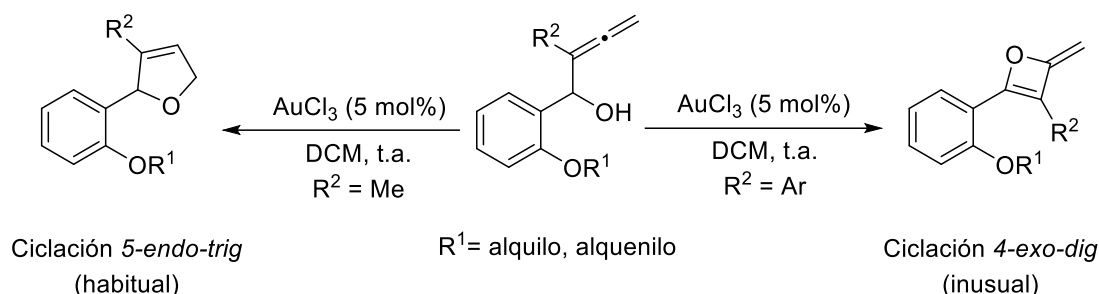
En cuanto a la importancia en la elección del catalizador utilizado, el grupo del profesor Hashmi ensayó la reacción de cicloisomerización en α -alenoles terciarios en presencia de AuCl_3 y observaron la formación de una gran cantidad de productos. En cambio, cuando se utilizó el complejo de Au(I) , se aislaron de forma mayoritaria los correspondientes 2,5-dihidrofuranos (Esquema II.13).³²



Esquema II.13

³² A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, D. Fischer, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387.

En nuestro grupo de investigación se han estudiado ampliamente las reacciones de ox ciclación a partir de α -alenoles en presencia de sales de plata. Tradicionalmente, este tipo de reacciones transcurren a través de un mecanismo de ciclación *5-endo-trig* para obtener 2,5-dihidrofuranos. Sin embargo, se ha conseguido la síntesis inusual de oxetenos, en presencia de AuCl_3 cuando el sustituyente de la agrupación alénica es un grupo fenilo convenientemente sustituido (Esquema II.14). El mecanismo de reacción implica la coordinación del oro al doble enlace externo del aleno para dar lugar a una ciclación *4-exo-dig* y una posterior etapa de β -eliminación de hidruro de oro.³³

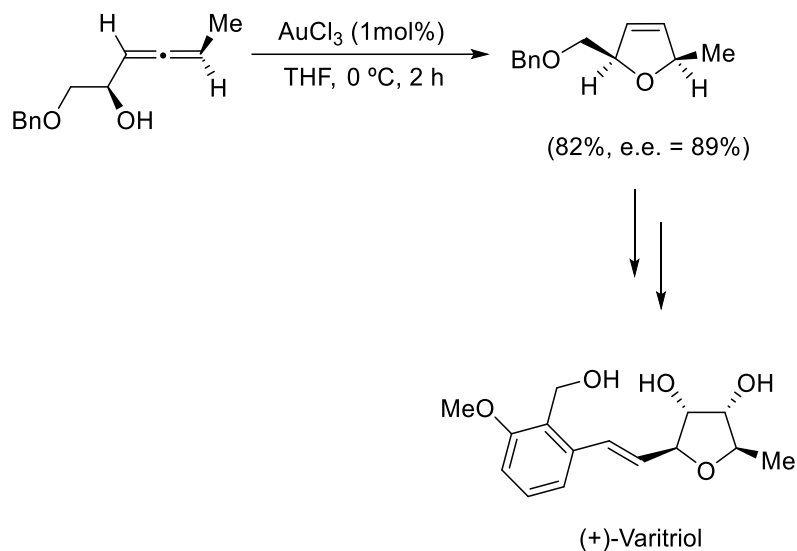


Esquema II.14

La catálisis de oro se ha aplicado a la síntesis total del producto natural (+)-varitriol que ha mostrado una importante actividad frente al cáncer de mama y renal, entre otros. El núcleo de dihidrofurano se construye en presencia de AuCl_3 en THF como disolvente (Esquema II.15).³⁴

³³ B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, I. Fernández, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9054.

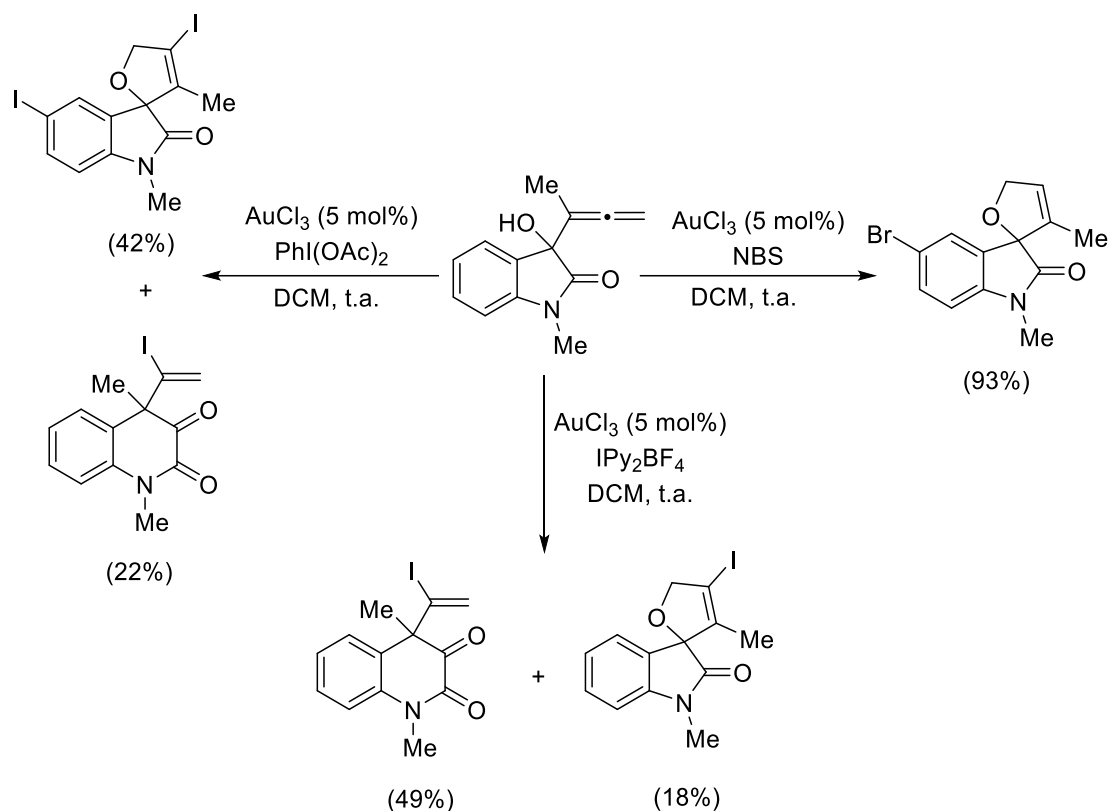
³⁴ T. Sun, C. Deutsch N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5965.



Esquema II.15

El oxindol es un núcleo aromático con importantes propiedades biológicas como analgésico, anticancerígeno, antiviral y antiinflamatorio. Por esta razón, nuestro grupo de investigación ha descrito diferentes metodologías de ox ciclación en α -alenoles cuaternarios derivados de 2,3-indolindionas.³⁵ En todos los casos, la reacción evoluciona a través de una ciclación *5-endo* y, en algún caso, se observa la incorporación de halógeno (bromo o yodo) en el producto final o en el anillo aromático de la isatina (Esquema II.16), lo que permite realizar transformaciones posteriores.

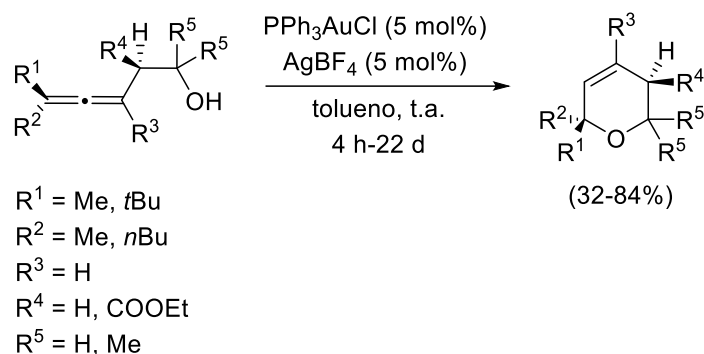
³⁵ B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, N. Prieto, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1216.



Esquema II.16

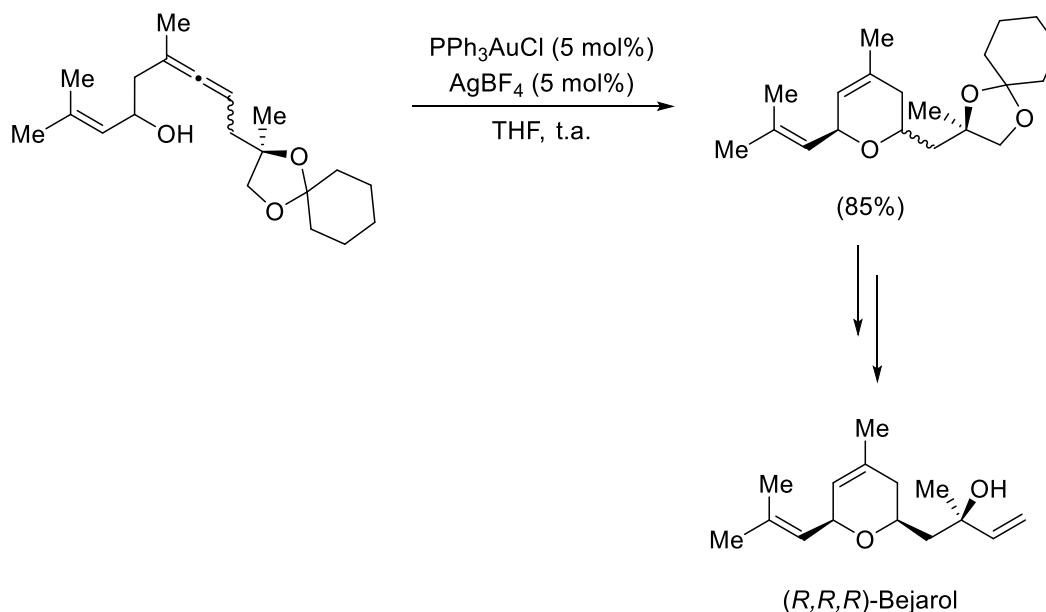
Por otro lado, las reacciones de cicloisomerización en alenos promovidas por oro también pueden tener lugar en β -alenoles. Destacan, los ejemplos que transfieren la quiralidad desde el sustrato de partida al producto final. Krause y col. han descrito una ciclación 6-*endo* para la formación de dihidropiranos en presencia de sales de oro (I) y oro (III) (Esquema II.17).³⁶ Nuevamente, cuando el material de partida es un β -aleno enantiopuro, se transfiere la quiralidad a los dihidropiranos obtenidos.

³⁶ a) B. Gockel, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 311. b) B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4485.



Esquema II.17

Este procedimiento ha sido clave en la preparación del (*R,R,R*)-bejarol que es un sesquiterpeno natural.³⁷ El núcleo del dihidropirano fue construido en presencia de una sal de oro (I), Ph_3PAuCl , a través de una cicloisomerización *6-endo* con muy buen rendimiento (Esquema II.18).



Esquema II.18

Nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo un estudio muy interesante de la selectividad en la ciclación de β,γ -alenildioles, los cuales sufren una cicloisomerización *6-endo-trig* totalmente quimio- y regioselectiva del grupo hidroxilo

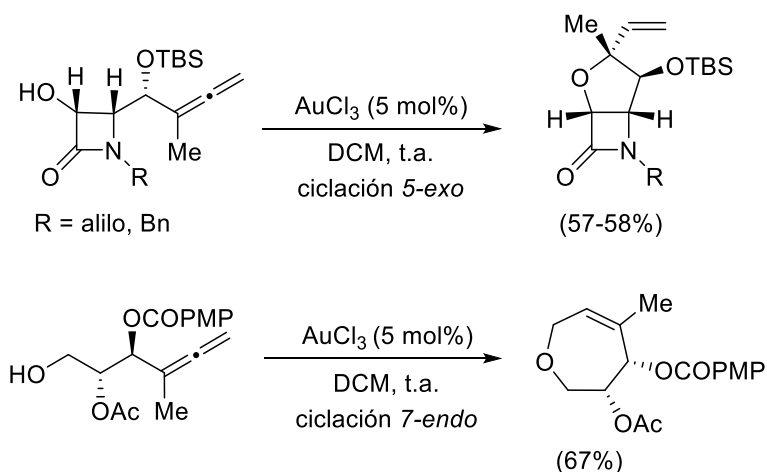
³⁷ Y. Sawama, Y. Sawama, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3573.

en posición β al carbono central del aleno, sin observarse ningún otro subproducto (Esquema II.19).³⁸



Esquema II.19

Además, nuestro grupo de trabajo también ha estudiado las reacciones de oxidación a partir de γ -alenoles- β -lactámicos.³⁹ De esta forma, se obtienen tetrahidrofuranos fusionados al núcleo de β -lactama a través de una ciclación 5-*exo*. En contraste con esta ciclación, se han preparado tetrahidroxepinas mediante una ciclación 7-*endo* a partir de γ -alenoles acíclicos frente a la regioselectividad 5-*exo* esperada a partir de γ -alenoles cíclicos (Esquema II.20).

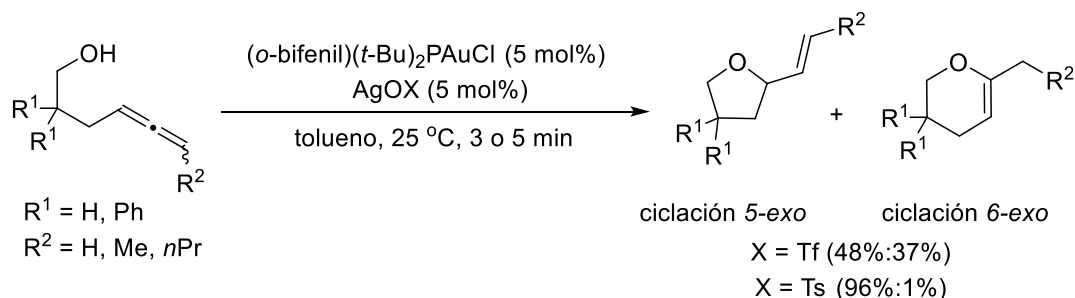


Esquema II.20

³⁸ B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13243.

³⁹ a) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9127. b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6684.

En cuanto a la reactividad de los γ -alenoles en presencia de oro, el grupo de Widenhoefer fue pionero en su estudio, al combinar sales de oro y plata en la formación de tetrahidrofuranos y dihidropiranos (Esquema II.21).⁴⁰

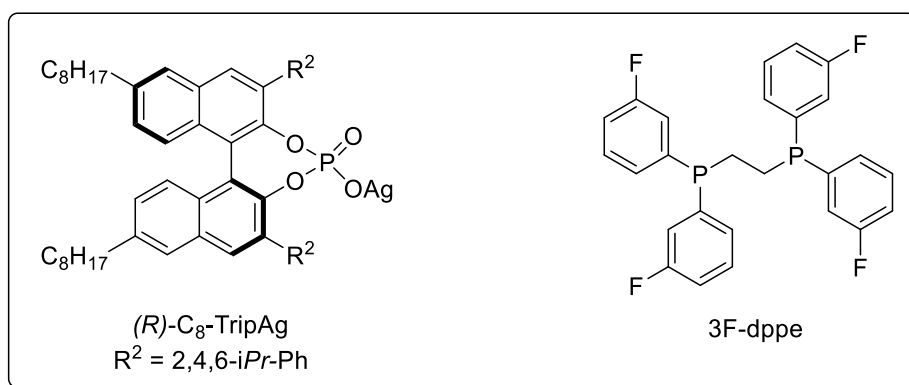
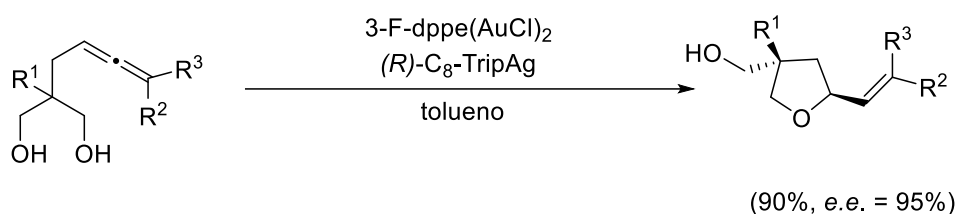
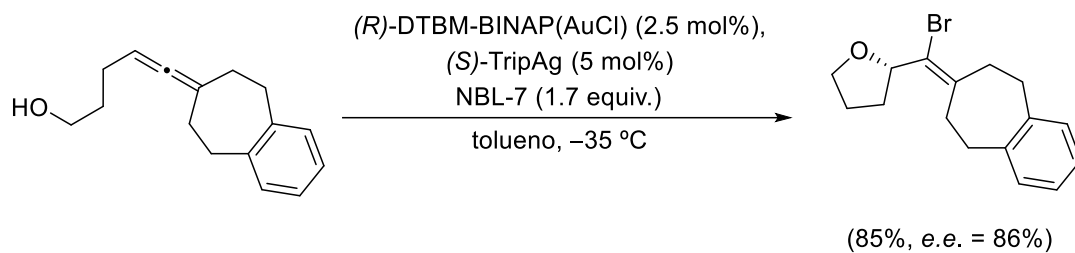


Esquema II.21

Posteriormente, el grupo de Toste ha publicado una importante contribución al estudiar la participación de un ligando bifosfina y un contranión quiral en reacciones de bromoesterificación y bromoeterificación.⁴¹ Esta novedosa metodología es capaz de generar dos nuevos estereocentros en el producto final de oxidación. También se ha logrado la ciclación enantioselectiva de 1,3-alenildioles (Esquema II.22).

⁴⁰ Z. Zhang, C. Liu, R. E. Zinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9066.

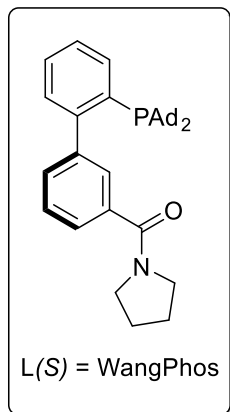
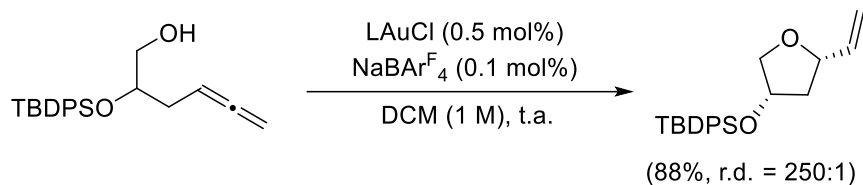
⁴¹ W. Zi, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14447. b) D. H. Miles, M. Veguillas, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3427.



Esquema II.22

Más recientemente, el grupo de Zhang ha llevado a cabo el primer procedimiento de resolución de mezclas racémicas de α -alenoles utilizando catálisis asimétrica enantioselectiva de oro. La metodología de oxiciclación permite el acceso a 2-viniltetrahidrofuranos enantioenriquecidos (Esquema II.23).⁴²

⁴² Z. Wang, C. Nicolini, C. Hervieu, Y. Wong, G. Zanoni, L. Zang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 16064.



NaBARF₄ = tetrakis[3,5-bis-(trifluorometil)fenil]borato de sodio

Esquema II.23

Nuestro grupo de trabajo ha descrito la síntesis de dihidrofuranos trisustituidos usando catálisis de oro y catálisis foto-redox en presencia de luz visible desde γ -alenoles.⁴³

II.1.3. Reacciones catalizadas por otros metales de transición.

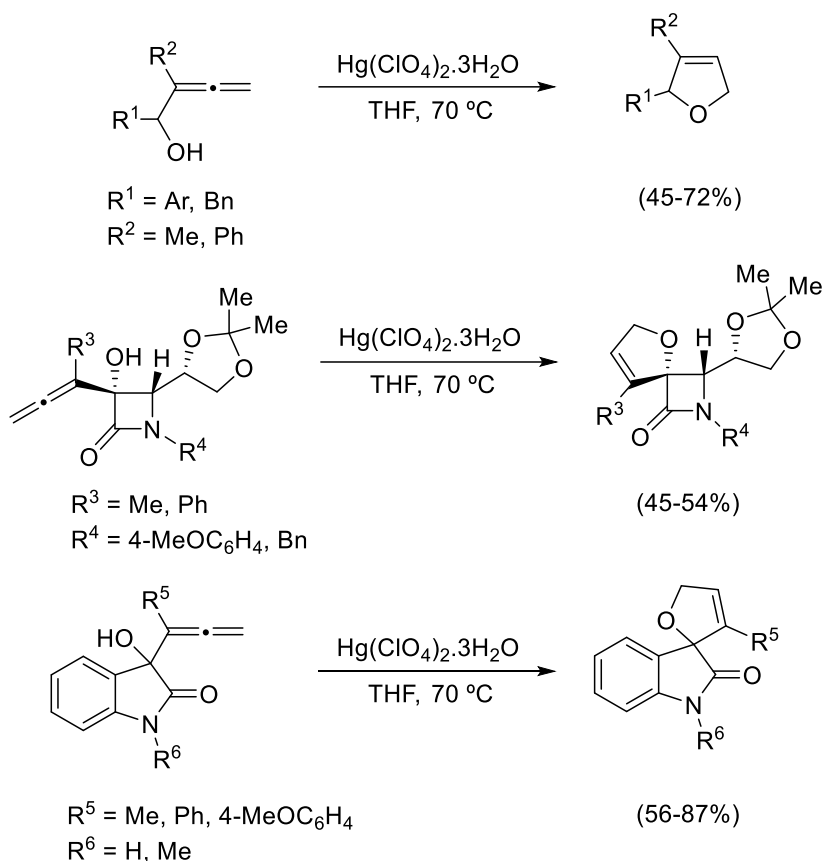
Anteriormente, se han especificado los protocolos más habituales utilizados en las reacciones de ox ciclación de alcoholes alénicos. Sin embargo, existen otras metodologías que atienden al uso de diferentes metales de transición, aunque su aparición en bibliografía sea menos frecuente. De hecho, las primeras reacciones de cicloisomerización de alenoles fueron descritas con Hg(II) como promotor metálico.

De esta forma, Gelin y Albrand llevaron a cabo los primeros estudios a partir de un alenilcarbinol.⁴⁴ La limitación más importante del protocolo sintético fue la necesidad de sustituyentes alquilo en el alenol de partida. En 2015, nuestro grupo

⁴³ B. Alcaide, P. Almendros, B. Aparicio, C. Lázaro-Milla, A. Luna, O. Nieto-Faza, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2789.

⁴⁴ a) R. Gelin, S. Gelin, M. Albrand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1946. b) R. Gelin, M. Albrand, S. C. Gelin, *R. Acad. Sci., Ser. C* **1969**, 269, 241.

de trabajo describió una nueva metodología de heterociclación a partir de α -alenoles, utilizando como catalizador una sal de Hg(II) (Esquema II.24). Este procedimiento es extensible a una amplia variedad de sustratos con el fin de generar 2,5-dihidrofuranos de forma totalmente selectiva. Este método sintético, es compatible con alenoles alifáticos, terciarios, aromáticos y enantiopuros.⁴⁵

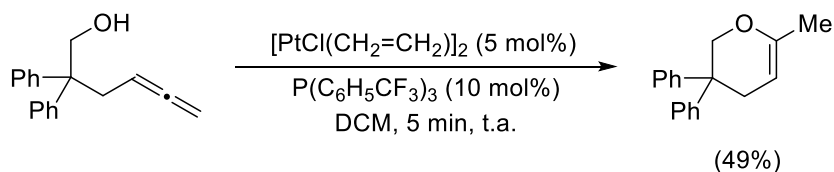


Esquema II.24

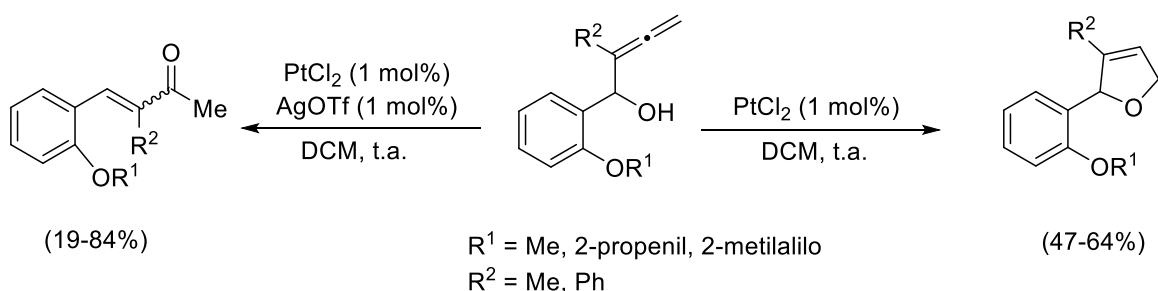
Por otro lado, se han realizado algunos estudios que utilizan el Pt(II) como catalizador metálico. El grupo de Widehoefer y col. fue el primero en realizar hidroalcox ciclaciones intramoleculares de γ - y δ -alenoles (Esquema II.25).⁴⁶ La reacción dió como resultado la formación selectiva de dihidropiranos con una duración de reacción de tan solo 5 minutos.

⁴⁵ B. Alcaide, Almendros, A. Luna, E. Soriano, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7050.

⁴⁶ H. Qian, X. Han, R. A. Widehoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9536.

**Esquema II.25**

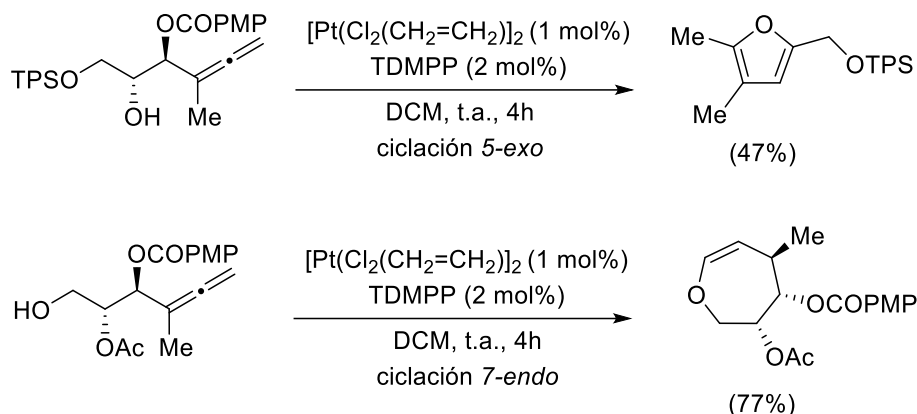
Nuestro grupo de investigación ha explorado la reactividad diferencial de α -alenoles en presencia de sales de platino (Esquema II.26). La catálisis metálica con PtCl_2 permitió la síntesis selectiva de dihidrofuranos con buenos rendimientos, sin observarse ningún subproducto. En cambio, cuando la reacción se catalizó por Pt (II) en presencia de sales de Ag (I) se formaron cetonas α,β -insaturadas, lo que pone de manifiesto la participación activa de la plata.⁴⁷

**Esquema II.26**

También, nuestro grupo de trabajo aplicó este mismo procedimiento experimental en la reactividad de β - y γ -alenoles en presencia de Pt (II) con muy buenos resultados. De este modo, se consiguió la síntesis de furanos y heterociclos de 7 eslabones de forma totalmente selectiva (Esquema II.27).⁴⁸

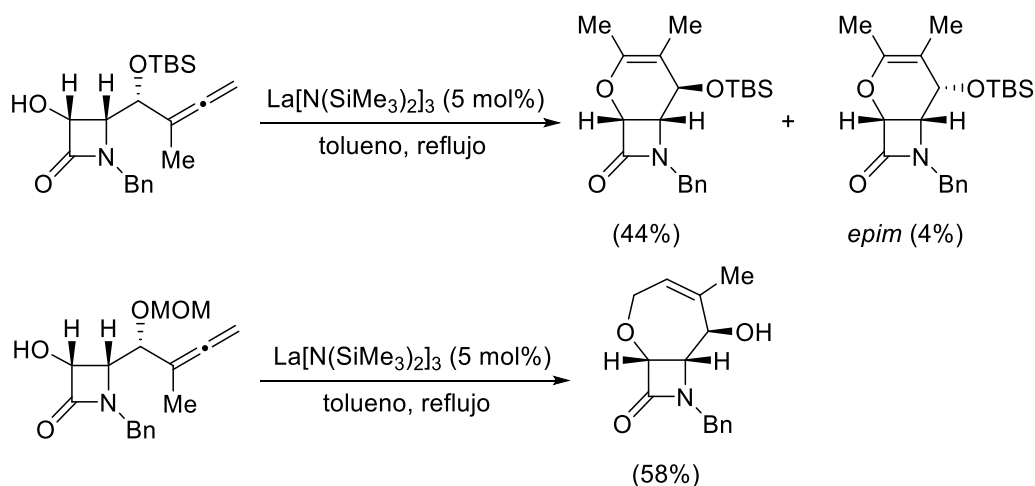
⁴⁷ B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, T. Martínez del Campo, T. Naranjo, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2681.

⁴⁸ B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9127.



Esquema II.27

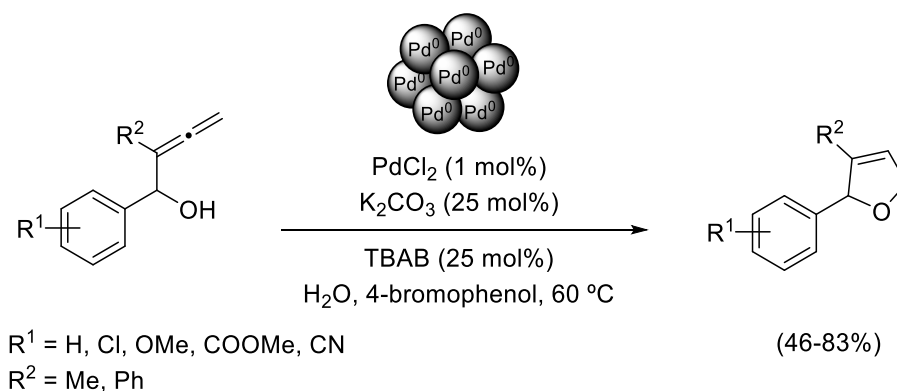
En cuanto a la reactividad con otros metales de transición, nuestro grupo de trabajo también ha desarrollado metodologías sintéticas usando catalizadores metálicos de La(III) y nanopartículas de paladio. En el primer caso, se realizó un análisis teórico-experimental del comportamiento de γ -alenoles- β -lactámicos, frente al amiduro de lantano.⁴⁹ En función del grupo protector en el α -hidroxilo del aleno se observó una reactividad diferencial, formándose dihidropiranos o aductos de siete eslabones con pérdida del grupo protector (Esquema II.28).



Esquema II.28

⁴⁹ a) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Top. Curr. Chem.* **2011**, 302, 183. b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1909. c) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1901.

La oxidación quimioselectiva de diferentes α -alenoles se llevó a cabo con nanopartículas de paladio en medio acuoso (Esquema II.29).⁵⁰ Se trata de un protocolo muy interesante ya que es muy poco frecuente encontrar ejemplos de catálisis heterogénea en este tipo de sustratos. Las principales ventajas que presenta frente a la catálisis homogénea son la alta capacidad del catalizador metálico para ser reciclado y su fácil eliminación.



Esquema II.29

⁵⁰ B. Alcaide, P. Almendros, A. M. González, A. Luna, S. Martínez-Ramírez, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2000.

II.2. Reacciones de carbociclación en alenos catalizadas por metales de transición.

Las reacciones de ciclación en alenos que implican nucleófilos carbonados son menos frecuentes que las metodologías a partir de nucleófilos heteroatómicos (O, N, S).⁵¹ Sin embargo, existe una amplia variedad de protocolos distintos, atendiendo al tipo de ciclación y a los sustratos de partida.

En cambio, si se atiende al catalizador metálico utilizado, se puede realizar una clasificación más reducida. Las reacciones de adición más frecuentes se encuentran promovidas por oro, en sus dos estados de oxidación (I y III), y platino (II). Además, la importancia de los productos obtenidos cuenta con una gran relevancia ya que esta clase de metodologías permite el acceso a compuestos con un alto interés.

II.2.1. Reacciones catalizadas por oro.

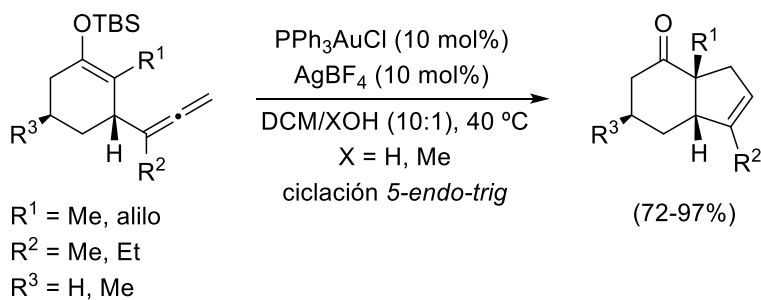
Dentro de las reacciones de ciclación con nucleófilos carbonados en alenos, predominan en gran medida aquellas que están promovidas por sales de oro.⁵² El principal interés por este tipo de reacciones radica en la formación de nuevos enlaces C–C y de nuevos ciclos carbonados de diferentes tamaños, en procesos sencillos y efectivos.

Aunque el auge de la química del oro se desarrolló en la segunda mitad del siglo pasado, la aparición de este tipo de carbociclaciones es relativamente reciente. El primer ejemplo fue descrito por el grupo de Toste en el año 2006 (Esquema II.30).⁵³ La reacción se llevó a cabo a partir de sililenoléteres en presencia de una sal de oro (I) y agua o metanol como dador externo de protones. El mecanismo transcurre a través de una ciclación *5-endo-trig* con formación de un nuevo ciclo de 5 eslabones.

⁵¹ Para revisiones de química de alenos catalizada por metales, véanse: Pd: a) J. Le Bras, J. Muzart, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3003. Au: b) M. P. Muñoz, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3164.

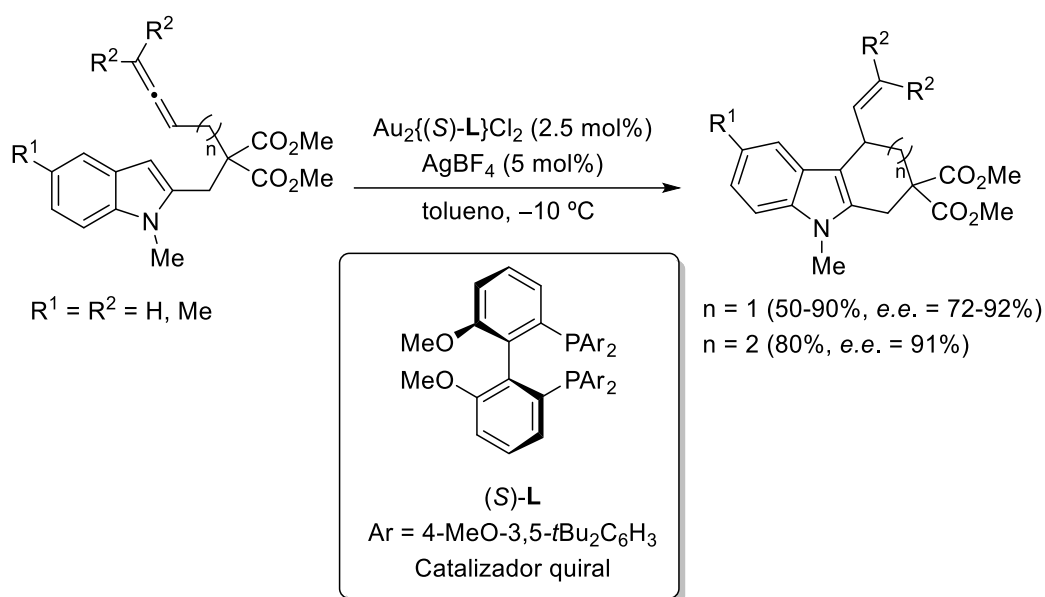
⁵² Para algunas revisiones, véanse: a) Ver Referencia 15. b) C. Aubert, L. Fensterbank, P. García, M. Malacria, A. Simonneau, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1954. c) H. C. Shen, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3885.

⁵³ S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5991.



Esquema II.30

Entre todas las reacciones de carbociclación en alenos, el indol, como núcleo de partida, se ha utilizado de manera muy amplia.⁵⁴ El grupo de Widenhoefer describió por primera vez una metodología que implica alenil-indoles como precursores (Esquema II.31). El uso de un catalizador quiral de oro permitió obtener tetrahydrocarbazoles con elevados excesos enantioméricos a partir de alenos aquirales, en tolueno como disolvente y a baja temperatura.⁵⁵

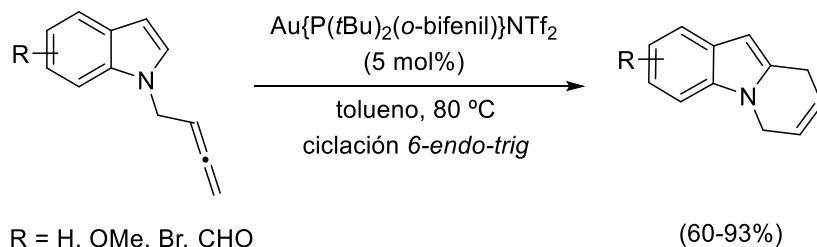


Esquema II.31

⁵⁴ Para algunos ejemplos, véanse: a) J. M. Alonso, M. P. Muñoz, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 7197. b) E. Álvarez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9758. b) B. Chen, W. Fan, G. Chai, S. Ma, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3616.

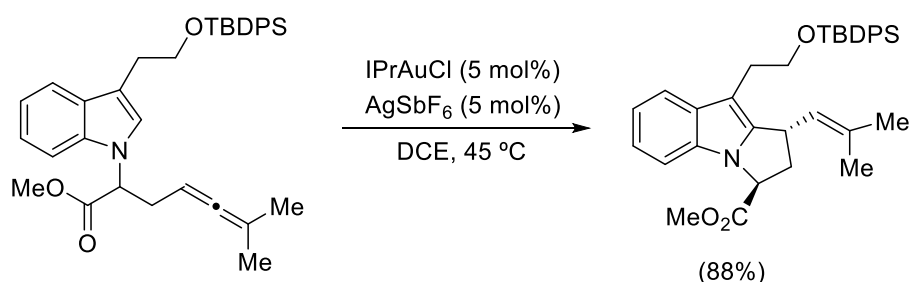
⁵⁵ C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1935.

Más adelante, el grupo de Barluenga y col. consiguió desarrollar una reacción de hidroarilación 6-*endo* a partir de *N*-alenil-indoles.⁵⁶ La metodología estudiada permitió la síntesis de ciclos de 6 eslabones fusionados al anillo del indol (Esquema II.32).



Esquema II.32

Dentro de las ciclaciones en presencia de un nucleófilo carbonado, los protocolos que implican reacciones de hidroarilación son los más comunes. Por ejemplo, el estudio llevado a cabo por Toste y Zeldin en la formación de pirrolidinas fusionadas a partir de *N*-alenil-indoles, usando un carbeno de oro (I) como catalizador metálico permitió la obtención totalmente diastereoselectiva de los productos con buenos rendimientos.⁵⁷ De este modo se produjo la creación de un nuevo ciclo de 5 eslabones fusionado al anillo del indol (Esquema II.33).



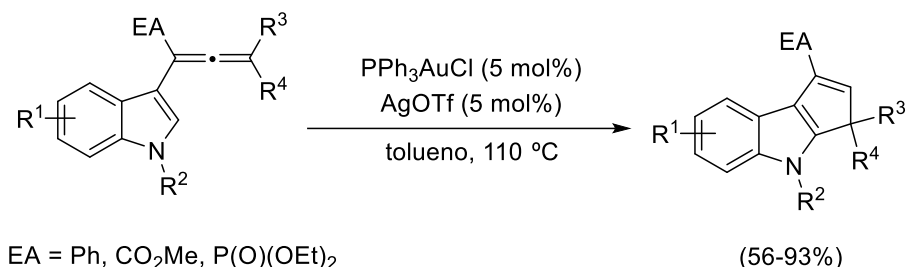
Esquema II.33

También se han podido realizar funcionalizaciones del anillo de indol aprovechando la interesante reactividad del grupo aleno en la posición 3 del núcleo aromático. Así, Ma y col. describieron la formación de triciclos indólicos fusionados,

⁵⁶ J. Barluenga, M. Piedrafita, A. Ballesteros, A. L. Suárez-Sobrino, J. M. González, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11827.

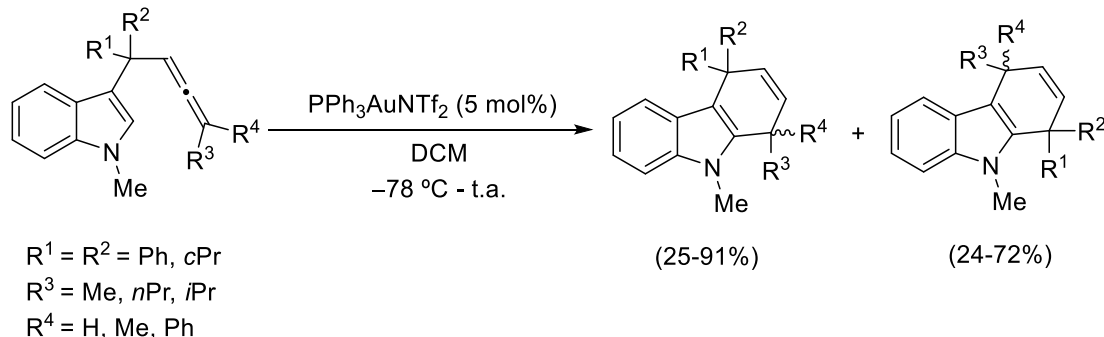
⁵⁷ R. M. Zeldin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1706.

en presencia de Au (I) y una sal de plata, con rendimientos de moderados a excelentes (Esquema II.34).⁵⁸ La principal limitación de la reacción es la necesidad de un grupo electroceptor en el carbono interno del aleno.



Esquema II.34

La activación del enlace C3–H en el indol se puede producir también al aumentar un eslabón entre el núcleo aromático y el grupo alénico. El grupo de Sanz describió una metodología de ciclación regioselectiva en función del sustituyente de la posición alílica y terminal del aleno, en 3-alenil-metilindoles (Esquema II.35).⁵⁹



Esquema II.35

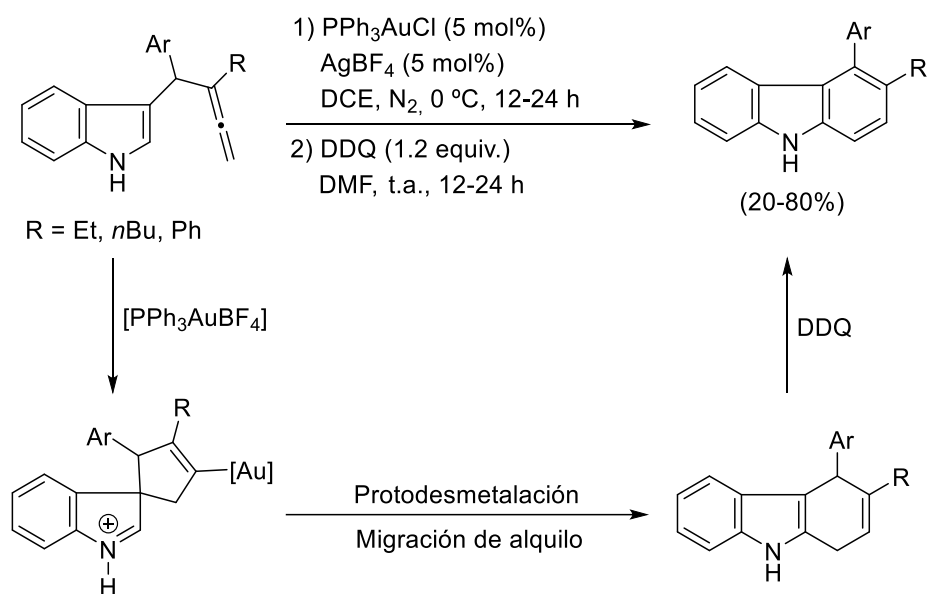
El grupo de Ma estudió la reactividad de alenil-indoles en presencia de complejos de oro (I).⁶⁰ El trabajo se centra en la activación del grupo aleno soportado en la posición β del indol y de esta forma, llevar a cabo una reacción de carbociclación regioselectiva hacia la posición C2 del núcleo aromático. El mecanismo de reacción propuesto involucra la formación de un intermedio

⁵⁸ B. Chen, W. Fan, G. Chai, S. Ma, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3616.

⁵⁹ E. Álvarez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9758.

⁶⁰ B. Guo, X. Huang, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 18343.

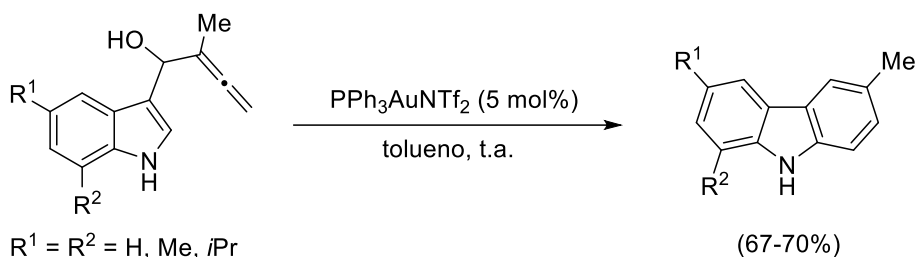
espirocíclico a través de una reacción de tipo Friedel-Crafts para la creación de un nuevo enlace C–C, que evoluciona hacia la formación del dihidrocarbazol correspondiente. Posteriormente, por tratamiento del crudo de reacción con DDQ, el intermedio avanza hacia el compuesto aromatzado, obteniendo diferentes carbazoles con buenos rendimientos (Esquema II.36).



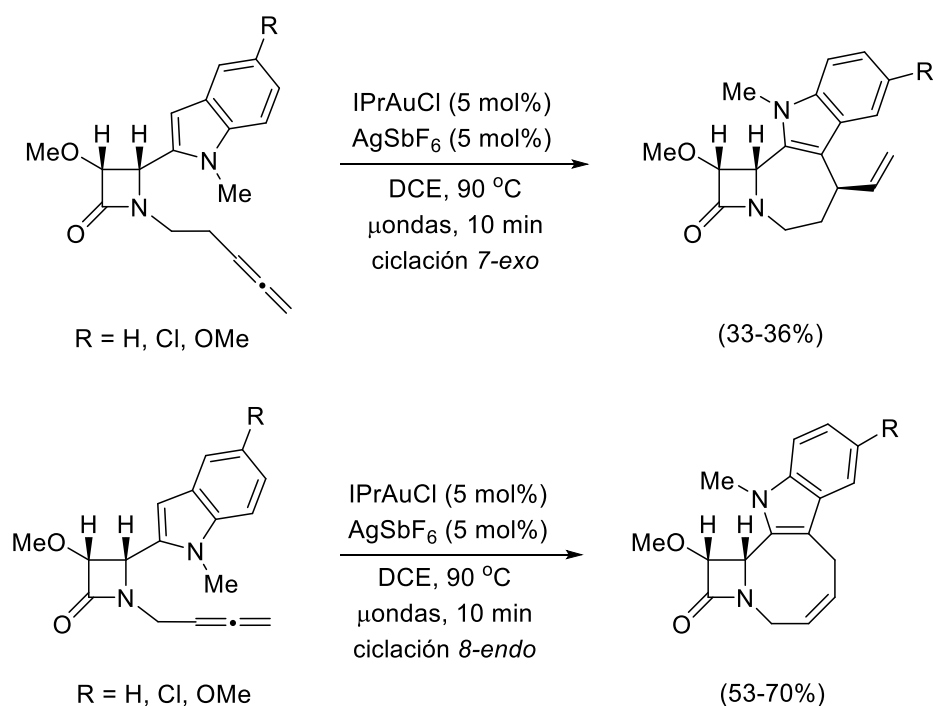
Esquema II.36

Nuestro grupo de investigación ha estudiado la utilización de catalizadores de Au(I) en la preparación de carbazoles, a partir de los correspondientes α -alenil-indoles en los que el resto alénico se encuentra unido a la posición C3 del indol.⁶¹ Esta metodología se encuentra promovida por el complejo $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ y tras una posterior deshidratación, se obtienen los correspondientes carbazoles sustituidos (Esquema II.37).

⁶¹ a) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, I. Fernández, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6688. b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, S. Cembellín, I. Fernández, T. Martínez del Campo, M. R. Torres, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7779.

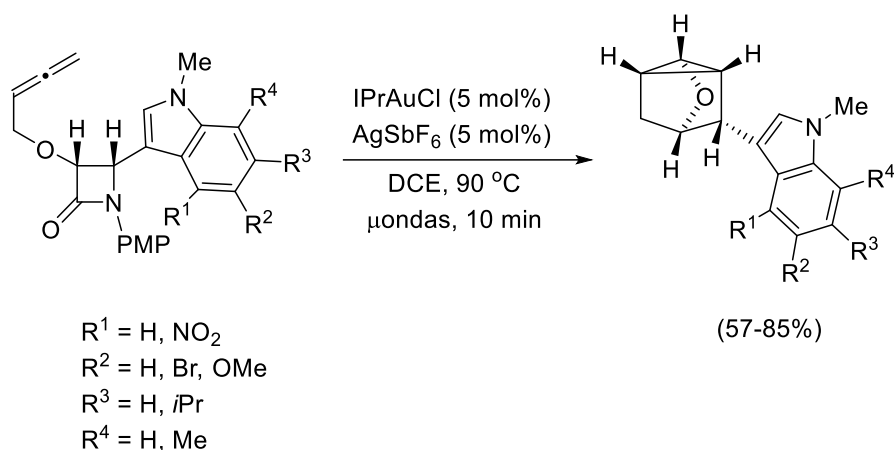
**Esquema II.37**

En cuanto a la reactividad de los alenil-indoles sustituidos en la posición C2, destacan los trabajos realizados recientemente por nuestro grupo de trabajo. El primer estudio se realizó a partir de indoles sustituidos en la posición C2 con un núcleo β -lactámico en presencia de sales de oro (I) y plata. El curso de la reacción evolucionó hacia la formación de nuevos ciclos de 7 y 8 eslabones (carbociclación 7-*exo* y 8-*endo*) (Esquema II.38).⁶² Además, el protocolo transcurrió a través de una reacción de hidroarilación que implica la ruptura del enlace N1-C4 del anillo de β -lactama.

**Esquema II.38**

⁶² B. Alcaide, P. Almendros, S. Cembellín, T. Martínez del Campo, A. Muñoz, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4650.

En el segundo trabajo, nuestro grupo exploró la síntesis diastereoselectiva de compuestos tensionados tipo "caja".⁶³ De nuevo, se utilizaron sustratos alenil-β-lactámicos como prescursores y catalizadores metálicos de oro en presencia de complejos de plata (Esquema II.39). El mecanismo de formación de estos novedosos productos implicó una retro-cicloaddición [2+2] y una carbociclación 6-*endo-trig*.

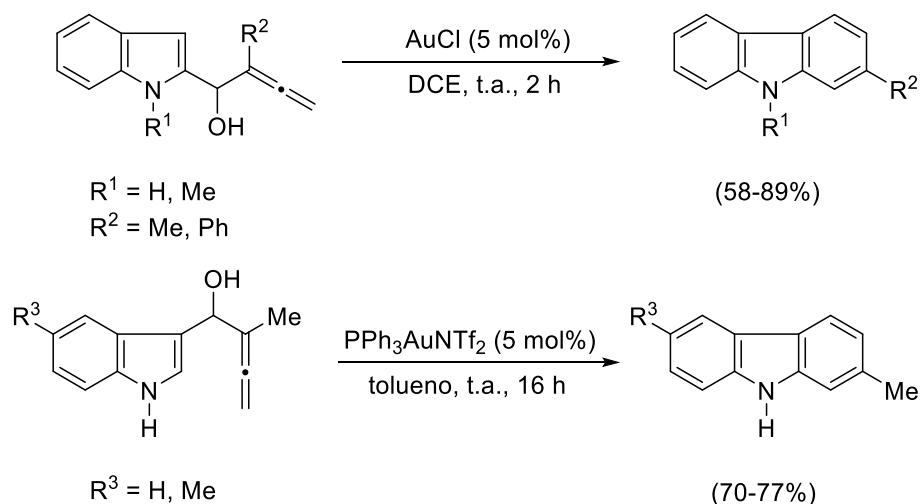


Esquema II.39

Nuestro grupo de trabajo ha descrito la formación selectiva de carbazoles a partir de α-alenoles en la posición C2 del indol utilizando AuCl como promotor metálico, en dicloroetano como disolvente.⁶⁴ La reacción transcurre únicamente para dar los productos de C-ciclación frente a los posibles compuestos de *N*- y *O*-ciclación. Además, el procedimiento sintético es compatible con indoles *N*-protegidos y *NH* libres. También resulta muy interesante la reacción de carbociclación selectiva 6-*endo* para formar ciclos de 6 eslabones, frente a la habitual ciclación 5-*endo*, generalmente más favorecida. Dicho fenómeno, puede explicarse por la estabilidad aromática de los carbazoles obtenidos. También se han conseguido carbazoles funcionalizados a partir de 3-alenil-indoles, cuando se utilizó PPh₃AuNTf₂ como catalizador para dar lugar a una ciclación quimioselectiva 6-*endo-trig* (Esquema II.40).

⁶³ B. Alcaide, P. Almendros, S. Cembellín, I. Fernández, T. Martínez del Campo, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10265.

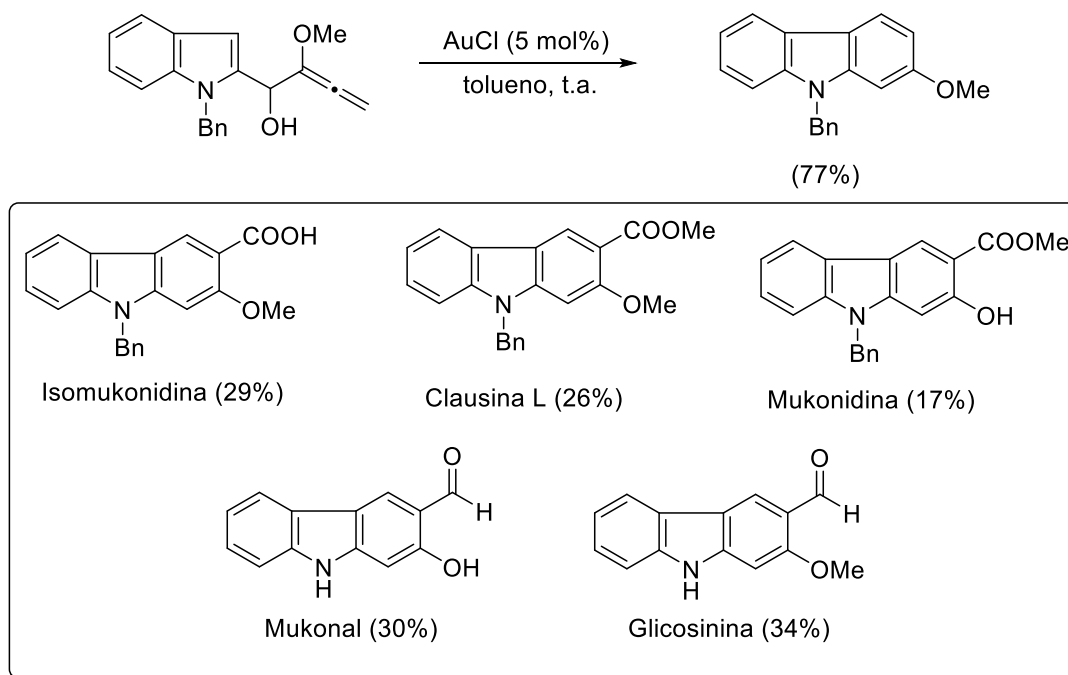
⁶⁴ a) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, I. Fernández, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6688. b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. T. Quirós, P. Gadziński, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1871.



Esquema II.40

Cabe destacar los trabajos llevados a cabo por Ma y col. en la síntesis de una gran variedad de alcaloides naturales, aplicando la metodología anteriormente desarrollada por nuestro grupo de trabajo.⁶⁵ El acceso a los correspondientes alcaloides se produce mediante catálisis con oro en tolueno como disolvente. De esta forma, se han sintetizado productos con un gran interés sintético en pocos pasos de reacción, a partir de precursores asequibles y de forma totalmente selectiva (Esquema II.41).

⁶⁵ a) Y. Qiu, D. Ma, C. Fu, S. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1666. b) W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13134.



Esquema II.41

II.2.2. Reacciones catalizadas por paladio.

El paladio ha sido un metal ampliamente utilizado en la química de alenos desde sus primeros estudios.⁶⁶ Destaca por ser un metal muy activo frente a una gran variedad de precursores sintéticos, ya sean de carácter alifático o aromático, y compatible con distintos heteroátomos. La principal ventaja mecanística del paladio, como catalizador metálico, es la posibilidad de generar *in situ* varios complejos intermedios, como aril-, alil- o vinil-paladio(II), a partir del metal en estado de oxidación (0). De esta forma, es frecuente el uso del paladio en reacciones de ciclación que implican un carbono como nucleófilo.⁶⁷

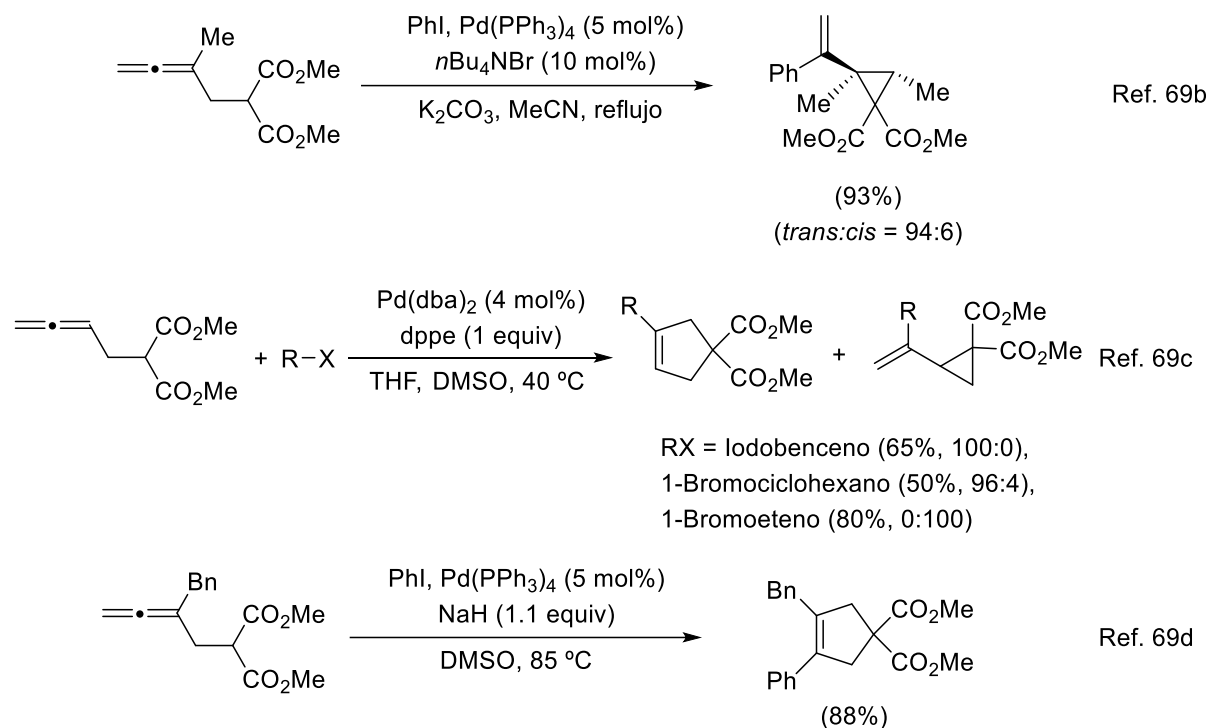
Los primeros trabajos comenzaron con estudios basados en alenos alifáticos y con grupos electroaceptores que dirigen el curso de la reacción (Esquema II.42).⁶⁸ La formación de los productos dependía del haluro de arilo utilizado, dando lugar a

⁶⁶ Para algunas revisiones, véanse: a) D. Zhang, J. Liu, A. Córdova, W. Liao, *ACS Catal.* **2017**, 7, 7051. b) C. Aubert, L. Fensterback, P. Garcia, M. Malacria, A. Simonneau, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1954. c) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5836. d) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 1406. e) M. Jeganmohan, C. H. Cheng, *Chem. Commun.* **2008**, 3101.

⁶⁷ I. W. Davies, D. I. C. Scopes, T. Gallagher, *Synlett* **1996**, 85.

⁶⁸ a) M. Ahmar, B. Cazes, J. Goré, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3453. b) M. Ahmar, B. Cazes, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3795.

ciclos de 3 o 5 eslabones. Más adelante, el grupo de Ma consigue la formación de ciclopentenos en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e NaH , como base. Además, la variación de los sustituyentes de la posición interna del aleno, así como la presencia de bases débiles, permitió la síntesis regio- y estereoselectiva de ciclopropanos.⁶⁹

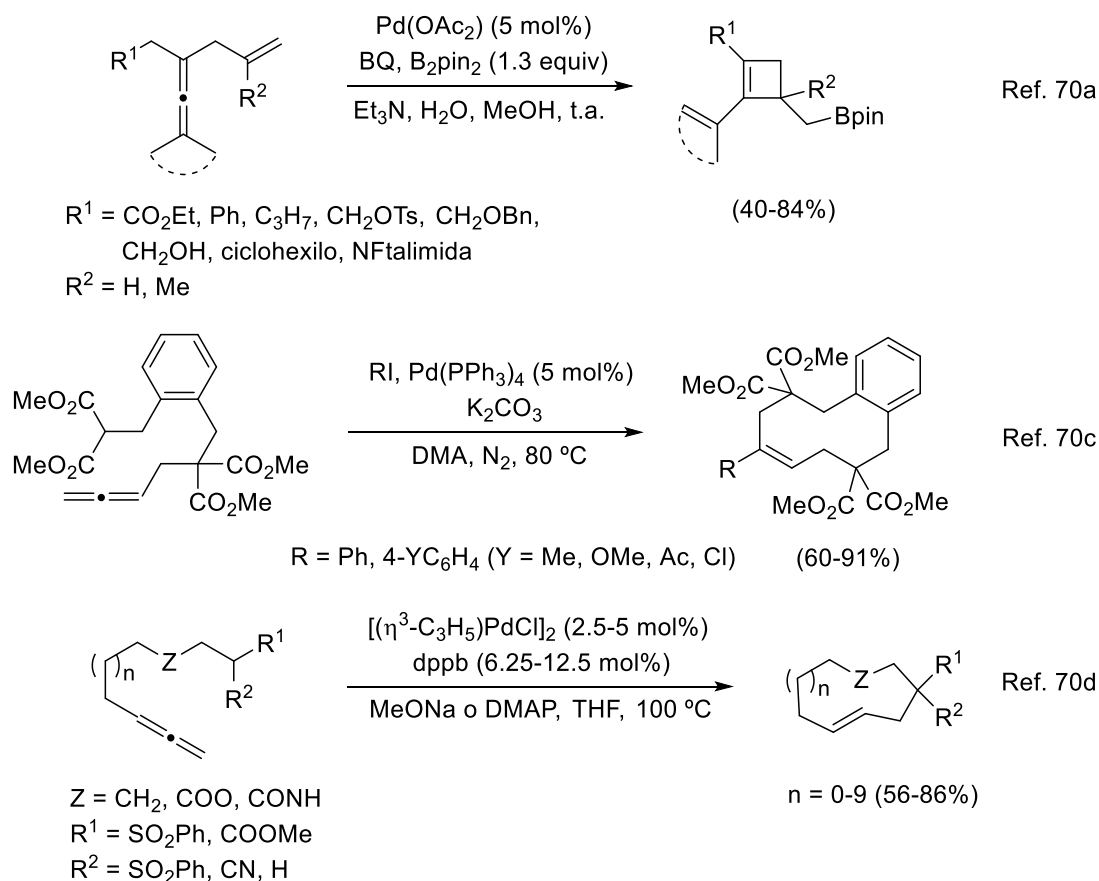


Esquema II.42

Otros grupos de investigación han profundizado también en este tipo de reactividad a partir de diferentes sustratos alénicos.⁷⁰ La catálisis de paladio permitió la formación de un gran número de ciclos de distintos tamaños, de 4 hasta 19 eslabones (Esquema II.43). Cabe destacar, el gran control de la selectividad observado en función del catalizador de paladio utilizado y las condiciones básicas presentes en la reacción.

⁶⁹ a) W. Shu, G. Jia, S. Ma, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 117. b) S. Ma, N. Jiao, Q. Yang, Z. J. Zheng, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6463. c) S. Ma, N. Jiao, S. Zhao, H. Hou, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2837. d) C. H. Oh, C. Y. Rhim, C. H. Song, J. H. Ryu, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 1140. e) S. Ma, S. Zhao, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2495.

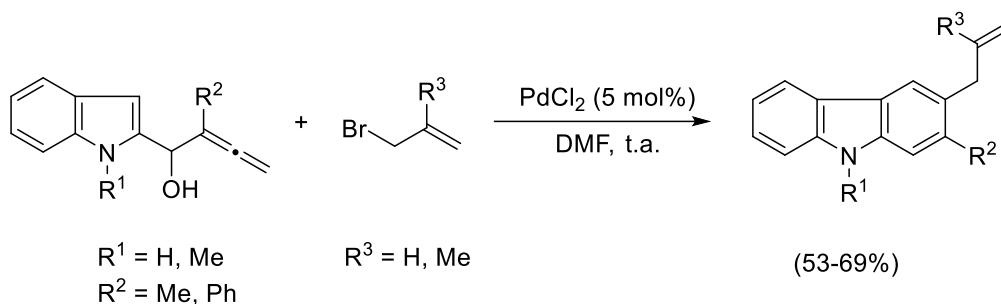
⁷⁰ a) Y. Qiu, B. Yang, C. Zhu, J. E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6520. b) M. Li, S. Datta, D. M. Barber, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6350. c) X. Jiang, Q. Yang, Y. Yu, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7283. d) B. M. Trost, P. Y. Michellys, V. J. Gerusz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1750.



Esquema II.43

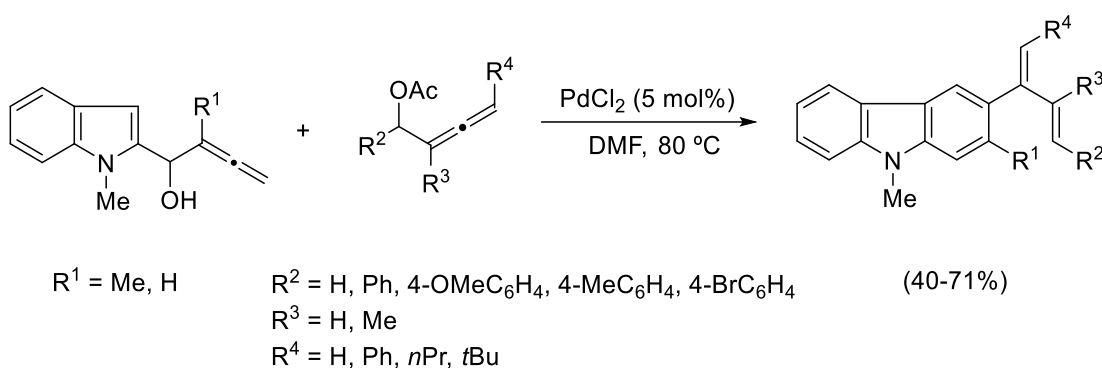
Existen en la bibliografía numerosas metodologías que implican reacciones de carbociclación utilizando paladio, como promotor metálico. Sin embargo, los protocolos que implican alenil-indoles como sustratos de partida son menos frecuentes. Nuestro grupo de trabajo fue pionero en la utilización de 2-alenil-indoles como precursores sintéticos en reacciones de carbociclación promovidas por este metal.⁷¹ En un primer trabajo se describió la síntesis quimioselectiva de 3-alil-carbazoles a través de una carbopaladación *6-endo* y posterior acoplamiento con bromuros de 2-propenilo (Esquema II.44).

⁷¹ Ver referencia 64b.



Esquema II.44

Posteriormente se logró la formación de carbazoles muy funcionalizados a través de un proceso tándem de carbociclación-acoplamiento cruzado con alenil-acetatos (Esquema II.45).⁷² Los productos obtenidos son susceptibles de sufrir transformaciones sintéticas posteriores a través de los dobles enlaces conjugados presentes en la estructura.



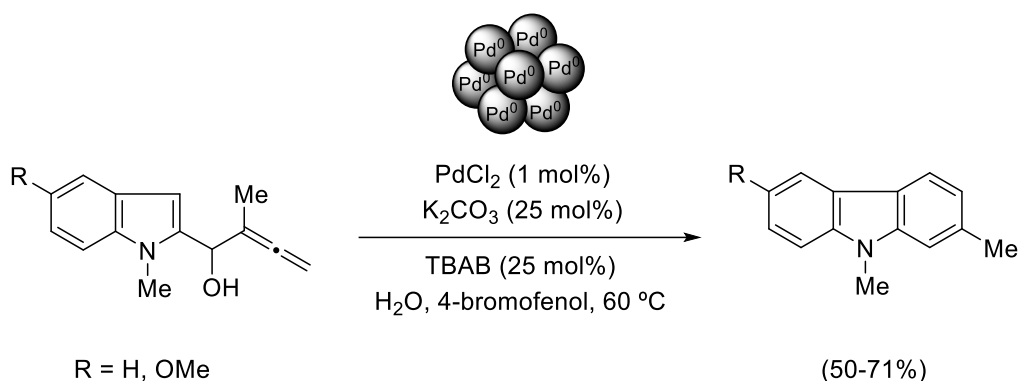
Esquema II.45

El estudio de la reacción de C-ciclación de α -hidroxialenil-C2-indoles en presencia de nanopartículas de paladio (NPsPd) dio lugar a la síntesis selectiva de carbazoles (Esquema II.46). En este caso, al igual que ocurre con catálisis homogénea de oro, la C-ciclación está favorecida frente a la O-ciclación. Además, la reacción de carbociclación catalizada por NPsPd de los derivados indólicos ocurrió sin perturbar el anillo de indol.

Este es el único ejemplo descrito en la bibliografía de preparación de carbazoles desde alenos con catálisis heterogénea.⁷³

⁷² B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, I. Fernández, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6604.

⁷³ Ver referencia 50.

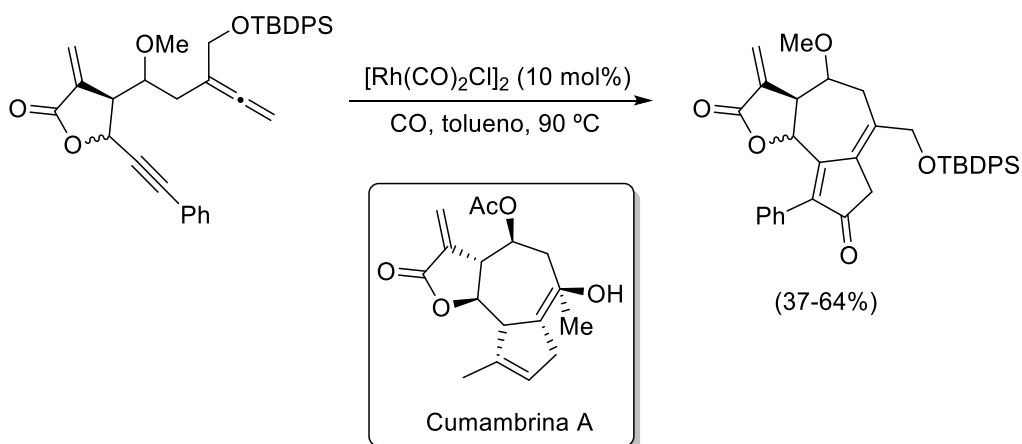


Esquema II.46

II.2.3. Reacciones catalizadas por otros metales de transición.

Las reacciones de carbociclación en alenos se encuentran promovidas preferiblemente por un grupo reducido de metales, como son el oro y el paladio. Sin embargo, existen otros metales que han mostrado su efectividad en este tipo de reacciones.

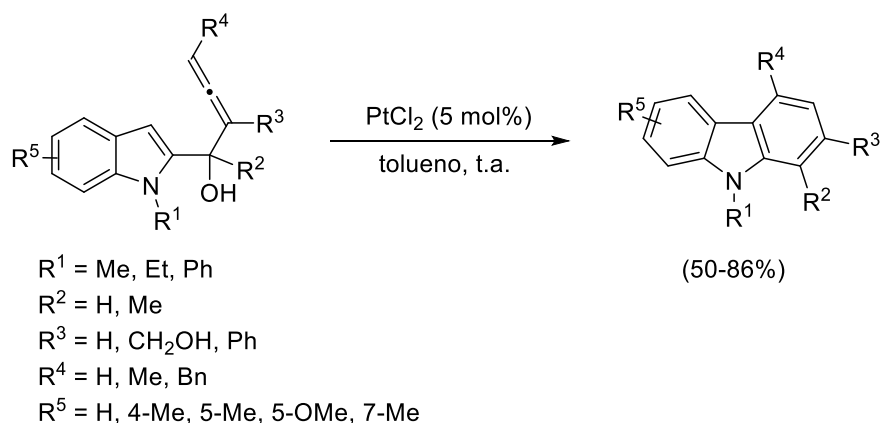
El grupo de Brummond y col. ha investigado las reacciones de carbociclación catalizadas por rodio, utilizando $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$, en tolueno como disolvente.⁷⁴ La metodología permitió la síntesis de triciclos fusionados de 5-7-5 eslabones, dando lugar a 6,12-guaianolidas que mostraron propiedades antitumorales (Esquema II.47). La estructura de los productos obtenidos es similar al sesquiterpeno natural *Cumambrina A*, que tiene efecto terapéutico en el tratamiento de la osteoporosis.



Esquema II.47

⁷⁴ B. Wen, J. K. Hexum, J. C. Widen, D. A. Hasrki, K. M. Brummond, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2644.

En cuanto a la reactividad de alenil-indoles con otros metales de transición, se ha llevado a cabo la síntesis selectiva de carbazoles en presencia de cloruro de platino (II), mediante una reacción de carbociclación 6-endo en tolueno a temperatura ambiente (Esquema II.48). Esta metodología resultó eficaz para la formación de un nuevo enlace C–C, los precursores pudieron sintetizarse de forma sencilla y destaca la ausencia de bases o aditivos.⁷⁵



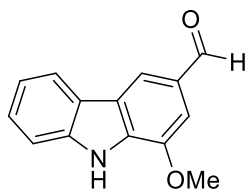
Esquema II.48

II.2.4. Importancia de los productos obtenidos: Carbazoles.

Hace más de 100 años, en el año 1872, los investigadores Graebe y Glaser describieron por primera vez la estructura del 9H-carbazol a partir de la fracción antracénica del destilado de alquitrán de hulla (Figura II.4).⁷⁶ A pesar de su pronto descubrimiento, no fue hasta casi un siglo después, en el año 1964, cuando se comenzaron a descubrir sus principales cualidades. El auge de su química se inició a partir del aislamiento de la murrayanina, un producto natural que contiene el núcleo del carbazol y cuenta con importantes propiedades antimicrobianas.

⁷⁵ W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Chem. Commun.* **2009**, 4572.

⁷⁶ C. Graebe, C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 12.

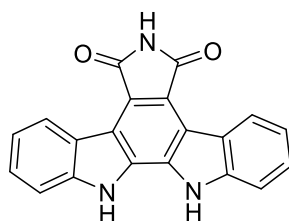


Murrayanina
(planta *Murraya koenigii*)

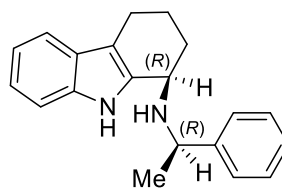
Figura II.4

A partir de entonces, se comenzó un enorme desarrollo en el estudio de las prometedoras propiedades farmacológicas de los carbazoles por parte de químicos y biólogos.⁷⁷ De esta forma, se ha conseguido descubrir un gran número de productos naturales que contienen el núcleo del carbazol. También se ha sintetizado una amplia variedad de compuestos basados en este heterociclo, dando lugar a carbazoles de origen sintético con importantes propiedades biológicas. Entre todos, predominan aquellos con actividad antimicrobiana y antiviral. Cabe destacar, la arciriaflavina A (**I**) que es un inhibidor del citomegalovirus (CMV), probablemente el causante de la mayoría de las infecciones humanas, como la mononucleosis. Otros ejemplos importantes son: el tetrahidrocarbazol **II**, un excelente inhibidor del virus del papiloma humano (VPH) que es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y está relacionada con el desarrollo de distintos tipos de cáncer; y el bis-carbazol **III** que presenta actividad frente a la malaria y la tuberculosis (Figura II.5).

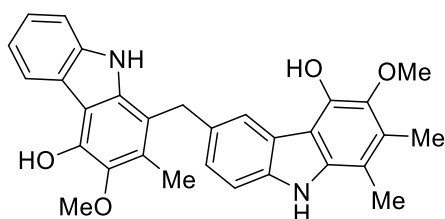
⁷⁷ Para algunas revisiones, véanse: a) A. Caruso, J. Ceramella, D. Iacopetta, C. Saturnino, M. V. Mauro, R. Bruno, S. Aquaro, M. S. Sinicropi, *Molecules* **2019**, *24*, 1912. b) A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H. J. Knölker, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193. c) T. A. Choi, R. Czerwonka, R. Forke, A. Jäger, J. Knöll, M. P. Krah, T. Krause, K. R. Reddy, S. G. Franzblau, H.-J. Knölker, *Med. Chem. Res.* **2008**, *17*, 374. d) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.



Arciriaflavina A I
(inhibidor del CMV)



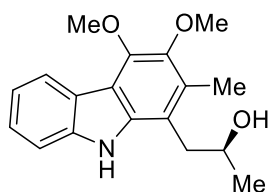
Tetrahydrocarbazol II
(inhibidor del VPH)



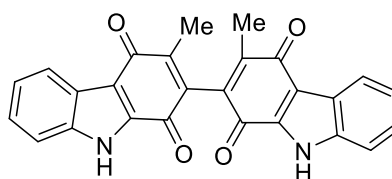
Bis-carbazol III
(actividad frente a la malaria y la tuberculosis)

Figura II.5

Se han realizado numerosos esfuerzos en la síntesis total de productos naturales con la estructura tipo carbazol (Figura II.6). El grupo de Knölker ha descrito la síntesis enantioselectiva del alcaloide (*S*)-estreptovercicilina y de su enantiómero no natural (*R*)-estreptovercicilina.⁷⁸ El grupo de Thomson ha logrado la síntesis de la (+)-bismurraquinona A, que ha mostrado estabilidad configuracional a temperatura ambiente.⁷⁹



(*S*)-estreptovercicilina



(+)-bismurraquinona A

Figura II.6

⁷⁸ C. Thomas, O. Kataeva, H. J. Knölker, *Synlett* **2011**, 2663.

⁷⁹ L. C. Konkol, F. Guo, A. A. Sarjeant, R. J. Thomson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9931.

Destaca notablemente el estudio y uso de los carbazoles en el campo de la química de materiales.⁸⁰ Las propiedades ópticas que presenta el esqueleto de carbazol, así como su capacidad como semiconductor y su intensa fluorescencia y fosforescencia en presencia de luz ultravioleta, han generado un gran interés por este tipo de compuestos. Por otro lado, la aromaticidad del carbazol le confiere una gran estabilidad química y le permite tener distintos puntos de unión para la construcción de estructuras poliméricas.⁸¹ También se ha conseguido describir el uso de estos compuestos en el diseño de células solares de tipo Graetzel.⁸²

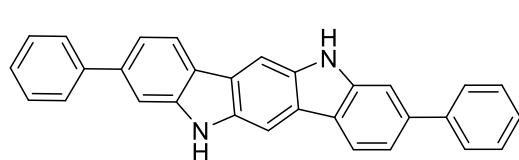
Los materiales orgánicos con propiedades semiconductoras se pueden encontrar en dispositivos como diodos orgánicos emisores de luz (*Organic light diodes, OLED*), células solares orgánicas (OSC) y transistores orgánicos (OFET) (Figura II.7). La creación de nuevas estructuras con este núcleo ha permitido disminuir las principales limitaciones de los materiales existentes, mejorando la eficiencia, el brillo y los tiempos de vida.⁸³

⁸⁰ a) M. Khalid, A. Ali, R. Jawaria, M. A. Asghar, S. Asim, M. U. Khan, R. Hussain, M. F. Rehman, C. J. Ennis, M. S. Akram, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 22273. b) G. Mlostoń, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 518. c) A. Van Dijken, J. A. M. Bastiaansen, N. M. M. Kiggen, B. M. W. Langeveld, C. Rothe, A. Monkmann, I. Bach, P. Stoessel, K. Brunner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7718. d) S. Wakim, J. Buchard, M. Simard, N. Drolet, Y. Tao, M. Leclerc, *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4386.

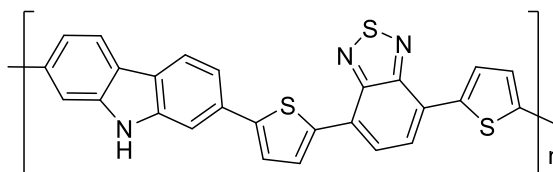
⁸¹ a) N. Blouin, M. Leclerc, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1110. b) J. F. Morin, M. Leclerc, D. Ades, A. Siove, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 761.

⁸² a) Y. Zou, D. Gendron, R. Badrou-Aich, *Macromolecules* **2009**, *42*, 2891. b) Y. Zou, D. Gendron, R. Neagu-Plesu, M. Leclerc, *Macromolecules* **2009**, *42*, 6361. c) E. Zhou, S. Yamakawa, K. Tajima, C. Yang, K. Hashimoto, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 4055. d) N. Blouin, A. Michaud, D. Gendron, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 732.

⁸³ a) J. Hwang, C. Lee, J. E. Jeong, C. Y. Kim, H. Y. Woo, S. Park, M. J. Cho, D. H. Choi, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 8485. b) W. Yuan, H. Yang, M. Zhang, D. Hu, S. Wan, Z. Li, C. Shi, N. Sun, Y. Tao, W. Huang, **2019**, *30*, 1955. c) X. Fei, Y. J. Zhang, X. Y. Liu, M. K. Fung, J. Fan, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2664. d) Y. Duan, Y. Yang, B. Cen, K. Shen, X. Tao, Y. Shen, *Chem. Pap.* **2018**, *72*, 2955. e) G. Sathiyar, E. K. T. Sikavumar, R. Ganesamoorthy, R. Thangamuthu, P. Sakhtivel, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 243. f) A. Venkateswararao, K. R. Justin-Thomas, Carbazole-Based Organic Dyes for Dye-Sensitized Solar Cells: Role of Carbazole as Donor, Auxiliary Donor and π -linker. En *Solar Cell Nanotechnology. Chapter 2*. A. Tiwari, R. Boukherroub, M. Sharon, **2013**. g) Lia, J.; Grimsdale A. C. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 2399. h) M. M. Richter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3003. i) L. S. Hung, C. H. Chen, *Mat. Sci. Engineer.* **2002**, *39*, 143.

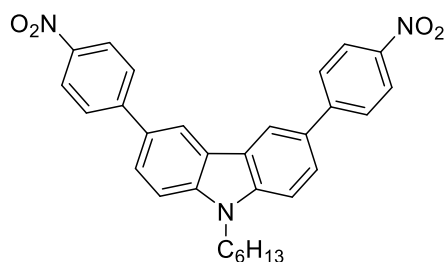


Utilidad en el campo de los transistores

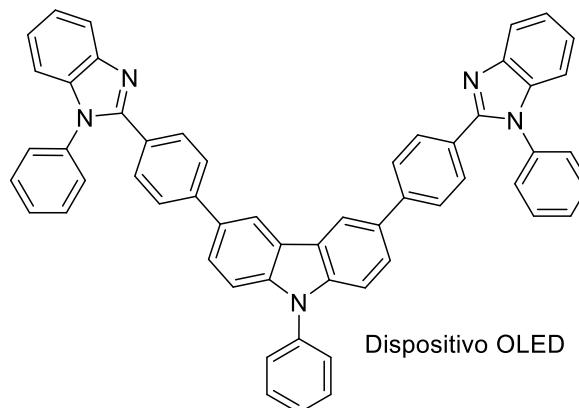


PCDYTB

Aplicación en la construcción de células solares



Dispositivo OLED con
electroluminiscencia azul

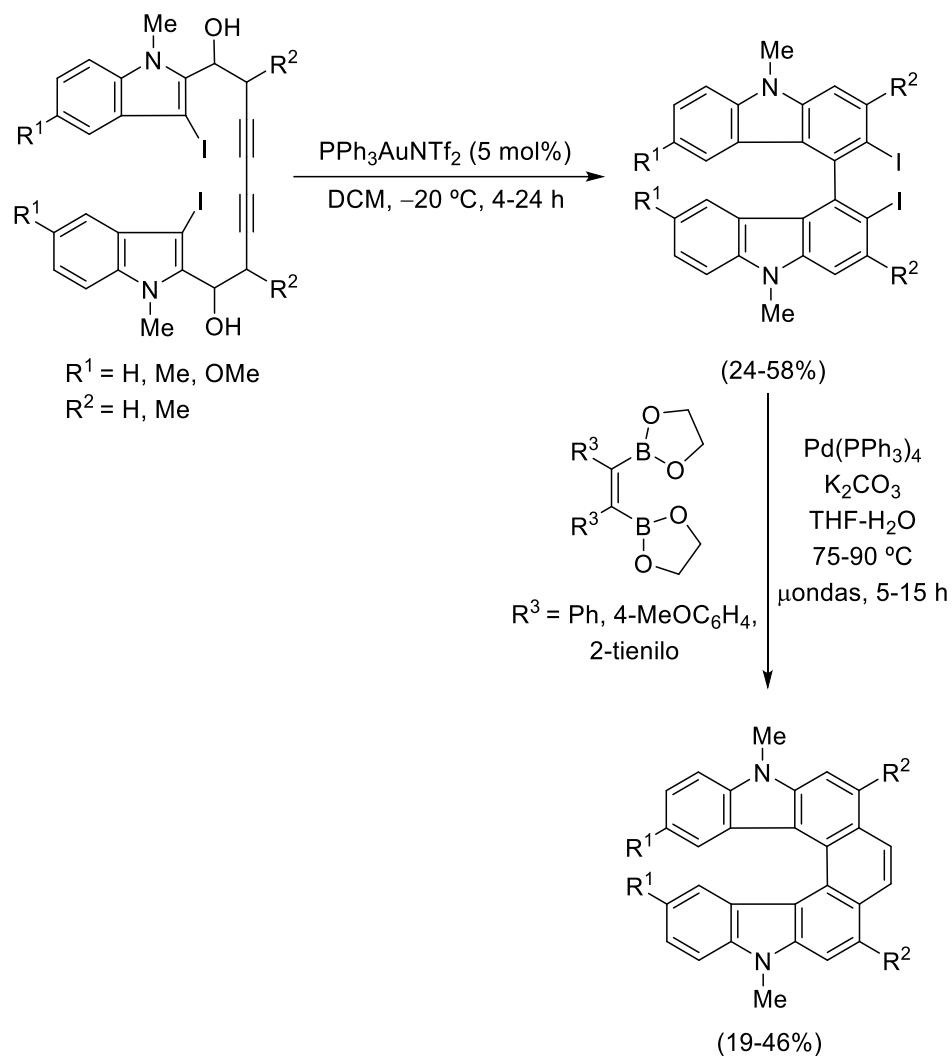


Dispositivo OLED

Figura II.7

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha descrito la preparación de bis-carbazoles convenientemente funcionalizados a partir de bis-alquinilindoles, utilizando catálisis de oro. Una posterior reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, catalizada por paladio, permitió la generación de una nueva familia de diazahelicenos luminiscentes, a los cuales se les han evaluado sus propiedades fotofísicas (Esquema II.49).⁸⁴

⁸⁴ a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, E. Busto, C. G. López-Calixto, M. Liras, V. A. de la Peña O'Shea, A. García-Sánchez, H. V. Stone, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7620. b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, E. Busto, I. Fernández, M. P. Ruiz, G. Xiaokaiti, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3417.



Esquema II.49

II.3. Reacciones de alquinos con sales de diazonio.

Los alquinos son uno de los grupos funcionales más estudiados y utilizados en Química Orgánica. Esta clase de grupo funcional permite una gran variedad de reacciones, como hidrogenaciones catalíticas,⁸⁵ adiciones electrófilas⁸⁶ y nucleófilas,⁸⁷ reacciones de hidratación,⁸⁸ de hidrobtoración,⁸⁹ de oxidación⁹⁰ y por supuesto, de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.⁹¹ La gran variedad de metodologías existentes pone de manifiesto su enorme utilidad, así como, la posibilidad de combinarlo con otros grupos reactivos y, de esta forma, profundizar en nuevos protocolos selectivos de síntesis.

Por otro lado, las sales de diazonio representan un gran grupo de compuestos orgánicos cuya fórmula química es $R-N_2^+X^-$ donde el sustituyente R puede ser un grupo alquilo o arilo. Las principales aplicaciones de esta clase de compuestos se encuentran cuando R es un grupo arilo, principalmente en el campo de la Síntesis Orgánica. Por otro lado, el contranión X^- puede ser de naturaleza orgánica o inorgánica.

Desde su descubrimiento por Griess en el año 1858,⁹² se han descrito una gran variedad de reacciones con sales de diazonio (Esquema II.50). La primera reacción que se exploró fue llevada a cabo por Sandmeyer en 1884.⁹³ Este investigador demostró que el tratamiento de la sal de fenildiazonio con bromuro de cobre(I) en benzonitrilo, daba lugar a bromobenceno. A partir de entonces, las sales de diazonio han atraído la atención de un enorme número de grupos de investigación

⁸⁵ D. M. Sharma, B. Punji, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 690.

⁸⁶ L. Zani, C. Bolm, *Chem. Commun.* **2006**, 4263.

⁸⁷ B. Xu, W. Wang, L. P. Liu, J. Han, Z. Jin, G. B. Hammond, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 269.

⁸⁸ K. L. Mendhekar, T. R. Pradhan, D. K. Mohapatra, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4881.

⁸⁹ a) F. Rami, F. Bächtle, B. Plietker, *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 1492. b) J. Bhattacharjee, A. Harinath, K. Bano, T. K. Panda, *ACS Omega* **2020**, *5*, 1595. c) A. K. Jaladi, H. S. Choi, D. K. An, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 13626. d) H. Yoshida, M. Kimura, H. Tanaka, Y. Murashige, I. Kageyuki, I. Osaka, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5420.

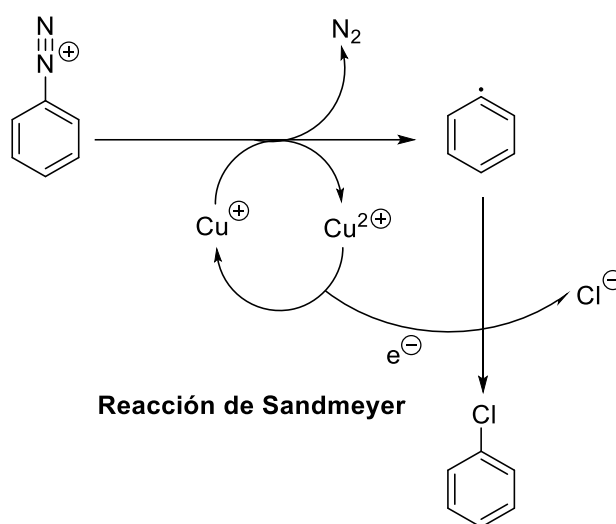
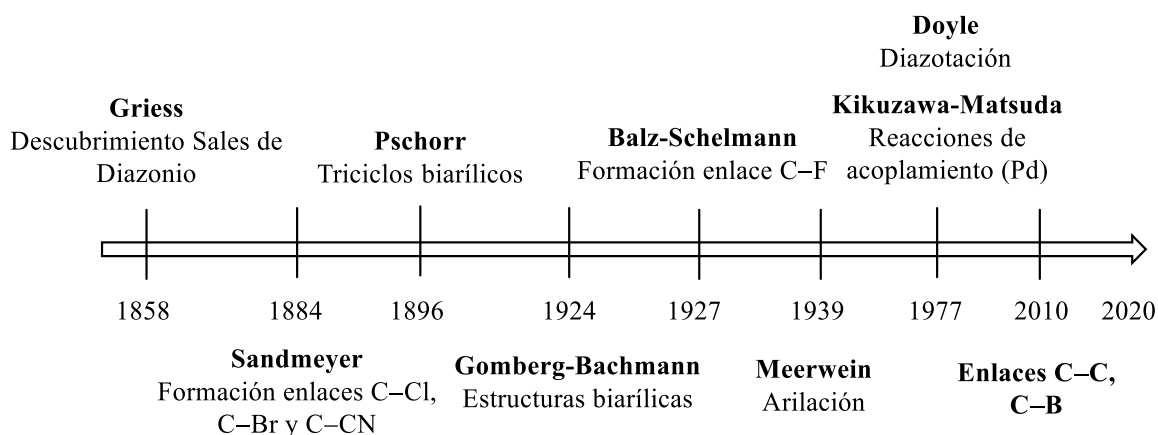
⁹⁰ Y. Xu, X. Wan, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 642.

⁹¹ H. A. Reichard, M. McLaughlin, M. Z. Chen, G. C. Micalizio, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 391.

⁹² a) J. P. Griess, *Ann. Chem. Justus Liebig.* **1858**, *106*, 123. b) J. P. Griess, *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, *164*, 693. c) J. P. Griess, *Ann. Chem. Justus Liebig* **1866**, *137*, 3991.

⁹³ a) T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633. b) T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2650.

y se han desarrollado nuevas metodologías de forma constante durante estos años.⁹⁴



Esquema II.50

Aunque el desarrollo por separado de la reactividad de alquinos y sales de diazonio ha sido lo habitual, el auge de la química combinada entre ambos ha sido relativamente reciente. En este contexto, destacan notablemente las reacciones

⁹⁴ a) F. X. Felpin, L. Nassar Hardy, F. Le Callonnec, E. Fouquet, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2815. b) J. G. Taylor, A. V. Moro, C. R. D. Correia, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403. c) A. Wetzel, G. Pratsch, R. Kolb, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2547. d) A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañas, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4622. e) H. Zollinger, *Color Chemistry. Syntheses, Properties, and Applications of Organic Dyes and Pigments*, Wiley-VCH Verlag, Zürich, 3rd revised edn, **2003**. f) K. Kikukawa, K. Nagira, N. Terao, F. Wada, T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2609. g) M. P. Doyle, B. Siegfried, J. F. Dellaria Jr., *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2426. h) M. P. Doyle, J. F. Dellaria Jr., B. Siegfried, S. W. Bishop, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3494. i) K. Kikukawa, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1977**, 159. j) O. C. Dermer, M. T. Edmison, *Chem. Rev.* **1957**, 57, 77. k) H. Meerwein, E. Buchner, K. van Emsterk, *J. Prakt. Chem.* **1939**, 152, 237. l) M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 2339. m) R. Pschorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 496.

radicalarias inducidas por luz que implican un fotocatalizador y un metal de transición.⁹⁵ También, se han descrito otras metodologías sintéticas relacionadas con el acoplamiento de tipo Sonogashira⁹⁶ o reacciones con incorporación del grupo SO₂.⁹⁷

II.3.1. Reacciones fotoquímicas:

La catálisis foto-redox inició su desarrollo en la década de los años 70 del siglo pasado. Sin embargo, desde el año 2008, ha experimentado una notable evolución, dando lugar a numerosos esfuerzos científicos en su estudio y sus aplicaciones sintéticas. De esta forma, el uso de catalizadores foto-redox en presencia de luz visible se ha posicionado como una valiosa herramienta para activar pequeñas moléculas orgánicas durante los últimos años.⁹⁸ En este campo se utilizan complejos de metales de transición para producir fotones de luz visible y convertir esta energía en un potencial electroquímico, lo que facilita enormemente transferencias monoelectrónicas con sustratos orgánicos. Estas moléculas, al reaccionar en el estado excitado, presentan una reactividad diferente a la observada en reacciones en el estado fundamental.

Debido a estas características, las reacciones fotoquímicas son especialmente interesantes para el desarrollo de rutas sintéticas de difícil, o incluso, nulo acceso por métodos convencionales.⁹⁹ Así, un gran número, de reacciones catalizadas por especies organometálicas o enzimas, se desarrollan con mejores rendimientos si se realizan en condiciones foto-redox.

⁹⁵ a) I. Medina-Mercado, S. Porcel, *Chem. Eur. J.* **2020**, 16206. b) S. Kim, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 4308. c) J. Xuan, W. J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6828. d) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322. e) J. Xuan, W. J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6828. f) L. Shi, W. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7687.

⁹⁶ a) B. Panda, T. K. Sarkar, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3131. b) G. Fabrizi, A. Goggiamani, A. Sferrazza, S. Cacchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4067.

⁹⁷ a) B. Ni, B. Zhang, J. Han, B. Peng, Y. Shan, T. Niu, *Org. Lett.* **2020**, 22, 670. b) M. Kumar, R. Ahmed, M. Singh, S. Sharma, T. Thatikonda, P. P. Singh, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 716. c) S. Liu, K. Chen, W. J. Hao, X. C. Tu, S. J. Tu, B. Jiang, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1964. d) H. N. Shi, M. H. Huang, C. L. He, H. P. Lu, W. J. Hao, X. C. Tu, S. J. Tu, B. Jiang, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 13686. e) K. Sun, Z. Shi, Z. Liu, B. Luan, J. Zhu, Y. Xue, *Org. Lett.* **2018**, 20, 6687.

⁹⁸ Para algunas revisiones, véanse: a) V. Srivastava, P. P. Singh, *RSC Adv.* **2017**, 7, 31377. b) M. Zhang, C. Zhu, L. W. Ye, *Synthesis* **2017**, 49, 1150. c) D. Cambié, T. Noël, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10276. d) N. Hoffmann, *Synthesis* **2016**, 48, 1782.

⁹⁹ D. W. C. MacMillan, C. K. Prier, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.

Los fotocatalizadores más utilizados son complejos metálicos de rutenio e iridio, o compuestos orgánicos como la eosina, siendo uno de los más comunes el complejo de rutenio tris(2,2'-bipiridina) rutenio(II) o $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (Figura II.8). Estos complejos absorben luz en la región visible del espectro electromagnético generando estados fotoexcitados estables, de vida media-larga. El tiempo de vida de estos estados excitados es suficientemente largo, 1100ns para el complejo de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, lo que permite que compita con los procesos de desactivación en reacciones de transferencia electrónica bimolecular. Además, el poder redox de estas especies catalíticas se incrementa al pasar del estado fundamental al estado excitado.

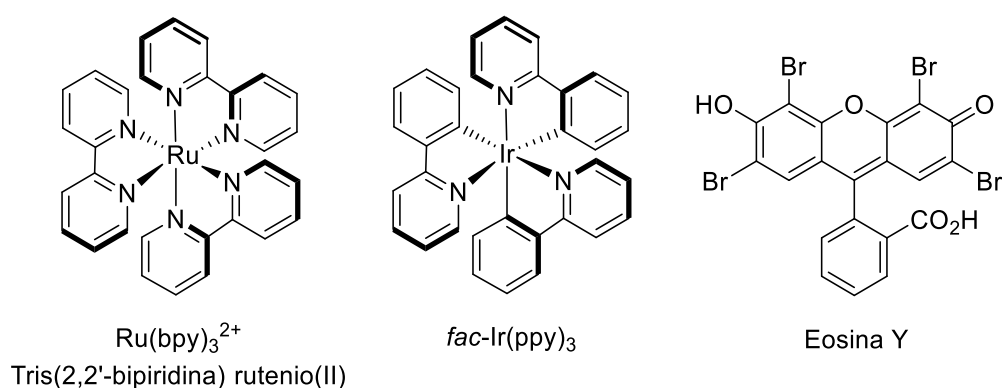
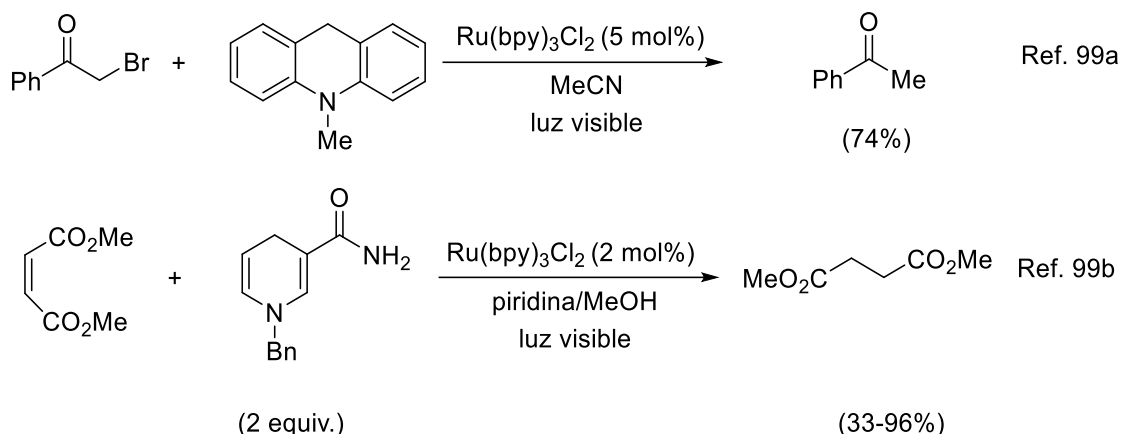


Figura II.8

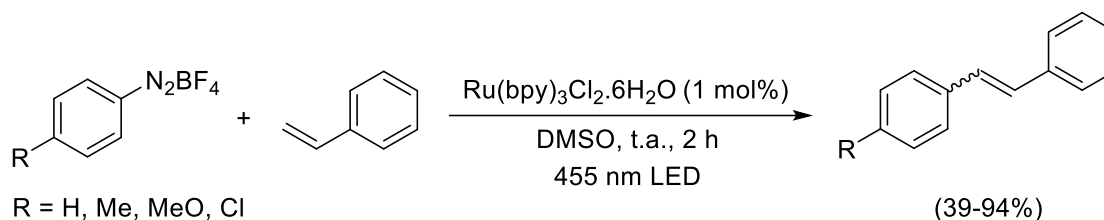
Las primeras reacciones que utilizaron catálisis foto-redox se basaron en la habilidad reductora del fotocatalizador de rutenio. Los complejos de rutenio se aplicaron en reacciones de deshalogenaciones reductoras o reducción de olefinas electrodeicientes, entre otras (Esquema II.51).¹⁰⁰

¹⁰⁰ a) S. Fukuzumi, S. Mochizuki, T. Tanaka, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 722. b) O. Ishitani, S. Yanagida, S. Takamuku, C. Pac, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2790. c) O. Ishitani, M. Ihama, Y. Miyauchi, C. Pac, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**. d) C. Pac, Y. Miyauchi, O. Ishitani, M. Ihama, M. Yasuda, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 26. e) O. Ishitani, C. Pac, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2941.



Esquema II.51

Más adelante, en el año 2012, König y col. comenzaron una serie de trabajos basados en catalizadores activados por irradiación. El primer trabajo describió una novedosa reacción de arilación fotoquímica tipo Meerwein con sales de diazonio en presencia de alquinos, alquenos o enonas.¹⁰¹ El procedimiento clásico tipo Meerwein se encuentra catalizado por una sal de cobre y en medio acuoso.¹⁰² Sin embargo, en este ejemplo se utiliza un fotocatalizador para llevar a cabo la reacción de arilación con los correspondientes compuestos insaturados (Esquema II.52).



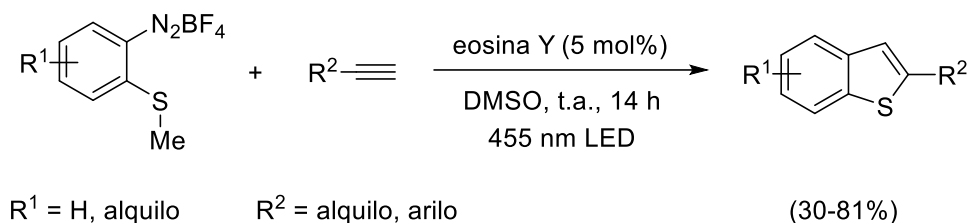
Esquema II.52

El mismo grupo de investigación, poco después, continuó con el estudio de las reacciones foto-redox, consiguiendo la síntesis regioselectiva de benzotiofenos (Esquema II.53). La metodología sintética implica la reacción entre sales de diazonio aromáticas *o*-metiltio-sustituidas y el correspondiente alquino funcionalizado.¹⁰³ El fotocatalizador utilizado es eosina que se activa mediante irradiación de luz LED verde a temperatura ambiente. Esta metodología permitió evitar el uso de metales de transición y el requerimiento de condiciones de reacción severas.

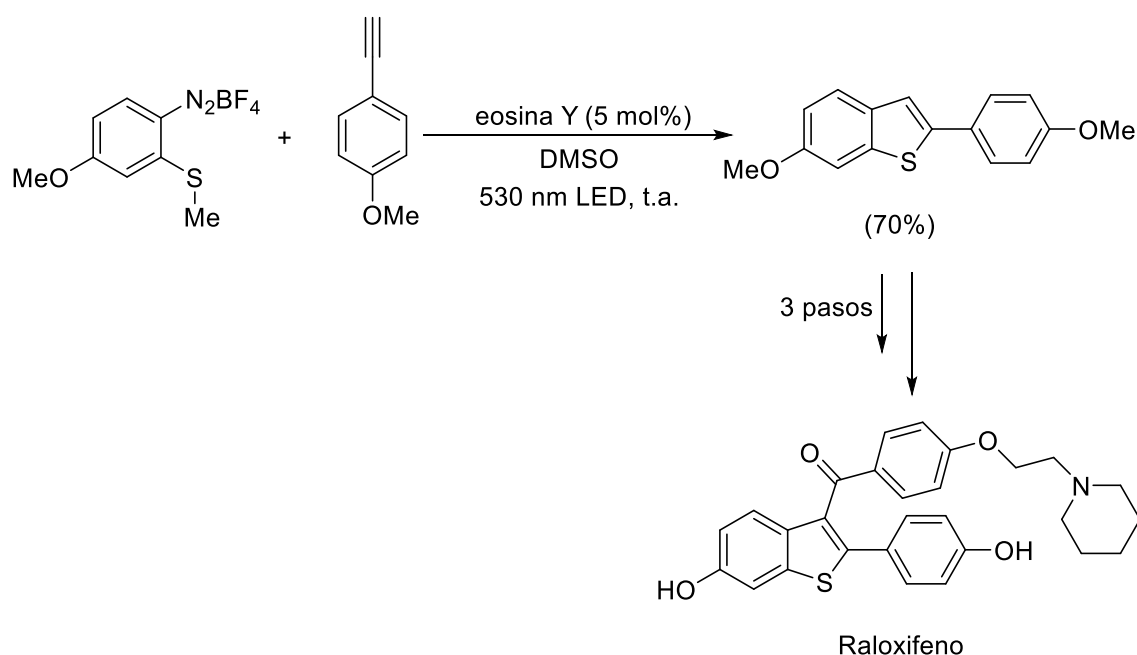
¹⁰¹ P. Schroll, D. P. Hari, B. König, *ChemistryOpen* **2012**, 1, 130.

¹⁰² H. Meerwein, E. Buchner, K. van Emster, *J. Prakt. Chem.* **1939**, 152, 237.

¹⁰³ D. P. Hari, T. Hering, B. König, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5334.

**Esquema II.53**

El procedimiento anterior fue utilizado para preparar un intermedio clave en la síntesis del Raloxifeno, que se trata de un medicamento activo en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (Esquema II.54).¹⁰⁴

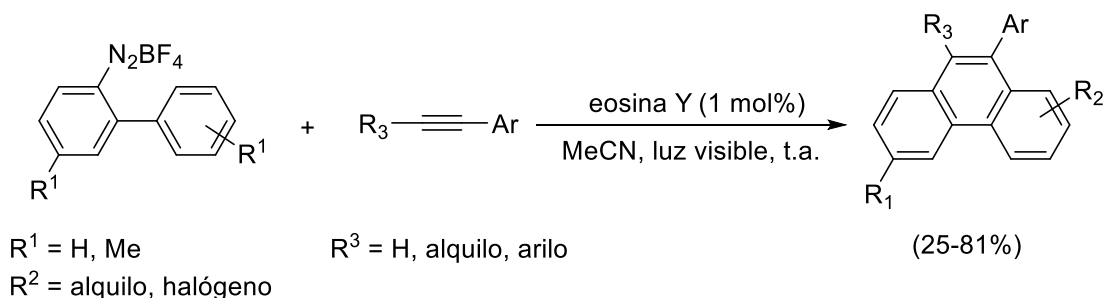
**Esquema II.54**

También el grupo de Zhou profundizó en la síntesis de compuestos aromáticos en presencia de un fotocatalizador orgánico.¹⁰⁵ De esta forma, la reacción entre sales de diazonio biarílicas y alquinos sustituidos dio lugar a la formación de fenantrenos. El mecanismo de reacción transcurriría a través de una benzoanulación [4+2] vía cascada radicalaria y un proceso final de ciclación. La metodología descrita se lleva a cabo en presencia de eosina como catalizador foto-

¹⁰⁴ a) D. P. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 2958. b) P. Shinde, S. Shinde, A. Renge, G. Patil, A. Rode, R. Pawar, *Lett. Org. Chem.* **2008**, 6, 8.

¹⁰⁵ T. Xiao, X. Dong, Y. Tang, L. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3195.

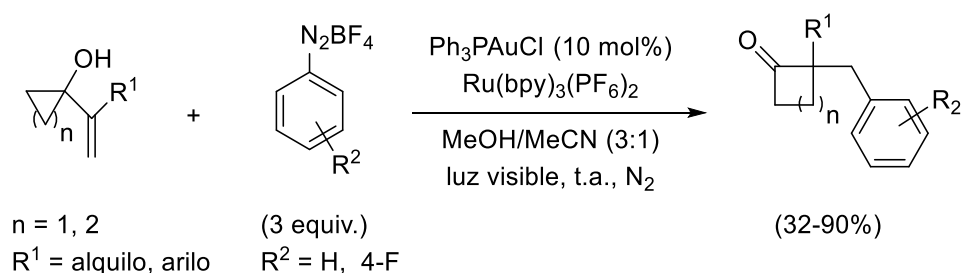
redox y luz visible (Esquema II.55). Además, tolera un gran número de grupos funcionales.



Esquema II.55

Sin lugar a dudas, el año 2016 ha representado el auge de la catálisis foto-redox entre alquinos y sales de diazonio. Así lo pone de manifiesto, el volumen de trabajos realizados por diferentes grupos de investigación y los esfuerzos por describir metodologías novedosas. Para tratar de explicar la calidad de las publicaciones descritas hay que remontarse a los trabajos llevados a cabo por Glorius en el año 2013 y por Toste en el año 2014,¹⁰⁶ así como a las contribuciones anteriormente expuestas.

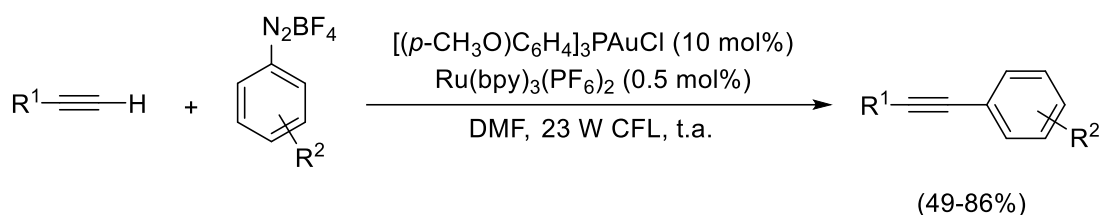
El grupo de Toste llevó a cabo un procedimiento sintético de catálisis dual, combinando el fotocatalizador de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ y $\text{Au}(\text{I})$. La reacción permitió el acceso a cetonas cíclicas a partir del acoplamiento entre los alquenil- o alenil-cicloalcanoles y sales de diazonio, a través de una expansión de anillo (Esquema II.56). El principal interés de este proceso radica en el uso combinado del catalizador foto-redox y oro, lo que facilita el desarrollo de nuevas rutas sintéticas basadas en catálisis dual.



Esquema II.56

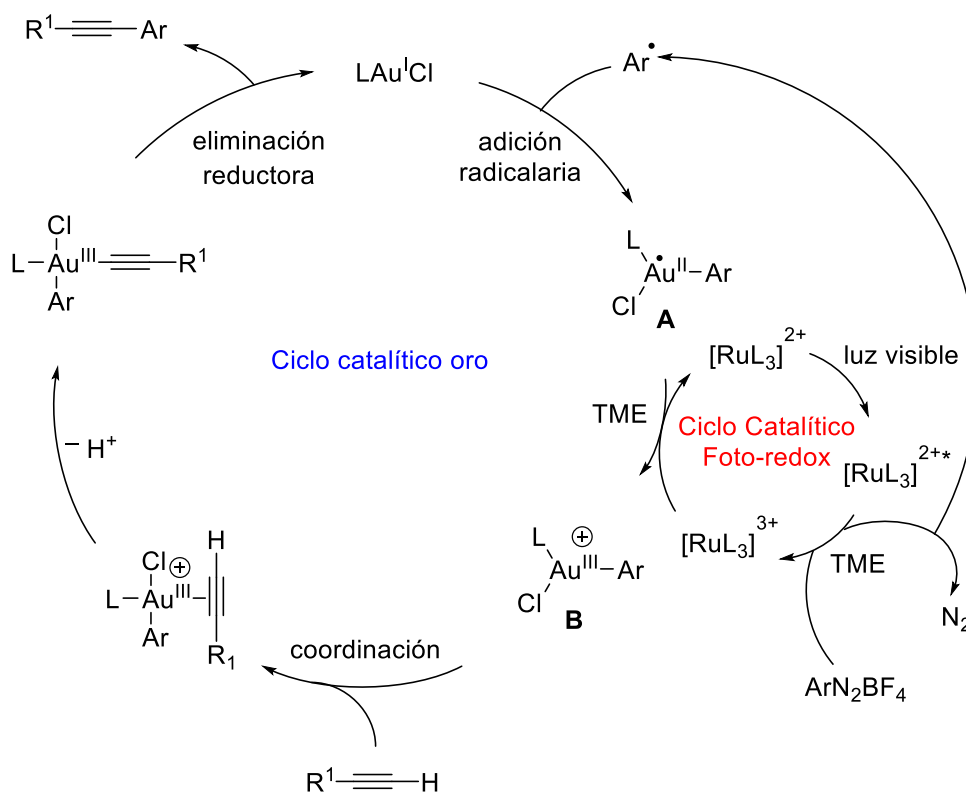
¹⁰⁶ a) X. Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5844. b) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5505.

Nuevamente, en el año 2016, el grupo de Glorius describió un protocolo de acoplamiento entre alquinos terminales y sales de diazonio utilizando catálisis dual oro/foto-redox (Esquema II.57a).¹⁰⁷ La reacción de acoplamiento cruzado tiene lugar en condiciones ácidas, sin requerimiento de base y en presencia de luz visible. El mecanismo propuesto comienza con la fotoexcitación del $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ para dar lugar a la especie excitada $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ que con un equivalente de la sal de diazonio evoluciona a través de una transferencia monoelectrónica a la correspondiente especie oxidada $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. El radical arilo generado se coordina a la especie de Au (I) **A** que mediante una nueva transferencia monoelectrónica y la participación de otro equivalente de sal de diazonio, da lugar al complejo catiónico de Au (III) **B** que se trata de un excelente ácido de Lewis. El complejo catiónico se coordinaría al correspondiente alquino terminal que tras una desprotonación y una eliminación reductora forma el producto de acoplamiento cruzado (Esquema II.57b).

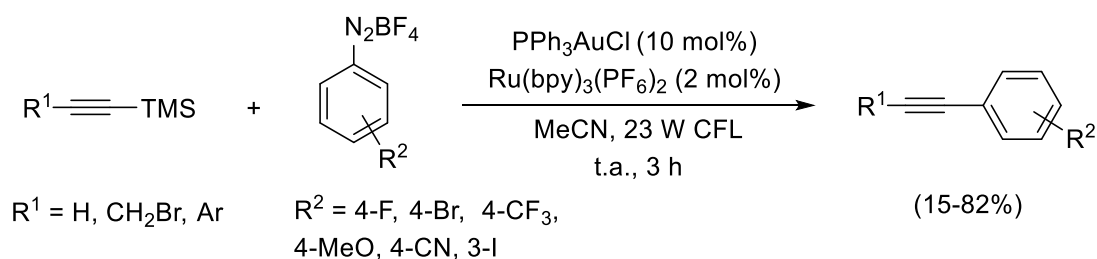


Esquema II.57a

¹⁰⁷ A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 89.

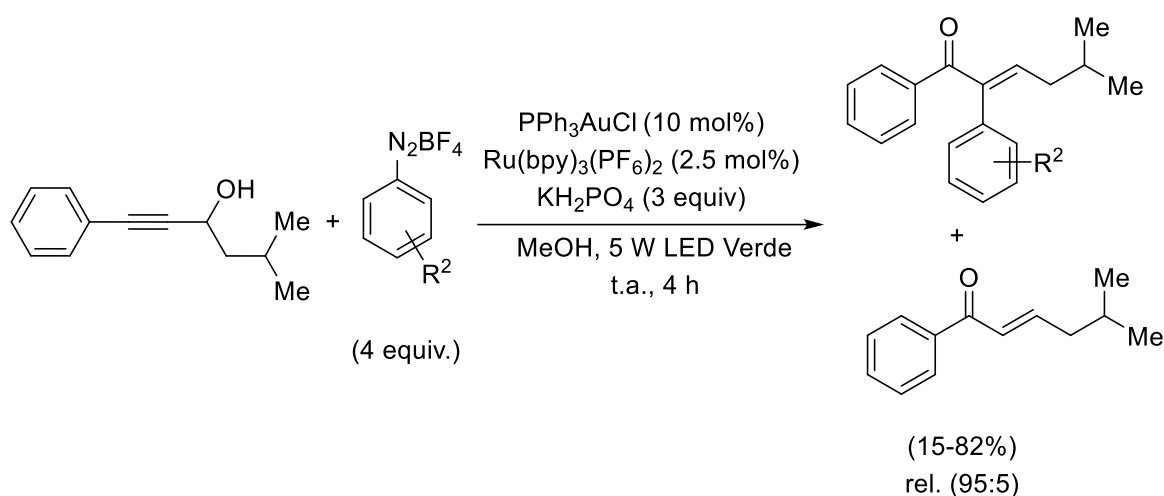


El grupo de Toste exploró una reacción de acoplamiento cruzado usando catálisis dual de Ru/Au, a partir de alquinos silil-protegidos y sales de diazonio aromáticas (Esquema II.58).¹⁰⁸ El protocolo implica una adición oxidante de las sales de diazonio, seguido de una reacción de transmetalación de los alquinitrimetilsilanos y una eliminación reductora. La metodología es efectiva en presencia de luz visible para activar el proceso foto-redox y no se produce cuando se usan alquinos terminales como materiales de partida.



¹⁰⁸ S. Kim, J. Rojas-Martin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 85.

El reagrupamiento Meyer-Schuster es un proceso susceptible de tener lugar con el uso de este tipo de condiciones de reacción. Por ello, la reacción entre alcoholes propargílicos y sales de diazonio dio lugar a la obtención diastereoselectiva de *E*-enonas con buenos rendimientos (Esquema II.59). De nuevo, es necesaria la presencia de una sal de Au (I), un fotocatalizador de rutenio y, en este caso, la irradiación de luz LED verde. Es importante resaltar el elevado control de la selectividad ya que se obtuvieron únicamente los productos monoarilados y no se observó competencia con los procesos de homodimerización.¹⁰⁹

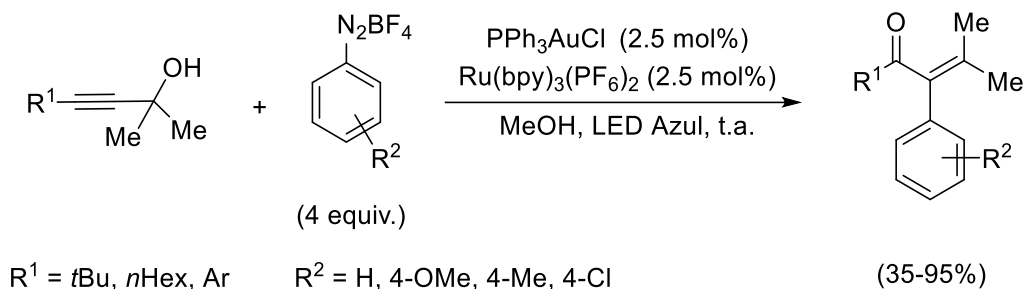


Esquema II.59

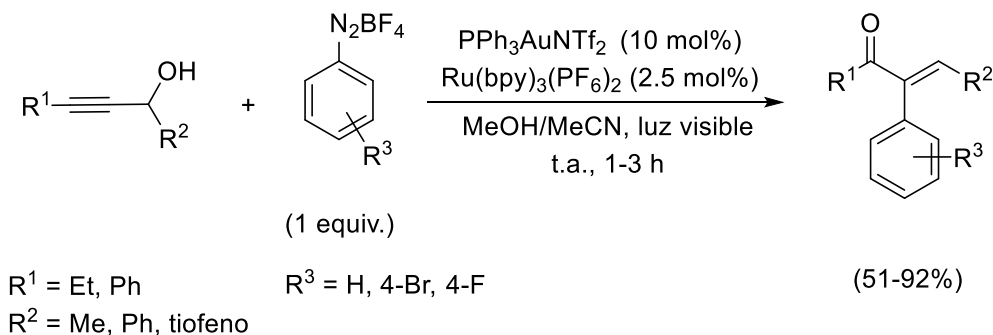
El grupo de Shin y col. publicó resultados muy similares de forma simultánea.¹¹⁰ En este caso, destaca la mejora considerable de la selectividad de la reacción, al obtenerse de forma preferencial enonas ariladas en la posición α (Esquema II.60). El mecanismo propuesto implicaría la formación de un intermedio π -alénico que evoluciona al correspondiente producto a través de una eliminación reductora.

¹⁰⁹ A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. A. Garza-Sanchez, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5909.

¹¹⁰ J. Um, H. Yun, S. Shin, *Org. Lett.* **2016**, 18, 484.

**Esquema II.60**

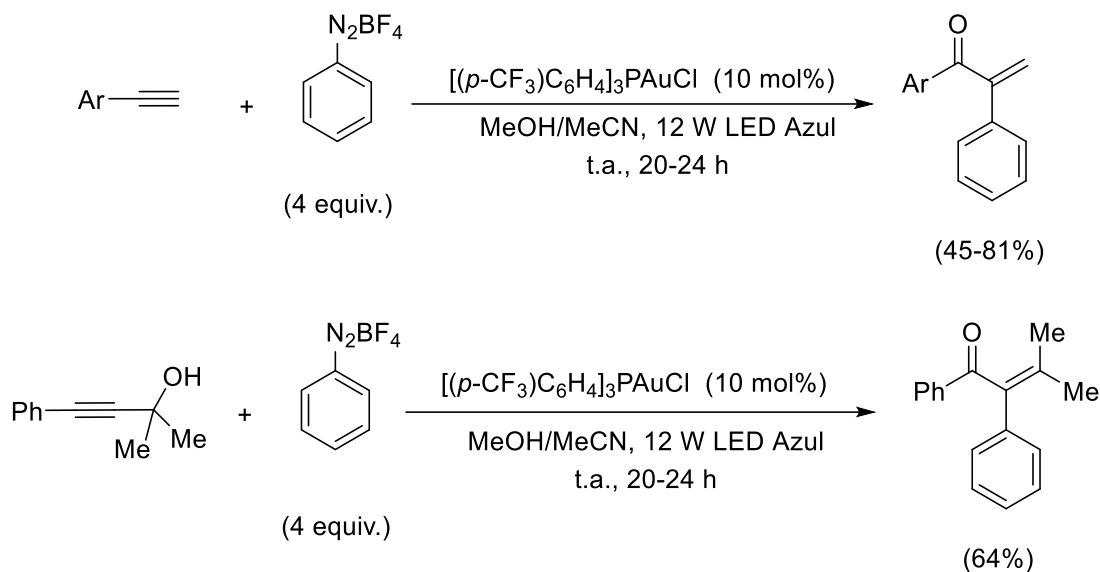
En el año 2016, nuestro grupo de investigación también realizó una importante contribución.¹¹¹ El protocolo describió un reordenamiento tipo Meyer-Schuster de alquinoles y alquínil-hidroperóxidos en presencia de sales de diazonio. La catálisis foto-redox permitió el acceso a cetonas α,β -insaturadas funcionalizadas en la posición α . La reacción de arilación tuvo lugar a temperatura ambiente, sin la necesidad adicional de bases u oxidantes. También, cabe destacar la reducción considerable en la cantidad de sal de diazonio utilizada respecto a los procedimientos anteriores, usando cantidades estequiométricas frente a los 4 o 6 equivalentes habituales (Esquema II.61).

**Esquema II.61**

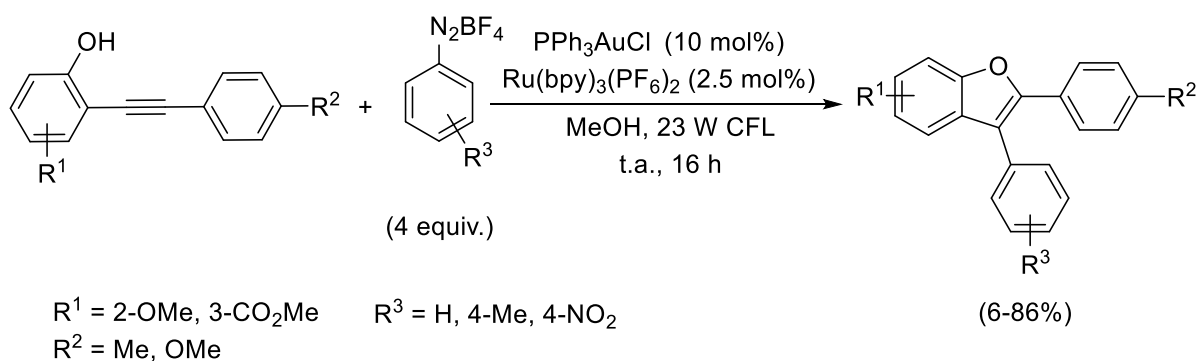
El grupo de Hashmi describió una metodología sintética de compuestos 1,2-difuncionalizados, a partir de alquinos y sales de diazonio (Esquema II.62).¹¹² La reacción da lugar a cetonas α,β -insaturadas sin necesidad de usar un catalizador foto-redox ya que la irradiación energética inicial es suficiente para la formación del radical arilo, implicado en la reacción.

¹¹¹ B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, A. Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1526.

¹¹² L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4808.

**Esquema II.62**

Se han obtenido diferentes furanos funcionalizados a partir de una ciclación arilante de *o*-alquinilfenoles y sales de diazonio (Esquema II.63).¹¹³ La reacción se lleva a cabo mediante catálisis dual de rutenio(II) y oro(I) con irradiación de luz fluorescente. El mecanismo implicaría la generación de un intermedio vinílico y una eliminación reductora para obtener el correspondiente heterociclo.

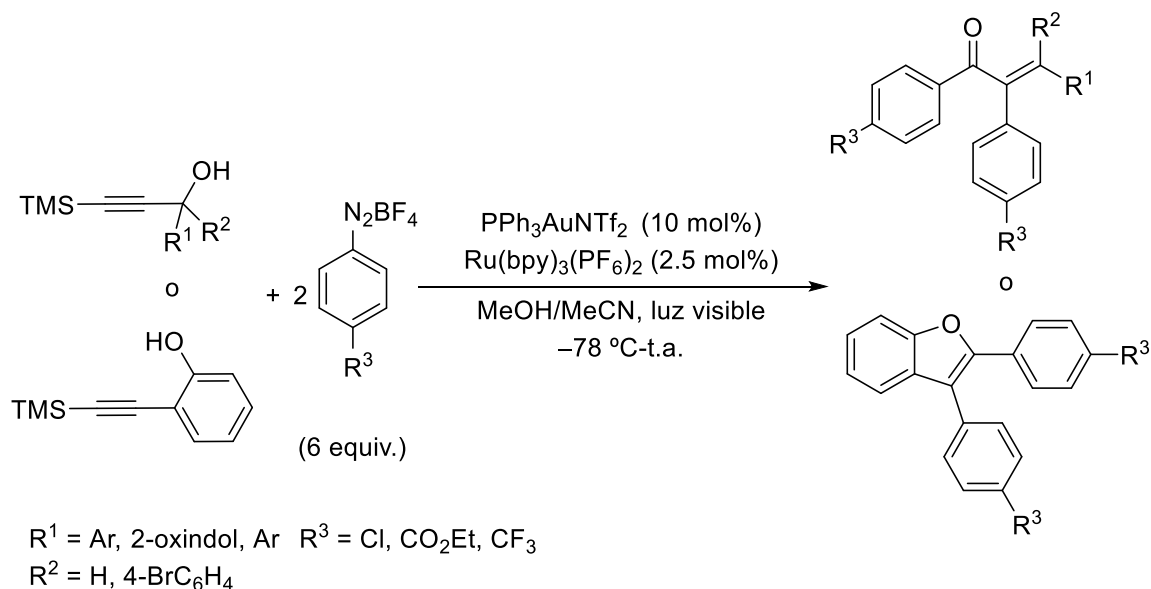
**Esquema II.63**

Nuestro grupo de trabajo describió una metodología foto-redox para la síntesis de cetonas α,β -insaturadas y 2,3-diarilbenzofuranos a partir de alquinoles TMS-protegidos, en presencia de luz visible.¹¹⁴ La doble reacción de arilación se produce a través de un intermedio vinílico de oro (III) y no fue plausible al utilizar

¹¹³ Z. Xia, O. Khaled, V. Mouriès-Mansuy, C. Olivier, L. Fensterbank, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7182.

¹¹⁴ B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, C. Lázaro-Milla, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2177.

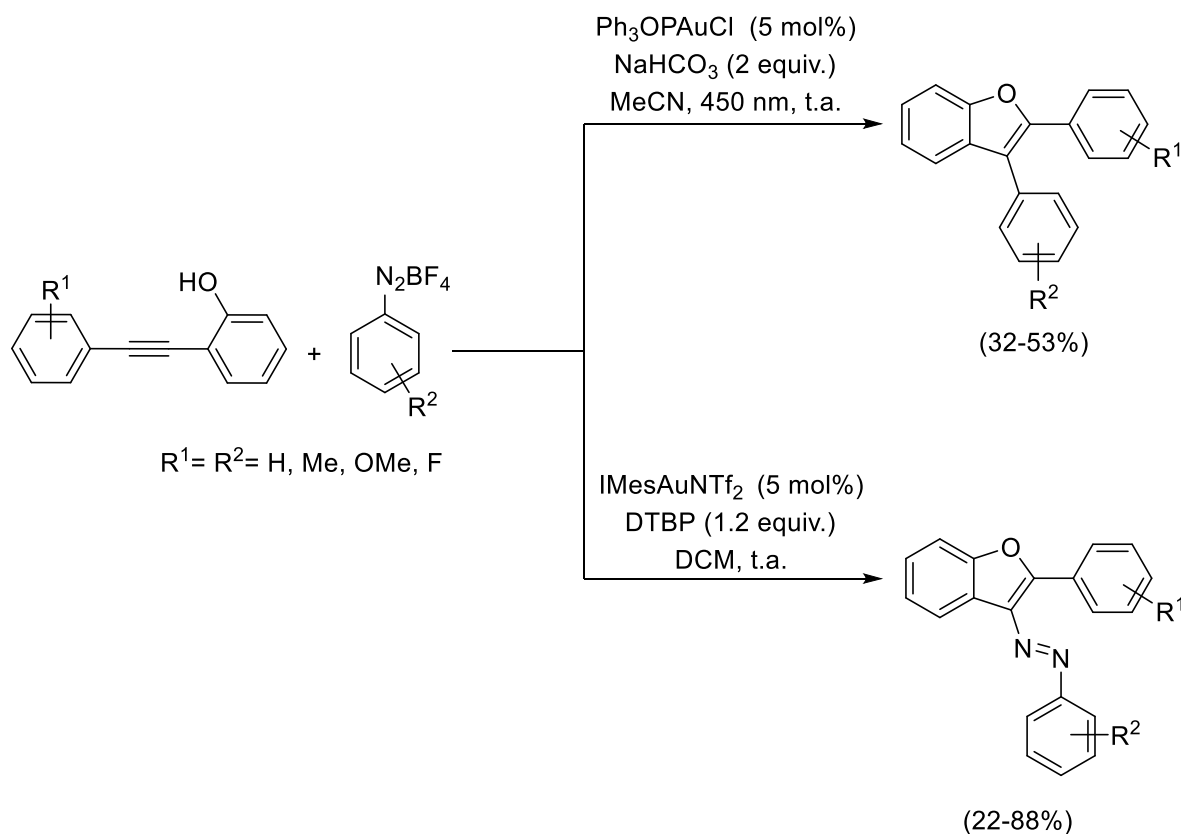
alquinos terminales, obteniéndose los productos con muy bajos rendimientos. En cambio, la utilización de TMS, como grupo protector, permite la formación de productos altamente funcionalizados y con buenos rendimientos (Esquema II.64).



Esquema II.64

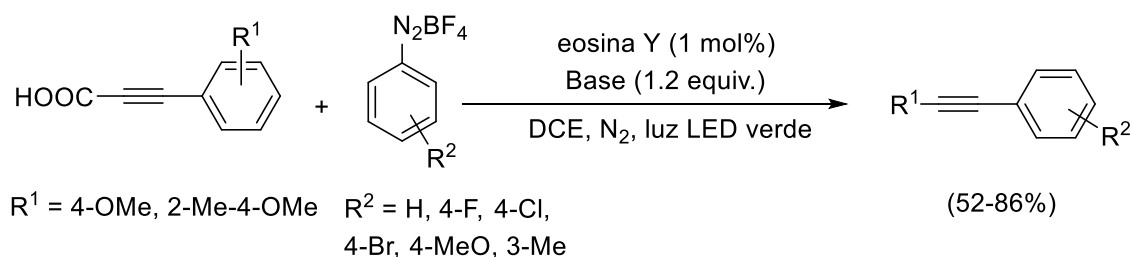
El grupo de Klein realizó un estudio de la reactividad de *o*-alquinilfenoles con sales de diazonio en presencia o ausencia de luz y mediante catálisis de Au (I) (Esquema II.65).¹¹⁵ Si la reacción se lleva a cabo mediante irradiación de luz LED azul, la formación de un nuevo enlace C–C produce la eliminación de N_2 y se consigue la formación 2,3-diarilbenzofuranos. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de irradiación, la reacción transcurre a través de una desaturación electrófila del complejo vinílico de Au (I) para dar acceso a azobenzofuranos. La reacción se produce sin la necesidad de un fotocatalizador para iniciar el proceso de ciclación/acoplamiento.

¹¹⁵ S. Taschinski, R. Döpp, M. Ackermann, F. Rominger, F. de Vries, M. F. S. J. Menger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, J. E. M. N. Klein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16988.



Esquema II.65

En el mismo año, el grupo de Cheng describió un procedimiento a partir de ácidos alquinoicos mediante el uso de eosina y en ausencia de catalizador metálico (Esquema II.66). La reacción de acoplamiento tuvo lugar a través de una adición radicalaria y una posterior eliminación descarboxilante obteniéndose un gran número de alquinos sustituidos.¹¹⁶

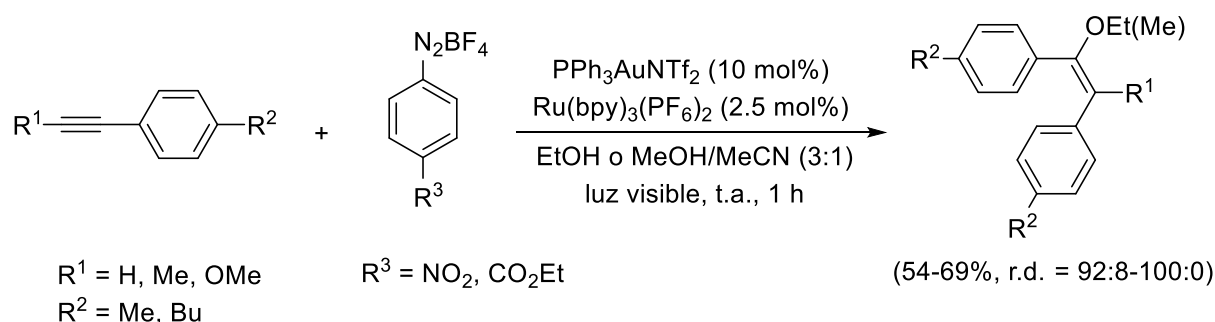


Esquema II.66

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito la síntesis estereoselectiva de enol éteres, en lugar de las habituales cetonas, a través de una

¹¹⁶ L. Yang, H. Li, Y. Du, K. Cheng, C. Qi, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 5030.

reacción de alcoxi-arilación con buenos rendimientos y selectividades (Esquema II.67).¹¹⁷



Esquema II.67

Una vez enmarcadas las principales reacciones fotoquímicas que se han realizado entre alquinos y sales de diazonio, cabe resaltar la similitud de los procedimientos llevados a cabo. En cambio, la sensibilidad frente al tipo de catalizador es reseñable en función de los sustratos de partida y los sustituyentes de los mismos. También, los procedimientos estudiados han permitido generar nuevos compuestos que en muchas ocasiones serían de difícil acceso mediante otras estrategias de síntesis.

¹¹⁷ C. Lázaro-Milla, E. Busto, I. Burgos, O. Nieto Faza, P. Almendros, *J. Catal.* **2020**, 391, 48.

II.4.2. Reacciones con incorporación de SO₂.

La presencia de sulfonas en compuestos orgánicos es muy atractiva debido a sus propiedades farmacológicas,¹¹⁸ su uso en química de materiales¹¹⁹ y su relevancia como intermedio sintético.¹²⁰ Sin embargo, el dióxido de azufre es un gas tóxico y de difícil manejo en química sintética, por lo que la utilización de una fuente accesible y estable de SO₂, como el compuesto orgánico DABSO,¹²¹ resulta muy interesante y ha dado como resultado un gran número de contribuciones.¹²²

El DABSO fue preparado cuantitativamente por primera vez por Melo y col.¹²³ en 1988 mediante una reacción de condensación entre el dióxido de azufre y el DABCO, en un intervalo de temperatura de -20 °C a temperatura ambiente para eliminar el SO₂. Este compuesto orgánico resultó ser un sólido, por tanto, más fácil de manejar que el gas SO₂ y estable tanto térmicamente como en contacto con el aire (Figura II.9).

¹¹⁸ a) A. V. Ivashchenko, E. S. Golovina, M. G. Kadieva, V. M. Kysil, O. D. Mitkin, I. M. Okun, I. M. Pharm. Chem. J. **2012**, 46, 406. b) P. Tfelt-Hansen, P. de Vries, P. R. Saxena, *Drugs* **2000**, 60, 1259.

¹¹⁹ a) J. T. Petroff, K. N. Skubic, C. K. Arnatt, R. D. McCulla, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 14063. b) H. Sasabe, Y. Seino, M. Kimura, J. A. Kido, *Chem. Mater.* **2012**, 24, 1404.

¹²⁰ a) B. M. Trost, C. A. Kalnals, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 11193. b) K. Wu, L. Wang, S. Colon-Rodriguez, G. U. Flechsig, T. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1774. c) M. Ociepa, J. Turkowska, D. Gryko, *ACS Catal.* **2018**, 8, 11362. d) M. Nambo, Y. Tahara, J. C. H. Yim, C. M. Crudden, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 1923. e) M. M. Zhang, F. Liu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3443. f) T. Markovic, P. R. D. Murray, B. N. Rocke, A. Shavnya, D. C. Blakemore, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15916. g) S. C. Söderman, A. L. Schwan, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10978. h) P. R. Blakemore, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563.

¹²¹ a) B. Nguyen, E. J. Emmett, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16372. b) E. J. Emmett, C. S. Richards-Taylor, B. Nguyen, A. Garcia-Rubia, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 4007. c) E. J. Emmett, B. R. Hayter, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10204. d) P. K. T. Lo, Y. Chen, M. C. Willis, *ACS Catal.* **2019**, 9, 10668. e) T. S. B. Lou, S. W. Bagley, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 18859.

¹²² Para algunas revisiones, véanse: a) G. Qiu, K. Zhou, L. Gao, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 691. b) G. Qiu, K. Zhou, J. Wu, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 12561. c) S. Ye, X. Li, W. Xie, J. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1274. d) S. Ye, M. Yang, J. Wu, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 4145.

¹²³ P. S. Santos, M. T. S. Melo, *J. Molec. Estruct.* **1988**, 178, 121.

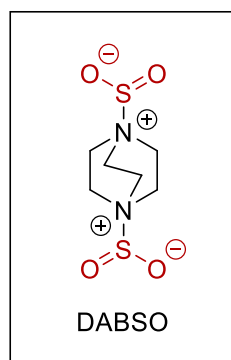
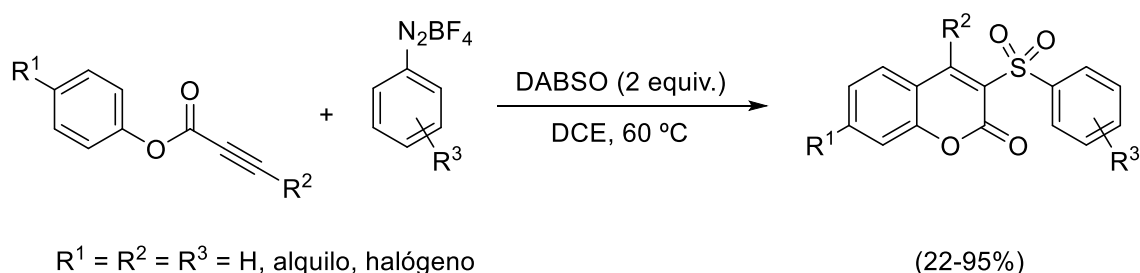


Figura II.9

El grupo de Wu llevó a cabo un primer trabajo entre alquinoatos y sales de diazonio aromáticas, sin la presencia de catalizadores metálicos, aditivos o irradiación de luz.¹²⁴ El mecanismo transcurre a través de un proceso radicalario para formar el radical sulfonil-arilo que reacciona con la sal de diazonio para dar lugar a la especie reactiva SO_2Ar . El protocolo sintético permitió la obtención de 3-arilsulfonil-7-metilcumarinas a través de la inserción del grupo SO_2 , una ciclación radicalaria y una posterior migración del grupo éster (Esquema II.68).



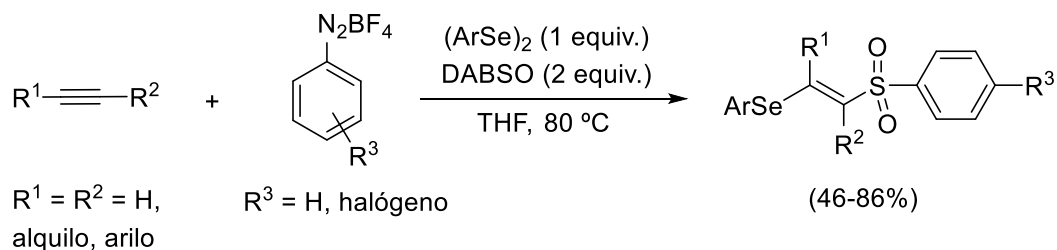
Esquema II.68

La síntesis de vinilsulfonas resulta particularmente interesante debido a sus importantes propiedades biológicas.¹²⁵ Xue y col. sintetizaron (*E*)- β -selenovinil sulfonas, mediante un proceso de selenosulfonación regio- y estereoselectivo de alquinos, compatible con una gran variedad de grupos funcionales (Esquema II.69).¹²⁶

¹²⁴ D. Zheng, J. Yu, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11925.

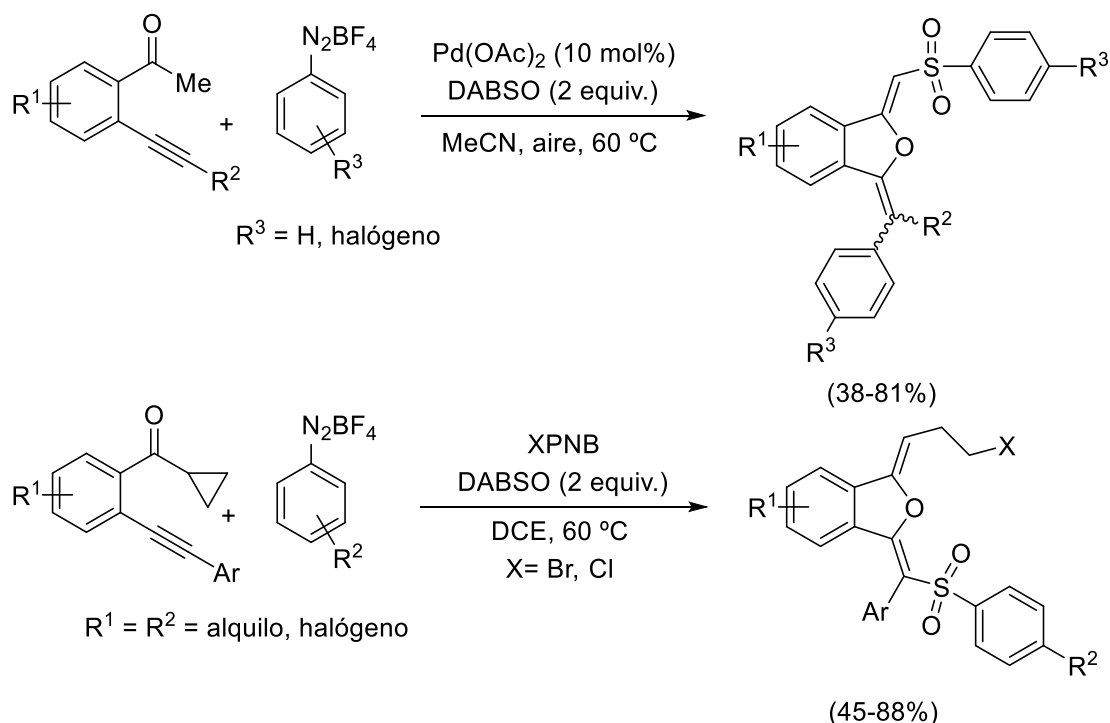
¹²⁵ Para algunas revisiones, véanse: a) D. C. Meadows, J. Gervay-Hague, *Med. Res. Rev.* **2006**, 26, 793. b) M. M. Santos, R. Moreira, *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 1040.

¹²⁶ K. Sun, Z. Shi, Z. Liu, B. Luan, J. Zhu, Y. Xue, *Org. Lett.* **2018**, 20, 6687.



Esquema II.69

Este tipo de metodologías se han aplicado a la preparación de núcleos heteroaromáticos como benzofuranos. El grupo de Jiang ha estudiado la síntesis de este tipo de compuestos con inserción de dióxido de azufre en procesos radicalarios y sin el uso de oxidantes, muy frecuentes en este tipo de reacciones. El primer ejemplo se trata de una secuencia de acoplamiento tipo Heck, oxidación y posterior incorporación de SO₂, catalizada por Pd (II).¹²⁷ El segundo trabajo es un proceso radicalario estereoselectivo y con inserción de halógenos en la estructura, lo que permitiría transformaciones posteriores (Esquema II.70).¹²⁸

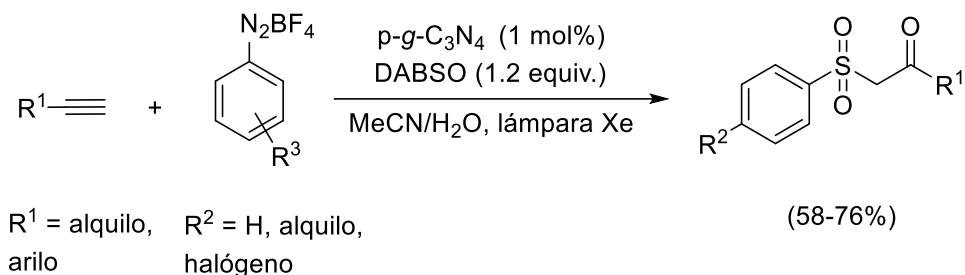


Esquema II.70

¹²⁷ S. Liu, K. Chen, W. J. Hao, X. C. Tu, S. J. Tu, B. Jiang, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1964.

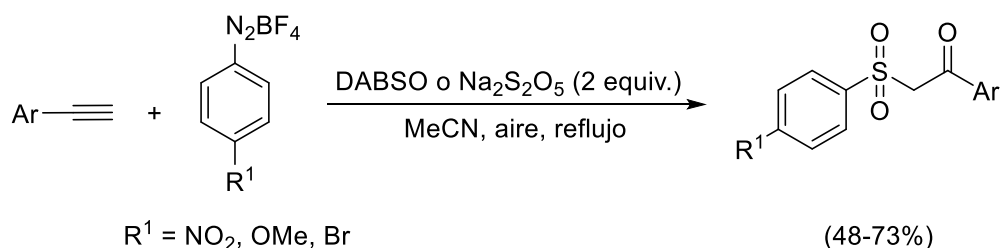
¹²⁸ H. N. Shi, M. H. Huang, C. L. He, H. P. Lu, W. J. Hao, X. C. Tu, S. J. Tu, B. Jiang, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13686.

Recientemente, se han descrito nuevas metodologías que evitan el uso de metales de transición en la obtención de β -cetosulfonas, un núcleo muy interesante desde el punto de vista de la química sintética y la química médica.¹²⁹ El grupo de Niu ha descrito una metodología de inserción de SO₂ a partir de alquinos terminales y sales de diazonio mediante irradiación con una lámpara de xenón (Esquema II.71).¹³⁰



Esquema II.71

También, el grupo de Singh y col. ha descrito la preparación de β -sulfonas a través de una reacción multicomponente en cascada sin el uso de metales de transición (Esquema II.72).¹³¹ En este caso, la fuente de dióxido azufre puede ser tanto el DABSO como el compuesto inorgánico metabisulfito de sodio.



Esquema II.72

¹²⁹ a) Y. M. Markitanov, V. M. Timoshenko, Y. G. Shermolovich, *J. Sulfur Chem.* **2014**, 35, 188. b) C. Curti, M. Laget, A. O. Carle, A. Gellis, P. Vanelle, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 880. c) W. M. Wolf, *J. Mol. Struct.* **1999**, 474, 113.

¹³⁰ B. Ni, B. Zhang, J. Han, B. Peng, Y. Shan, T. Niu, *Org. Lett.* **2020**, 22, 670.

¹³¹ M. Kumar, R. Ahmed, M. Singh, S. Sharma, T. Thatikonda, P. P. Singh, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 716.

II.4. Reacciones de aleninos

Los aleninos son compuestos que contienen simultáneamente un grupo aleno y uno alquino en su estructura (Figura II.9). Su principal atractivo radica en la variada reactividad que ofrecen. El aleno cuenta con tres centros reactivos (carbono interno, central y externo) y el alquino con dos carbonos funcionalizables.

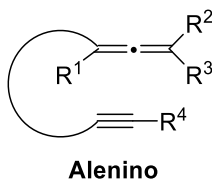


Figura II.10

Modular y controlar la reactividad de los grupos funcionales aleno y alquino resulta muy importante en el estudio de este tipo de estructuras. De esta forma, se pueden aunar las características que hacen tan atractivos estos dos grupos en la obtención de moléculas complejas.

Curiosamente, el desarrollo en la química de aleninos coincide con la confirmación de la estructura del aleno en los años 50 del siglo pasado.¹³² A raíz de la aparición de esta funcionalidad en numerosos productos naturales, se despertó cada vez más el interés de la comunidad científica por este tipo de compuestos.¹³³ Posteriormente, se pudo confirmar también la gran potenciabilidad como bloque de construcción al contar con varios centros reactivos susceptibles de actuar como nucleófilos y electrófilos.¹³⁴

¹³² a) G. Bendz, *Arkiv Kemi* **1959**, 14, 305. b) E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. C. Whiting, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 3208. c) W. D. Celmer, A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1870.

¹³³ a) F. Bohlmann, P. Herbst, H. Gleinig, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 948. b) W. J. Gensler, J. Casella, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1376.

¹³⁴ D. Llerena, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7027.

II.4.1. Síntesis:

Durante más de 30 años la síntesis de aleninos estuvo dominada por el uso de metales de transición (cobre y paladio)¹³⁵ y reacciones regioselectivas de reducción en estructuras conjugadas (Esquema II.73).¹³⁶ También se describen reacciones de condensación de 1-bromo- y 1-yodoalenos mediadas por cobre,¹³⁷ reacciones de sustitución nucleófila bimolecular (S_N2) entre bromoalenos y compuestos organometálicos,¹³⁸ uso de Pd como catalizador entre bromoalenos y alquinos terminales,¹³⁹ y reacciones de haluros de propargilo con alquinos terminales promovidas por complejos de paladio e yoduro de cobre.¹⁴⁰

¹³⁵ a) S. Gueugnot, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3853. b) T. Jeffery-Luong, G. Linstrumelle, *Synthesis*. **1983**, 1, 32. c) K. Ruitenbergh, J. Meijer, R. J. Bullee, P. Vermeer, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 217, 267.

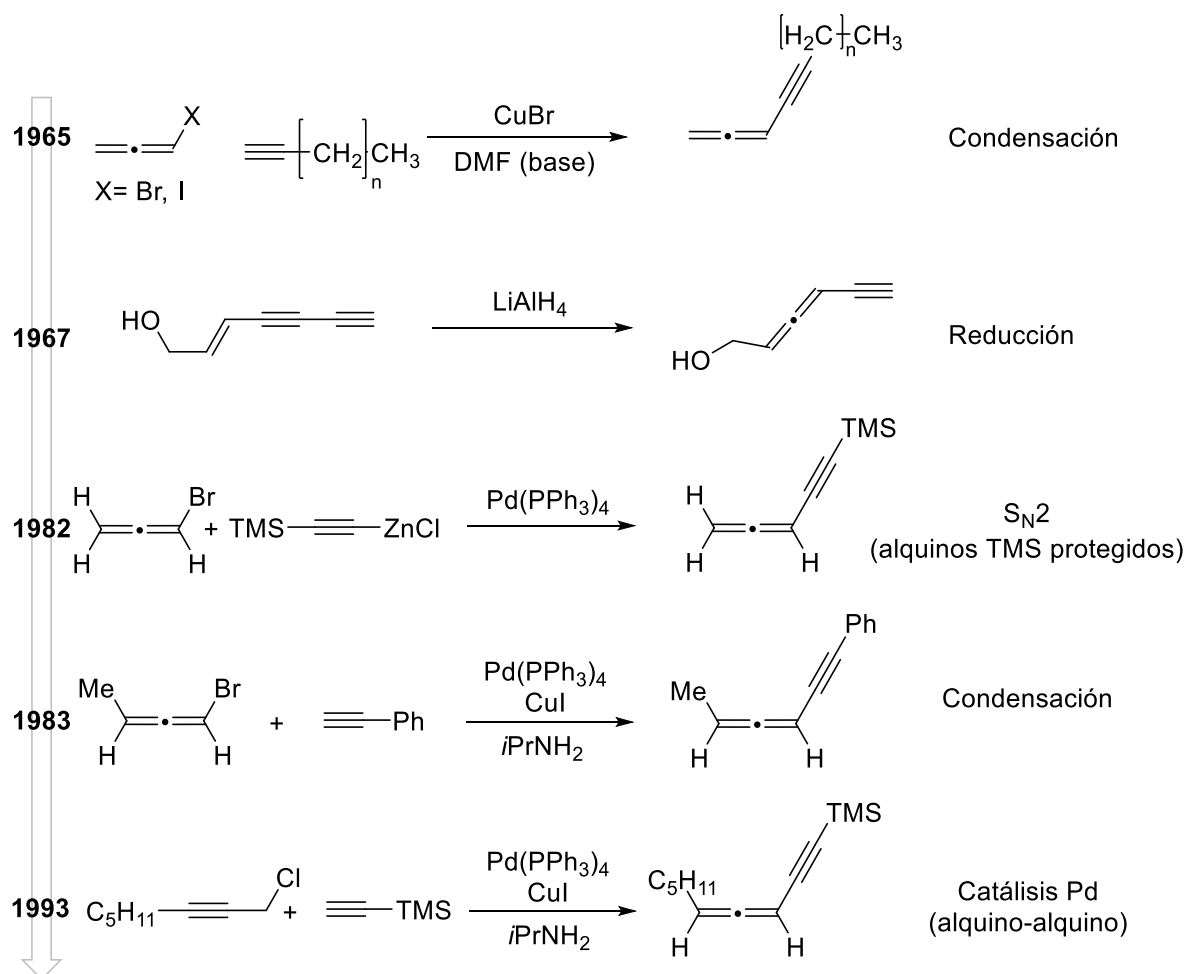
¹³⁶ B. S. R. Landor, E. S. Pepper, J. P. Regan, *J. Chem. Soc.* **1967**, 189.

¹³⁷ C. S. L. Baker, P. D. Landor, S. R. Landor, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4659.

¹³⁸ K. Ruitenbergh, H. Kleijn, H. Westmijze, J. Meijer, P. Vermeer, *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **1982**, 101, 405.

¹³⁹ T. Jeffery-Luong, G. Linstrumelle, *Synthesis* **1983**, 1, 32.

¹⁴⁰ S. Gueugnot, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3853.



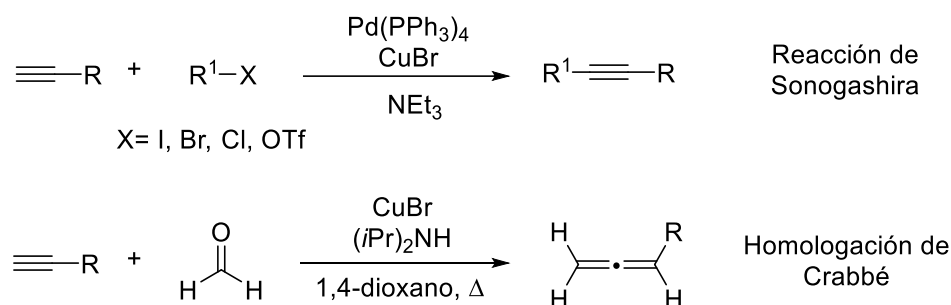
Esquema II.73

A finales del siglo XX, el desarrollo en la síntesis de los aleninos coincidió también con el descubrimiento de importantes metodologías en la síntesis de alquinos (reacción de Sonogashira, 1975)¹⁴¹ y alenos (reacción de Crabbé, 1979) (Esquema II.74).¹⁴² En 1975, Sonogashira y col. describen una reacción de acoplamiento de haluros de arilo mediante el uso de acetilenos de carácter aromático, promovida por complejos de paladio y sales de cobre, en presencia de una base. El uso simultáneo de cobre y paladio dio lugar al uso de condiciones suaves de reacción y altos rendimientos. Además, en el año 1979, la contribución de Crabbé y col. resultó clave en la síntesis de alenos. La reacción, denominada homologación de Crabbé, tiene lugar a partir de alquinos terminales, mediada por

¹⁴¹ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.

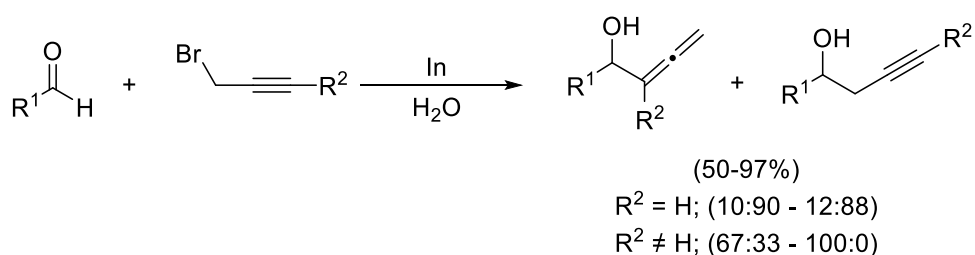
¹⁴² P. Crabbé, H. Fillion, D. André, J. L. Luche, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 860.

bromuro de cobre como catalizador en presencia de formaldehído y diisopropilamina como base, para generar una gran variedad de alenos terminales.



Esquema II.74

Más adelante, en 1995, Chan e Isaac¹⁴³ describieron un protocolo para la síntesis de alenos promovido por indio. La reacción tiene lugar entre un aldehído y un bromuro de propargilo en condiciones acuosas tipo Barbier,¹⁴⁴ promovida por indio, que es un metal no tóxico y tolera numerosos grupos funcionales.¹⁴⁵ De esta forma, surge una nueva metodología sintética para la generación de α -alenoles. Sin embargo, la principal limitación del proceso era la obtención de mezclas de alcoholes α -alénicos y alcoholes propargílicos, cuya relación dependía del bromuro de propargilo utilizado como material de partida (Esquema II.75).



Esquema II.75

¹⁴³ M. B. Isaac, T. H. Chan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1003.

¹⁴⁴ C. Blomberg, F. A. Hartog, *Synlett* **1977**, 18.

¹⁴⁵ Para algunas revisiones, véanse a) Z. L. Shen, S. Y. Wang, Y. K. Chok, Y. H. Xu, T. P. Loh, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 271. b) U. Schneider, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 13321. c) J. S. Yadav, A. Antony, J. George, B. V. S. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591. d) J. Augé, N. Lubin-Germain, J. Uziel, *Synthesis*, **2007**, 1739. e) P. Cintas, *Synlett* **1995**, 1087.

Con el objetivo de mejorar la regioselectividad en la reacción de alenilación, nuestro grupo de investigación ha desarrollado importantes contribuciones,¹⁴⁶ sintetizando numerosos α -alenoles diferentemente sustituidos y soportando núcleos importantes desde el punto de visto biológico, como el indol, la isatina o la β -lactama.

Conforme fueron apareciendo y afianzándose nuevas metodologías para la síntesis de alquinos¹⁴⁷ y alenos,¹⁴⁸ fueron variando también las estrategias principales para la obtención de aleninos.

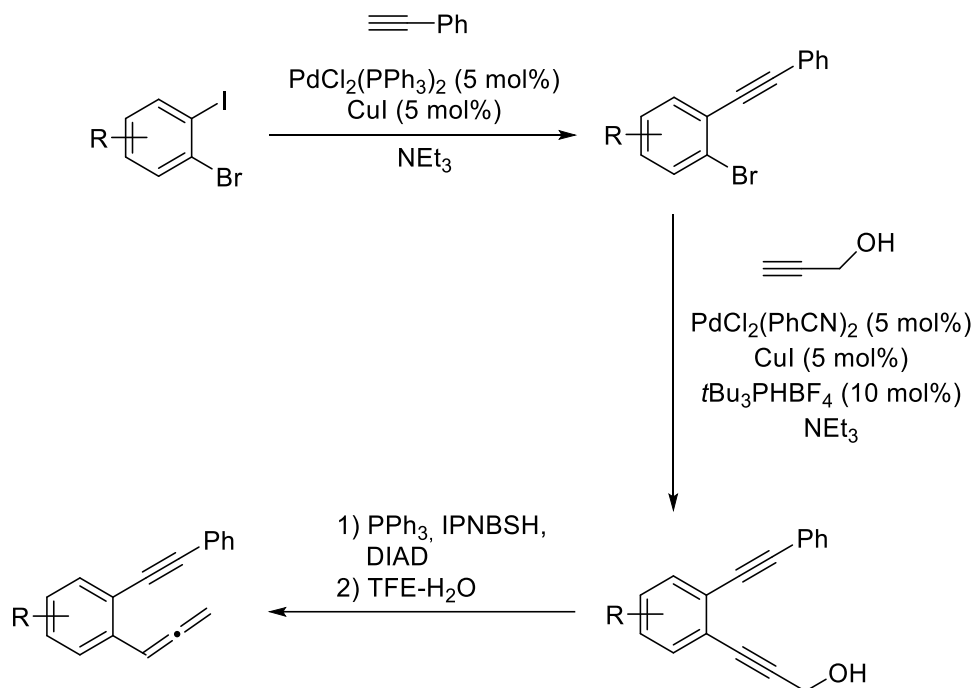
El recurso más práctico fue realizar la funcionalización de la molécula con el grupo alquino presente, que es más robusto y tiene más disponibilidad comercial. Por último, se genera el grupo funcional aleno, que es más susceptible de sufrir transformaciones en sus carbonos reactivos. De esta forma, se han descrito numerosos protocolos compatibles con varios grupos funcionales y dando acceso a aleninos funcionalizados, como el que se presenta en el Esquema II.76.¹⁴⁹

¹⁴⁶ a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3646; b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5208; c) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1411.

¹⁴⁷ Para algunas revisiones, véanse: a) Y. Ji, N. Zhong, Z. Kang, G. Yan, M. Zhao, *Synlett*, **2018**, 29, 209. b) H. Yoneyama, M. Numata, K. Uemura, Y. Usami, S. Harusawa, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5538. c) C. Munteanu, D. E. Frantz, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3937. d) Y. Choe, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1445. e) M. Okutani, Y. Mori, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 442. f) G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, 59.

¹⁴⁸ Para algunas revisiones, véanse: a) J. Lim, J. Choi, H.-S. Kim, I.S. Kim, K. C. Nam, J. Kim, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 303. b) M. L. Hossain, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 1236. c) M. H. Lin, W. S. Tsai, L. Z. Lin, S. F. Hung, T. H. Chuang, Y. J. Su, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8518. d) A. Tsubouchi, T. Kira, T. Takeda, *Synlett* **2006**, 2577. e) T. Shono, K. Ito, A. Tsubouchi, T. Takeda, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2914.

¹⁴⁹ a) T. Ikeuchi, S. Inuki, S. Oishi, H. Ohno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7792. b) S. Thorand, F. Vogtle, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3721. c) A. G. Myers, B. Zheng, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4492.



Esquema II.76

Una vez enmarcados los procedimientos más habituales para la síntesis de aleninos, se llevará a cabo una revisión bibliográfica de las reacciones más comunes en las que se ven implicados estos sustratos.

II.4.2. Reactividad y aplicaciones:

Las reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición predominan en el estudio de este tipo de estructuras. La orientación espacial de sus enlaces y la disposición de los mismos en la molécula resultan clave en la reactividad. Por esta razón, los aleninos pueden generar ciclos de diferentes tamaños, siendo los más frecuentes, los ciclos de cinco y seis eslabones.¹⁵⁰

Al profundizar en el estudio bibliográfico de los aleninos, se puede observar el amplio espectro de las reacciones de ciclación donde se encuentran implicados. Dentro de ellas, las reacciones pericíclicas, concretamente las cicloadiciones, son

¹⁵⁰ Para algunas revisiones, véanse: a) L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 953.
b) C. Aubert, L. Fensterbank, P. Garcia, M. Malacria, A. Simonneau, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1954.

las más frecuentes debido a la participación diferencial de los enlaces π del alquino y del aleno, para crear nuevos enlaces σ en la formación de ciclos.

La reacción de Pauson-Khand, que se puede describir como una reacción pericíclica [2+2+1],¹⁵¹ es una de las metodologías más comunes. También, las reacciones de cicloadición [2+2] han sido ampliamente utilizadas, bien catalizadas por metales de transición, como paladio y rutenio,¹⁵² o en su versión activada térmicamente.¹⁵³ Además, otros estudios destacan el papel de los aleninos en reacciones de cicloadición [2+2+2], [3+2] y [5+3].¹⁵⁴

Sin embargo, otros protocolos han atraído también la atención general, como cicloisomerizaciones catalizadas por metales de transición,¹⁵⁵ reacciones de cicloreducción,¹⁵⁶ metátesis,¹⁵⁷ y en menor medida, estudios comparativos entre la reactividad del aleno y del alquino de forma independiente,¹⁵⁸ tema que se desarrollará durante esta Memoria.

II.4.3. Reacciones de cicloadición:

Reacción de Pauson-Khand en aleninos:

Descrita por primera vez en 1971, la reacción de Pauson-Khand¹⁵⁹ emergió rápidamente como una de las metodologías más convenientes en la síntesis de

¹⁵¹ Para algunas revisiones, véanse: a) J. D. Ricker, L. M. Geary, *Top. Catal.* **2017**, 60, 609. b) L. Shi, Z. Yang, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 2356. c) S. E. Gibson, A. Stevenazzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1800. d) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1595. e) K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3263. f) O. Geis, H. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 911.

¹⁵² a) B. Yang, Y. Qiu, J. E. Bäckvall, *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 1520. b) C. Vovard-Le Bray, S. Dérien, P. H. Dixneuf, *Comptes Rendus Chim.* **2010**, 13, 292.

¹⁵³ T. V. Ovaska, R. E. Kyne, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 376.

¹⁵⁴ a) X. Chen, Y. Zhou, J. Jin, K. Farshadfar, A. Ariafard, W. Rao, P. W. H. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1084. b) E. Haraburda, A. Lledó, A. Roglans, A. Pla-Quintana, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2882.

¹⁵⁵ a) H. S. So, I. L. Sang, J. Seo, K. C. Young, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9818. b) T. Shibata, Y. Takesue, S. Kadowaki, K. Takagi, *Synlett* **2003**, 268.

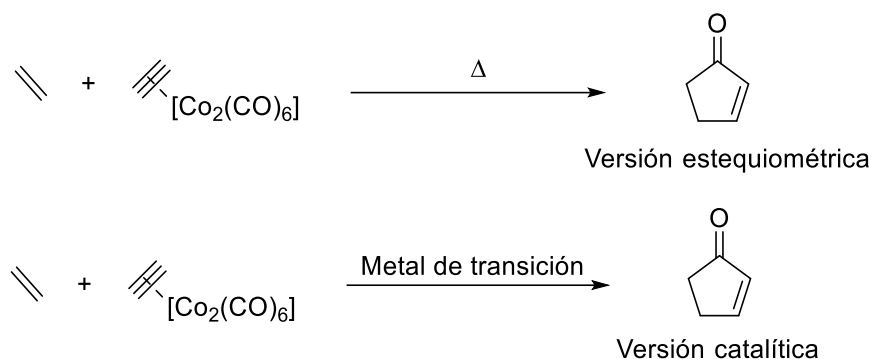
¹⁵⁶ C. H. Oh, S. H. Jung, D. I. Park, J. H. Choi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2499.

¹⁵⁷ a) G. Huang, *Org. Lett.* **2015**, 17, 1994. b) K. H. Kim, T. Ok, K. Lee, C. Hee-Seung, K. Chang, T. Kyu, H. Ihee, J. Sochn, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12027. c) M. Murakami, S. Kadowaki, T. Matsuda, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3953.

¹⁵⁸ R. Zriba, V. Gandon, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1482.

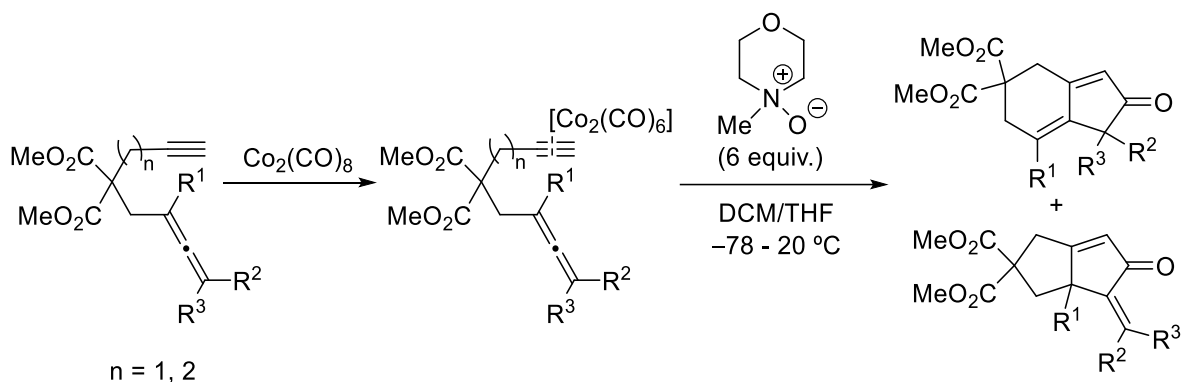
¹⁵⁹ I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 36.

moléculas cíclicas de 5 eslabones. Se trata de una reacción de cicloadición entre un alquino y un alqueno promovida por cobalto, de esta forma, se generan ciclopenten-2-onas funcionalizadas (Esquema II.77).



Esquema II.77

En 1997, se describe una nueva versión intramolecular de esta reacción, usando alenos en lugar de olefinas. El grupo de Cazes y col.¹⁶⁰ establece un novedoso protocolo mediado por cobalto y óxido de *N*-metilmorfolina en la generación de 4- y 5-alkilidenciclopent-2-enonas, en una reacción de cicloadición intramolecular carboxilante (Esquema II.78).

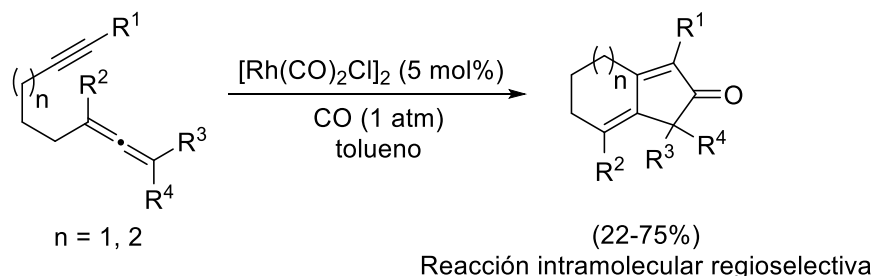


Esquema II.78

A principios del siglo XXI, surgen de forma paralela nuevas metodologías que evitan el uso de aminas terciarias y mejoran de forma considerable la regioselectividad de la reacción de cicloadición intramolecular. De esta forma, el

¹⁶⁰ M. Ahmar, C. Locatelli, D. Colombier, B. Cazes, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5281.

grupo de Brummond describió un método para la síntesis de estructuras cíclicas de 6 y 7 eslabones, promovido por complejos de Rh(I), CO y usando condiciones suaves de reacción (Esquema II.79).¹⁶¹



Esquema II.79

El control de la regioselectividad de las reacciones intramoleculares de Pauson-Khand depende de la elección del catalizador metálico, temperatura, disolvente y de las características estereoelectrónicas de los sustituyentes.¹⁶² En el caso del Esquema II.79, la elección de rodio en lugar de molibdeno da lugar a una activación preferencial en el enlace terminal π del aleno, independientemente del patrón de sustitución del alenino precursor, a través de complejos rodio-vinilalénicos.

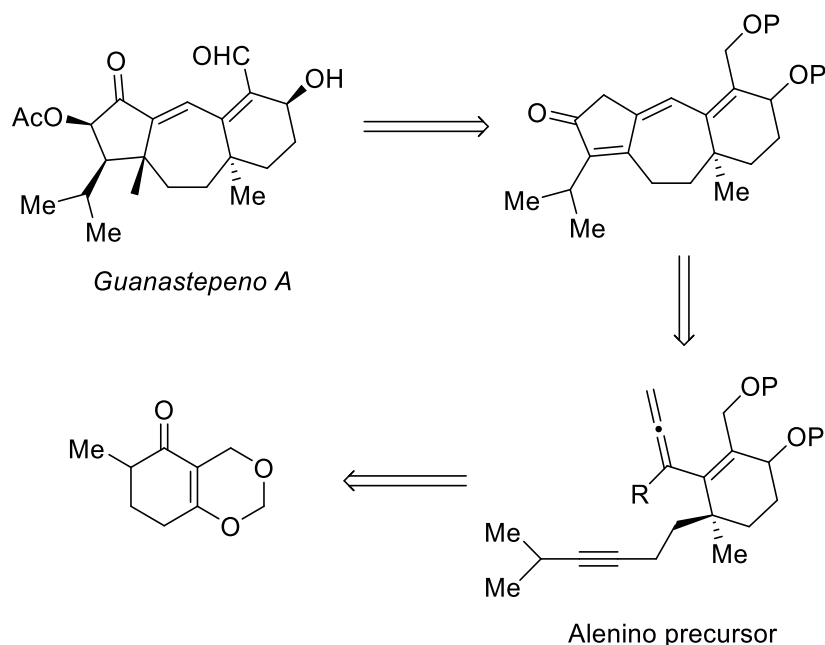
En 2003, el grupo de Brummond también publicó una aplicación de este tipo de reacción a la síntesis del producto natural *Guanacastepeno A* que es un terpeno con propiedades antibióticas, aislado de las ramas del árbol *Daphnopsis Americana* en Costa Rica,^{163, 164} y cuyo análisis retrosintético se recoge en el Esquema II.80.

¹⁶¹ K. M. Brummond, H. Chen, K. D. Fisher, A. D. Kerekes, B. Rickards, P. C. Sill, S. J. Geib, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1931.

¹⁶² a) C. Mukai, I. Nomura, K. Yamanishi, M. Hanaoka, *Org. Lett.* **2002**, 4, 38. b) T. Kobayashi, Y. Koga, K. Narasaka, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 73.

¹⁶³ K. M. Brummond, D. Gao, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3491.

¹⁶⁴ Para algunas revisiones, véanse: a) S. V. Maifeld, D. Lee, *Synlett* **2006**, 1623. b) M. Mischne, *Curr. Org. Synth.* **2005**, 261.

**Esquema II.80**

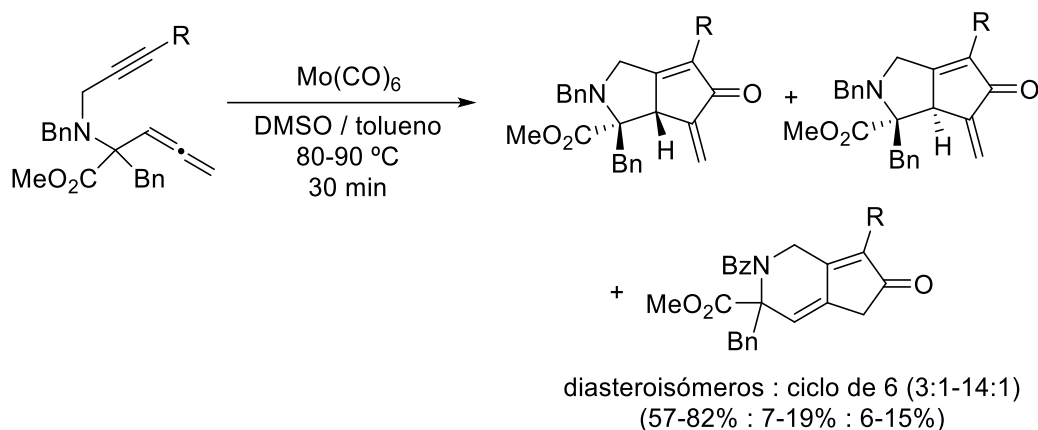
Posteriormente, surgen importantes avances en las reacciones de cicloadición [2+2+1] carboxilantes catalizadas por complejos catiónicos de metales de transición como el anteriormente citado rodio,¹⁶⁵ iridio¹⁶⁶ o molibdeno.¹⁶⁷

El uso de molibdeno como catalizador metálico pone de manifiesto el efecto del sustituyente en el control de la diastereoselectividad y minimiza los problemas de coordinación del cobalto. Este efecto se atribuye a la complejación del metal al anillo aromático del sustrato favoreciendo el curso de la reacción de cicloadición. Sin embargo, la regio- y diastereoselectividad observadas no son muy buenas (Esquema II.81).

¹⁶⁵ a) C. Mukai, F. Inagaki, T. Yoshida, K. Yoshitani, Y. Hara, S. Kitagaki, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7159. b) C. Mukai, I. Nomura, S. Kitagaki, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1376.

¹⁶⁶ T. Shibata, S. Kadowaki, M. Hirase, K. Takagi, *Synlett* **2003**, 573.

¹⁶⁷ K. M. Brummond, D. P. Curran, B. Mitasev, S. Fischer, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1745.



Esquema II.81

Cicloadiciones [2+2+2]:

La reacción de cicloadición [2+2+2]¹⁶⁸ se caracteriza por ser un proceso altamente eficiente en la síntesis de estructuras cíclicas, generalmente aromáticas, dando lugar a la formación de un número elevado de nuevos enlaces C–C y en una sola etapa. Además, se trata de una metodología tolerante con una amplia variedad de grupos funcionales y cuenta con una gran economía atómica. Por tanto, se trata de una estrategia muy conveniente para el acceso a ciclos complejos en una sola etapa de reacción.

Las reacciones de cicloadición [2+2+2] se encuentran promovidas por rodio,¹⁶⁹ aunque también por otros metales de transición como cobalto¹⁷⁰ o níquel.¹⁷¹

El uso de complejos de rodio en las reacciones de cicloadición [2+2+2] destaca por un elevado control de la regioquímica y su compatibilidad con heteroátomos como el oxígeno y el nitrógeno.

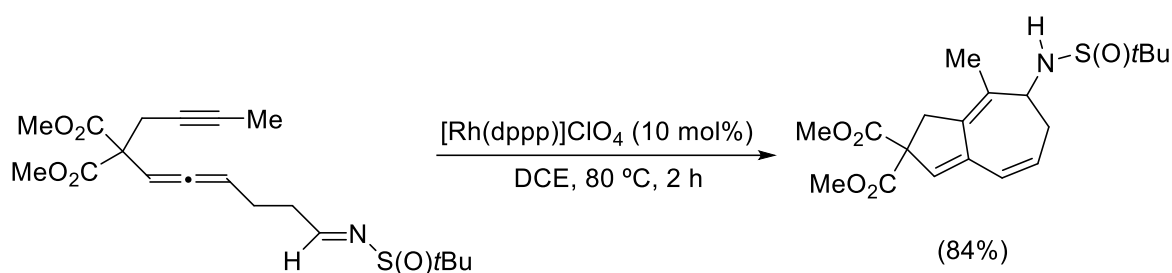
¹⁶⁸ Para algunas revisiones, véanse: a) Y. Shibata, K. Tanaka, *Synthesis* **2012**, 44, 323. b) G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3430. c) A. Pla-Quintana, A. Roglans, *Molecules* **2010**, 15, 9230.

¹⁶⁹ a) S. Yasuda, Y. Kawaguchi, Y. Okamoto, C. Mukai, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 12181. b) E. Haraburda, A. Lledó, A. Roglans, A. Pla-Quintana, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2882. c) Y. Oonishi, Y. Hato, Y. Sato, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3033. d) Y. Oonishi, Y. Kitano, Y. Sato, *Tetrahedron* **2013**, 69, 7713.

¹⁷⁰ D. Llerena, C. Aubert, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7027.

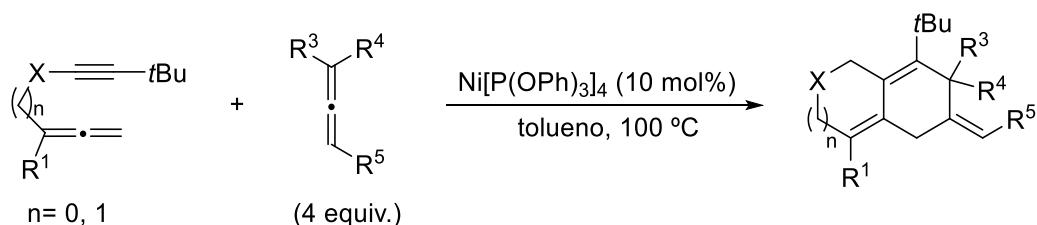
¹⁷¹ S. Arai, A. Izaki, Y. Amako, M. Nakajima, M. Uchiyama, A. Nishida, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 4882.

De esta forma, destaca el trabajo llevado a cabo por Sato y col.¹⁷² que da acceso a estructuras bicíclicas de hasta 7 eslabones. La utilización del complejo $[\text{Rh}(\text{dppp})]\text{ClO}_4$ favorece la obtención de los productos con una buena regio- y estereoselectividad (Esquema II.82). Los autores proponen que la reacción de ciclación intramolecular entre los 1,6-aleninos y la sulfonilimina se produce a través de la racemización del aleno, cuya stereoquímica resulta fundamental en el curso de la reacción.



Esquema II.82

Recientemente, el grupo de Arai¹⁷³ ha publicado un avance en las reacciones de cicloadición $[2+2+2]$ mediante el uso de níquel como promotor metálico, a partir de aleninos distintamente funcionalizados y alenos simples (Esquema II.83). El principal atractivo de esta publicación radica en la elevada regio- y estereoselectividad observada al usar precursores con varias posiciones susceptibles por la coordinación al centro metálico. El efecto de los sustituyentes que sostienen los enlaces π en los precursores es fundamental en el control de la selectividad y el transcurso de la reacción.



Esquema II.83

¹⁷² Ver referencia 169c.

¹⁷³ Ver referencia 171.

Cicloadiciones [2+2]:

Las reacciones de cicloadición [2+2] que implican alenos se han estudiado ampliamente,¹⁷⁴ a pesar de estar prohibida la activación térmica por las reglas de Woodward-Hoffman¹⁷⁵ y la teoría de los orbitales moleculares frontera de Fukui.¹⁷⁶ Además, se ha demostrado que la reacción puede llevarse a cabo mediante la aplicación de temperatura, luz o el uso de metales de transición, con el objetivo de favorecer la activación de los enlaces π del aleno. Se trata de un protocolo muy versátil en combinación con alquenos y alquinos en la formación de ciclobutanos y ciclobutenos (Figura II.11).

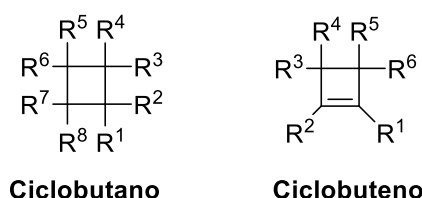


Figura II.11

Ambas estructuras se encuentran presentes en productos naturales y compuestos biológicamente activos. En la Figura II.12 se presentan algunos ejemplos de productos naturales que contienen el núcleo de ciclobutano y ciclobuteno.¹⁷⁷

¹⁷⁴ Para algunas revisiones, veáanse: a) D. Sarkar, N. Bera, S. Ghosh, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 1310. b) Ver Referencia 13b.

¹⁷⁵ R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2046 b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781; in *The Conservation of Orbital Symmetry*, ed. R. B. Woodward, R. Hoffmann, Academic Press, New York, **1970**.

¹⁷⁶ S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 4693.

¹⁷⁷ a) L. V. Nguyen, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2020**, 22, 6698. b) J. D. Brioni, T. A. Esbenshade, T. R. Garrison, S. R. Bitner, M. D. Cowart, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2011**, 336, 38. c) Y. Aoyagi, A. Yamazaki, R. Kato, F. Tobe, H. Fukaya, T. Nishikawa, A. Nakahashi, N. Miura, K. Monde, K. Takeya, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1851. d) T. Seiser, T. Saget, D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7740. e) N. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1052. f) V. M. Dembitsky, *J. Nat. Med.* **2008**, 62, 1. g) J. J. Tan, C.-H. Tan, Y.-Q. Wang, S.-H. Jiang, D.-Y. Zhu, *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 117. h) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1449.

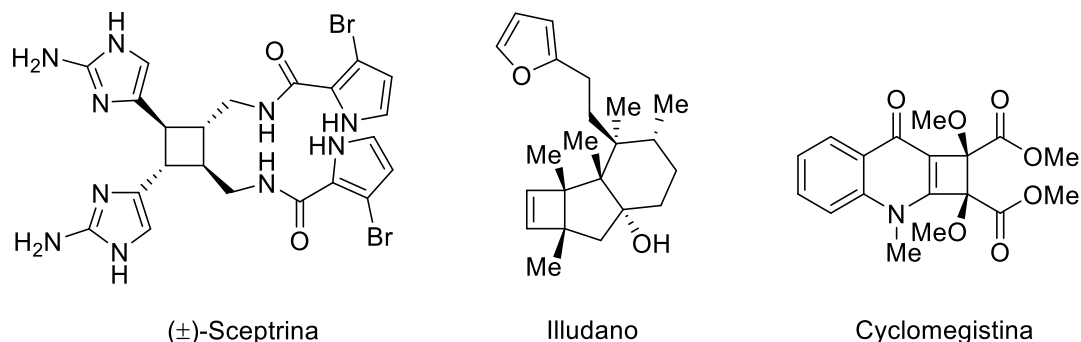
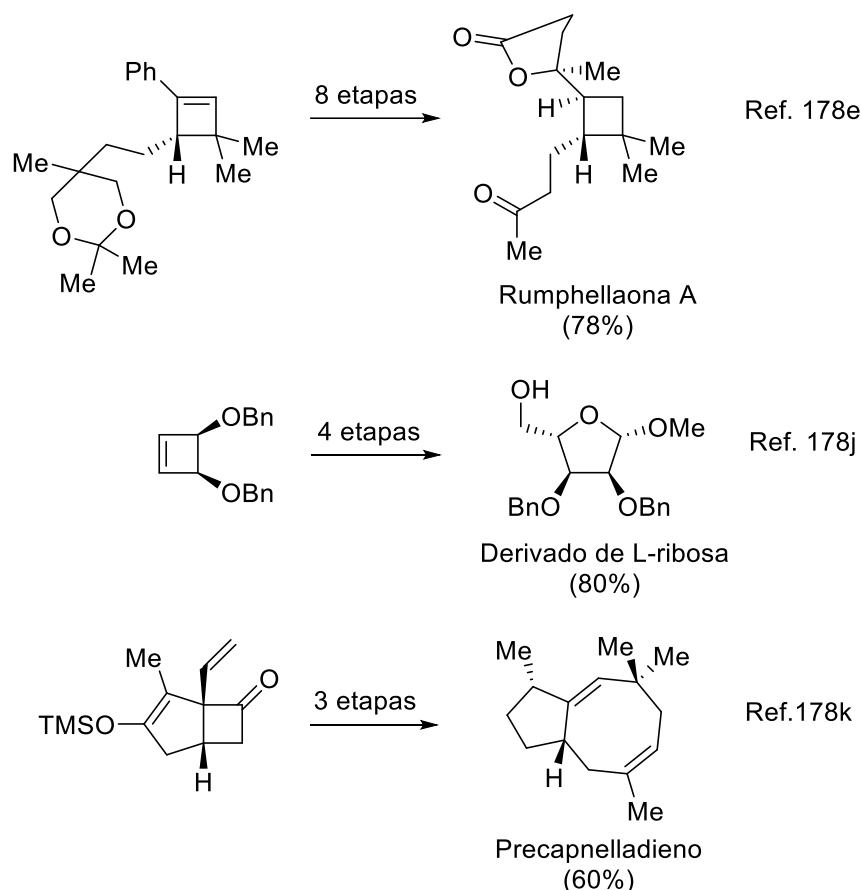


Figura II.12

La configuración anular tensionada presente en el ciclobuteno de forma más acentuada, le confiere unas propiedades reactivas particulares. Debido a ello, su transformación en moléculas con un importante interés biológico ha dado como resultado un gran número de publicaciones científicas lo que pone de manifiesto su utilidad como precursor sintético y su aplicación en la obtención de estructuras más complejas. En el Esquema II.84 se recogen algunos ejemplos de transformaciones de ciclobutanos y ciclobutenos.¹⁷⁸

¹⁷⁸ a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 7547. b) W. Ding, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2500. c) S. Porcu, S. Demuro, A. Luridiana, A. Cocco, A. Frongia, D. J. Aitken, F. Charnay-Pouget, R. Guillot, G. Sarais, F. Secci, *Org. Lett.* **2018**, 20, 7699. d) T. Kurohara, M. Shibuya, Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1413. e) C. García-Morales, B. Ranieri, I. Escofet, L. López-Suarez, C. Obradors, A. I. Konovalov, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13628. f) B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8998. g) B. Ranieri, C. Obradors, M. Mato, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1614. h) N. Arichi, K. Yamada, Y. Yamaoka, K. Takasu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9579. i) M. J. Ralph, D. C. Harrowven, S. Gaulier, S. Ng, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1527. j) X.-N. Wang, E. H. Krenske, R. C. Johnston, K. N. Houk, R. P. Hsung, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 9802. k) R. H. Grubbs, J. Hartung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3885. l) J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1485. m) J. M. MacDougall, V. J. Santora, S. K. Verma, P. Turnbull, C. R. Hernandez, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6905.



Esquema II.84

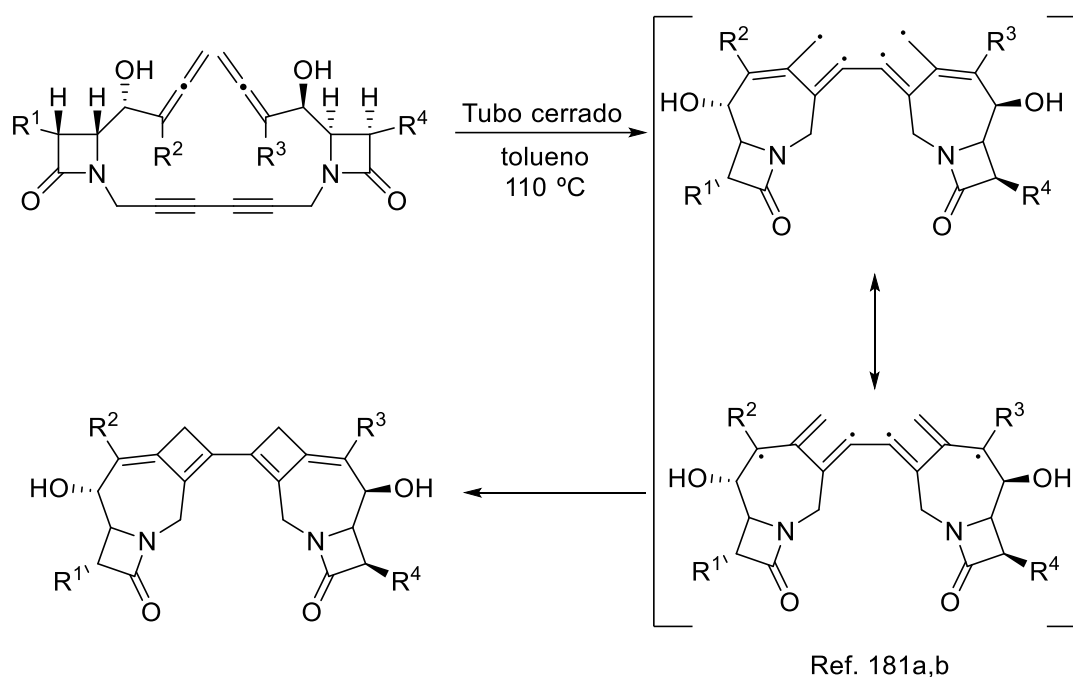
En cuanto a la versión intramolecular de la reacción de cicloadición [2+2] que implica aleninos resulta muy atractiva debido a la posibilidad de obtener estructuras policíclicas en una única etapa de reacción. Las condiciones de reacción más habituales se basan en la activación térmica,¹⁷⁹ mediante el uso de tubo cerrado o microondas, y el empleo de catálisis metálica.¹⁸⁰

Nuestro grupo de investigación ha ahondado también en esta área, aportando importantes contribuciones en la síntesis térmica controlada de β -lactamas

¹⁷⁹ a) Y. He, T. Feng, X. Fan, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3918. b) C. Mukai, Y. Hara, Y. Miyashita, F. Inagaki, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4454. c) C. H. Oh, A. K. Gupta, D. I. Park, N. Kim, *Chem. Commun.* **2005**, 5670. d) H. Ohno, T. Mizutani, Y. Kadoh, K. Miyamura, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5113.

¹⁸⁰ a) M. He, N. Chen, L. Liu, Y. Zhu, Q. Li, H. Li, M. Lang, J. Wang, S. Peng, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4418. b) N. Saito, Y. Tanaka, Y. Sato, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4124. c) C. H. Oh, D. I. Park, S. H. Jung, V. R. Reddy, A. K. Gupta, Y. M. Kim, *Synlett* **2005**, 2092.

tricíclicas.¹⁸¹ El tratamiento térmico de aleninos β -lactámicos ha permitido obtener β -lactamas tricíclicas enantiopuras tensionadas que contienen un anillo de ciclobuteno en su estructura. Las bis- β -lactamas se obtienen como único regioisómero a través de una doble cicloadición [2+2]. El mecanismo de la reacción puede explicarse mediante un intermedio radicalario que implica al doble enlace distante del aleno (Esquema II.85).



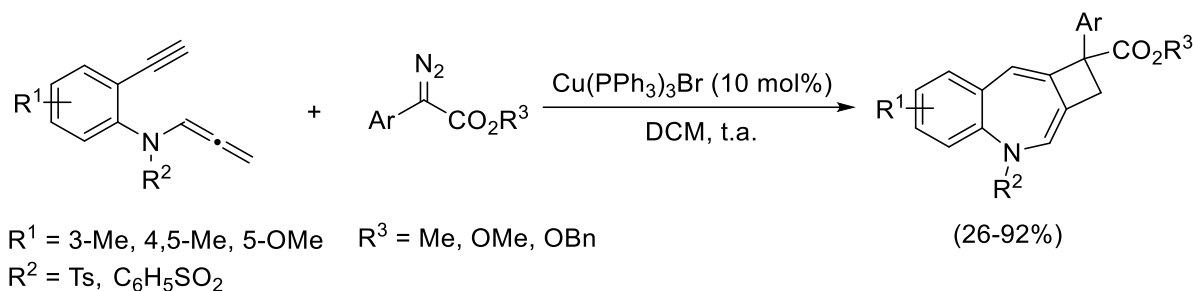
Esquema II.85

Recientemente, el grupo de Peng ha publicado una nueva metodología para la obtención de policiclos fusionados que contienen un anillo de ciclobutano, utilizando catálisis metálica de cobre.¹⁸² El uso de un diazocompuesto permite a los autores el acceso a una gran variedad de moléculas diferentemente funcionalizadas. El curso de la reacción transcurre a través de un radical diazocarbeno que se encarga de dirigir la reacción de cicloadición de forma regioselectiva. Esta

¹⁸¹ a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, G. Gómez-Campillos, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 364. b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9987. c) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3795.

¹⁸² M. He, N. Chen, T. Zhou, Q. Li, H. Li, M. Lang, J. Wang, S. Peng, *Org. Lett.* **2019**, 21, 9559.

publicación resalta el potencial de los diazocompuestos como reactivos útiles en las reacciones de cicloadición de aleninos (Esquema II.86).



Esquema II.86

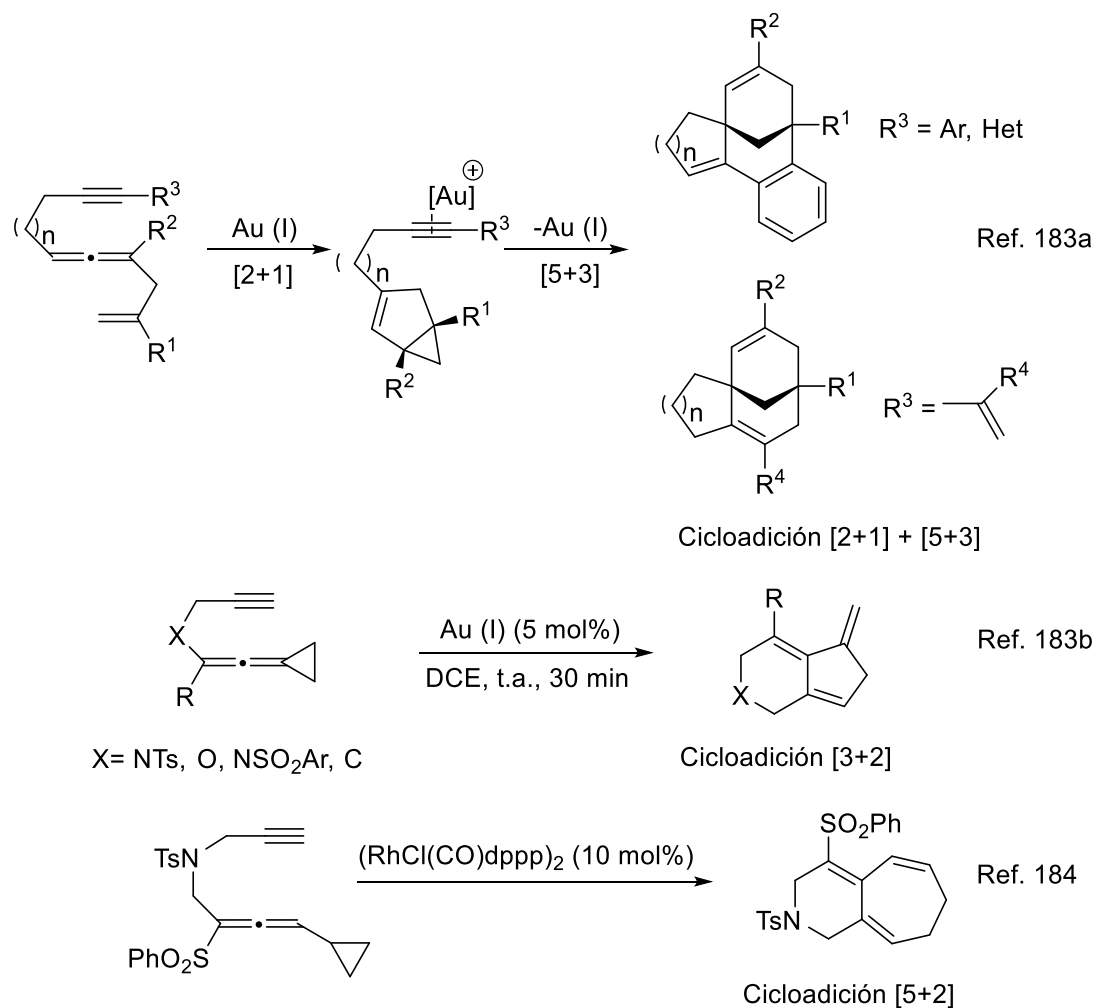
Otras reacciones de cicloadición:

Recientemente han surgido metodologías que implican el uso de aleninos y cuyo mecanismo de reacción se puede explicar a través de cicloadiciones intramoleculares. Los protocolos más frecuentes son las reacciones de cicloadición [2+2+1], [2+2+2] y [2+2], pero también han aparecido otros procesos de cicloadición catalizados por metales de transición, menos habituales.

En el Esquema II.87 se presentan algunas de estas reacciones de cicloadición. Estas reacciones se han catalizado por oro¹⁸³ y por rodio,¹⁸⁴ que es el metal que predomina en las reacciones de cicloadición de aleninos.

¹⁸³ a) X. Chen, Y. Zhou, J. Jin, K. Farshadfar, A. Ariafard, W. Rao, P. W. H. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1084. b) c) W. Yuan, X. Tang, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3198. c) A. K. Gupta, C. Y. Rhim, C. H. Oh, R. S. Mane, S. H. Han, *Green Chem.* **2006**, 8, 25.

¹⁸⁴ F. Inagaki, K. Sugikubo, Y. Miyashita, C. Mukai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2206.



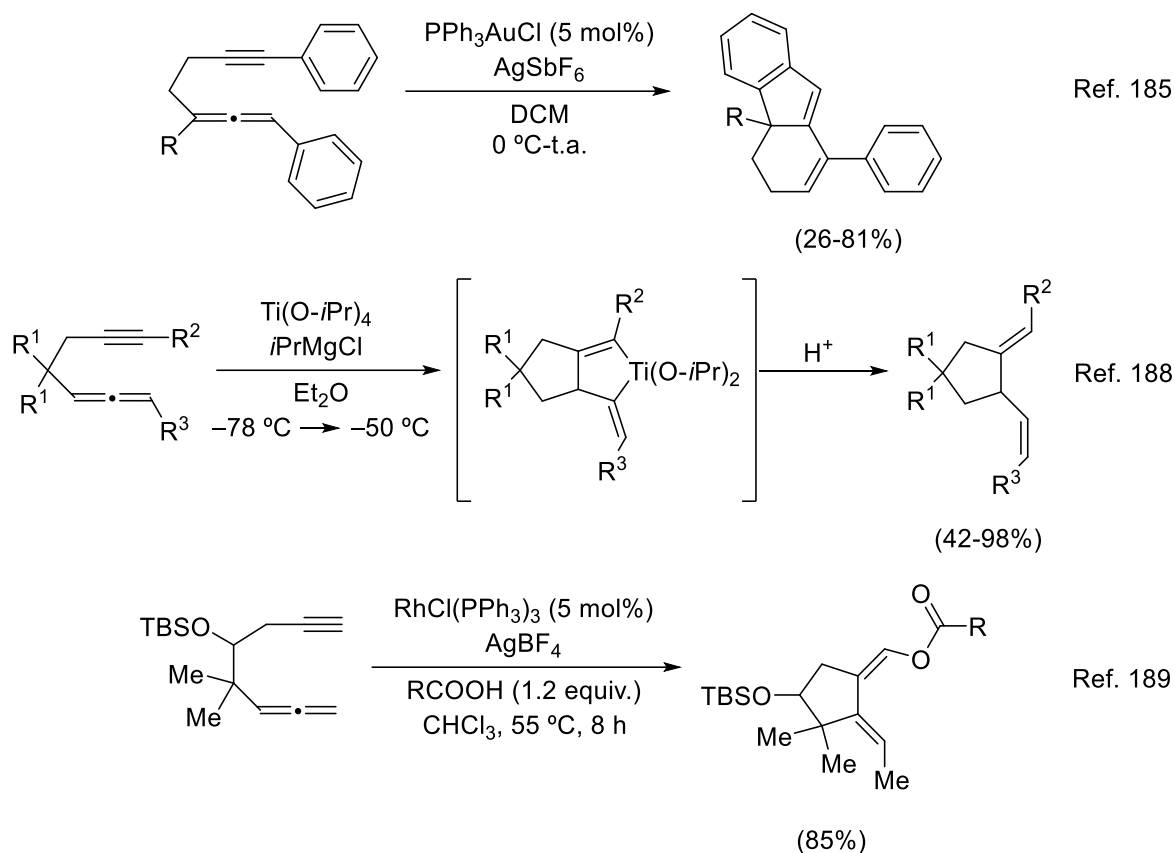
Esquema II.87

II.4.4. Reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición:

La particularidad estructural de los aleninos les hace susceptibles de sufrir otros tipos de reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición que según sus mecanismos no corresponden a cicloadiciones.

Los metales implicados en las reacciones de ciclación son variados y su utilización depende en gran medida de las características de los aleninos precursores y del curso de la reacción en la que se ven implicados. Por esta razón,

se han publicado reacciones de ciclación de aleninos promovidas por oro,¹⁸⁵ estaño,¹⁸⁶ paladio,¹⁸⁷ titanio¹⁸⁸ o rodio¹⁸⁹ (Esquema II.88).



Esquema II.88

Un ejemplo de nuestro grupo de investigación es la preparación de β -lactamas tricíclicas puenteadas o fusionadas de forma totalmente regioselectiva, catalizada por paladio.¹⁹⁰ El mecanismo de la reacción transcurre a través de un reagrupamiento intramolecular de tipo Heck con inclusión de bromo en la posición terminal de la olefina (Esquema II.89).

¹⁸⁵ G.-Y. Lin, C.-Y. Yang, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6753.

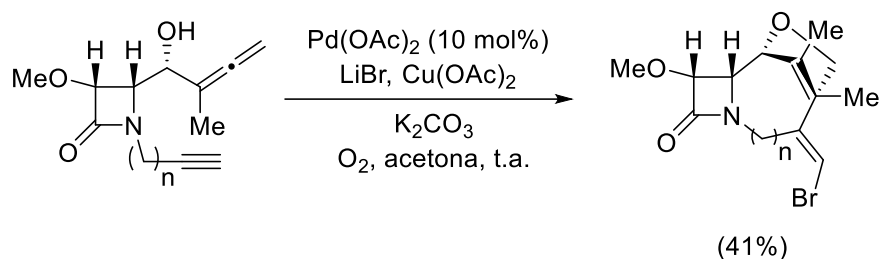
¹⁸⁶ B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1604.

¹⁸⁷ B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1719.

¹⁸⁸ a) H. Urabe, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7329. b) H. Urabe, T. Takeda, D. Hideura, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11295.

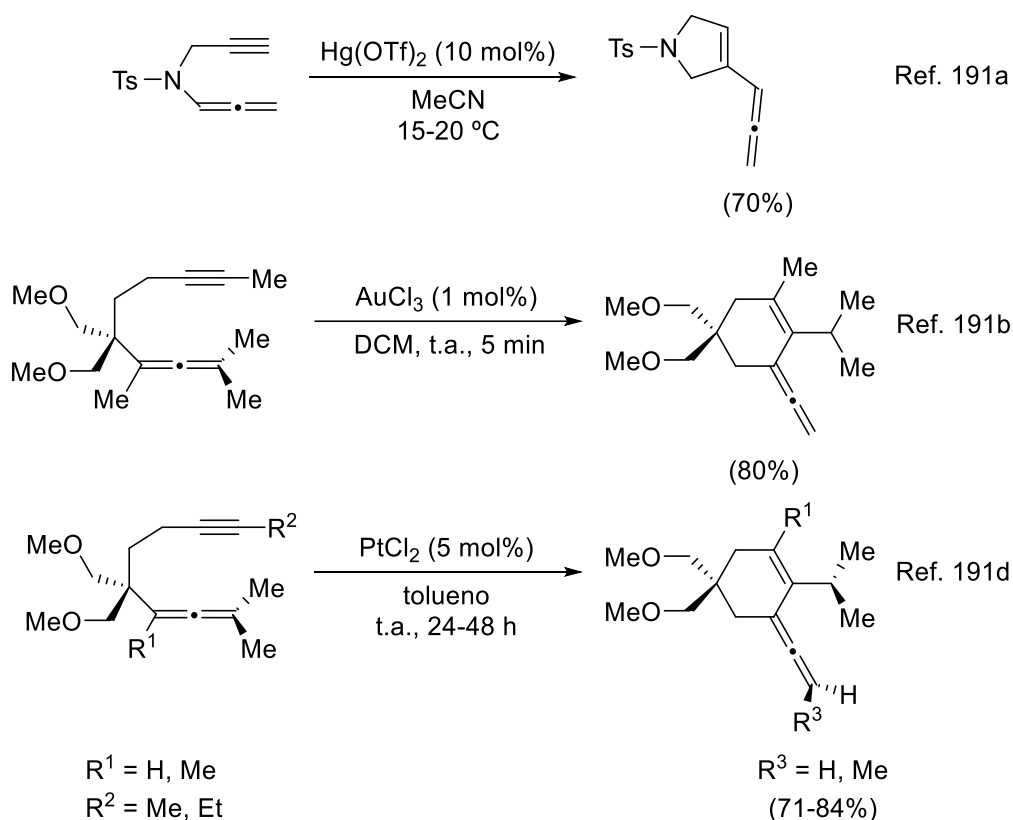
¹⁸⁹ C. H. Oh, S. H. Jung, C. Y. Rhim, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8669.

¹⁹⁰ Ver Ref. 187.



Esquema II.89

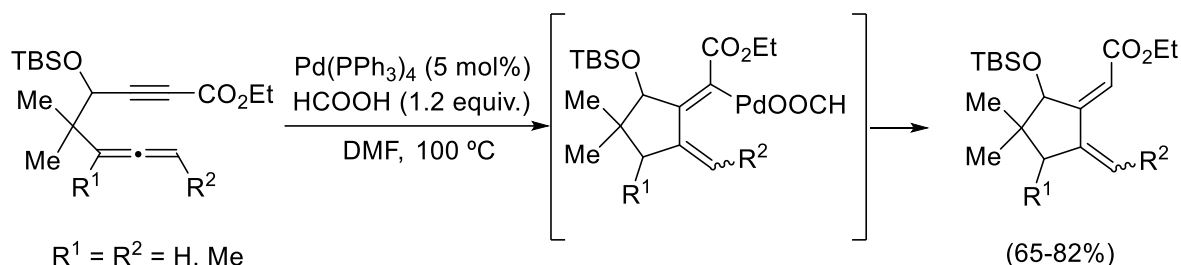
Por otro lado, también se han descrito reacciones de cicloisomerización en aleninos catalizadas por metales de transición que no implican necesariamente una reacción de cicloadición. En el Esquema II.90 se representan algunos métodos descritos en la bibliografía cuyo mecanismo transcurre a través de un proceso de cicloisomerización por coordinación del metal de transición.¹⁹¹



Esquema II.90

¹⁹¹ a) Ver Ref. 155a. b) G. Lemi re, V. Gandon, N. Agenet, J. P. Goddard, A. De Kozak, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7596. c) S. I. Lee, S. H. Sim, S. M. Kim, K. Kim, A. L. Chung, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7120. d) N. Cadran, K. Cariou, G. Hervé, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3408.

El grupo de Oh describió una reacción de cicloreducción catalizada por paladio para obtener 1,2-bis-alkiliden-ciclopentanos.¹⁹² El protocolo tiene lugar en presencia de ácido fórmico, implicando una adición oxidante para dar un intermedio de reacción vinilpaladio a través de un proceso de hidropaladación (Esquema II.91).



Esquema II.91

II.4.5. Metátesis en aleninos:

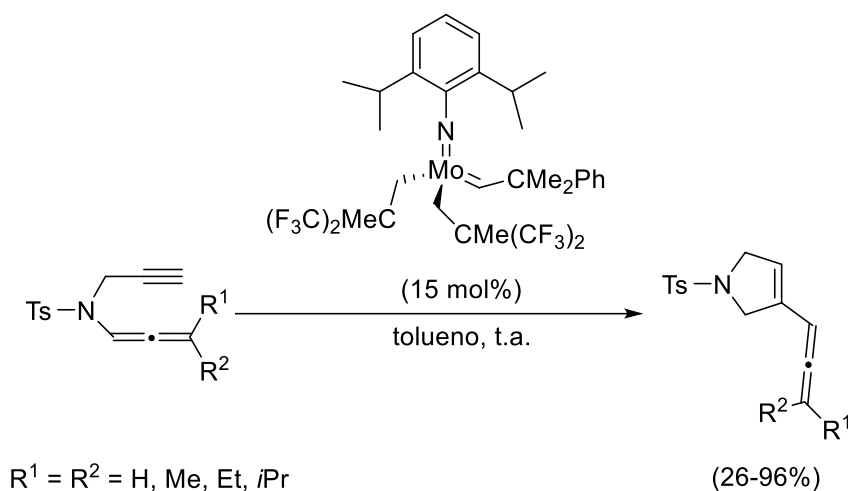
Por último, mientras que la metátesis de eninos, entre un alqueno y un alquino, se ha estudiado ampliamente,¹⁹³ las reacciones de este tipo con alenos y alquinos están muy poco presentes en bibliografía. En el caso de los aleninos, se ha conseguido el acceso a 1,3-enalenos disustituídos a partir de sus análogos monosustituídos mediante metátesis con complejos de rodio.¹⁹⁴ Es interesante mencionar el trabajo llevado a cabo por el profesor Murakami en el que mediante una catálisis de molibdeno, sintetiza estructuras vinil-alénicas a partir de aleninos utilizando una reacción de metátesis de cierre de anillo (Esquema II.92).¹⁹⁵

¹⁹² Ver Ref. 156.

¹⁹³ a) V. Dragutan, I. Dragutan, A. Demonceau, L. Delaude, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 738. b) S. Kotha, A. S. Chavan, D. Goyal, *ACS Omega* **2019**, *4*, 22261. c) S. Kotha, M. Meshram, C. Chakkapalli, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2468. d) S. Kotha, N. R. Panguluri, R. Ali, *European J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 5316. e) R. Castarlenas, M. Eckert, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2576. f) B. R. Galan, A. J. Giessert, J. B. Keister, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5762. g) M. Kim, D. Lee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1865. h) E. C. Hansen, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15074. i) M. Mori, *J. Mol. Catal.* **2004**, *213*, 73. j) S. T. Diver, A. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317. k) C. S. Poulsen, R. Maden, *Synthesis* **2003**, 1.

¹⁹⁴ M. Ahmed, T. Arnould, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, K. Flack, P. A. Procopiu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 551.

¹⁹⁵ Ver referencia 157c.

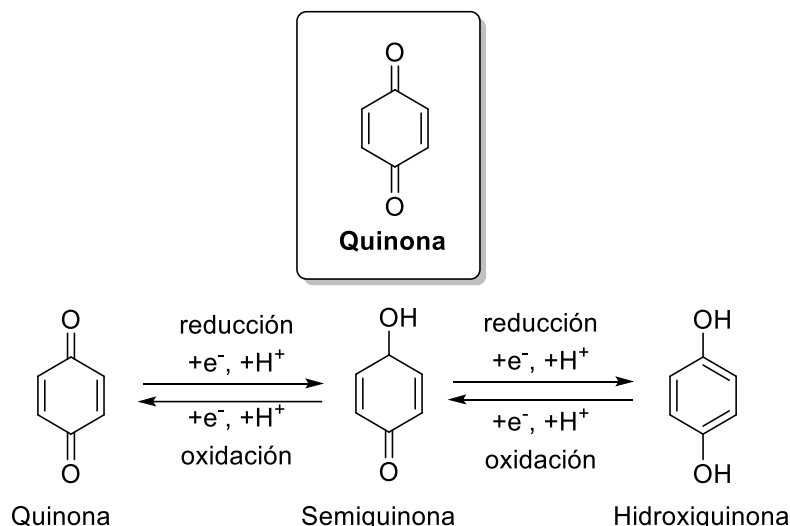


Esquema II.92

II.4.6. Importancia de los productos obtenidos: Quinonas:

Las quinonas son una clase de compuestos orgánicos que contienen dos grupos carbonilos adyacentes o separados en una estructura cíclica insaturada de seis eslabones. Esta clase de compuestos está implicada en reacciones redox reversibles (Esquema II.93). Su participación en procesos de oxidación y reducción en diferentes procesos biológicos, como por ejemplo en las reacciones electroquímicas del proceso biológico de transducción, es destacable.¹⁹⁶

¹⁹⁶ Para algunas revisiones, veánse: a) Y. Wang, S. Zhu, L. H. Zou, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 2179. b) Y. Ando, K. Suzuki, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 15955. c) E. J. Son, J. H. Kim, K. Kim, C. B. Park, *J. Mater. Chem. A* **2016**, 4, 11179. d) S. N. Sunassee, M. T. Davies-Coleman, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 29, 513. e) P. J. O'Brien, *Chem. Biol. Interact.* **1991**, 80, 1.



Esquema II.93

Las quinonas se encuentran presentes probablemente en todos los animales con función respiratoria y todas las células vegetales. Cabe destacar: 1) Filoquinona o vitamina K₁, que se encuentra en las hojas de las plantas verdes, es aceptor de electrones en la fotosíntesis y es sensible frente al contacto prolongado de la luz,¹⁹⁷ 2) Ubiquinona o coenzima Q₁₀, que se presenta en las mitocondrias de las células eucariotas y cuya función es generar ATP en la cadena de electrones (Figura II.13). También, es muy frecuente el uso de coenzima Q₁₀ como suplemento para combatir enfermedades cardíacas, migrañas o la infertilidad masculina.¹⁹⁸

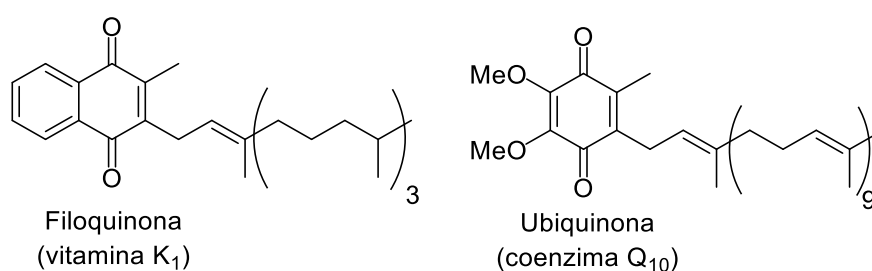


Figura II.13

Por otro lado, este tipo de estructuras aparecen en numerosos productos naturales y biológicamente activos (Figura II.14). Entre sus principales funciones,

¹⁹⁷ R. B. Britt, J. N. Brown, *Clin. Appl. Thromb.* **2018**, 24, 5.

¹⁹⁸ D. Mantle, A. Dybring, *Antioxidants* **2020**, 9, 386.

destacan su actividad anticancerígena, antibacteriana y antimalárica.¹⁹⁹ También, las quinonas cuentan con importantes funciones en la química de materiales aplicados y como fungicidas.²⁰⁰

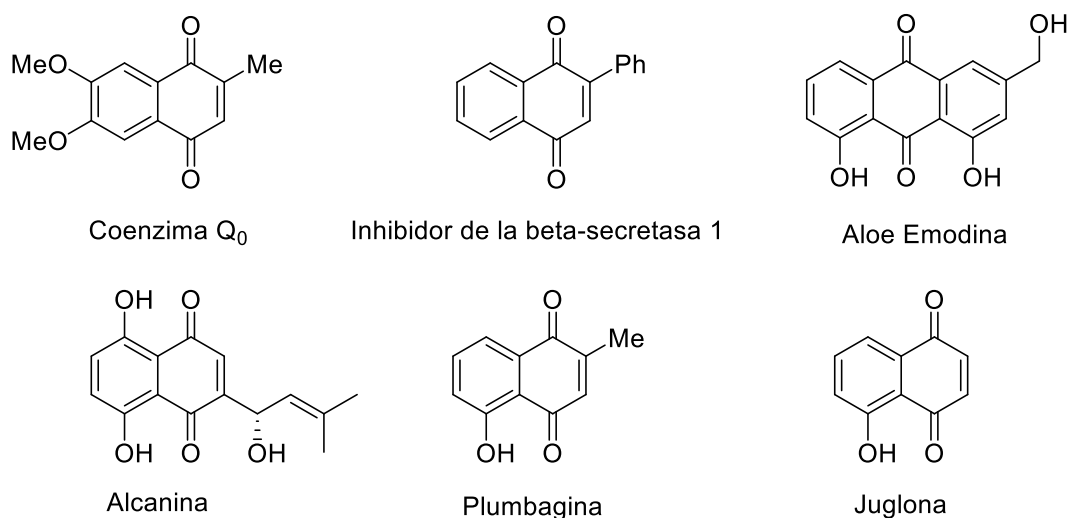


Figura II.14

Además, las naftalen-1,4-dionas sustituidas en la posición 2 resultan muy atractivas ya que este tipo de núcleos puede encontrarse en moléculas bioactivas. Por ejemplo, existe una serie de quinonas β -sustituidas que se usan como inhibidores frente a la enzima glutatión reductasa. De esta forma, el glutatión no se reduce y evita la síntesis de la forma oxidada de la enzima glutatión reductasa que puede dar lugar a peróxido de hidrógeno, una especie peligrosa para las células. También, este tipo de naftalen-1,4-dionas β -sustituidas son activas frente a la malaria y pueden usarse como precursor de cloroquina que se utiliza en el tratamiento frente a enfermedades autoinmunitarias, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (Figura II.15).²⁰¹

¹⁹⁹ a) M. Gordaliza, *Mar. Drugs*. **2010**, 8, 2849. b) C. Asche, *Mini. Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 449. c) T. J. Monks, D. C. Jones, *Curr. Drug. Metab.* **2002**, 3, 425.

²⁰⁰ a) Ver referencia 196a. b) Ver referencia 196f.

²⁰¹ a) L. Feng, D. A. Lanfranchi, L. Cotos, E. Cesar-Rodo, K. Ehrhardt, A. A. Goetz, H. Zimmermann, F. Fenaille, S. A. Blandin, E. Davioud-Charvet, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 2647. b) C. Biot, H. Bauer, R. H. Schirmer, E. Davioud-Charvet, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5972. c) E. Davioud-Charvet, S. Delarue, C. Biot, B. Schwöbel, C. C. Boehme, A. Müssigbrodt, L. Maes, C. Sergheraert, P. Grellier, R. H. Schirmer, K. Becker, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4268.

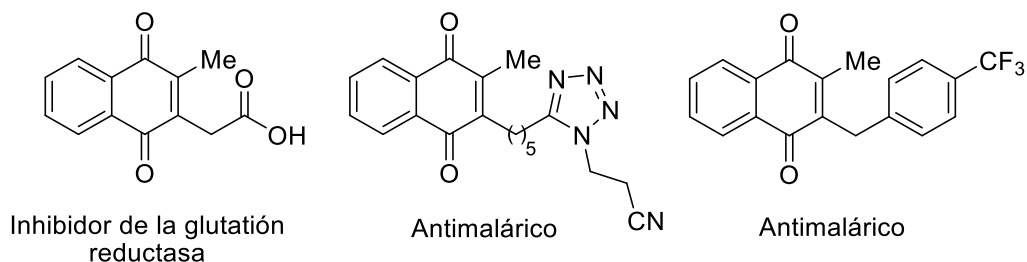


Figura II.15

Los policiclos fusionados que contienen el núcleo de quinona resultan muy atractivos desde el punto de vista químico y biológico. Dentro de la familia de las quinonas policíclicas, las anguciclinas son compuestos interesantes debido a su variedad estructural y propiedades biológicas.²⁰² Esta clase de compuestos contienen un esqueleto benz[a]antraquinona con un grado variable de insaturaciones y fragmentos oxigenados.²⁰³ Las landomicinas pertenecen a la familia de las anguciclinas y algunos compuestos presentan importantes actividad contra una gran variedad de líneas celulares cancerígenas.²⁰⁴ Un ejemplo de este tipo de moléculas es el tetrangulol que cuenta con importantes propiedades antibacterianas (Figura II.16), por lo que el acceso a este tipo de tetraciclos conjugados, resulta muy interesante.²⁰⁵

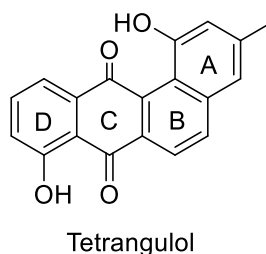


Figura II.16

²⁰² a) Y. Song, G. Liu, J. Li, H. Huang, X. Zhang, H. Zhang, J. Ju, *Mar. Drugs*. **2015**, 13, 1304. b) Z. K. Guo, S. B. Liu, R. H. Jiao, T. Wang, R. X. Tan, H. M. Ge, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 7490. c) Z. Xie, B. Liu, H. Wang, S. Yang, H. Zhang, Y. Wang, N. Ji, S. Qin, H. Laatsch, *Mar. Drugs*. **2012**, 10, 551.

²⁰³ a) S. Hernández-Pino, Ácido Shikímico, compuesto de partida para la síntesis de quinonas con potencial actividad biológica. Tesis Doctoral. Universidad Técnica Federico Santa María, Universidad de Valparaíso (Chile). **2019**. b) E. Solera, Caracterización de la agrupación génica de biosíntesis del Inmunosupresor tacrolimus en dos especies del género *Streptomyces*. Estudio de su regulación. Tesis Doctoral. Universidad de León (España). **2014**.

²⁰⁴ a) X. Yang, B. Fu, B. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12433. b) K. A. Shaaban, S. Srinivasan, R. Kumar, C. Damodaran, J. Rohr, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 2.

²⁰⁵ C. J. Sie, V. Patteti, Y. R. Yang, K. K. T. Mong, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1885.

III. RESÚMENES

III. RESÚMENES

III.1. Summary

III.1.1. Introduction

Since their discovery, allenes have been identified as an unusual structure in Organic Chemistry. Allenes are capable of showing reactivity to various substrates but these types of compounds have attracted less attention from research groups in comparison with the chemistry of analogous functional groups such as alkenes or alkynes. Carbocyclization and heterocyclization reactions catalyzed by transition metals are the most common rearrangement. In this manner, compounds with chemical and biological interest have been achieved.

On the other hand, alkynes are one of the most versatile functional groups in Organic Chemistry. Since 2014, photoredox catalysis between alkynes and diazonium salts has received significant attention. The use of organic promoters such as gallic acid, L-ascorbic acid or 1,2,3-triolbenzene, is continuously growing in order to avoid the toxicity of transition metals.

The study of the reactivity of allenynes is focused on the selectivity control because of the indolyl amino allenynes can react in different ways.

On the other hand, carbazoles and fused polycyclic indoles have been extensively studied because of their potencial biological activity. Finally, quinones are present in a large number of bioactive molecules and they are involved in many biological process.

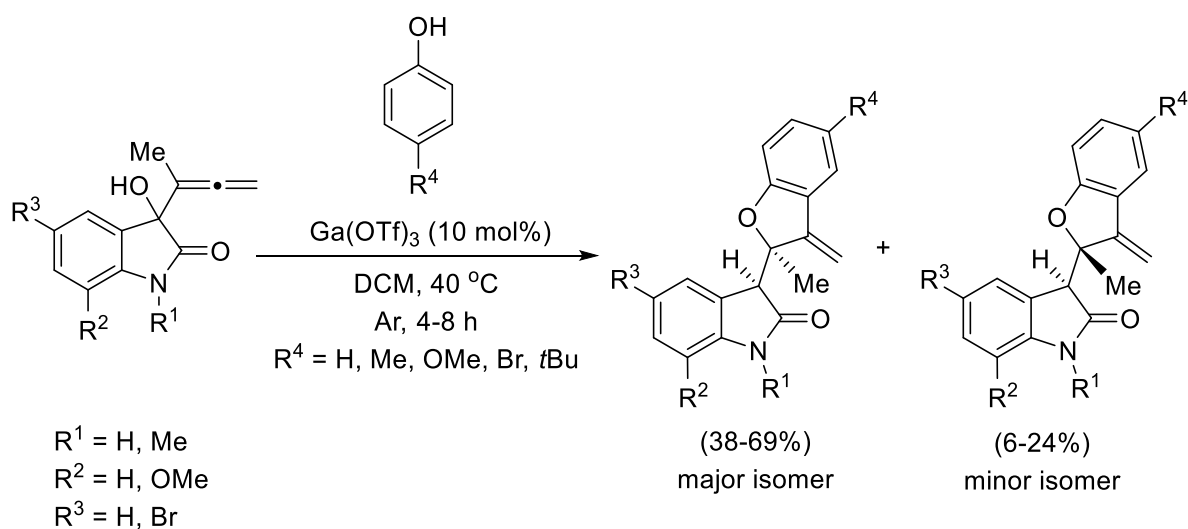
III.1.2. Objectives

The aim of this PhD Thesis is to develop new methodologies for the metal catalyzed cyclization and coupling of different allenes, alkynes and allenynes in order to obtain novel complex structures. In particular, the present work is focused on four different aspects: i) new reactions of carbocyclization and oxycyclization of allenes catalyzed by transition metals, ii) the development of new photoredox methodologies of alkynes and allenes with arenediazonium salts via metal catalysis, iii) the study of

the unprecedented reactivity of alkynes with organic radical promoters for preparing unprotected α -hydroxy ketones, iv) the study of gold-catalyzed reactions of allenynes for the synthesis of fused polycyclic indoles, v) synthesis of 1,4-naphthoquinones and tetraphen-7,12-diones through cyclobutene rearrangements.

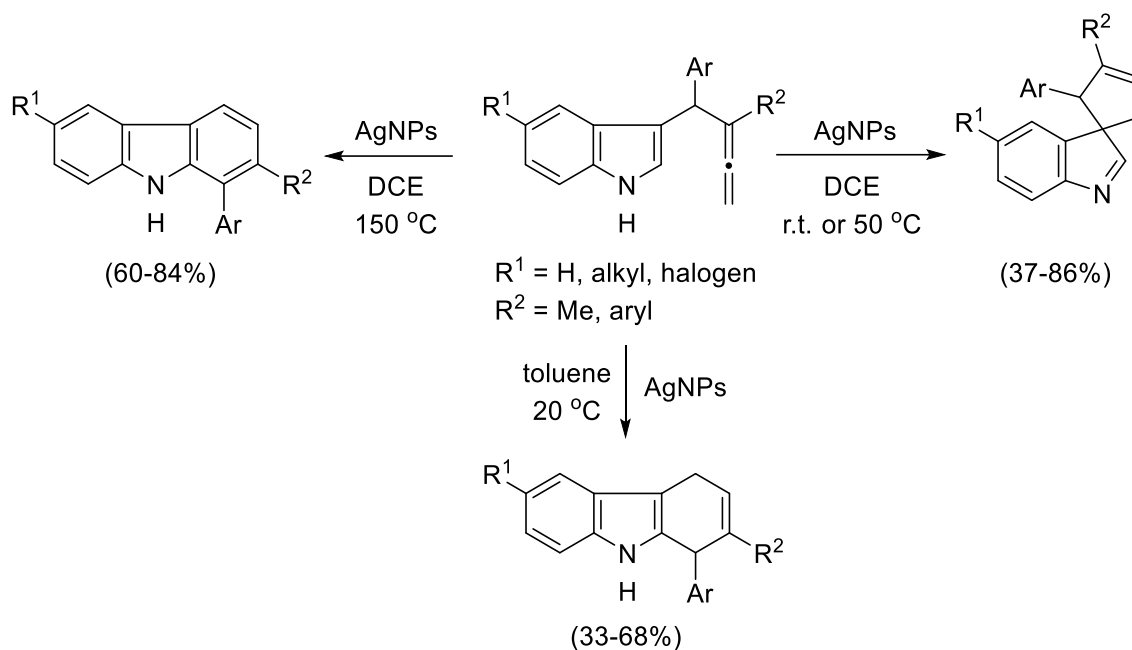
III.1.3. Results

Firstly, a gallium-catalyzed domino arylation/oxycyclization of indolinone-tethered allenols and phenols has been developed for synthesizing dihydrobenzofuran-appended oxindoles (Scheme III.1). (*J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4157)



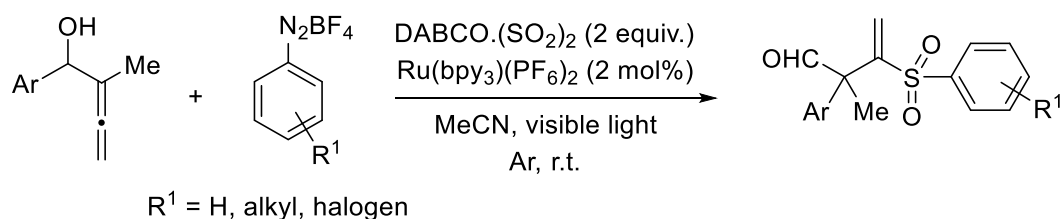
Scheme III.1

Taking advantage of supported silver nitrate in silica gel, an excellent heterogeneous catalytic system has been accomplished for the selective hydroarylation of indole-tethered allenes. In this manner, 1,2-disubstituted-9*H*-carbazoles, 1,2-disubstituted-4,9-dihydro-1*H*-carbazoles and spiroindolenines have been obtained with high yields. In addition, density functional theory calculations support a reaction mechanism which involves an initial 5-*endo-dig* cyclization which is followed by a 1,2-alkyl migration reaction from the initially formed spiroindolenine (Scheme III.2). (*J. Catal.* **2020**, 389, 432)



Scheme III.2

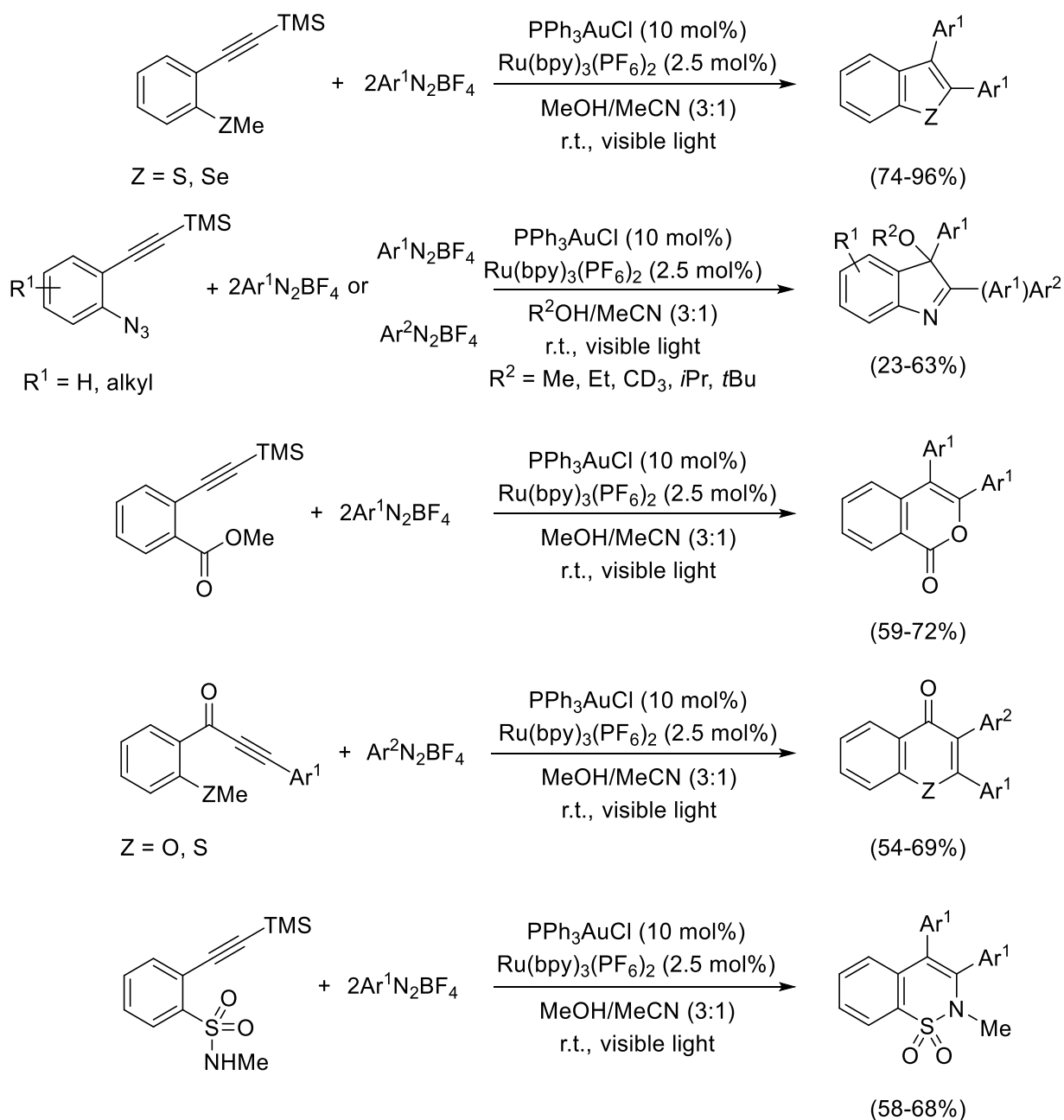
The three-component coupling of α -allenols, sulphur dioxide and arenediazonium salts has been uncovered. The reaction was carried out under photoredox conditions using $\text{Ru}(\text{bpy}_3)(\text{PF}_6)_2$ as a metal catalyst. Based on control experiments, a radical mechanism which imply 1,2-aryl migration has been proposed (Scheme III.3). (*Org. Lett.* **2020**, 22, 9490)



Scheme III.3

Besides, we have developed a visible light-promoted and gold-photoredox-catalyzed reaction of heteroatom-tethered alkynes with arenediazonium salts. The methodology has allowed to obtain 2*H*-benzo[*e*][1,2]thiazines, benzosultams, benzoselenophenes, benzotiofenenes, thiofavlonenes, flavones, and isocoumarins. Also, it has been probed the usefulness of 3*H*-indoles as precursors to give 1*H*-

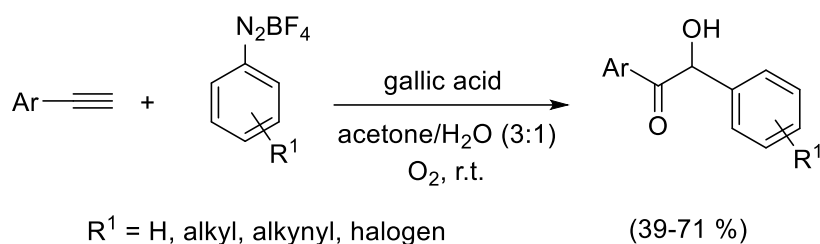
indoles, 2-oxindoles and 3-oxindolines (Scheme III.4). (*Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2640)



Scheme III.4

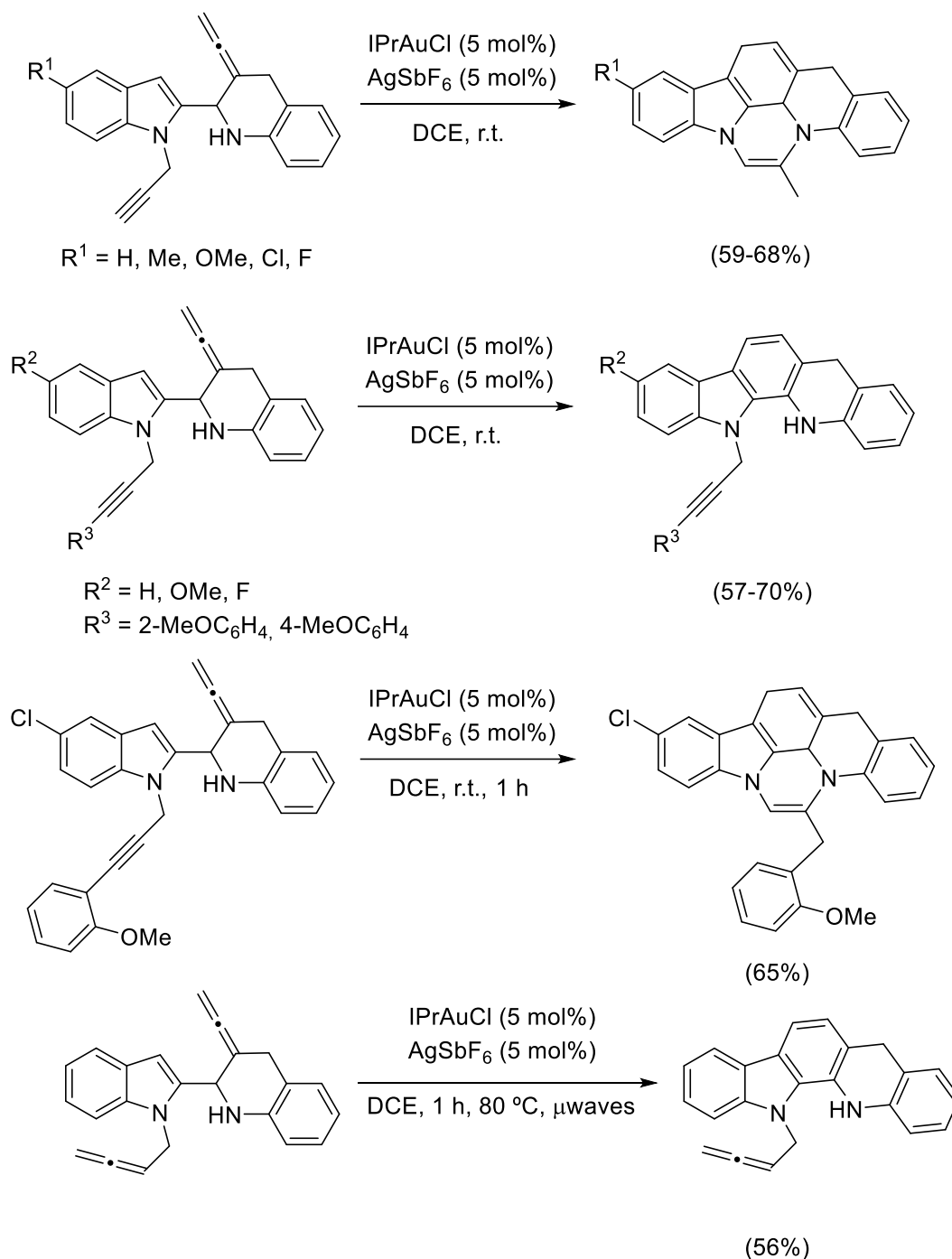
Moreover, the reactivity between terminal alkynes and diazonium salts avoiding the use of transition metals has also been studied. In this case, a novel preparation of unprotected α -hydroxy ketones has been developed using an organic radical promoter such as gallic acid. The process was carried out under mild

conditions without the requirement of irradiation (Scheme III.5). (*Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17227)



Scheme III.5

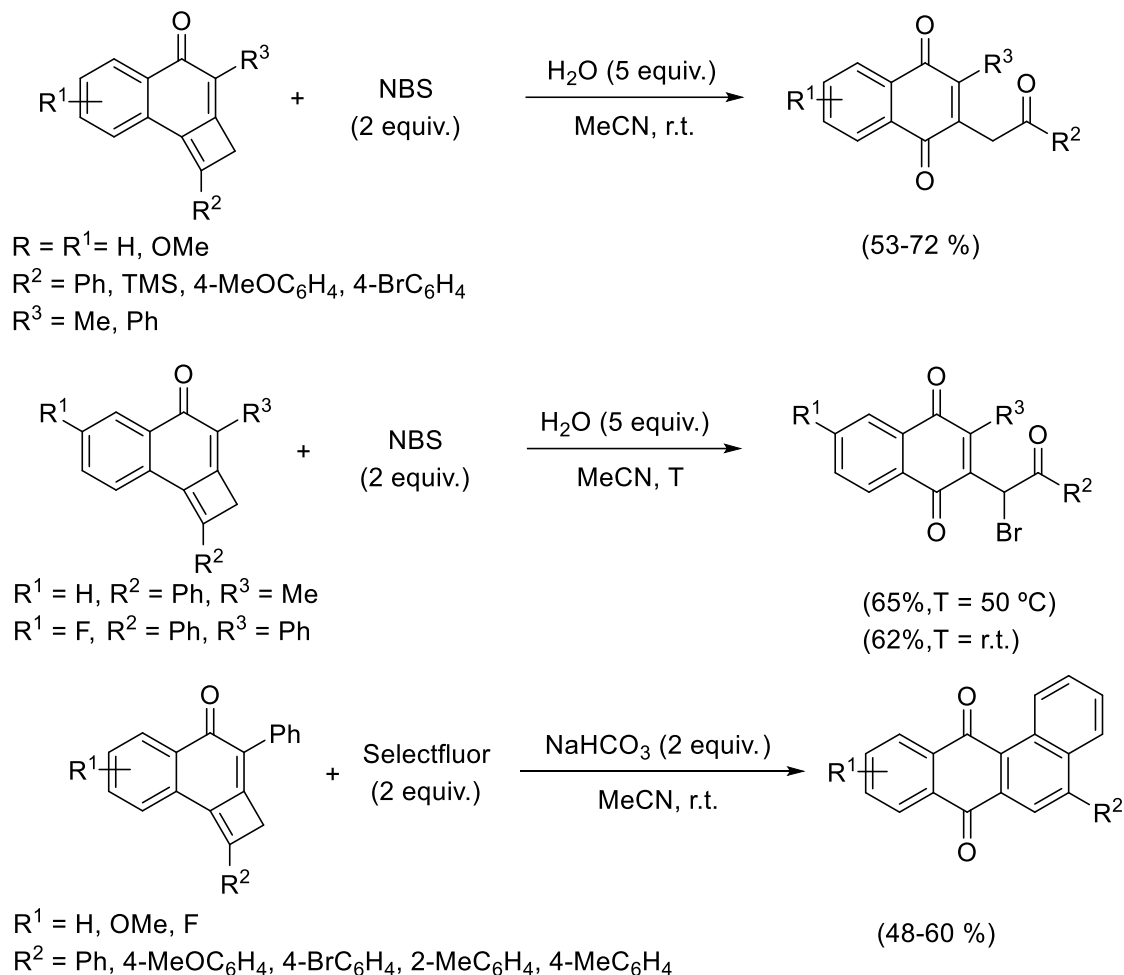
In addition, we have developed a chemodivergent cyclization of indole-tethered amino allenynes for the controlled preparation of fused polycyclic indoles using gold catalysis. Building upon chemoselectivity (alkyne aminocyclization versus allene carbocyclization) and regioselectivity (*endo* versus *exo* cyclization) issues, four different polycyclic products have been produced (Scheme III.6). (*Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1448)



Scheme III.6

Finally, the controlled synthesis of 1,4-naphthoquinones and tetraphene 7,12-diones from cyclobutenes has been achieved. The cyclobutenes products, previously non-isolated, were obtained from the corresponding allenynols by oxidation of the OH group and a subsequent spontaneous [2+2] cycloaddition. The free-metal

synthesis was described in the presence of organic reagents such as NBS or selectfluor (Scheme III.7). (*Chem. Commun.* **2020**, 56, 1290)



Scheme III.7

III.1.4. Conclusions.

In this PhD thesis, new cyclizations and coupling reactions of allene, alkyne and allenynes substrates have been described. These methodologies are remarkable examples for obtaining novel structures with potential biological properties through simple, chemo- and regioselective experimental processes.

III.2. Resumen

III.2.1. Introducción

Los alenos desde su descubrimiento se han considerado como un grupo particular en Química Orgánica. En comparación con la química de grupos funcionales análogos, como los alquenos o alquinos, este tipo de compuestos han captado una menor atención de los grupos de investigación. Los alenos son capaces de mostrar reactividad frente a diversos sustratos, siendo las reacciones más comunes las de carbociclación y heterociclación catalizadas por metales de transición. De este modo, se ha logrado el acceso a compuestos con alto interés químico y biológico.

Por otro lado, los alquinos son uno de los grupos funcionales más estudiados en Química Orgánica. Desde 2014, la catálisis foto-redox que involucra alquinos y sales de diazonio ha sido ampliamente estudiada. Las reacciones promovidas por moléculas orgánicas como son el ácido gálico, el ácido L-ascórbico o el 1,2,3-bencenotriol generan nuevos acoplamiento y evitan el uso de metales de transición.

El estudio de la reactividad de aleninos pone de manifiesto la presencia de dos grupos funcionales muy reactivos, el grupo aleno y el grupo alquino. El principal reto que presenta este tipo de metodologías es el control de la selectividad y con ello, limitar la aparición de reacciones secundarias.

Finalmente, los carbazoles cuentan con unas excepcionales propiedades químicas y médicas. De forma análoga, los policiclos fusionados son sustratos interesantes desde el punto de vista biológico y como materiales avanzados. Por otro lado, las quinonas son particularmente atractivas al participar en numerosos procesos biológicos y estar presente en un gran número de moléculas bioactivas.

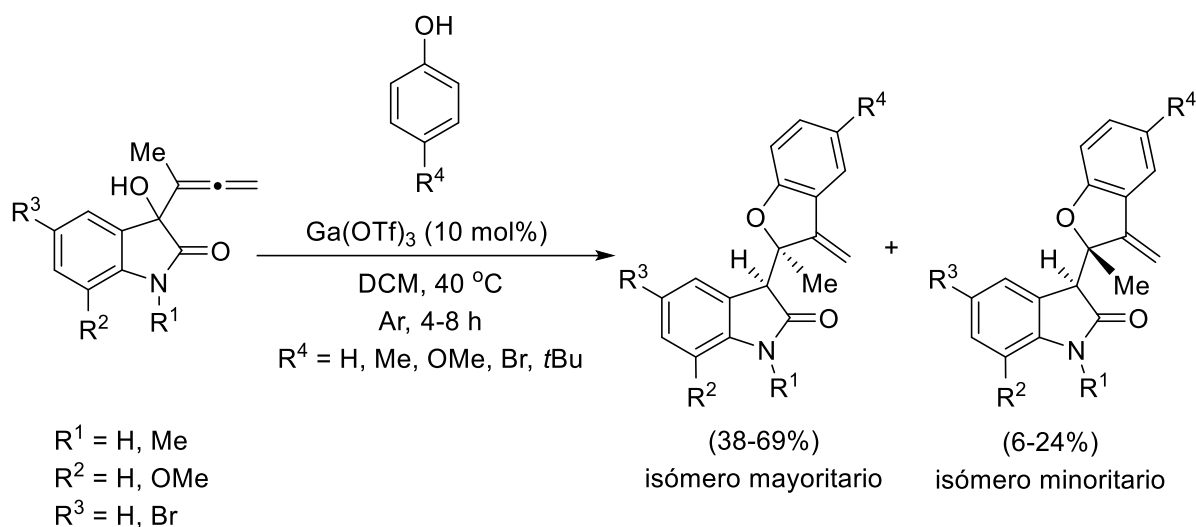
III.2.2. Objetivos

El objetivo general de esta tesis doctoral es el desarrollo de nuevas metodologías de ciclación o acoplamiento basadas en alenos, alquinos y aleninos. En particular, el presente trabajo ha profundizado en: i) explorar nuevas reacciones de carbociclación y oxociclación de alenos catalizadas por metales de transición, ii)

desarrollar nuevas metodologías foto-redox mediante catálisis metálica de alquinos y alenos con sales de diazonio, iii) describir la novedosa reactividad de alquinos con promotores orgánicos radicalarios, iv) estudiar la reactividad de aleninos en la preparación de núcleos potencialmente bioactivos como son los policiclos indólicos fusionados, v) síntesis de 1,4-naftoquinonas y tetrafen-7,12-dionas por medio del reagrupamiento de ciclobutenos.

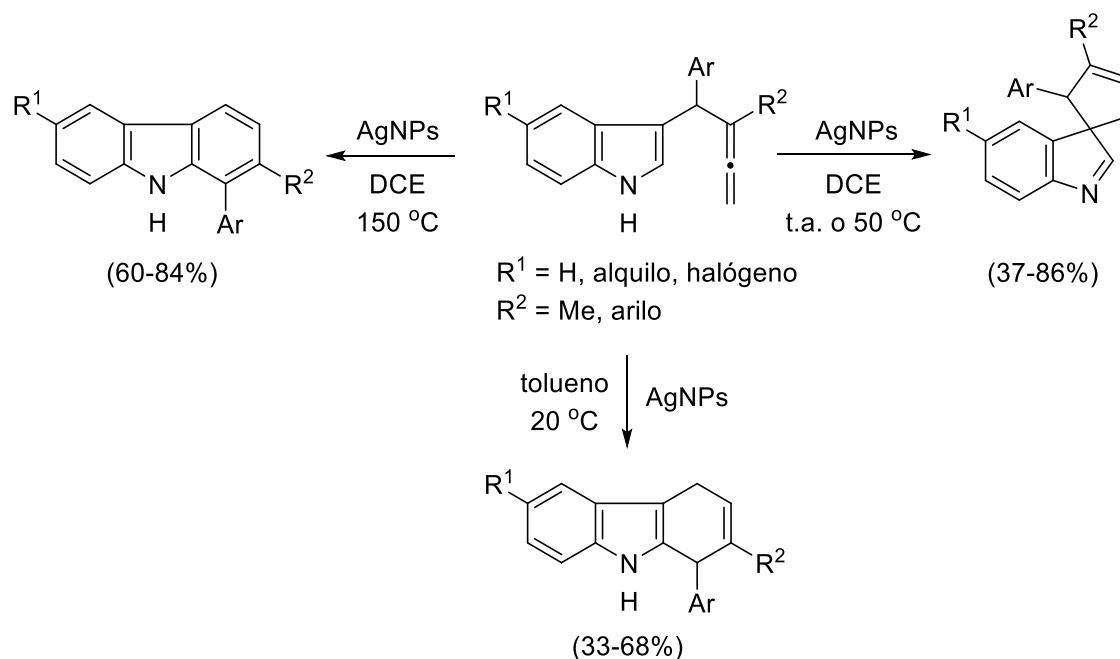
III.2.3. Resultados

En primer lugar, se ha estudiado una reacción dominó de arilación/oxiciclación de 3-alenil-3-hidroxiindoles y fenoles promovida por $\text{Ga}(\text{OTf})_3$. El protocolo sintético dio lugar a benzodihidrofuranos unidos al núcleo de oxindol (Esquema III.1). (*J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4157)



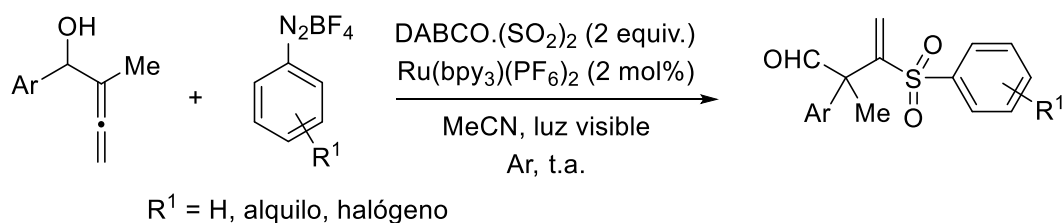
Esquema III.1

Se ha llevado a cabo una nueva metodología de carbociclación de alenos catalizada por nanopartículas de plata. La reacción de hidroarilación intramolecular de los alenil-indoles generó 9H-carbazoles, 4,9-dihidro-1H-carbazoles y espirociclos. Los diferentes productos se prepararon de forma controlada y con buenos rendimientos. Además, los cálculos teóricos han permitido reforzar la hipótesis mecanística de una ciclación 5-*endo-dig* y una posterior migración 1,2 del grupo alquilo del intermedio espirocíclico (Esquema III.2). (*J. Catal.* **2020**, 389, 432)



Esquema III.2

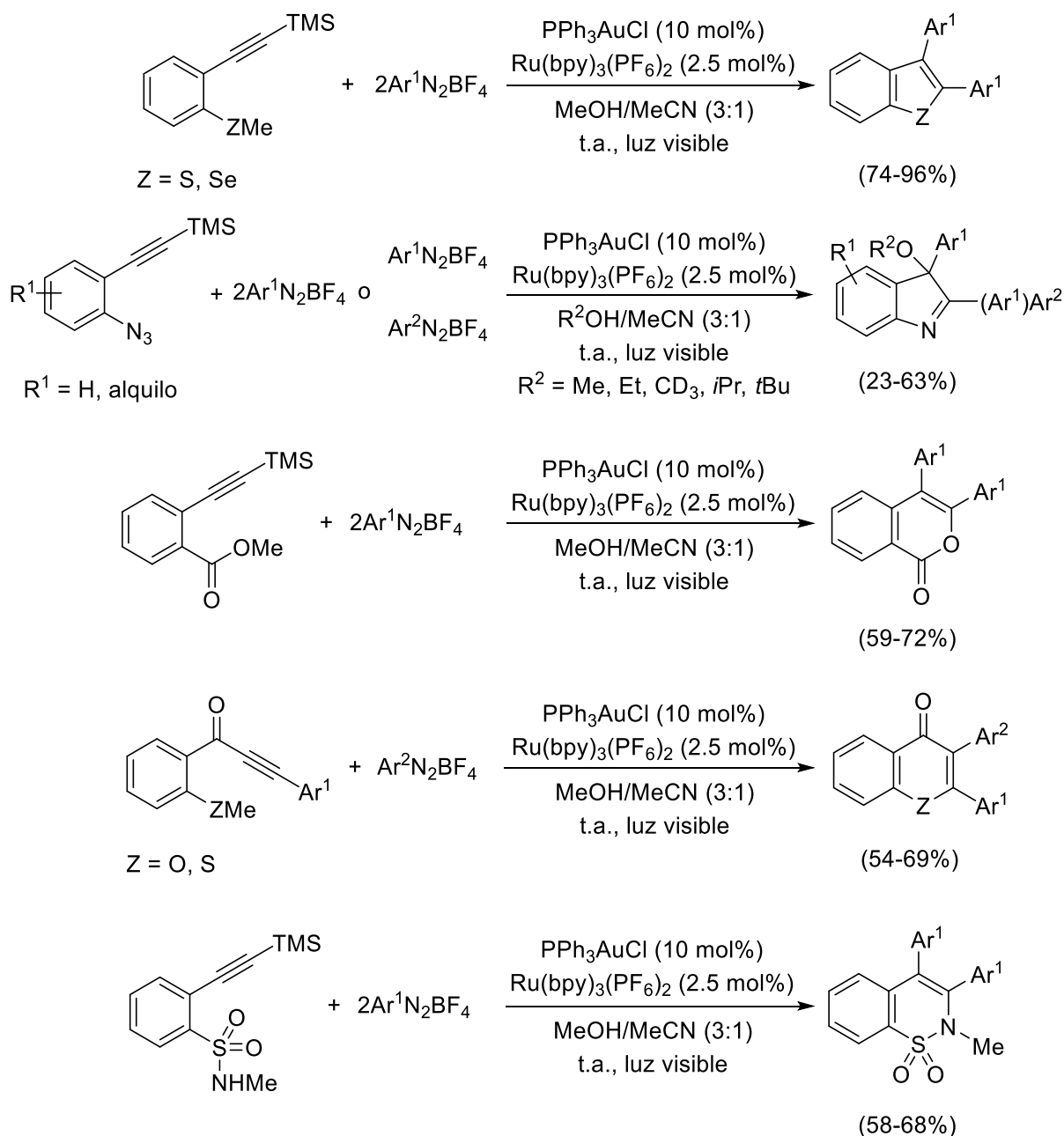
Por otra parte, se ha investigado la reactividad de α -alenoles en presencia de sales de diazonio y el compuesto orgánico DABCO.(SO₂)₂ como fuente de dióxido de azufre. La reacción tiene lugar en condiciones foto-redox con Ru(bpy₃)(PF₆)₂ como fotocatalizador. El proceso implica un mecanismo radicalario con inserción de SO₂Ar y una migración 1,2 de arilo. Este acoplamiento es el primer ejemplo descrito en la bibliografía que utiliza alcoholes α -alénicos como materiales de partida para la preparación de sulfonas por métodos fotoquímicos (Esquema III.3). (*Org. Lett.* **2020**, 22, 9490)



Esquema III.3

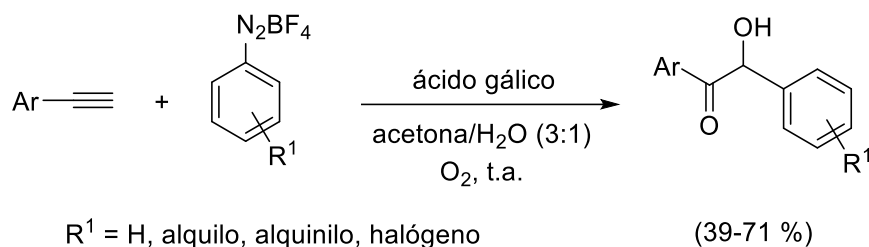
Se ha desarrollado una reacción foto-redox promovida por una catálisis dual de Au(I)/Ru(II) entre heteroalquinos y sales de diazonio. La metodología es compatible con varios heteroátomos (N, S, Se, O) y permite la síntesis de 2H-

benzo[e][1,2]tiazinas, benzosultamas, benzoselenofenos, benzotiofenos, tioflavonas, flavonas e isocumarinas. En esta metodología se ha demostrado la utilidad de los *3H*-indoles como precursores en la preparación de *1H*-indoles, 2-oxindoles y 3-oxindolinas (Esquema III.4). (*Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2640)



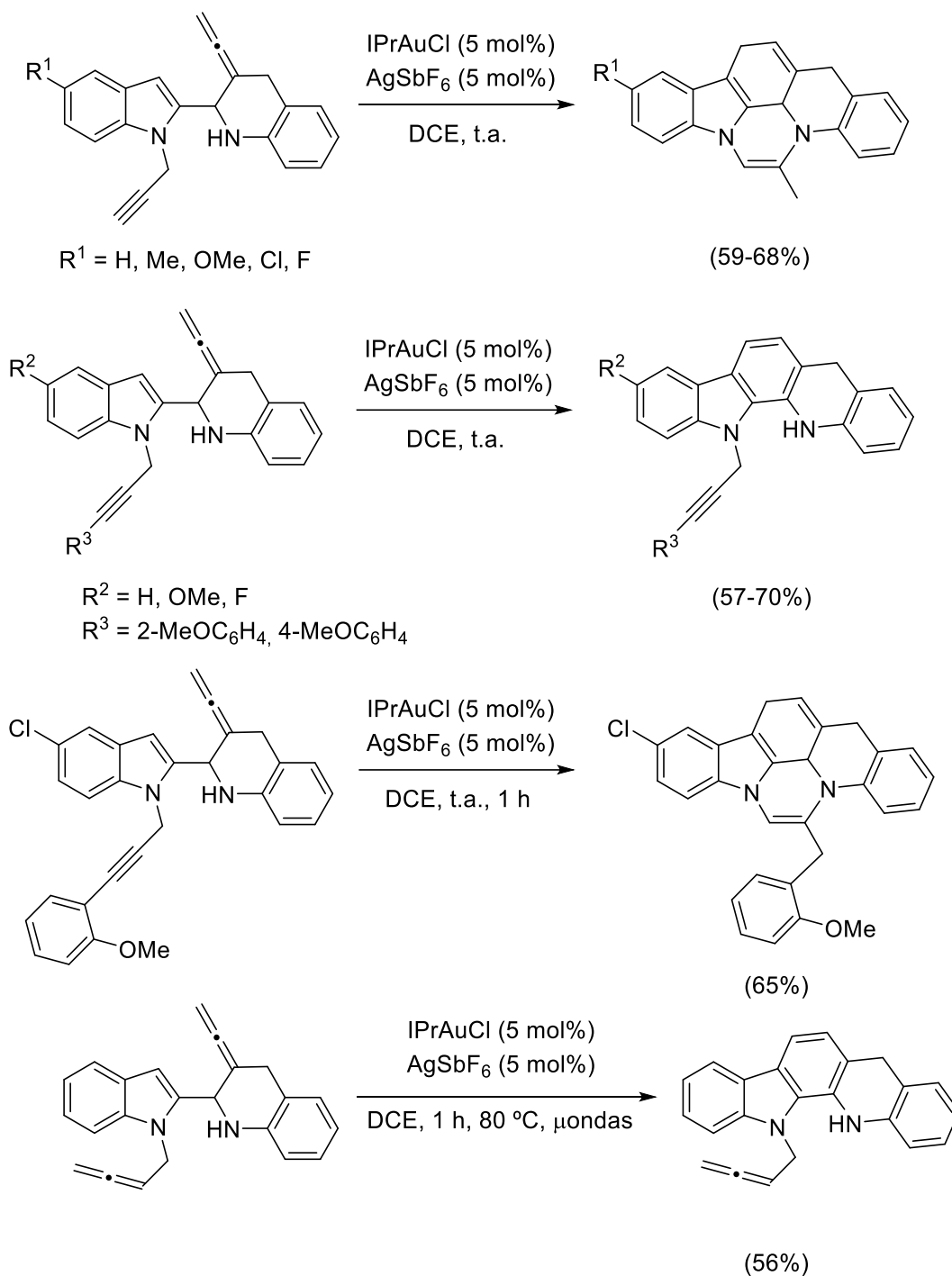
Esquema III.4

También se ha estudiado la reactividad entre alquinos terminales y sales de diazonio sin el uso de metales de transición. En este caso, la reacción es promovida por un compuesto orgánico, como el ácido gálico, que permite la formación de α -hidroxicetonas. El proceso transcurre en condiciones suaves, sin requerimiento de irradiación y bajo atmósfera de oxígeno (Esquema III.5). (*Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 17227)



Esquema III.5

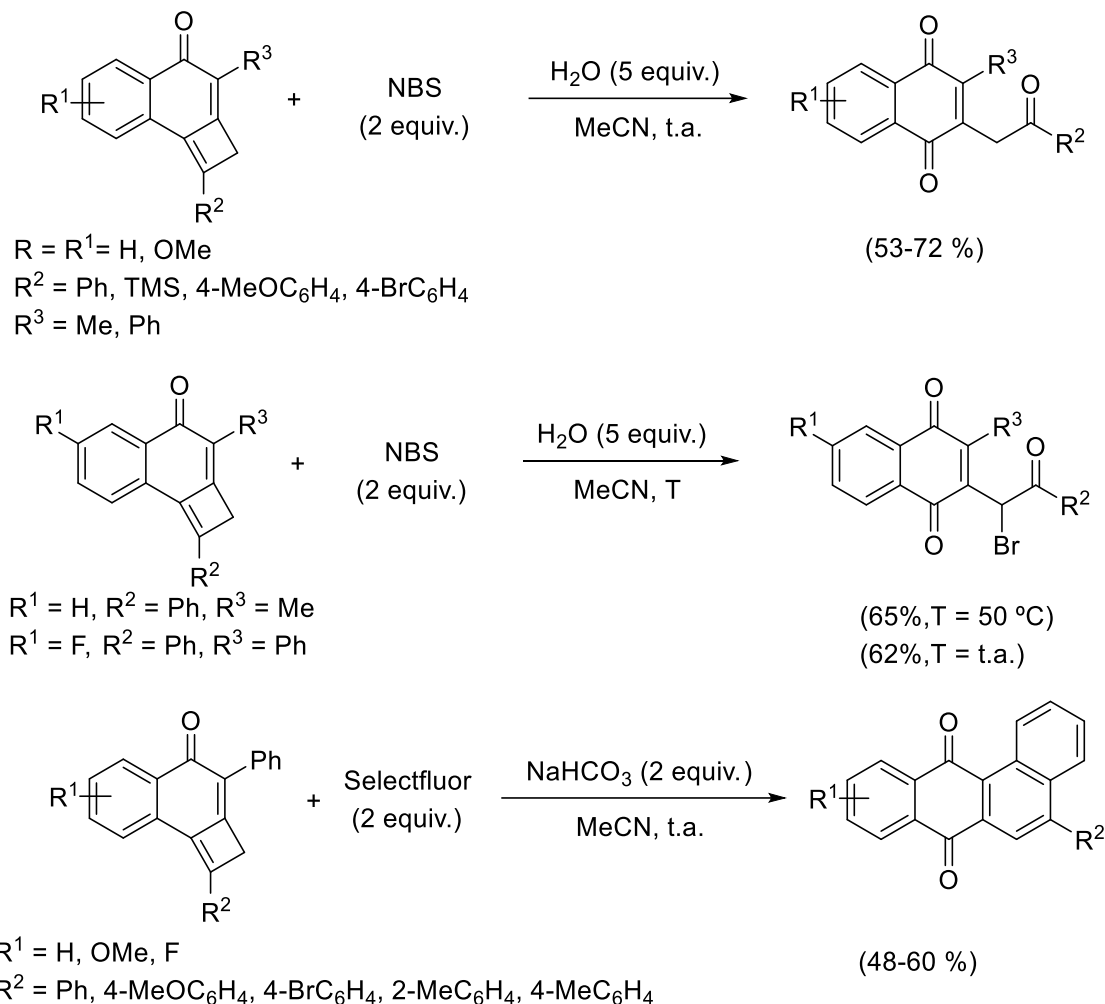
Se ha investigado la ciclación divergente de aleninos indólicos que ha permitido la preparación controlada de policiclos fusionados al núcleo del indol utilizando catálisis de oro. Cabe resaltar, el control total de la quimioselectividad del proceso (aminociclación del alquino versus carbociclación del aleno) y de la regioselectividad (ciclación *endo* versus *exo*) (Esquema III.6). (*Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 1448)



Esquema III.6

Finalmente, se ha descrito la síntesis controlada de 1,4-naftoquinonas y tetrafen-7,12-dionas a partir de ciclobutenos, los cuales no habían sido aislados con anterioridad en este tipo de reordenamientos. Los ciclobutenos se obtuvieron de los correspondientes aleninoles mediante la oxidación del grupo OH y una posterior cicloadición espontánea [2+2]. El protocolo se llevó a cabo en presencia de reactivos

orgánicos, como NBS o selectfluor, y en ausencia de catalizadores metálicos (Esquema III.7). (*Chem. Commun.* **2020**, 56, 1290)



Esquema III.7

III.2.4. Conclusiones

En esta tesis doctoral se han descrito nuevas metodologías sintéticas de ciclación y acoplamiento entre diferentes grupos funcionales reactivos, como alenos y alquinos. Los protocolos recogidos durante el presente trabajo presentan reacciones novedosas y selectivas que permiten un acceso más sencillo a núcleos con importantes propiedades biológicas.

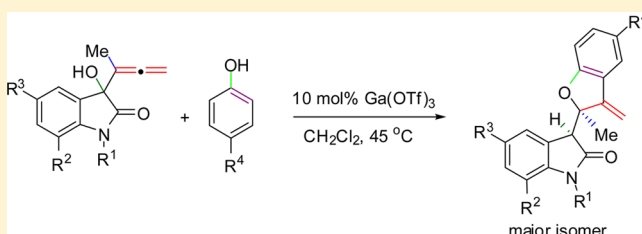
IV. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

**CAPÍTULO 1. Gallium-Catalyzed Domino
Arylation/Oxycyclization of Allenes with
Phenols**

Gallium-Catalyzed Domino Arylation/Oxycyclization of Allenes with Phenols

Benito Alcaide,^{*,†} Pedro Almendros,^{*,‡} Fernando Herrera,[†] Amparo Luna,[†] M. Elena de Orbe,[†] and M. Rosario Torres[§][†]Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain[‡]Instituto de Química Orgánica General, IQOG-CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain[§]CAI Difracción de Rayos X, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

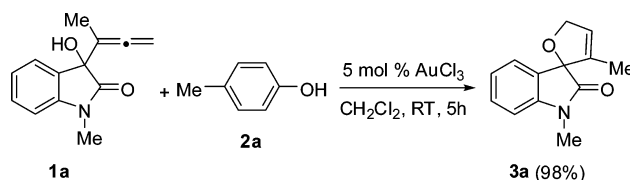
Supporting Information

ABSTRACT: The synthesis of dihydrobenzofuran-appended oxindoles has been accomplished taking advantage of an unprecedented reaction between allenols and phenols under metal catalysis.

The dihydrobenzofuran motif is present in a wide variety of natural products and biologically relevant compounds,¹ and the synthesis of this heterocycle is of current interest.² Numerous reports are available on metal-catalyzed cyclization or cross-coupling reactions of functionalized allenols.³ In contrast, such reactions that involve the coupling of the allene moiety and a phenol are scarcely accessible in literature.⁴ Despite the fact that phenols are readily available chemicals, their use is problematic due to selectivity issues. Recently, we have successfully reported selective transformations of both indolinone-tethered allenols⁵ and phenols.⁶ We envisioned that a different behavior of the allenol moiety might be achieved utilizing a phenol as a coupling partner. Herein, we present a gallium-catalyzed coupling–cyclization between phenols and indolinone-tethered allenols toward the preparation of dihydrobenzofuran-linked oxindoles.

To explore the possibility of an allene–phenol coupling, allenol **1a** and phenol **2a** were initially chosen. The AuCl₃-catalyzed reaction of allenol **1a** and 4-methylphenol **2a** afforded the spirocyclic 2,5-dihydrofuran **3a** (Scheme 1). Hence, the hydroxy group in allenol **1a** exclusively suffers a 5-*endo* oxycyclization reaction,⁷ without the participation of the phenol moiety.

When a π acid such as AuCl₃ is used, it might coordinate with one of the allene double bonds via a monodentate mode. When a Lewis acid is employed, it might coordinate with the OH of the allenol moiety via mono- or bidentate modes. This activation might generate a carbocation intermediate. Consequently, we decided to use a main-group salt instead of a transition-metal derivative. Happily, after assessing various metal catalysts, we found that a catalytic amount of metal triflate specifically promoted the domino allenol–phenol coupling reaction (Table 1). The domino reaction took place

Scheme 1. Nonproductive Gold-Catalyzed Reaction of Indolinone-Tethered Allenol **1a** and Phenol **2a**

at 40 °C under M(OTf)_n catalysis, which specifically promoted the generation of the desired dihydrobenzofuran-appended oxindole scaffold, and the domino addition–cyclization reaction took place readily.⁸ Diastereoselectivities were modest, in all cases giving rise to mixtures of adducts **4a** and **5a**. Based on conversion and isolated yields, gallium(III) triflate proved to be the most efficient Lewis acid catalyst (Table 1, entry 12).^{9,10} An experiment using molecular sieves as an additive led to comparable results, thus indicating that this transformation could be efficiently catalyzed by metal triflates. A screening of solvents (acetonitrile, tetrahydrofuran, toluene) revealed that the reaction is best performed in dichloromethane. A Brønsted acid such as trifluoromethanesulfonic acid (TfOH) was also tested. The corresponding rearranged α,β -unsaturated ketone was the major reaction product under stoichiometric TfOH conditions. However, the use of 10 mol % TfOH afforded adducts **4a** and **5a** along with a minor rearranged ketone, but did not promote the reaction to completion, with some unreacted starting material remaining. Comparatively, the use of TfOH led to limited reactivity.

Received: January 15, 2015

Published: March 27, 2015



CAPÍTULO 2. $\text{AgNO}_3\cdot\text{SiO}_2$: Convenient AgNPs Source for The Sustainable Hydrofunctionalization of Allenyl-Indoles using Heterogeneous Catalysis



AgNO₃·SiO₂: Convenient AgNPs source for the sustainable hydrofunctionalization of allenyl-indoles using heterogeneous catalysis

Amparo Luna^{a,*}, Fernando Herrera^a, Sheila Higuera^a, Alejandro Murillo^a, Israel Fernández^b, Pedro Almendros^{c,*}

^a Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain

^b Departamento de Química Orgánica and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain

^c Instituto de Química Orgánica General, IQOG, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 January 2020

Revised 31 May 2020

Accepted 2 June 2020

Available online 12 June 2020

Dedicated to Professor Benito Alcaide on the occasion of his 70th birthday.

ABSTRACT

Supported silver nitrate in silica gel has been demonstrated as an excellent heterogeneous catalytic system for the selective hydroarylation of indole-tethered allenes, with a selectivity reversal in comparison with homogeneous gold catalysis. In this way, the controlled preparation of 1,2-disubstituted-9H-carbazoles, 1,2-disubstituted-4,9-dihydro-1H-carbazoles, and 2,4-disubstituted-spiro[cyclopentane-1,3'-indol]-3-enes has been accomplished. Control experiments supported by Density Functional Theory calculations strongly suggest that indole-tethered allenes react through a 5-endo-dig-carbometallation/rearrangement sequence, which contrasts to the previously reported 6-endo-dig-carbometallation pathway promoted by [Au(I)]-catalysts in related systems.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The allene unit is a peculiar functional group with two cumulative double bonds, which is present in several natural products and can be used as a valuable scaffold for the synthesis of a good number of different organic compounds [1]. The hydrofunctionalization reaction across this unsaturated moiety is one of the most versatile synthetic transformations. Consequently, considerable synthetic efforts have been devoted to achieve this goal, but mainly in homogeneous conditions [2]. The catalytic hydrofunctionalization reactions of allenes are dominated by platinum and gold complexes. Such reports include the gold-catalyzed carbocyclization reactions of (indol-3-yl)- α -allenols (Scheme 1a) as well as 3-(buta-2,3-dien-1-yl)-1H-indoles (Schemes 1b and 1c) [3]. Taking into account the price of these precious metals as well as the accompanying ligands, it is not surprising its limited use in large scale synthesis or with industrial purposes. From an economic point of view, the use of silver is far more convenient than the handling of other expensive precious metals. However, silver catalysis is not as widespread due to the moderate π -acidity of silver(I) [4]. For example, to the best of our knowledge, the silver-catalyzed carbocyclization reac-

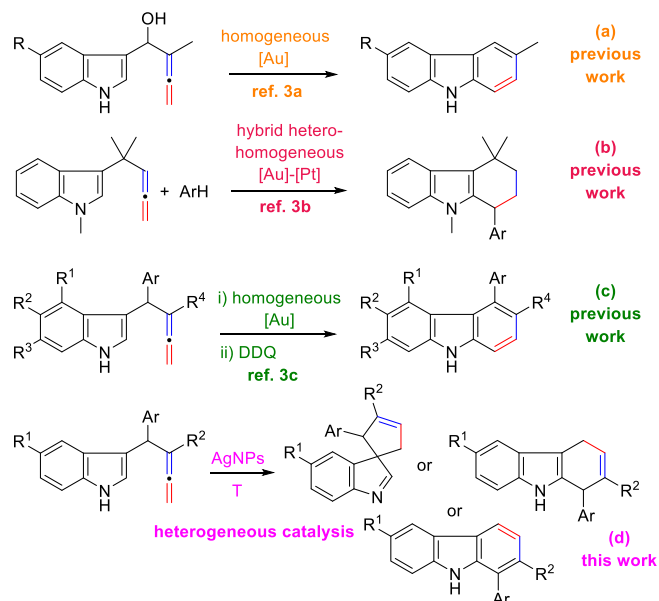
tion of allenes is almost unexplored [5]. The use of nanometallic catalysts in organic synthesis displays several advantages: a) it is ligand-free, b) it reduces the residual metal impurities in the products, and c) it makes the separation of the catalyst easier, allowing for recyclability [6]. Herein we wish to report the great catalytic performance of supported silver nitrate in silica gel for indole-tethered allene hydrofunctionalization together with a selectivity reversal in comparison with gold catalysis (Scheme 1c).

2. Results and discussion

Despite that silver salts are underestimated as carbophilic catalysts, we decided to study the silver-catalyzed cyclization reaction of allenyl-indoles. The C3-allene-tethered indole **1a** was selected as model substrate to study the reactivity under silver catalysis. The investigation was initiated by using AgNO₃ (10 mol%) as the catalyst and toluene as the solvent at room temperature (Table 1, entry 1). However, the majority of starting material remained unreacted after 3 days of reaction. We then screened the solvents and found that DCE (1,2-dichloroethane) was the best election (Table 1, entries 2 and 3). Performing the reaction at 50 °C gave complete conversion to a mixture of carbazoles **2a/4a** heavily biased in favor of the 1-aryl-2-methyl-9H-carbazole **2a** (Table 1, entry 3). In comparison with other silver salts such as AgBF₄, AgOTf, and Ag(OTf)(PPh₃) (Table 1, entries 4–6), AgNO₃ was

* Corresponding authors.

E-mail addresses: alunac@quim.ucm.es (A. Luna), palmendros@iqog.csic.es (P. Almendros).



Scheme 1. Coinage metal-catalyzed hydrofunctionalization reactions of C3-allene-tethered indoles.

identified as the catalyst of choice. Unexpectedly, in contrast to the previously established gold-catalyzed protocol^{3c} the rearranged carbazole **2a** or dihydrocarbazole **3a** were obtained as major products, albeit in not complete selectivity, instead of carbazoles **4a/5a**. This result indicates that, through the choice of catalyst, the inherent selectivity trend of a reaction can be efficiently reverted, which is of crucial importance in modern synthesis.

Encouraged by the above results and bearing in mind that silver nanoparticles (AgNPs) show great catalytic activity because of its high surface area [7], we decided to explore a silver-based heterogeneous catalytic protocol for allene hydrofunctionalization with practical and economic attractiveness. Taking into account that silver nitrate in silica is readily available [8,9], it may fulfill our requirements. To validate our assumption, allenyl-indole **1a** was treated with AgNO₃·SiO₂ as the AgNPs source. After considerable experimentation, we were able to identify selective solvent/temperature-tunable reaction conditions for the controlled prepa-

ration of rearranged carbazole **2a**, dihydrocarbazole **3a**, and spiroindolenine **6a** (Scheme 2) using as little as 1 wt% AgNO₃·SiO₂ (1 wt% AgNO₃ on silica) [10]. Spirocyclic 3*H*-indole **6a**, which has not been previously identified in homogeneous conditions using gold catalysis, could be safely isolated in reasonable yield. Consequently, we have implemented a synthetic approach for the selective and divergent preparation of several indole derivatives via temperature-solvent modulation, together with the easiness work-up/purification profile. 1 wt% AgNO₃·SiO₂ was prepared by adding AgNO₃ (100 mg) to a slurry of Scharlau silica gel 60 (9.90 g, 0.04–0.06 mm, 230–400 mesh) in deionized water (27 mL). The mixture was stirred for 15 min, concentrated under vacuum at 60 °C to form a free-flowing powder and dried by heating to 140 °C under high vacuum for 6–7 h. The energy-dispersive X-ray analysis (EDX) confirmed that the metal component of our nanoparticles is silver (Fig. S3, see Supporting Information). The presence of AgNPs in our catalytic system was established through the observation of crystalline Ag by transmission electron microscopy (TEM) and revealed that the particles had an average size of 7.2 nm (Fig. S1, see Supporting Information). The SAED pattern depicted in Figure S4 (see Supporting Information) disclosed the polynanocrystalline structure of the catalytic system. TEM imaging allowed for the recognition of a pentagonal bipyramid silver crystal phase (space group *D5h*) (Fig. S2, see Supporting Information). Besides, micro-Raman spectroscopy was used to analyze the possible presence of embedded AgNO₃ (source of Ag⁺) in the AgNPs. In the light regions, no AgNO₃ was detected in the Raman spectra of the AgNP samples (Fig. S5, see Supporting Information), suggesting the absence of AgNO₃ in the catalyst. In order to remove any possible trace of Ag⁺, AgNO₃·SiO₂ was submitted to reduction at 70 °C under a flow of H₂ (20 mL/min). After testing the conversion of **1a** into **6a** with this Ag/silica material obtained under reductive conditions, we did observe similar yield, which would confirm the activity of Ag(0) in the forms of AgNPs. Nevertheless, the nature of the catalytic species is uncertain and at this stage we may just presume the formation of a cationic charge, which should function as the active species, through adsorption of the nanoparticles to the silica. Noteworthy, 1.5-month-aged AgNPs were identically operative as catalyst as freshly prepared AgNPs. However, the 2-month-aged catalyst showed slightly diminished catalytic efficiency. The reaction of allene **1a** with silica gel in the absence of silver salt did not proceed, which suggests the decisive role of silver in catalyzing the cyclization reaction. It is likely that HCl could be

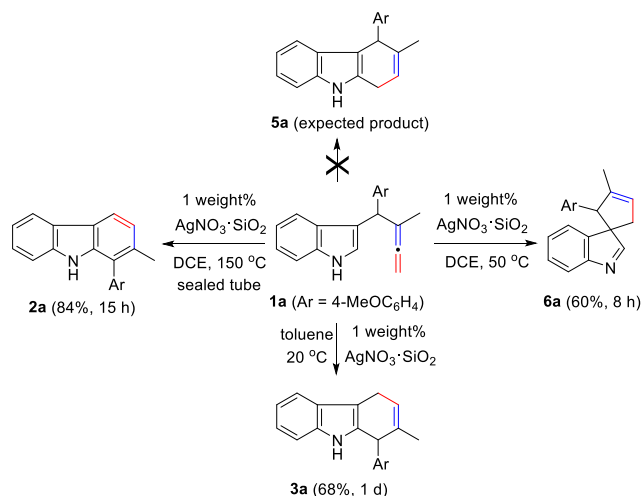
Table 1
Carbocyclization of allene **1a** under modified silver-catalyzed homogeneous conditions. Effect of reaction conditions on product distribution

entry	silver catalyst	solvent	T (°C)	time (h) ^a	yield (%) ^b	
1	AgNO ₃	toluene	20	72	2a (0)/ 3a (21)/ 4a (0)/ 5a (10) ^c	
2	AgNO ₃	DCE	20	48	2a (15)/ 3a (29)/ 4a (15)/ 5a (15) ^d	
3	AgNO ₃	DCE	50	48	2a (66)/ 3a (0)/ 4a (8)/ 5a (0)	
4	AgBF ₄	DCE	50	3	2a (15)/ 3a (0)/ 4a (12)/ 5a (13)	
5	AgOTf	DCE	20	120	2a (22)/ 3a (41)/ 4a (16)/ 5a (0)	
6	AgOTf/Ph ₃ P	DCE	20	24	2a (13)/ 3a (45)/ 4a (5)/ 5a (5) ^e	

^a The reactions were carried out under argon atmosphere using **1a** (0.2 mmol) and catalyst (10 mol%). Reaction progress was followed by TLC.

^b Yield of pure, isolated product with correct analytical and spectral data.

^c 48% of **1a** was recovered. ^d9% of **1a** was recovered. ^e13% of **1a** was recovered.

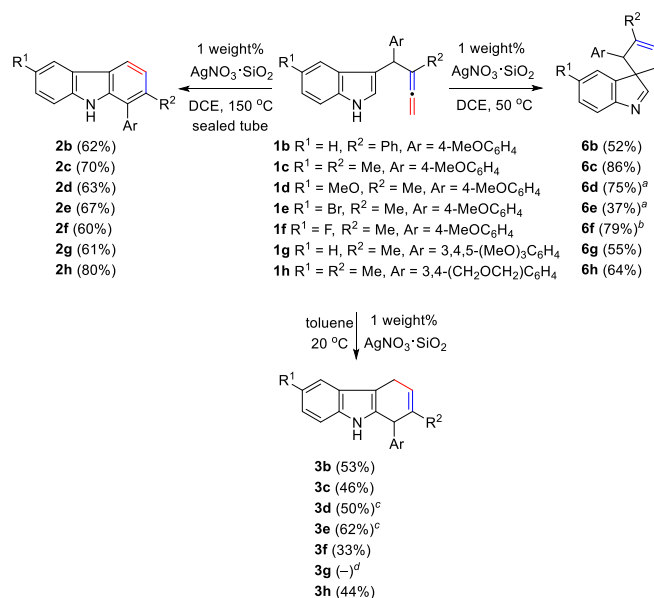


Scheme 2. Controlled carbocyclization of allene **1a** under modified silver-catalyzed heterogeneous conditions.

formed in small quantities in the DCE-Ag system. In order to evaluate the possible effect of HCl on this transformation, several control experiments were performed. Allene **1a** was solved in DCE containing different amounts of HCl. The use of HCl 0.01 M in DCE at rt resulted in absence of reaction after 7 h. However, allene **1a** decomposed under 5 h exposure to HCl 0.1 M in DCE. No detectable changes in the formation of spirocycle **6a** were observed by treating **1a** with $\text{AgNO}_3 \cdot \text{SiO}_2 / \text{DCE}$ or with $\text{AgNO}_3 \cdot \text{SiO}_2 / \text{HCl}$ 0.01 M in DCE, but the use of $\text{AgNO}_3 \cdot \text{SiO}_2 / \text{HCl}$ 0.1 M in DCE provided a complicated mixture. Consequently, the current data suggests that the contribution, if any, of HCl *in situ* seems not be essential.

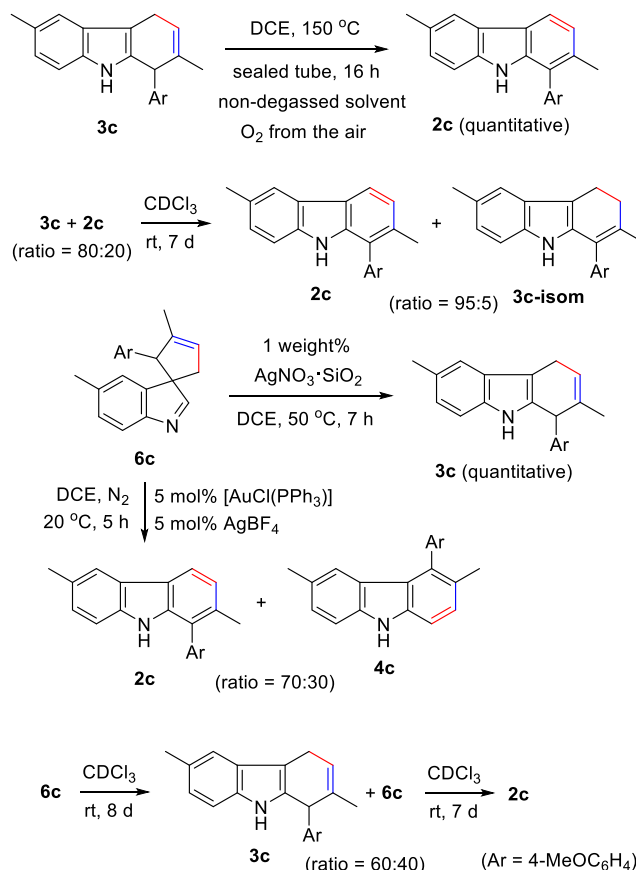
Carbazole derivatives are reported to be very significant in both medicinal and materials chemistry [11]. The spiroindolenine core is the key motif of several bioactive compounds [12], but it is difficult to prepare due to the dearomatization requirement [13]. As a result, we decided to study the scope and applicability of our synthetic strategy in homogeneous conditions using differently substituted C3-allene-tethered indoles **1** to furnish a wide range of 1,2-disubstituted-9H-carbazoles **2**, 1,2-disubstituted-4,9-dihydro-1H-carbazoles **3**, and 2,4-disubstituted-spiro[cyclopentane-1,3'-indole]-3-enes **6**. Precursors **1** having either an aryl (Ph) or alkyl (Me) group at the allene moiety were smoothly converted into the corresponding carbazoles **2**, dihydrocarbazoles **3**, and spiroindolenines **6** (Scheme 3). Allenes **1** bearing at the fused benzene ring different substituents such as methoxy, methyl, bromide and fluoride were also competent cyclization partners, giving rise to products **2**, **3** and **6** in good yields (Scheme 3). Modification of the Ar group in allenens **1** was also tolerated and aryl groups such as anisyl, 3,4,5-(trimethoxy)phenyl, and piperonyl were readily transformed into the expected tricycles. Halofunctionalized adducts **2e**, **3e** and **6e** should grant a convenient scaffold for further transformations through cross-coupling reactions.

We believed that dihydrocarbazoles **3** could be transformed into fully aromatic carbazoles **2** at elevated temperature under air exposure. Indeed, when dihydrocarbazole **3c** was treated in DCE at 150 °C under air atmosphere, full oxidation mediated by O_2 from the air into carbazole **2c** was observed (Scheme 4). Even more interesting was the aromatization reaction monitored by ^1H NMR in an NMR tube containing a 20:80 mixture of carbazole **2c** and dihydrocarbazole **3c** in regular CDCl_3 at rt (Fig. 1A and Fig. 1B). After 1 d, the reaction progress shows detectable signals of a new product, namely isomeric dihydrocarbazole **3c-isom** (ratio **2c**:**3c**:**3c-isom** = 60:15:25). After 2 d, we could observe the for-



Scheme 3. Carbocyclization of allenens **1b-h** under modified AgNPs catalysis. Controlled synthesis of carbazoles **2b-h**, dihydrocarbazoles **3b-h**, and spiroindolenines **6b-h**. ^a The reaction was conducted at 20 °C in toluene. ^b The reaction was conducted at 0 °C. ^c The reaction was conducted at 40 °C. ^d Dihydrocarbazole **3g** could not be isolated in pure form because it was unstable under chromatographic purification conditions and evolved to carbazole **2g**.

mation of carbazole **2c** in considerable amounts (ratio **2c**:**3c**:**3c-isom** = 77:2:21). After 7 d, the aromatization reaction was close



Scheme 4. Control experiments.

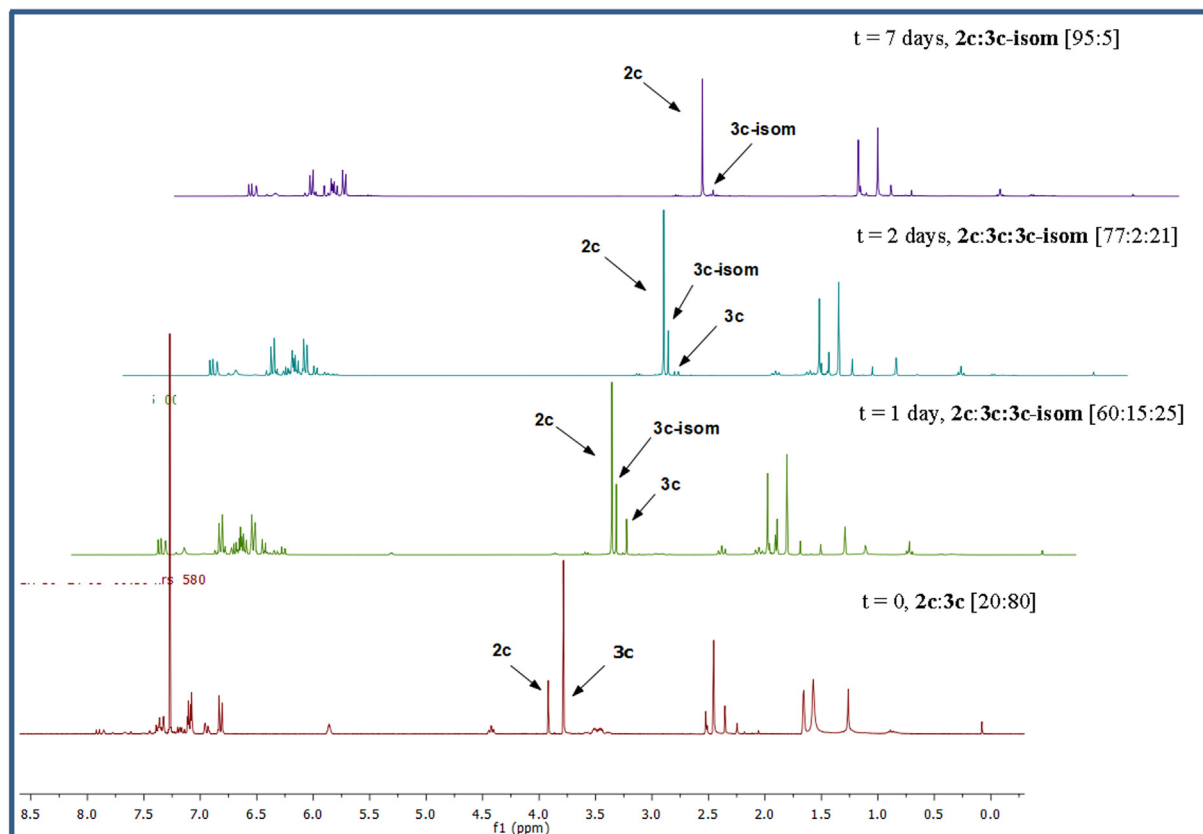


Fig. 1A. ^1H NMR study of the aromatization reaction of a 20:80 mixture of carbazole **2c** and dihydrocarbazole **3c** over 7 days (10 mM, 25 °C, CDCl_3).

to completion (ratio **2c:3c:3c-isom** = 90:0:5) (Scheme 4). Consequently, we should conclude that the low concentration of oxygen present in the non-degassed solvent is sufficient to mediate the oxidation to the fully aromatic carbazole system. Because spirocycles related to adducts **6** possess innate trend to undergo C–C bond migration to produce fused tricycles [14], we envisioned that the conversion of spirocyclic adducts **6** into dihydrocarbazoles **3** could be consummated under forced conditions. Certainly, when spiroindolenine **6c** was treated with AgNPs and the reaction time was pro-

longed for 7 h, full conversion into dihydrocarbazole **3c** occurred (Scheme 4). Notably, the gold-catalyzed reaction of spiroindolenine **6c** under otherwise identical conditions to those used by Ma and co-workers for the reactions of allenes **1**^{3c} resulted in the formation of an enriched mixture of carbazole **2c** and carbazole **4c** (ratio **2c/4c** = 70:30), which suggests that **4c** may not typically be formed through the intermediacy of spiroindolenine **6c**. Presumably, an allenic 6-*endo-dig*-carboauration pathway is operative rather than a 5-*endo-dig*-carboauration/rearrangement sequence using gold catalysis (Scheme 4). ^1H NMR spectra of spiroindolenine **6c** were also recorded in CDCl_3 at rt along the time. The disappearance of the signals of spirocyclic 3*H*-indole **6c** with the simultaneous appearance of the characteristic peaks of dihydrocarbazole **3c** occurred after 4 d (Scheme 4; Fig. 2A and Fig. 2B). However, the formation of dihydrocarbazole **5c** was not detected even after 8 days. Therefore, it may be inferred that the acidic nature of CDCl_3 should slowly but selectively promote the rearrangement reaction. Carbazole **2c** was generated as the only product after 15 d.

Remarkably, the AgNPs-catalyzed reactions of allenes **1** contrast with the reaction pattern Ma and co-workers noticed in homogeneous gold-catalyzed reactions.^{3c} Based on the above experiments (Scheme 4), a conceivable mechanism was postulated in Scheme 5. Initially, silver complex **1-Ag** is formed from allenes **1** via coordination of the terminal allene double bond to the metal(0) nanoparticle [Ag]. Next, 5-*endo-dig*-carboargmentation by nucleophilic attack of the C3 indole carbon atom should generate spiroindoleninium species **I**. [Ag] in intermediate **I** exhibits a partial negative charge, in agreement with previous reports on organogold nanoclusters [15]. Further chemoselective 1,2-alkyl migration of the benzylic-like C–C bond should form dihydrocarbazolium intermediates **II**, which should release a proton to produce argentadihydrocar-

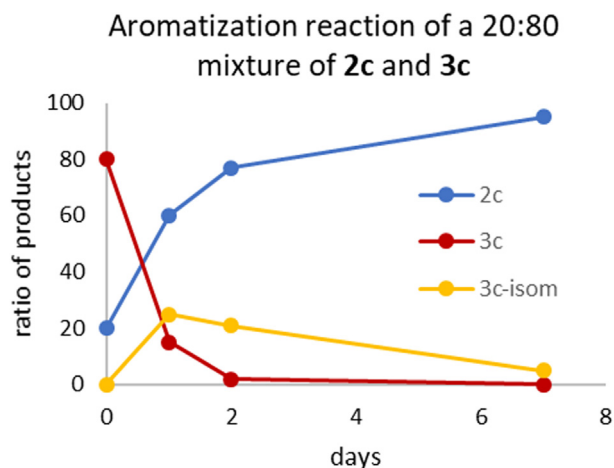


Fig. 1B. Time-conversion plot showing the evolution of a 20:80 mixture of carbazole **2c** and dihydrocarbazole **3c** over the time.

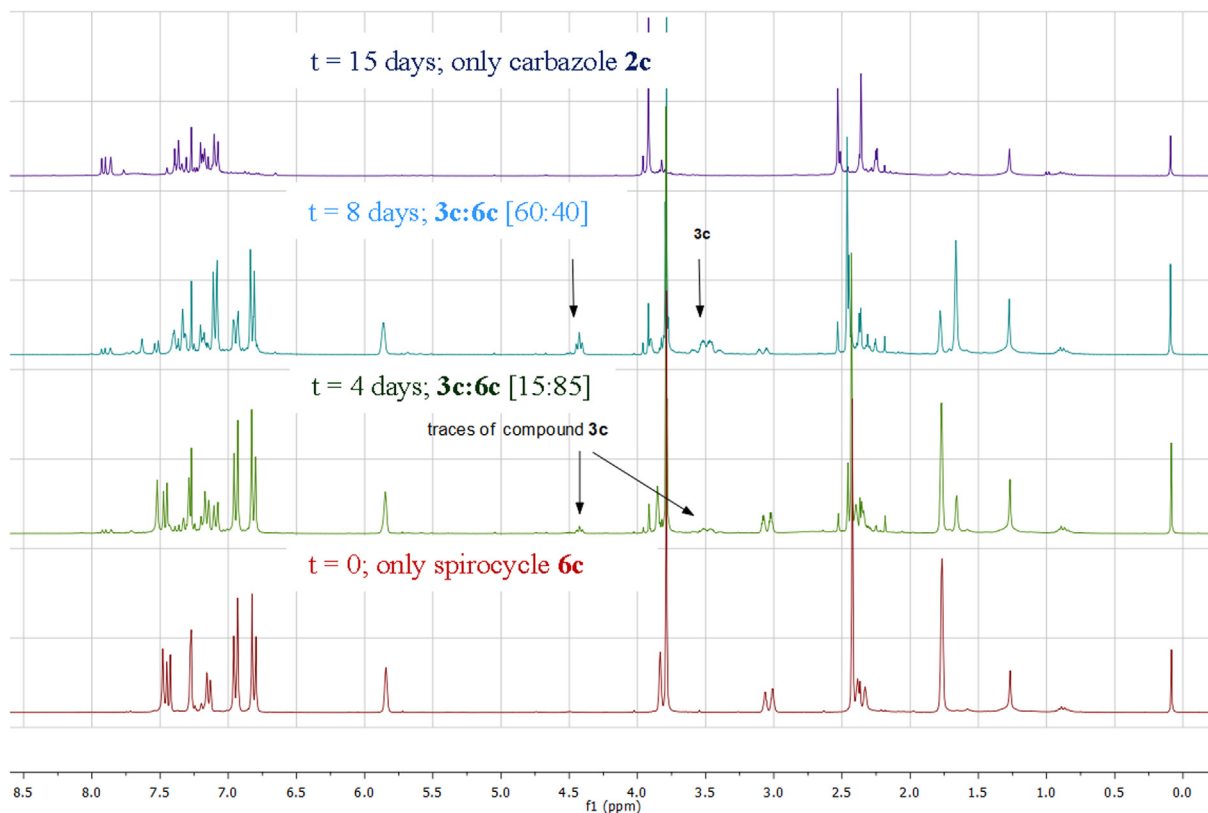


Fig. 2A. ^1H NMR study of the rearrangement reaction of spirocyclic 3H-indole **6c** over 15 days (10 mM, 25 °C, CDCl_3).

bazoles **III**. Final protonolysis of the C–Ag bond should liberate dihydrocarbazoles **3** with concomitant regeneration of the silver catalyst. The role of silica gel must be double, as facilitator of the protodeargentation step [16] as well as adsorbent to regulate the aggregation of the AgNPs.

To provide further support to the above proposed reaction mechanism, the process involving **1a'**, where the aryl group (Ar) corresponds to a phenyl group, in the presence of $[\text{Ag}(\text{PMe}_3)]^+$ as a model of the experimentally used $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)]^+$ catalyst (see Table 1) was explored by means of Density Functional Theory (DFT) calculations. Fig. 3 shows the corresponding reaction profile computed at the PCM(DCM)-B3LYP-D3/def2-TZVP//PCM(DCM)-B3LYP-D3/def2-SVP level (see computational details in the supporting information).

Our calculations suggest that, similar to related transition metal mediated cyclizations involving allenes [17], the transformation begins with the exergonic coordination ($\Delta G_R = -5.1$ kcal/mol) of the terminal double-bond of the allene to the active $[\text{AgPMe}_3]^+$ catalyst to produce the π -complex **INT1**. From this species, two possible cyclization reactions can be envisaged, namely the 5-*endo-dig* cyclization leading to the spiranic intermediate **INT2** or alternatively, the 6-*endo-dig* cyclization leading to intermediate **INT2'**. As clearly seen in Fig. 3, the former cyclization mode is both kinetically ($\Delta\Delta G^\ddagger = 2.2$ kcal/mol) and thermodynamically ($\Delta\Delta G_R = 0.7$ - kcal/mol) favored over the 6-*endo-dig* cyclization. As a result, spiroindole **INT2** is then formed, which supports the experimentally proposed intermediacy of such spiranic species in the transformation (see above) and contrasts to Au(I)-mediated cyclizations involving related indolyl-allenes.³ Compound **INT2** evolves into tricyclic intermediate **INT3** via the transition state **TS2** ($\Delta G^\ddagger = 12.8$ kcal/mol), a saddle point associated with a 1,2-alkyl migration reaction thus involving a simultaneous C–C bond breaking/C–C bond formation. Subsequent loss of proton from **INT3** followed by protonolysis of the carbon – silver bond would generate the experimentally observed dihydrocarbazole **3a'** with concurrent regeneration of the silver catalyst, following a similar mechanism to that reported for analogous C–transition metal protonolysis [17,18]. Fig. 3 shows that **INT3** evolves into the neutral intermediate **INT4** via proton loss assisted by TfO^- . Then, **INT4** undergoes a C–Ag protonolysis mediated by the readily formed TfOH to produce **INT5**. Alternatively, a direct proton migration from **INT3** to **INT5** can be also envisaged. However, our calculations indicate that this alternative pathway, which would occur stepwise via a successive 1,3- and 1,2-proton migration, is unfeasible in view of the high barrier ($\Delta G^\ddagger \sim 33$ kcal/mol) associated with the initial 1,3-proton migration, which is not consistent with a process occurring at $T = 20^\circ\text{C}$ (see Table 1). Therefore, an acid-base

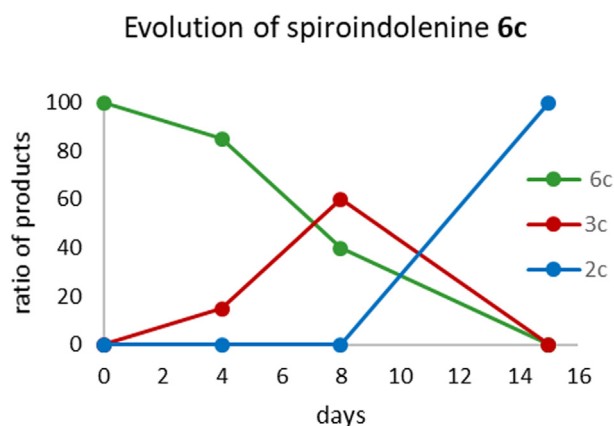
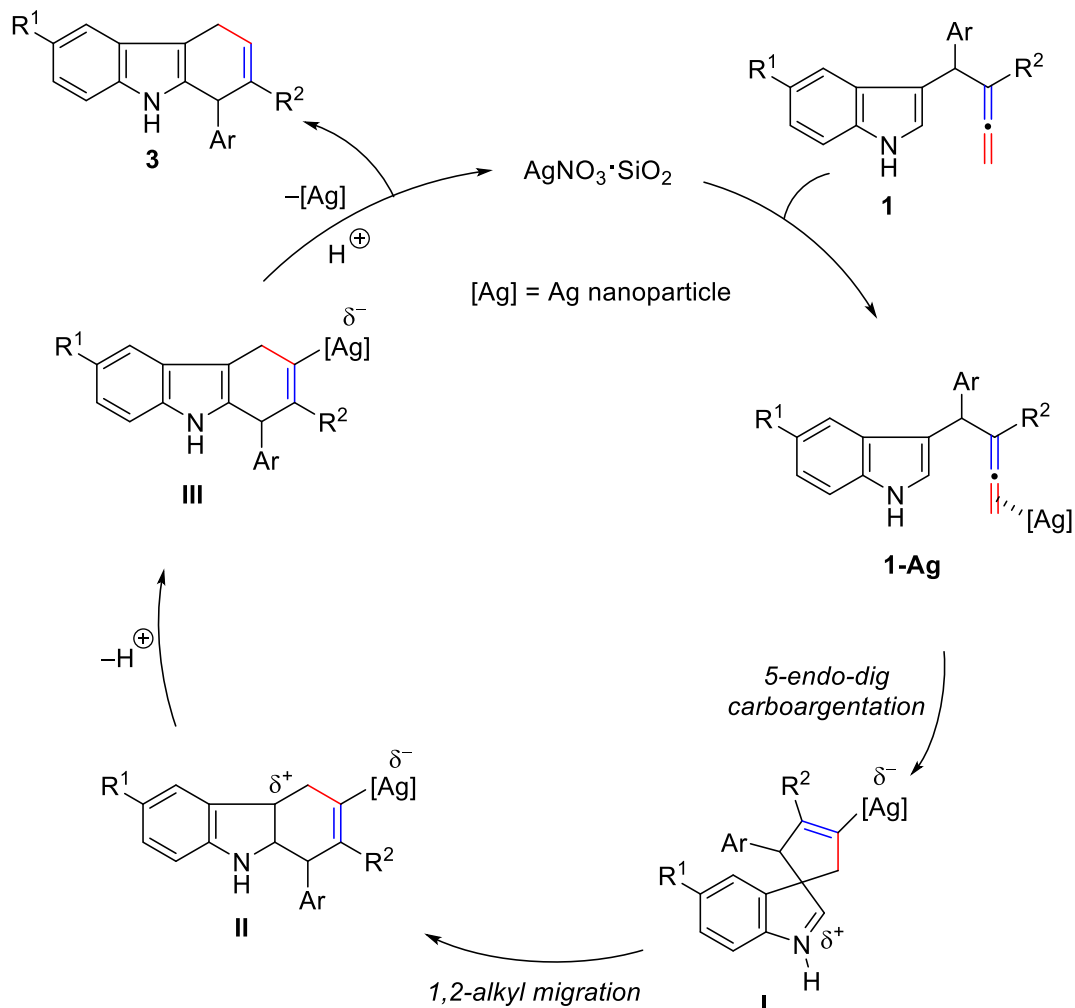


Fig. 2B. Time-conversion plot showing the evolution of spirocycle **6c** over the time.



Scheme 5. Mechanistic explanation for the silver-catalyzed preparation of dihydrocarbazoles **3** from allenes **1**.

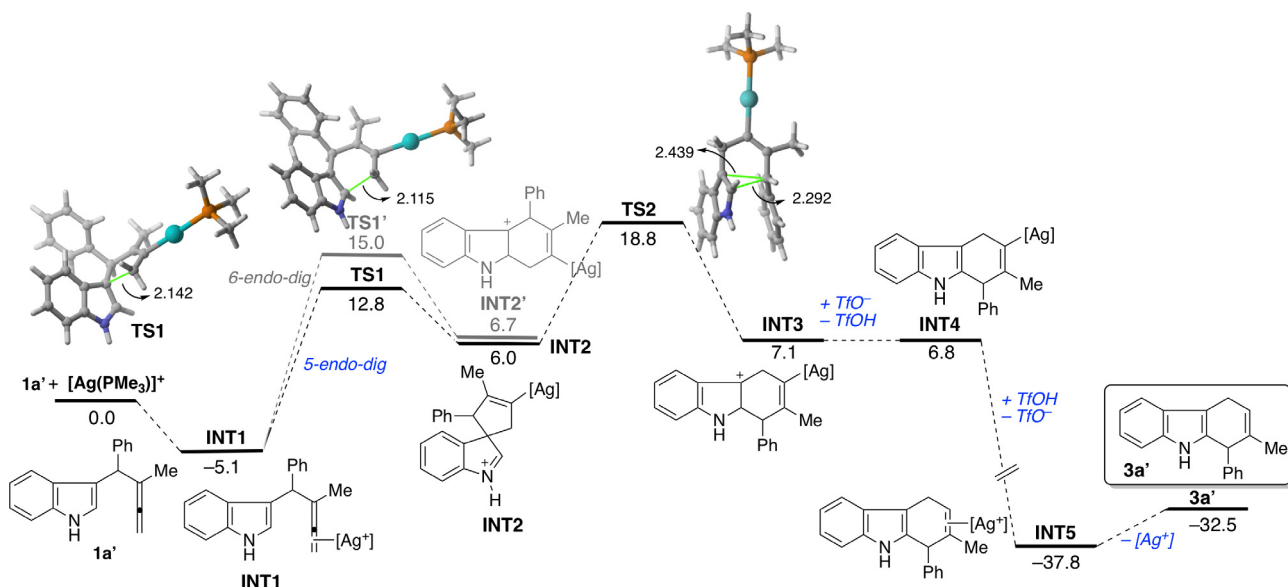


Fig. 3. Computed reaction profile for the formation of dihydrocarbazole **3a'** from **1a'** in the presence of $[Ag(PMe_3)]^+$. Relative free energies (ΔG , at 298.15 K) and bond distances are given in kcal/mol and angstroms, respectively. All data have been computed at the PCM(DCE)-B3LYP-D3/def2-TZVPP//PCM(DCE)-B3LYP-D3/def2-SVP level.

reaction promoted by TfO[−] followed by a triflic acid mediated Ag–C protonolysis is very likely operative in this transformation.

3. Conclusion

To sum up, a convenient AgNPs (silver nanoparticles)-catalyzed method for the intramolecular allene hydroarylation of indoles has been developed. The final products, 1,2-disubstituted-9H-carbazoles, 1,2-disubstituted-4,9-dihydro-1H-carbazoles, and spiroindolenines have been obtained in a totally controlled manner in good yields. Remarkably, the AgNPs-catalyzed allene reactions contrast with the reaction pattern previously reported in homogeneous gold-catalyzed reactions. Noticeable aspects of our protocol include readily accessible precursors and catalysts, mild and homogeneous reaction conditions, and simple work-up. Density functional theory calculations and control experiments support a reaction mechanism which involves an initial 5-*endo-dig* cyclization step which is followed by a 1,2-alkyl migration reaction from the readily formed spiroindolenine intermediate and subsequent protonolysis of the C–Ag bond.

Acknowledgement

This work was supported in part by AEI (MICIU) and FEDER (Projects PGC2018-095025-B-I00 to P.A. and CTQ2016-78205-P and CTQ2016-81797-REDC to I.F.). F. H. thanks UCM for a predoctoral contract. The authors would like to thank Dr. Sagrario Martínez (IEM-CSIC) for the micro-Raman spectroscopy analysis and helpful discussions. Prof. B. Alcaide is acknowledged for continued support.

Conflicts of interest

The authors declare no competing financial interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2020.06.002>.

References

- (a) For reviews on allene chemistry, see: L. Liu, R.M. Ward, J.M. Schomaker, *Chem. Rev.* 119 (2019) 12422–112490;
(b) J.L. Mascareñas, I. Varela, F. López, *Acc. Chem. Res.* 52 (2019) 465–479;
(c) X. Huang, S. Ma, *Acc. Chem. Res.* 52 (2019) 1301–1312;
(d) B. Yang, Y. Qiu, J.-E. Backvall, *Acc. Chem. Res.* 51 (2018) 1520–1531;
(e) A. Lledó, A. Pla-Quintana, A. Røglans, *Chem. Soc. Rev.* 45 (2016) 2010–2023;
(f) J.M. Alonso, M.T. Quirós, M.P. Muñoz, *Org. Chem. Front.* 3 (2016) 1186–1204;
(g) T. Lechel, F. Pfeigle, H.-U. Reissig, R. Zimmer, *ChemCatChem* 5 (2013) 2100–2130;
(h) S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 3074–3112;
(i) P. Rivera-Fuentes, F. Diederich, *Allenes in Molecular Materials*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 2818–2828;
(j) B. Alcaide, P. Almendros, *Adv. Synth. Catal.* 353 (2011) 2561–2576;
(k) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010) 783–816;
(l) M. Brasholz, H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Acc. Chem. Res.* 42 (2009) 45–56;
(m) R.A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 5382–5391;
(n) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* 120 (2008) 2178–2181;
(o) R.A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* 4555–4563 (2006);
(p) S. Ma, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2829–2872;
(q) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *The Golden Gate to Catalysis*, *Org. Biomol. Chem.* 3 (2005) 387–391;
(r) *Modern Allene Chemistry*, Krause, N.; Hashmi, A.S.K. (Eds.) Wiley-VCH, Weinheim, 2004;
(s) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* 3377–3383 (2004);
(t) S. Ma, *Acc. Chem. Res.* 36 (2003) 701–712;
(u) R.W. Bates, V. Satcharoen, *Chem. Soc. Rev.* 31 (2002) 12–21;
(v) A.S.K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39 (2000) 3590–3593;
(w) R. Zimmer, C.U. Dinesh, E. Nandan, F.A. Khan, *Chem. Rev.* 100 (2000) 3067–3126.
- (a) W. Yang, A.S.K. Hashmi, *Mechanistic Insights into the Gold Chemistry of Allenes*, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 2941–2955;
(b) B. Alcaide, P. Almendros, *Gold-Catalyzed Cyclization Reactions of Allenol and Alkynol Derivatives*, *Acc. Chem. Res.* 47 (2014) 939–952;
(c) T. Cañeque, F.M. Truscott, R. Rodríguez, G. Maestri, M. Malacria, *Electrophilic Activation of Allenes and Allenynes: Analogies and Differences between Brønsted and Lewis Acid Activation*, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 2916–2926;
(d) J. Le Bras, J. Muzart, *Palladium-Catalysed Inter- and Intramolecular Formation of C–O Bonds from Allenes*, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 3003–3040;
(e) M.P. Muñoz, *Silver and Platinum-Catalysed Addition of O–H and N–H Bonds to Allenes*, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 3164–3183;
(f) N. Krause, C. Winter, *Gold-Catalyzed Nucleophilic Cyclization of Functionalized Allenes: A Powerful Access to Carbo- and Heterocycles*, *Chem. Rev.* 111 (2011) 1994–2009.
- (a) B. Alcaide, P. Almendros, J.M. Alonso, I. Fernández, *Carbocyclization versus Oxycyclization on the Metal-Catalyzed Reactions of Oxyallene C3-Linked Indoles*, *J. Org. Chem.* 78 (2013) 6688–6701;
(b) J.M. Alonso, M.P. Muñoz, *Heterobimetallic Catalysis: Platinum-Gold-Catalyzed Tandem Cyclization/C–X Coupling Reaction of (Hetero)Aryllallenes with Nucleophiles*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 57 (2018) 4742–4746;
(c) B. Guo, X. Huang, C. Fu, S. Ma, *Carbazoles from the [4C + 2C] Reaction of 2,3-Allenols with Indoles*, *Chem. Eur. J.* 22 (2016) 18343–18348.
- (a) R. Sreedevi, S. Saranya, G. Anilkumar, *Adv. Synth. Catal.* 361 (2019) 4625–4644;
(b) A.K. Clarke, H.E. Ho, J.A. Rossi-Ashton, R.J.K. Taylor, W.P. Unsworth, *Chem. Asian J.* 14 (2019) 1900–1911;
(c) Q.-Z. Zheng, N. Jiao, *Chem. Soc. Rev.* 45 (2016) 4590–4627;
(d) H. Pellissier, *Chem. Rev.* 116 (2016) 14868–14917;
(e) *Silver in Organic Chemistry*, M. Harmata (Ed.) Wiley, Hoboken, NJ, 2010;
(f) J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.* 108 (2008) 3149–3173.
- M. Vayer, R. Guillot, C. Bour, V. Gandon, *Revealing the Activity of π -Acid Catalysts using a 7-Alkynyl Cycloheptatriene*, *Chem. Eur. J.* 23 (2017) 13901–13905.
- For a special issue in nanotechnology for organic synthesis, see: issue 36, Yamamoto, Y.; Ed.; *Nanotek for Organic Synthesis, and Organic Synthesis for Nanotek*, *Tetrahedron* 36 (2014) 6038–6192.
- (a) M.A. Bhosale, B.M. Bhanage, *Curr. Org. Chem.* 19 (2016) 708–727;
(b) , For selected contributions, see: S. Madhavan, S. Okamoto *ChemCatChem* 10 (2018) 2014–2018;
(c) F. Schröder, U.K. Sharma, M. Mertens, F. Devred, D.P. Debecker, R. Luque, E. V. Van der Eycken, *ACS Catal.* 6 (2016) 8156–8161.
- (a) For recent synthetic uses in alkyne spirocyclization reactions, see: A.K. Clarke, M.J. James, P. O'Brien, R.J.K. Taylor, W.P. Unsworth *Angew. Chem. Int. Ed.* 55 (2016) 13798–13802;
(b) J.T.R. Liddon, A.K. Clarke, R.J.K. Taylor, W.P. Unsworth, *Org. Lett.* 18 (2016) 6328–6331;
(c) A.K. Clarke, J.T.R. Liddon, J.D. Cuthbertson, R.J.K. Taylor, W.P. Unsworth, *Org. Biomol. Chem.* 15 (2017) 233.
- (a) Supported AgNO₃ in SiO₂ is very easy to prepare: Reference 8a.;
(b) M. Iqbal, R.J.G. Black, J. Winn, A.T. Reeder, A.J. Blake, P.A. Clarke, *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 5062–5078;
(c) T.-S. Li, J.-T. Li, H.-Z. Li, J. Chromatogr. A 715 (1995) 372–375.
- It has been described the preparation of 3-oxindoles from C3-allyl indoles through air oxidation in presence of SiO₂: H. Lauwick, Y. Sun, H. Akdas-Kilig, S. Dérien, M. Achard, *Access to 3-Oxindoles from Allylic Alcohols and Indoles*, *Chem. Eur. J.* 24 (2018) 7964–7969, The formation of 3-oxindole derivatives was not observed in our conditions starting from allenols 1.
- (a) M. Bashir, A. Bano, A.S. Ijaz, B.A. Chaudhary, *Recent Developments and Biological Activities of N-Substituted Carbazole Derivatives: A Review*, *Molecules* 20 (2015) 13496–13517;
(b) H.J. Jiang, J. Sun, J.L. Zhang, *A Review on Synthesis of Carbazole-Based Chromophores as Organic Light-Emitting Materials*, *Curr. Org. Chem.* 16 (2012) 2014–2025;
(c) A.W. Schmidt, K.R. Reddy, H.-J. Knölker, *Occurrence, Biogenesis, and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids*, *Chem. Rev.* 112 (2012) 3193–3328;
(d) J. Roy, A.K. Jana, D. Mal, *Recent Trends in the Synthesis of Carbazoles: An Update*, *Tetrahedron* 68 (2012) 6099–6121;
(e) J. Li, A.G. Grimsdale, *Carbazole-Based Polymers for Organic Photovoltaic Devices*, *Chem. Soc. Rev.* 39 (2010) 2399–2410;
(f) H.-J. Knölker, K.R. Reddy, *Isolation and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids*, *Chem. Rev.* 102 (2002) 4303–4427.
- (a) W. Zi, Z. Zuo, D. Ma, *Intramolecular Dearomative Oxidative Coupling of Indoles: A Unified Strategy for the Total Synthesis of Indoline Alkaloids*, *Acc. Chem. Res.* 48 (2015) 702–711;
(b) D. Zhang, H. Song, Y. Qin, *Total Synthesis of Indoline Alkaloids: A Cyclopropanation Strategy*, *Acc. Chem. Res.* 44 (2011) 447–457;
(c) T. Feng, Y. Li, X.-H. Cai, X. Gong, Y.-P. Liu, R.-T. Zhang, X.-Y. Zhang, Q.-G. Tan, X.-D. Luo, *Monoterpenoid Indole Alkaloids from Alstonia Yunnanensis*, *J. Nat. Prod.* 72 (2009) 1836–1841;
(d) O'Connor, S. E., Maresh, J.J., *Chemistry and Biology of Monoterpene Indole Alkaloid Biosynthesis*, *Nat. Prod. Rep.* 23 (2006) 532–547.

- [13] (a) For recent references, see: H.E. Ho, T.C. Stephens, T.J. Payne, P. O'Brien, R.J. K. Taylor, W.P. Unsworth *ACS Catal.* 9 (2019) 504–510;
(b) P. Ranjan, G.M. Ojeda, U.K. Sharma, E.V. Van der Eycken, *Chem. Eur. J.* 25 (2019) 2442–2446;
(c) L. Bai, J. Liu, W. Hu, K. Li, Y. Wang, X. Luan, *Angew. Chem. Int. Ed.* 57 (2018) 5151–5155;
(d) S. Pradhan, C.K. Shahi, A. Bhattacharyya, M.K. Ghorai, *Chem. Commun.* 54 (2018) 8583–8586;
(e) H.J. Roh, G. Kim, S. Cho, J.Y. Ryu, J. Lee, J.N. Kim, *Tetrahedron Lett.* 59 (2018) 1484–1488;
(f) P. Fedoseev, G. Coppola, G.M. Ojedaab, E.V. Van der Eycken, *Chem. Commun.* 54 (2018) 3625–3628;
(g) J.T.R. Liddon, J.A. Rossi-Ashton, R.J.K. Taylor, W.P. Unsworth, *Org. Lett.* 20 (2018) 3349–3353;
(h) V. Magné, A. Marinetti, V. Gandon, A. Voituriez, X. Guinchard, *Adv. Synth. Catal.* 359 (2017) 4036–4042;
(i) R. Borrmann, N. Knop, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* 23 (2017) 798–801;
(j) Reference 8a;
(k) Reference 8b.
- [14] (a) C.P. Grugel, B. Breit, *Org. Lett.* 21 (2019) 9672–9676;
(b) C.P. Grugel, B. Breit, *Org. Lett.* 21 (2019) 5798–5802;
(c) Y. Wang, J. Lin, X. Wang, G. Wang, X. Zhang, B. Yao, Y. Zhao, P. Yu, B. Lin, Y. Liu, M. Cheng, *Chem. Eur. J.* 24 (2018) 4026–4032;
(d) Y. Wang, X. Wang, J. Lin, B. Yao, G. Wang, Y. Zhao, X. Zhang, B. Lin, Y. Liu, M. Cheng, Y. Liu, *Adv. Synth. Catal.* 360 (2018) 1483–1492;
(e) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, E. Busto, C.G. López-Calixto, M. Liras, V.A. de la Peña ÓShea, A. García-Sánchez, H.V.A. Stone, Facile Synthesis of Blue Luminescent [7]Helicenocarbazoles Based on Gold-Catalyzed Rearrangement-Iodonium Migration and Suzuki-Miyaura Benzannulation Reactions, *Chem. Eur. J.* 24 (2018) 7620–7625;
(f) P.-F. Wang, C. Chen, H. Chen, L.-S. Han, L. Liu, H. Sun, X. Wen, Q.-L. Xu, *Adv. Synth. Catal.* 359 (2017) 2339–2344.
- [15] (a) A. Corma, R. Juárez, M. Boronat, F. Sanchez, M. Iglesias, H. Garcia, Gold Catalyzes the Sonogashira Coupling Reaction without the Requirement of Palladium Impurities, *Chem. Commun.* 47 (2011) 1446–1448;
(b) R. Ye, A.V. Zhukhovitskiy, R.V. Kazantsev, S.C. Fakra, B.B. Wickemeyer, F.D. Toste, G.A. Somorjai, Supported Au Nanoparticles with N-Heterocyclic Carbene Ligands as Active and Stable Heterogeneous Catalysts for Lactonization, *J. Am. Chem. Soc.* 140 (2018) 4144–4149;
(c) J. Oliver-Meseguer, M. Boronat, A. Vidal-Moya, P. Concepcion, M.A. Rivero-Crespo, A. Leyva-Perez, A. Corma, Generation and Reactivity of Electron-Rich Carbenes on the Surface of Catalytic Gold Nanoparticles, *J. Am. Chem. Soc.* 140 (2018) 3215–3218;
(d) M. Kidonakis, V. Kotzabasaki, E. Vasilikogiannaki, M. Stratakis, Supported Au Nanoparticles-Catalyzed Regioselective Dehydrogenative Disilylation of Allenes by Dihydrosilane, *Chem. Eur. J.* 25 (2019) 9170–9173.
- [16] For the silica-stimulated protodeauration, see: X.-Z. Shu, S.C. Nguyen, Y. He, F. Oba, Q. Zhang, C. Canlas, G.A. Somorjai, A.P. Alivisatos, F.D. Toste, Silica-Supported Cationic Gold(I) Complexes as Heterogeneous Catalysts for Regio- and Enantioselective Lactonization Reactions *J. Am. Chem. Soc.* 137 (2015) 7083–7086.
- [17] E. Soriano, I. Fernández, Allenes and Computational Chemistry: from Bonding Situations to Reaction Mechanisms, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 3041–3105, and references therein.
- [18] B. Alcaide, P. Almendros, J.M. Alonso, I. Fernández, G. Gómez-Campillos, M.R. Torres, Gold-Catalysed Imine-Propargylamine Cascade Sequence: Synthesis of 3-Substituted-2,5-dimethylpyrazines and Reaction Mechanism, *Chem. Commun.* 50 (2014) 4567–4570.

**CAPÍTULO 3. Visible-Light-Mediated Ru-Catalyzed Synthesis of
3-(Arylsulfonyl)but-3-enals via Coupling of α -Allenols with
Diazonium Salts and Sulfur Dioxide.**

Visible-Light-Mediated Ru-Catalyzed Synthesis of 3-(Arylsulfonyl)but-3-enals via Coupling of α -Allenols with Diazonium Salts and Sulfur Dioxide

Fernando Herrera, Amparo Luna,* and Pedro Almendros*



Cite This: *Org. Lett.* 2020, 22, 9490–9494



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

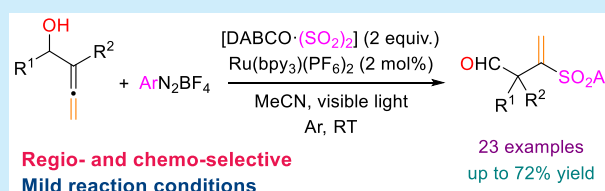


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: The first coupling of α -allenols, sulfur dioxide, and arenediazonium salts is presented. The three-component reaction which is promoted by visible light can be easily accomplished using DABSO as a sulfur dioxide surrogate in the presence of a photoredox catalyst. In this manner, a broad range of electron-rich and electron-deficient aryl substituents are well accommodated in the sulfonylation–rearrangement cascade to afford the 2,2-disubstituted 3-(arylsulfonyl)but-3-enals in reasonable yields. Based on control experiments, a radical mechanism which does imply 1,2-aryl migration has been proposed.



The sulfone moiety is among the most outstanding and chameleonic functional groups. Sulfones are versatile synthetic intermediates,¹ exhibit pharmacological properties,² and are also used in material science.³ Vinylsulfones are a particular subclass of sulfones which display significant biological activity.⁴ Sulfur dioxide is a toxic and difficult to handle gas, which precludes its use in daily organic synthesis. The seminal work of the Willis group employing a bench-stable source of sulfur dioxide,⁵ namely DABSO [DABCO·(SO₂)₂], did allow the widespread use of sulfonylative coupling chemistry. Advances in sulfur dioxide insertion chemistry using DABSO have allowed the preparation of a variety of sulfonyl compounds under mild conditions.^{6,7} On the other hand, the allene moiety is a versatile building block which provides efficient synthetic routes to a great variety of cyclic and acyclic molecules.⁸ To the best of our knowledge, previous efforts in the preparation of sulfones from allenes has been limited to the reactions of allenes with sulfonyl halides, sulfinic acids, or tosyl cyanide (Scheme 1a)⁹ and sulfonyl hydrazides (Scheme 1b and 1c).¹⁰ Aiming to surmount this weakness, we planned to include the combined use of allenes, DABSO, and diazonium salts. Arenediazonium salts are convenient arylation reagents because they bear a weak C–N bond which gives benign N₂ as the byproduct. In this context, Wu reported the copper-catalyzed intramolecular oxysulfonylation of allenic acids (Scheme 1d).¹¹ Herein, we present a convenient method for the synthesis of 2,2-disubstituted 3-(arylsulfonyl)but-3-enals through the three-component coupling of α -allenols, the sulfur dioxide surrogate DABSO, and arenediazonium salts, which is promoted by visible light¹² (Scheme 1e).

In order to optimize the reaction conditions, allenol **1a** and arenediazonium salt **2a** were selected as model substrates. Results depicted in Table 1 revealed that Ru(bpy₃)(PF₆)₂ is

the photoredox catalyst of choice (Table 1, entries 1–3) while acetonitrile was found to be the optimal solvent (Table 1, entries 2, 4–6). The effect of the amounts of DABSO and aryl diazonium tetrafluoroborate salt was also screened. The use of 2 equiv of DABSO together with 1.5 equiv of diazonium salt was found to be sufficiently efficient. Diminished yields were obtained when less excess was used (Table 1, entries 7, 8). The reaction did not progress in the absence of either the photocatalyst or irradiation (Table 1, entries 9, 10). However, 3-(arylsulfonyl)but-3-enal **3a** was obtained in a low 9% yield when the reaction was promoted by solar light (Table 1, entry 11). Gratifyingly, the ruthenium-catalyzed (2 mol %) treatment of allenol **1a** with 1.5 equiv of diazonium salt **2a** and 2 equiv of DABSO under visible light irradiation (LED light bulb) in acetonitrile (30 mL/mmol **1a**) gave rise to product **3a** in moderate yield (59%). The formation of 2-(4-bromophenyl)-3-[(4-bromophenyl)sulfonyl]-2-methylbut-3-enal **3a** should be explained invoking a sulfonylation–rearrangement cascade. The lack of formation of furan-type cyclized adducts was observed. Noteworthy, the carbon–bromide bonds of reagents **1a** and **2a** were transferred unaltered to the final polyfunctionalized product **3a**, which may result in a further orthogonal functionalization using conventional cross-coupling chemistry.

Having the optimal conditions in hand, we moved toward surveying the scope of the above transformation by the

Received: October 19, 2020

Published: November 24, 2020



Scheme 1. Synthesis of Sulfones from Allenes: Previous and Current Proposal

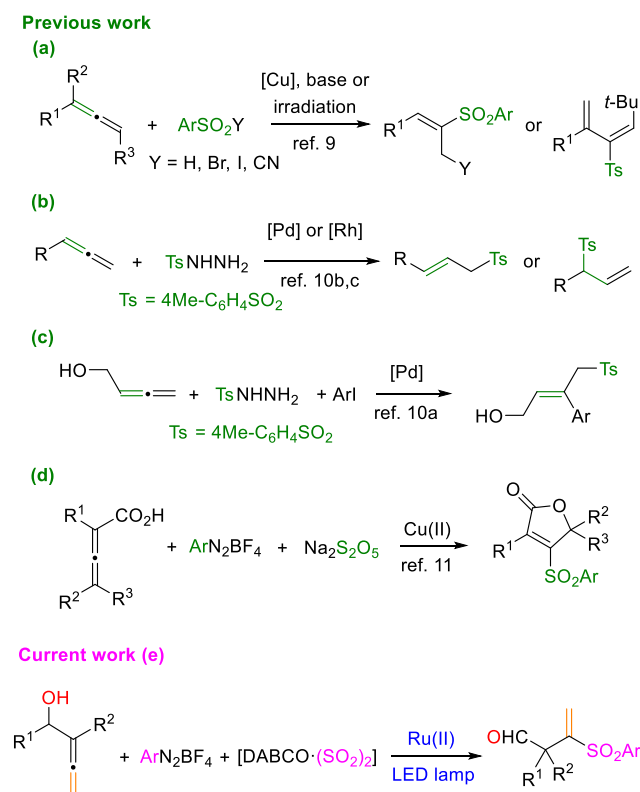


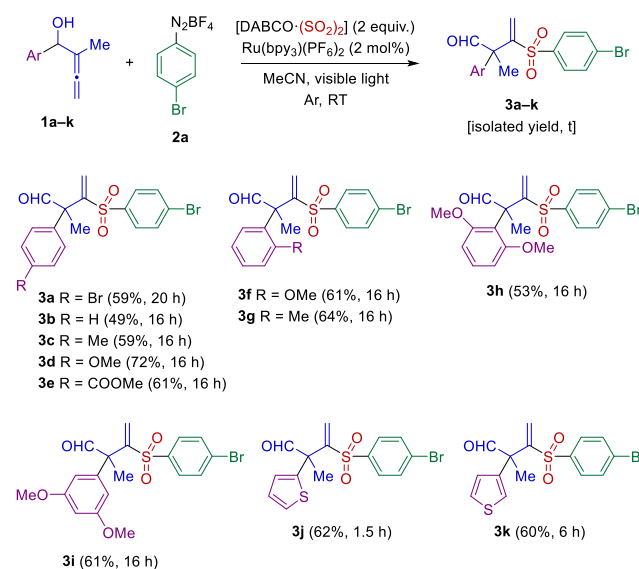
Table 1. Sulfonylation-Rearrangement Cascade of Allenol 1a with Arenediazonium Salt 2a under Modified Photoredox Conditions

entry	photocatalyst ^a	solvent	time (h) ^b	yield 3a (%) ^c
1	[Ir]	MeCN	16	48
2	[Ru]	MeCN	20	59
3	Eosin Y	MeCN	16	21
4	[Ru]	DCE	20	0
5	[Ru]	THF	20	0
6	[Ru]	MeOH	20	0
7	[Ru]	MeCN	18	31 ^d
8	[Ru]	MeCN	18	35 ^e
9	—	MeCN	20	0
10	[Ru]	MeCN	20	0 ^f
11	[Ru]	MeCN	10	9 ^g
12	[Ru]	MeCN	10	30 ^h

^a[Ir] = [Ir(ppy)₂(dtbbpy)](PF₆)₂. [Ru] = [Ru(bpy)₃](PF₆)₂. ^bThe reactions were carried out under an argon atmosphere using 1a (0.2 mmol), 2a (0.3 mmol), and DABSO (0.4 mmol). Reaction progress was followed by TLC. ^cYield of pure, isolated product with correct analytical and spectral data. ^dThe reaction was carried out using 1a (0.2 mmol), 2a (0.3 mmol), and DABSO (0.2 mmol). ^eThe reaction was carried out using 1a (0.2 mmol), 2a (0.2 mmol), and DABSO (0.4 mmol). ^fThe reaction was carried out in the darkness. ^gThe reaction was carried out using daylight on a sunny day. ^hThe reaction was carried out in the presence of air instead of under argon.

reaction of various allenols 1 with diazonium salt 2a (Scheme 2). The reactions progressed well for allenols 1a–k, bearing

Scheme 2. Sulfonylation-Rearrangement Cascade of Allenols 1a–k under Photocatalysis; Controlled Synthesis of 2,2-Disubstituted 3-(Arylsulfonyl)but-3-enals 3a–k

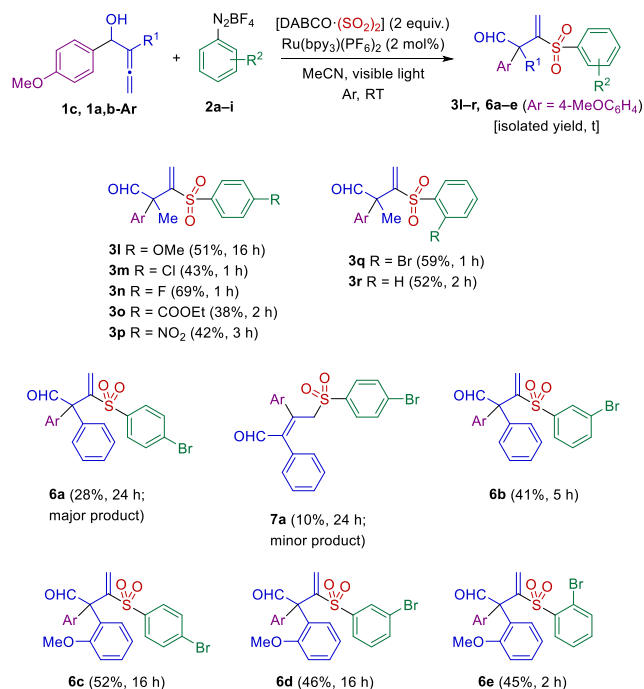


substituents of varying electronic demand at the various positions of the benzene ring. Thus, both electron-withdrawing groups (CO₂Me) and electron-donating groups (OMe and Me) and Br were compatible with the sulfonylation–rearrangement cascade, providing the required products 3a–k in reasonable yields (49–72%; complete conversion). Reaction monitoring to make sure that the reaction is conveniently progressing was carried out using TLC until total consumption of the starting allenol. Interestingly, *ortho*-, *meta*-, and *para*-substitution on the benzene ring was well-tolerated. Besides, a heteroaromatic nucleus worked well as it is evidenced by the success of the process in products 3j and 3k, bearing a 2-thienyl and a 3-thienyl ring, respectively.

Additionally, the scope of the sulfonylation–rearrangement cascade was assessed by the reaction of allenol 1c with diazonium tetrafluoroborate salts 2b–i having a variety of substituents at the aryl nucleus (Scheme 3). Precursors 2 displaying no substitution as well as both electron-reach and electron-withdrawing groups including methoxy, halogens (Cl, Br and F), nitro, and carboxyethyl all exhibited high reactivities (complete conversion) in the sequence smoothly providing the desired 2,2-disubstituted 3-(arylsulfonyl)but-3-enals 3l–r. Remarkably, products 3 prepared in Schemes 2 and 3 possess a newly created all-carbon quaternary center, the formation of which is challenging in organic synthesis.^{13,14}

Surprisingly, oxindole-tethered quaternary allenol 4a can smoothly be converted into homodimeric derivatives 5a and 5b under otherwise identical conditions; the structure of (*E,E*)-5b was assigned by single-crystal X-ray diffraction analysis (Supplementary Scheme S1).¹⁵ Next, different experiments were conducted using allenols 1a–Ar and 1b–Ar having C-aryl substituents at the internal allene position. Noteworthy, despite the considerable steric hindrance in the final products, the aryl moiety is well tolerated and 2,2-diaryl-3-(arylsulfonyl)-but-3-enals 6a–e were obtained after complete conversion in moderate yields (Scheme 3). In one case, the nonexpected

Scheme 3. Photocatalyzed Sulfonylation–Rearrangement Cascade of Allenols 1c and 1a,b-Ar with Arenediazonium Salts 2a–i; Controlled Synthesis of 2,2-Disubstituted 3-(Arylsulfonyl)but-3-enals 3l–r and 6a–e



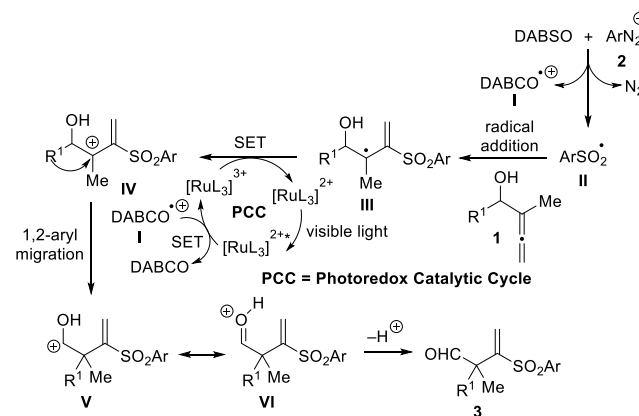
rearranged aldehyde 7a was obtained as a chromatographically separable minor product.

In order to shed light on the reaction mechanism, various control experiments were performed (Supplementary Scheme S2). No sulfonyl-butenals were formed in the absence of the photocatalyst or when the reaction was carried out in darkness. The above results suggest the formation of arylsulfonyl radicals under photoredox catalytic conditions, with the crucial role of both the ruthenium photosensitizer and visible light. Besides, the construction of the sulfonyl-butenal scaffold was suppressed with the presence in the reaction medium of TEMPO (Supplementary Scheme S2), a well-known radical inhibitor. All these experiments together point to the radical nature of the sulfonylation–rearrangement cascade and participation of arylsulfonyl radicals.

A pathway for the formation of 3-(arylsulfonyl)but-3-enals 3 is outlined in Scheme 4.^{16,17} Initially, participation of the DABSO results in the generation of the 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octanyl cation radical I and the arylsulfonyl radical II. This crucial reactive species is ready to react with the α -allenol 1 to form allylic radicals III, which after oxidation would evolve to allylic cations IV. This oxidation step which implies a single electron transfer (SET) is mediated by visible light, catalyzed by the ruthenium salt (photoredox catalyst), and promoted by the cation radical I. Next, 1,2-aryl migration allows the formation of cationic homoallylic alcohols V, which rapidly evolve to protonated β,γ -unsaturated aldehydes VI. Final products, 2,2-disubstituted 3-(arylsulfonyl)but-3-enals 3, are obtained after spontaneous deprotonation of intermediates VI.

In conclusion, the three-component coupling of α -allenols, sulfur dioxide, and arenediazonium salts¹⁸ has been uncovered. The reactions were conducted in mild conditions at room temperature. In this way, 2,2-disubstituted 3-(arylsulfonyl)but-

Scheme 4. Tentative Mechanistic Explanation for the Multicomponent Reaction between DABSO, Diazonium Salts, and α -Allenols



3-enals bearing both electron-rich and electron-deficient aryl substituents are accessible using DABSO as a sulfur dioxide surrogate, visible light, and a ruthenium catalyst. Control and radical inhibition experiments indicate that a radical mechanism is possible for the sulfonylation–rearrangement cascade.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c03482>.

Experimental procedures, characterization data of new compounds, and copies of NMR spectra (PDF)

■ Accession Codes

CCDC 1900824 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Amparo Luna – Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; Email: alunac@quim.ucm.es

Pedro Almendros – Instituto de Química Orgánica General, IQOG, CSIC, 28006 Madrid, Spain; orcid.org/0000-0001-6564-2758; Email: palmendros@iqog.csic.es

Author

Fernando Herrera – Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c03482>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in part by the Spanish Agencia Estatal de Investigación and European Regional Development Fund (Project PGC2018-095025-B-I00).

■ DEDICATION

In memory of Prof. José. L. Gómez-Skármeta (1966–2020), a reputed biochemist and friend.

■ REFERENCES

- (1) (a) Trost, B. M.; Kalnmals, C. A. Sulfones as Chemical Chameleons: Versatile Synthetic Equivalents of Small-Molecule Synthons. *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 11193–11213. (b) Wu, K.; Wang, L.; Colon-Rodriguez, S.; Flechsig, G.-U.; Wang, T. Amidyl Radical Directed Remote Allylation of Unactivated sp^3 C–H Bonds via Organic Photoredox Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1774–1778. (c) Ociepa, M.; Turkowska, J.; Gryko, D. Redox-Activated Amines in $C(sp^3)$ – $C(sp)$ and $C(sp^3)$ – $C(sp^2)$ Bond Formation Enabled by Metal-Free Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11362–11367. (d) Nambo, M.; Tahara, Y.; Yim, J. C.-H.; Crudden, C. M. Cu-Catalyzed Desulfonylative Amination of Benzhydryl Sulfones. *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 1923–1926. (e) Zhang, M.-M.; Liu, F. Visible-Light-Mediated Allylation of Alkyl Radicals with Allylic Sulfones via a Deaminative Strategy. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3443–3446. (f) Markovic, T.; Murray, P. R. D.; Roche, B. N.; Shavnya, A.; Blakemore, D. C.; Willis, M. C. Heterocyclic Allylsulfones as Latent Heteroaryl Nucleophiles in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15916–15923. (g) Söderman, S. C.; Schwan, A. L. 1,2-Dibromotetrachloroethane: An Ozone-Friendly Reagent for the in Situ Ramberg–Bäcklund Rearrangement and Its Use in the Formal Synthesis of *E*-Resveratrol. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10978–10984. (h) Blakemore, P. R. The Modified Julia Olefination: Alkene Synthesis via the Condensation of Metallated Heteroarylalkylsulfones with Carbonyl Compounds. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585.
- (2) (a) Ivashchenko, A. V.; Golovina, E. S.; Kadieva, M. G.; Kysil, V. M.; Mitkin, O. D.; Okun, I. M. Antagonists of Serotonin 5-HT₆ Receptors. III. Pyridine-Substituted 3-(Phenylsulfonyl)pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines: Synthesis and Structure–Activity Relationship. *Pharm. Chem. J.* **2012**, *46*, 406–410. (b) Tfelt-Hansen, P.; de Vries, P.; Saxena, P. R. Triptans in Migraine: A Comparative Review of Pharmacology, Pharmacokinetics and Efficacy. *Drugs* **2000**, *60*, 1259–1287.
- (3) (a) Petroff, J. T., II; Skubic, K. N.; Arnatt, C. K.; McCulla, R. D. Asymmetric Dibenzothiophene Sulfones as Fluorescent Nuclear Stains. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14063–14068. (b) Sasabe, H.; Seino, Y.; Kimura, M.; Kido, J. A. *m*-Terphenyl-Modified Sulfone Derivative as a Host Material for High-Efficiency Blue and Green Phosphorescent OLEDs. *Chem. Mater.* **2012**, *24*, 1404–1406.
- (4) For reviews, see: (a) Meadows, D. C.; Gervay-Hague, J. Vinyl Sulfones: Synthetic Preparations and Medicinal Chemistry Applications. *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 793–814. (b) Santos, M. M. M.; Moreira, R. Michael Acceptors as Cysteine Protease Inhibitors. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1040–1050.
- (5) (a) Nguyen, B.; Emmett, E. J.; Willis, M. C. R. Palladium-Catalyzed Aminosulfonylation of Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372–16373. (b) Emmett, E. J.; Richards-Taylor, C. S.; Nguyen, B.; Garcia-Rubia, A.; Hayter, B. R.; Willis, M. C. Palladium-Catalyzed Aminosulfonylation of Aryl-, Alkenyl- and Heteroaryl Halides: Scope of the Three-Component Synthesis of *N*-Aminosulfonamides. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4007–4014. (c) Emmett, E. J.; Hayter, B. R.; Willis, M. C. Palladium-Catalyzed Synthesis of Ammonium Sulfonates from Aryl Halides and a Sulfur Dioxide Surrogate: A Gas- and Reductant-Free Process. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10204–10208. (d) Lo, P. K. T.; Chen, Y.; Willis, M. C. Nickel(II)-Catalyzed Synthesis of Sulfonates from Aryl and Heteroaryl Boronic Acids and the Sulfur Dioxide Surrogate DABSO. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10668–10673. (e) Lou, T. S.-B.; Bagley, S. W.; Willis, M. C. Cyclic Alkenylsulfonate Fluorides: Palladium-Catalyzed Synthesis and Functionalization of Compact Multifunctional Reagents. *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 19035–19039.
- (6) (a) Nair, A. M.; Halder, I.; Khan, S.; Volla, C. M. R. Metal Free Sulfonylative Spirocyclization of Alkenyl and Alkynyl Amides via Insertion of Sulfur Dioxide. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 224–229. (b) Zhu, T.; Wu, J. Directing-Group-Assisted $C(sp^2)$ –H Arylsulfonylation from Sulfur Dioxide. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7094–7097. (c) He, F.-S.; Wu, Y.; Li, X.; Xia, H.; Wu, J. Photoredox-Catalyzed Sulfonylation of Alkenylcyclobutanols with the Insertion of Sulfur Dioxide through Semipinacol Rearrangement. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1873–1878.
- (7) For reviews, see: (a) Qiu, G.; Zhou, K.; Gao, L.; Wu, J. Insertion of Sulfur Dioxide via a Radical Process: An Efficient Route to Sulfonyl Compounds. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 691–705. (b) Qiu, G.; Zhou, K.; Wu, J. Recent Advances in the Sulfonylation of C–H Bonds with the Insertion of Sulfur Dioxide. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12561–12569. (c) Ye, S.; Li, X.; Xie, W.; Wu, J. Photoinduced Sulfonylation Reactions through the Insertion of Sulfur Dioxide. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1274–1287. (d) Ye, S.; Yang, M.; Wu, J. Recent Advances in Sulfonylation Reactions using Potassium/Sodium Metabisulfite. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 4145–4155.
- (8) For selected reviews, see: (a) Liu, L.; Ward, R. M.; Schomaker, J. M. Mechanistic Aspects and Synthetic Applications of Radical Additions to Allenes. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12422–112490. (b) Huang, X.; Ma, S. Allenation of Terminal Alkynes with Aldehydes and Ketones. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1301–1312. (c) Yang, B.; Qiu, Y.; Backvall, J.-E. Control of Selectivity in Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Transformations of Allenes. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1520–1531. (d) Yang, W.; Hashmi, A. S. K. Mechanistic Insights into the Gold Chemistry of Allenes. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941–2955. (e) Alcaide, B.; Almendros, P. Gold-Catalyzed Cyclization Reactions of Allenol and Alkynol Derivatives. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 939–952. (f) Lechel, T.; Pfengle, F.; Reissig, H.-U.; Zimmer, R. Three Carbons for Complexity! Recent Developments of Palladium-Catalyzed Reactions of Allenes. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2100–2130. (g) Yu, S.; Ma, S. Allenes in Catalytic Asymmetric Synthesis and Natural Product Syntheses. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074–3112.
- (9) (a) Lin, L.-Z.; Che, Y.-Y.; Bai, P.-B.; Feng, C. Sulfinate-Engaged Nucleophilic Addition Induced Allylic Alkylation of Allenates. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7424–7429. (b) Lu, N.; Zhang, Z.; Ma, N.; Wu, C.; Zhang, G.; Liu, Q.; Liu, T. Copper-Catalyzed Difunctionalization of Allenes with Sulfonyl Iodides Leading to (*E*)- α -Iodomethyl Vinylsulfones. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4318–4322. (c) Huang, Z.; Lu, Q.; Liu, Y.; Liu, D.; Zhang, J.; Lei, A. Regio- and Stereoselective Oxy-sulfonylation of Allenes. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3940–3943. (d) Truce, W. E.; Heuring, D. L.; Wolf, G. C. Addition of Sulfonyl Iodides to Allenes. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 238–244. (e) Kang, S. K.; Seo, H. W.; Ha, Y. H. Highly Regioselective and Stereoselective Radical Addition of *p*-TsBr to Substituted Terminal Allenes and Their Nucleophilic Substitutions: Synthesis of α,β -Unsaturated Sulfones. *Synthesis* **2001**, *2001*, 1321–1326. (f) Arai, S.; Matsumoto, K.; Nishida, A. Cu-Catalyzed Regio- and Stereoselective Sulfonylation of Multisubstituted Allenes. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1145–1148. (g) Storozhenko, O. A.; Festa, A. A.; Detistova, G. I.; Rybakov, V. B.; Varlamov, A. V.; Van der Eycken, E. V.; Voskressensky, L. G. Photoredox-Catalyzed Hydrosulfonylation of Arylallenes. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2250–2259.
- (10) (a) Hou, Y.; Shen, Q.; Li, Z.; Chen, S.; Zhao, Y.; Qin, M.; Gong, P. Palladium-Catalyzed Three-Component Tandem Reaction for One-pot Highly Stereoselective Synthesis of (*Z*)- α -Hydroxymethyl Allylic Sulfones. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 631–636. (b) Khakyzadeh, V.; Wang, Y. H.; Breit, B. Rhodium-Catalyzed Addition of Sulfonyl Hydrazides to Allenes: Regioselective Synthesis of Branched Allylic Sulfones. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4966–4968. (c) Kamijo, S.; Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. Palladium Catalyzed Hydrosulfonation of Allenes with Tosylhydrazine Leading to

Allylsulfones. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 691–694. For reviews on sulfonyl hydrazides, see: (d) Zhao, S.; Chen, K.; Zhang, L.; Yang, W.; Huang, D. Sulfonyl Hydrazides in Organic Synthesis: A Review of Recent Studies. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 3516–3541. (e) Mulina, O. M.; Ilovaisky, A. I.; Parshin, V. D.; Terent'ev, A. O. Oxidative Sulfonylation of Multiple Carbon-Carbon bonds with Sulfonyl Hydrazides, Sulfinic Acids and their Salts. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4579–4654.

(11) (a) Zhou, K.; Zhang, J.; Qiu, G.; Wu, J. Copper(II)-Catalyzed Reaction of 2,3-Alleloic Acids, Sulfur Dioxide, and Aryldiazonium Tetrafluoroborates: Route to 4-Sulfonylated Furan-2(SH)-ones. *Org. Lett.* **2019**, 21, 275–278. For an overview on the sulfonylation reactions by using inorganic sulfites as the source of the sulfonyl group, see: (b) Ye, S.; Qiu, G.; Wu, J. Inorganic Sulfites as the Sulfur Dioxide Surrogates in Sulfonylation Reactions. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 1013–1019.

(12) For selected recent reviews on photocatalysis in organic synthesis, see: (a) Michelin, C.; Hoffmann, N. Photosensitization and Photocatalysis—Perspectives in Organic Synthesis. *ACS Catal.* **2018**, 8, 12046–12055. (b) Saha, D. Catalytic Enantioselective Radical Transformations Enabled by Visible Light. *Chem. - Asian J.* **2020**, 15, 2129–2152. (c) Lipp, A.; Badir, S. O.; Molander, G. A. Stereoinduction in Metallaphotoredox Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, DOI: 10.1002/anie.202007668. (d) Cheng, W.-M.; Shang, R. Transition Metal-Catalyzed Organic Reactions under Visible Light: Recent Developments and Future Perspectives. *ACS Catal.* **2020**, 10, 9170–9196. (e) Lee, Y.; Kwon, M. S. Emerging Organic Photoredox Catalysts for Organic Transformation. *Eur. J. Org.* **2020**, 6028–6043. (f) Rigotti, T.; Alemán, J. Visible Light Photocatalysis—From Racemic to Asymmetric Activation Strategies. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 11169–11190. (g) Zhou, W.-J.; Wu, X.-D.; Miao, M.; Wang, Z.-H.; Chen, L.; Shan, S.-Y.; Cao, G.-M.; Yu, D.-G. Light Runs Across Iron Catalysts in Organic Transformations. *Chem. - Eur. J.* **2020**, 26, DOI: 10.1002/chem.202000508. (h) Lin, Y.; Guo, J.; San Martín, J.; Han, C.; Martínez, R.; Yan, Y. Photoredox Organic Synthesis Employing Heterogeneous Photocatalysts with Emphasis on Halide Perovskite. *Chem. - Eur. J.* **2020**, 26, 13118–13136. (i) Huynh, M.; De Abreu, M.; Belmont, P.; Brachet, E. Spotlight on Photo-Induced Aryl Migration Reactions. *Chem. - Eur. J.* **2020**, 26, DOI: 10.1002/chem.202003507.

(13) For selected reviews, see: (a) Christoffers, J.; Baro, A.; Ley, S. V., Eds. *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2006; pp 1–359. (b) Ling, T. T.; Rivas, F. All-Carbon Quaternary Centers in Natural Products and Medicinal Chemistry: Recent Advances. *Tetrahedron* **2016**, 72, 6729–6777.

(14) (a) Trost, B. M.; Zuo, Z.; Wang, Y.; Schultz, J. E. Pd(0)-Catalyzed Chemo-, Diastereo-, and Enantioselective α -Quaternary Alkylation of Branched Aldehydes. *ACS Catal.* **2020**, 10, 9496–9503 and references therein. (b) Zheng, P.; Zhai, Y.; Zhao, X.; Xu, T. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of *gem*-Bis(boronates) with Aryl Halides: An Alternative to Access Quaternary α -Aryl Aldehydes. *Org. Lett.* **2019**, 21, 393–396 and references therein. (c) Masson-Makdissi, J.; Jang, Y. J.; Prieto, L.; Taylor, M. S.; Lautens, M. Rhodium-Catalyzed Tandem Isomerization–Allylation: From Diallyl Carboates to α -Quaternary Aldehydes. *ACS Catal.* **2019**, 9, 11808–11812.

(15) Dimers **5** bears twice the C3-alkylated 3-hydroxyindolin-2-one scaffold, which is a key motif in alkaloids and synthetic drugs; see: (a) Hu, R.-M.; Han, D.-Y.; Li, N.; Huang, J.; Feng, Y.; Xu, D.-Z. Iron-Catalyzed Direct Oxidative Alkylation and Hydroxylation of Indolin-2-ones with Alkyl-Substituted N-Heteroarenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 3876–3880 and references therein. Besides, dimeric natural products showed significant biological activities; see: (b) Gao, X.-H.; Fan, Y.-Y.; Liu, Q.-F.; Cho, S.-H.; Pauli, G. F.; Chen, S.-N.; Yue, J.-M.; Suadimins, A–C. Unprecedented Dimeric Quinoline Alkaloids with Antimycobacterial Activity from *Melodinus suaveolens*. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7065–7068. (c) Ning, S.; Liu, Z.; Wang, Z.; Liao, M.; Xie, Z. Biomimetic Synthesis of Psiguajdianone Guided Discovery of the

Meroterpenoids from *Psidium guajava*. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8700–8704.

(16) (a) Qiu, G.; Lai, L.; Cheng, J.; Wu, J. Recent advances in the Sulfonylation of Alkenes with the Insertion of Sulfur Dioxide via Radical Reactions. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 10405–10414. (b) Zheng, D. Q.; Yu, J. Y.; Wu, J. Generation of Sulfonyl Radicals from Aryldiazonium Tetrafluoroborates and Sulfur Dioxide: The Synthesis of 3-Sulfonated Coumarins. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 11925–11929. (c) Zhang, J.; An, Y.; Wu, J. Vicinal Difunctionalization of Alkenes through a Multicomponent Reaction with the Insertion of Sulfur Dioxide. *Chem. - Eur. J.* **2017**, 23, 9477–9480. (d) Liu, T.; Zheng, D. Q.; Li, Z. H.; Wu, J. A Route to O-Aminosulfonates and Sulfonamides through Insertion of Sulfur Dioxide and Hydrogen Atom Transfer. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2653–2659.

(17) A rationalization for the formation of side product **7a** is depicted in [Supplementary Scheme S3](#).

(18) Diazonium tetrafluoroborate salts **2a–i** are very stable compounds. However, arenediazonium salts are potentially hazardous compounds and should be handled carefully. For an Editorial, see: Firth, J. D.; Fairlamb, I. J. S. A Need for Caution in the Preparation and Application of Synthetically Versatile Aryl Diazonium Tetrafluoroborate Salts. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7057–7059.

CAPÍTULO 4. Photopromoted Entry to Benzothiophenes, Benzoselenophenes, 3*H*-Indoles, Isocoumarins, Benzosultams, and (Thio)flavones by Gold-Catalyzed Arylative Heterocyclization of Alkynes.

Photopromoted Entry to Benzothiophenes, Benzoselenophenes, 3*H*-Indoles, Isocoumarins, Benzosultams, and (Thio)flavones by Gold-Catalyzed Arylative Heterocyclization of Alkynes

Benito Alcaide,^{a,*} Pedro Almendros,^{b,*} Eduardo Busto,^a Fernando Herrera,^a Carlos Lázaro-Milla,^a and Amparo Luna^a

^a Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

Fax: (+34)-91-394-4103; e-mail: alcaideb@quim.ucm.es

^b Instituto de Química Orgánica General, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, IQOG-CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, Spain

Fax: (+34)-91-564-4853; e-mail: Palmendros@iqog.csic.es

Received: April 3, 2017; Revised: May 19, 2017; Published online: July 17, 2017



Supporting information for this article is available under <https://doi.org/10.1002/adsc.201700427>.

Abstract: Visible light-promoted and gold-photoredox-catalyzed reactions of heteroatom (N, S, Se, O) tethered alkynes with arenediazonium salts selectively proceeded to build vicinal diaryl-substituted 2*H*-benzo[*e*][1,2]thiazine 1,1-dioxides (benzosultams), benzoselenophenes, benzothiophenes, 4*H*-chromen-4-ones (flavones), 3*H*-indoles, 1*H*-isochromen-1-ones (isocoumarins), and 4*H*-thiochromen-4-ones (thiofla-

vones). Moreover, the utility of functionalized 3*H*-indoles as precursors for further elaboration has been demonstrated with the switchable and facile preparation of 1*H*-indoles, 2-oxindoles, and 3-oxindolines.

Keywords: alkynes; cyclization; gold; heterocyclic compounds; synthetic methods

Introduction

Homogeneous gold catalysis has been developed as a potent tool in the field of synthetic organic chemistry. Particularly attractive is the activation of alkenes, alkynes and allenes by cationic gold(I) species.^[1] However, Au(I)/Au(III) catalytic cycles cannot be accessed through the traditional gold(I)-catalyzed processes, and super-stoichiometric amounts of a strong oxidant are required for surpassing the high redox potential of Au(I)/Au(III).^[2] Taking into account the above limitations, it is not surprising that gold-catalyzed cross-coupling strategies are a less explored field. Glorius and, later, Toste developed a smart strategy for avoiding the drawback of the inclusion of strong oxidants,^[3] which takes advantage of a photoredox catalyst and a diazonium salt.^[4] Hashmi and Barriault developed gold-only photoredox chemistry through the use of dinuclear complexes of gold as photoredox catalysts.^[5]

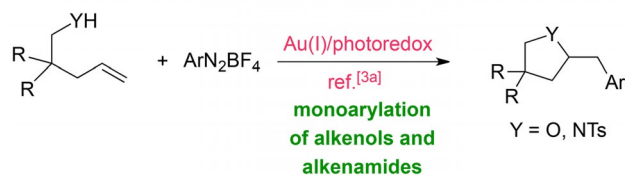
On the other hand, the widespread presence of heterocycles in both natural products and synthetic drugs, as well as in advanced materials, explains the interest in the preparation of these cyclic frameworks.

This area is clearly dominated by palladium catalysis, which usually demands elevated temperatures and the use of ligands and bases. Besides, the incorporation of aryl substituents to the heterocyclic core is performed by the use of aryl halides, which are not always readily available. Aiming to surmount these deficiencies, we were motivated to include diazonium salts and visible light in a comprehensive gold-catalyzed arylative heterocycle formation. Due to environmental concerns, the development of a photocatalyzed arylative synthesis at room temperature may be a great achievement. We wish to describe herein the unique use of diazonium salts as a radical source in the cooperative gold-photoredox-catalyzed synthesis of benzo-fused heterocycles (Scheme 1).^[6]

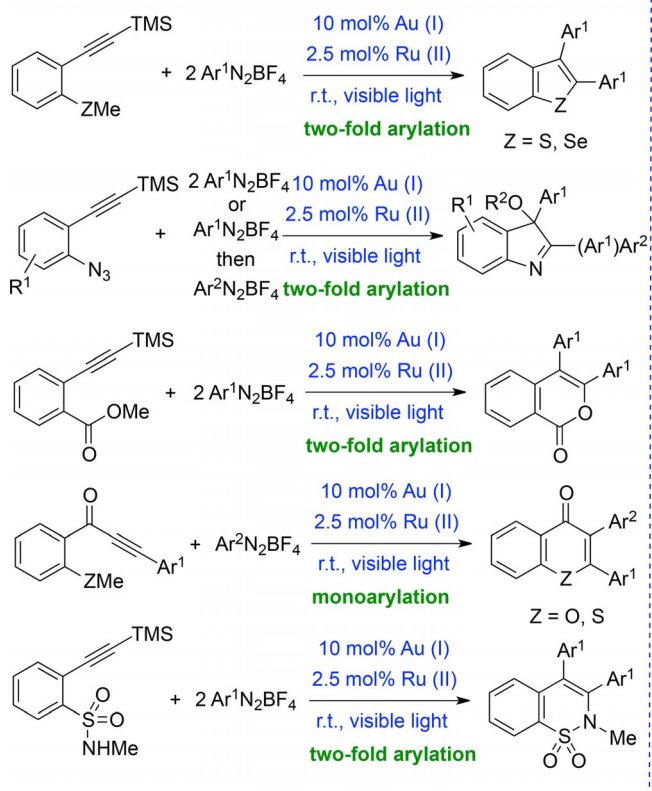
Results and Discussion

(2-Ethynylphenyl)(methyl)sulfane **1a-H-SMe** and phenyldiazonium salt **2a** were chosen as model substrates to examine their reactivity under cooperative gold and photoredox catalysis.^[7] Our aim was the *in situ* generation of a methyl[2-(arylethynyl)phenyl]sul-

(a) pioneering work: F. Glorius, 2013



(b) this work: benzoheterocyclization reactions



Scheme 1. Dual gold- and photoredox-catalyzed heterocyclization reactions: Previous and current strategies. TMS = trimethylsilyl.

fane from a gold-catalyzed sila-Sonogashira-type coupling, which can be further trapped by the nucleophile sulfur with a concomitant second arylation in a domino sequence. This premise deals with difficulties and presents an initial challenge because the photoredox-gold-catalyzed arylation of sulfur derivatives has not yet been reported. Besides, we need that the starting material undergoes a relatively fast coupling at the alkyne site, in comparison with the heterocyclization event. Substrate **1a-H-SMe** provided benzothienopyridine **3a-S** in a promising 27% yield. A significant improvement was detected with the use of TMS-capped alkyne **1a-Si-SMe**,^[8] which was considered as a viable precursor in the synthesis of 2,3-diarylbenzothienopyridines. We initiated our optimization studies using various gold(I) complexes and the ruthenium salt $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ ($\text{bpy} = 2,2'$ -bipyridine) as shown in Table 1. After the evaluation of different condi-

Table 1. Screening of the reaction conditions for benzothienopyridine formation through light-driven gold/photoredox-catalyzed diarylative thiacyclization.^[a]

Entry	Gold Catalyst	Photocatalyst ^[b]	Yield [%] ^[c]
1	$[\text{IPrAuCl}]$	$[\text{Ru}]$	—
2	$[(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2]$	$[\text{Ru}]$	—
3	$[(\text{PPh}_3)\text{AuCl}]$	$[\text{Ru}]$	94
4	$[(\text{PPh}_3)\text{AuCl}]$	$[\text{Ir}]$	63
5	$[(\text{PPh}_3)\text{AuCl}]$ ^[d]	$[\text{Ru}]$	95
6	$[(\text{PPh}_3)\text{AuCl}]$ ^[e]	$[\text{Ru}]$	64
7	$[(\text{PPh}_3)\text{AuCl}]$	$[\text{Ru}]$	5 ^[f]

^[a] Unless otherwise noted, all reactions were carried out in methanol/acetonitrile (3:1) at room temperature.

^[b] $[\text{Ru}] = [\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, $[\text{Ir}] = [\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})](\text{PF}_6)_2$.

^[c] Yield of pure, isolated product with correct analytical and spectral data.

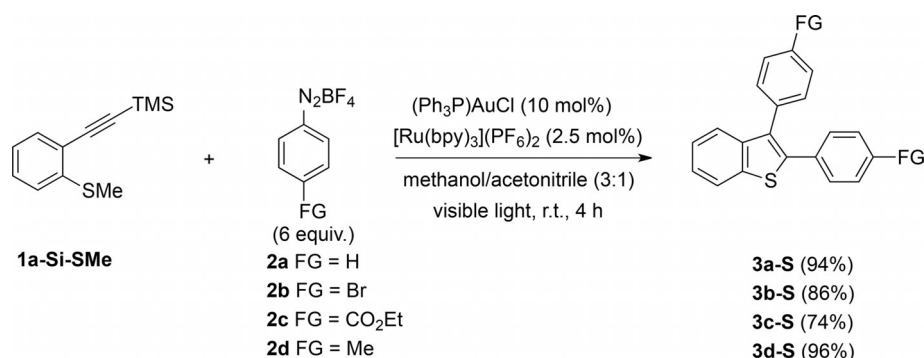
^[d] Catalyst loading of 20 mol%.

^[e] Catalyst loading of 5 mol%.

^[f] The reaction was carried out in DMF.

tions, PPh_3AuCl (10 mol%) in combination with $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ (2.5 mol%) provided an impressive yield (94%) of 2,3-diphenylbenzothienopyridine **3a-S** (entry 3, Table 1). When the loading of PPh_3AuCl was increased from 10 mol% to 20 mol%, it resulted in just a little improvement of the yield (95%) (entry 5, Table 1). Decreasing the amount of PPh_3AuCl from 10 mol% to 5 mol% produced an appreciable reduction of the yield (64%) (entry 6, Table 1). Inferior results were obtained when the reaction was carried out in presence of other photoactive complexes such as $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})](\text{PF}_6)_2$ ($\text{ppy} = 2$ -phenylpyridine; $\text{dtbbpy} = 4,4'$ -di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine) (entry 4, Table 1). Also, alternative gold(I) sources such as $[\text{AuClIPr}]$ [$\text{IPr} = 1,3$ -bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene] and $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuNTf}_2]$ were inefficient (entries 1 and 2, Table 1).

We applied the above reaction conditions to differently functionalized arenediazonium salts **2** (Scheme 2). Substitution was tolerated in the diarylative thiacyclizations of **1a-Si-SMe**, with the presence at the arenediazonium salt of electron-withdrawing



Scheme 2. Cooperative gold-photoredox catalysis for the synthesis of 2,3-diarylbenzothiophenes **3-S**.

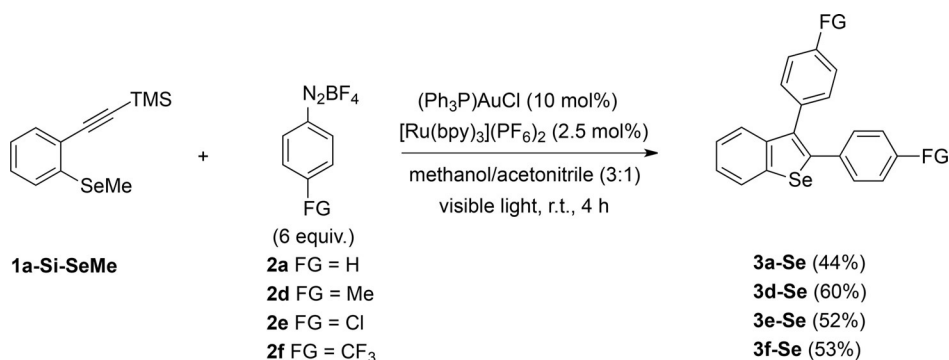
groups (CO₂Et, CF₃) as well as halogens (Br) and weakly electron-donating groups (Me). The results depicted in the above scheme show the effectiveness of this methodology for the smooth preparation of a variety of 2,3-diarylbenzothiophenes **3-S**.^[9]

To further probe the scope and versatility of the arylative carbon-chalcogen cyclization reaction, trimethyl[(2-methylselenanylphenyl)ethynyl]silane **1a-Si-SeMe** was used to react with phenyldiazonium salt **2a** under the optimized conditions for the formation of 2,3-diaryl benzothiophenes **3-S**. As depicted in Scheme 3, the diarylation/C–Se bond formation sequence proceeded to afford 2,3-diarylbenzoselenophene **3a-Se**, but less efficiently. Precursor **1a-Si-SeMe** reacted well with several arenediazonium salts **2** bearing diverse substitution and gave rise under mild conditions to the desired selenoheterocycles **3-Se**, a type of organic molecule which is prevalent both in drugs and in advanced materials (Scheme 3).

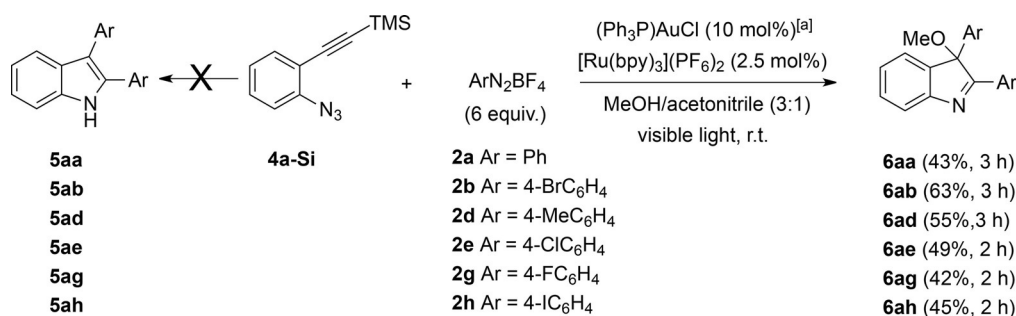
Continuing to explore different functionalities at the TMS-protected alkynes and taking into account that the azide moiety is a versatile nitrogen source,^[10] we decided to test azidobenzene-tethered alkynes.^[11] The above reaction conditions for TMS-sulfane **1a-Si-SMe** were also applicable for TMS-(ethynyl)azidobenzene **4a-Si**,^[12] but it exhibited different reactivity. The lack of formation of expected 2,3-diaryl 1*H*-in-

doles of type **5** was observed, which should point to a marked directing effect of the heteroatomic nucleophile functionality. In view of the structure of adduct **6a**, the participation of methanol as a nucleophile is apparent. Noteworthy, this interesting reactivity switch allowed the formation of functionalized 3*H*-indoles **6aa–ah** through a diarylative aminocyclization/hydroalkoxylation sequence (Scheme 4). Halogenated or weakly activated arenediazonium salts turned out to be suitable coupling partners. However, diazonium salts having strong electron-withdrawing groups (NO₂ and CF₃) failed to give the desired indole. Instead, alkenes **7** were formed (Scheme 5). Apparently, the electron-poor aryl alkyne intermediate disfavors the aminocyclization with the azide moiety and the competitive intermolecular nucleophilic addition of methanol dominates.

Next, under the optimized reaction conditions, the reactivities of several TMS-(ethynyl)azidobenzenes **4-Si** with arenediazonium salt **2b** were examined (Scheme 6). The power of this methodology was further demonstrated with the use of different alcohols (ethanol, 2-propanol, *tert*-butyl alcohol, and methanol-*d*₃) instead of methanol to give adducts **6ab-Et**, **6ab-*i*Pr**, **6ab-*t*Bu**, and **6ab-CD₃** (Scheme 6). Besides, several substituents could be incorporated in to the starting materials, which offers the formation of a vari-

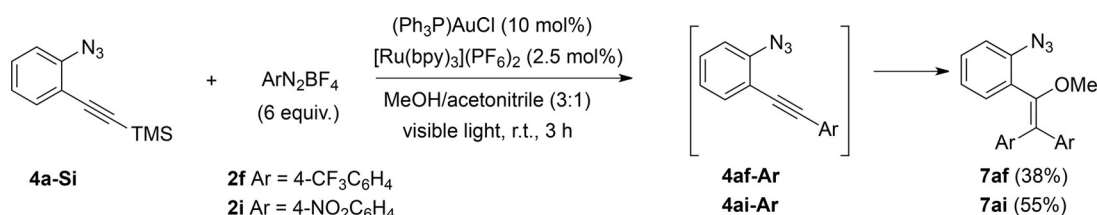


Scheme 3. Cooperative gold-photoredox catalysis for the synthesis of 2,3-diarylbenzoselenophenes **3-Se**.

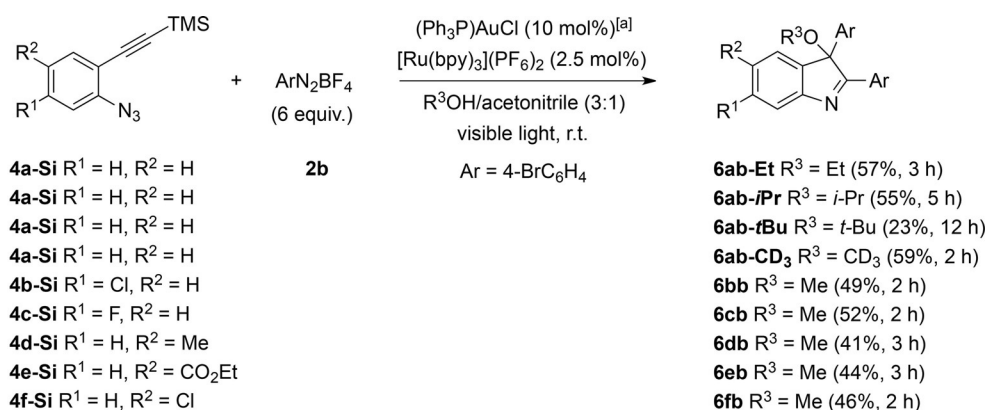


[a] For a full conversion, the complex was added in two separate portions with a 30 min time interval.

Scheme 4. Cooperative gold-photoredox catalysis for the synthesis of 2,3-diaryl-3*H*-indoles **6**.



Scheme 5. Cooperative gold-photoredox catalysis for the diarylative hydroalkoxylation of (ethynyl)azidobenzene **4a-Si** with strongly deactivated arenediazonium salts.



[a] For a full conversion, the complex was added in two separate portions with a 30 min time interval.

Scheme 6. Cooperative gold-photoredox catalysis for the synthesis of differently substituted 2,3-diaryl-3*H*-indoles **6**.

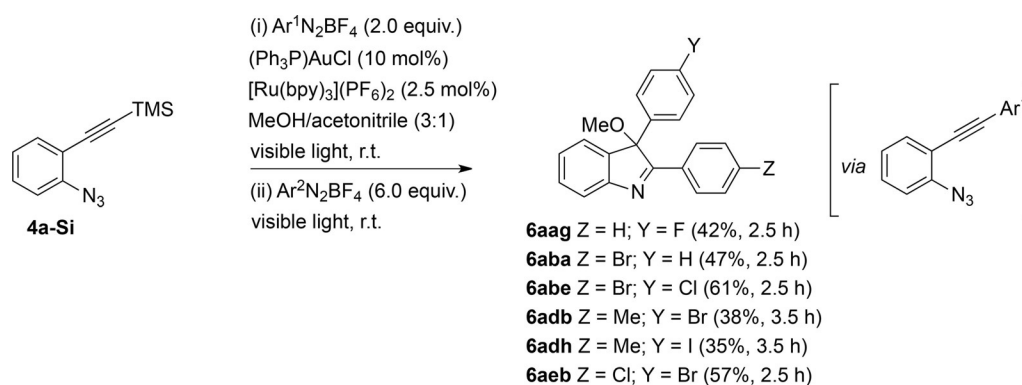
ety of functionalized 3*H*-indoles. The reaction yields (¹H NMR) were excellent before purification because no side-products were detected when the starting material was fully converted. However, partial decomposition was observed on sensitive 3*H*-indoles **6** during chromatographic purification.

To fully exploit the potential of this methodology, we reacted [(2-azidophenyl)ethynyl]trimethylsilane **4a-Si** with a pair of different diazonium salts **2**. Initial Hiyama coupling of TMS-precursor **4a-Si** with the first diazonium salt **2** provided 1-azido-2-(arylethynyl)benzene intermediates. Without the need of isolation, these intermediates afforded the final differently diarylated 3*H*-indoles **6** after a second coupling with another diazonium salt (Scheme 7). Thus, TMS-(ethy-

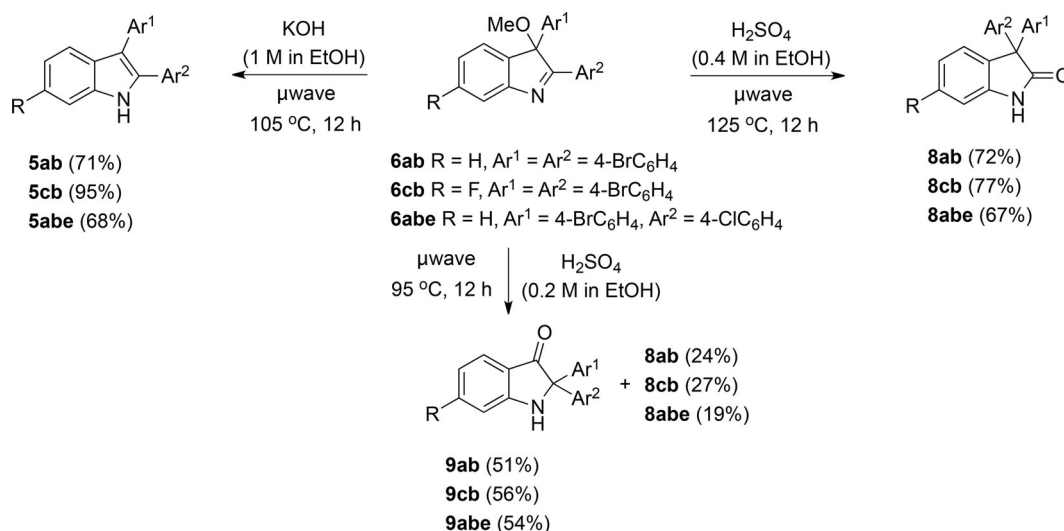
nyl)azidobenzene **4a-Si** acts as a versatile building block for the double crossed diarylation reaction, and allows for the preparation of crossover adducts in a convenient and modular way.

Besides, the utility of 3-alkoxy-2,3-diaryl-3*H*-indoles **6** as precursors for further elaboration has been demonstrated with the controlled preparation of *N*-unprotected indoles **5**, 2-oxindoles **8** and 3-oxindolines **9** through base- or acid-promoted rearrangement reactions (Scheme 8).^[13] Possibly, the driving force of these reorganizations may be related to the gain in stability associated with the formation of 1*H*-indole, indolinone and indolone systems.

With thia-, seleno-, and azido-(TMS-ethynyl)benzenes **1a-Si-SMe**, **1a-Si-SeMe**, and **4-Si** found to be



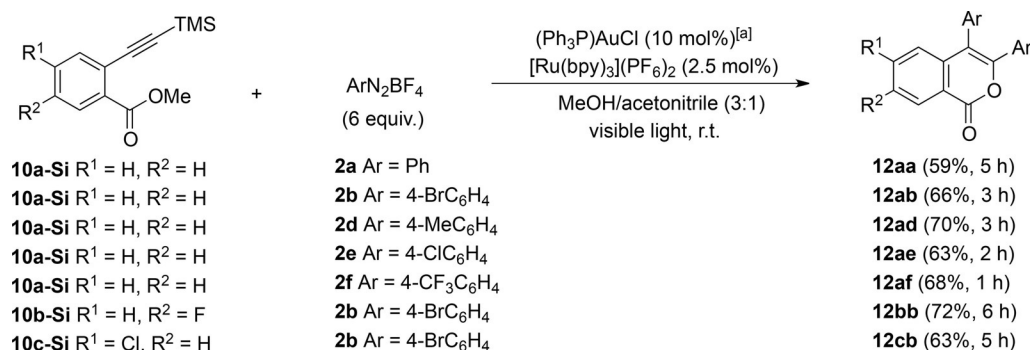
Scheme 7. Cooperative gold-photoredox catalysis for the crossed preparation of 2,3-diaryl-3*H*-indoles **6**.



Scheme 8. Synthetic transformations of 3-methoxy-2,3-diaryl-3*H*-indoles **6**.

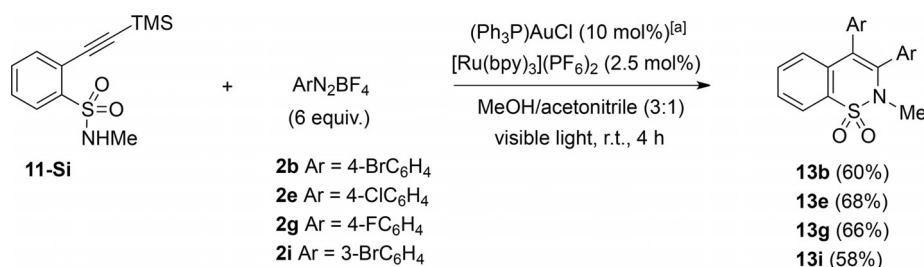
compatible with the diarylative five-membered heterocyclization reaction, structurally different precursors were investigated to further expand the scope of the reaction to six-membered benzo-fused heterocycles. For the investigation of the scope of the sequence, some potential precursors, esters **10-Si** and sulfona-

imide **11-Si**, were prepared. Interestingly, isocoumarins **12** were obtained in fair yields by the light-driven gold/photoredox-co-catalyzed double arylation/oxy-cyclization of 2-[(trimethylsilyl)ethynyl]benzoates **10-Si** (Scheme 9). Notably, regioisomeric five-membered heterocycles were not detected, highlighting the ex-



^[a] For a full conversion, the complex was added in two separate portions with a 30 min time interval.

Scheme 9. Cooperative gold-photoredox catalysis for the synthesis of 3,4-diaryl isocoumarins **12**.



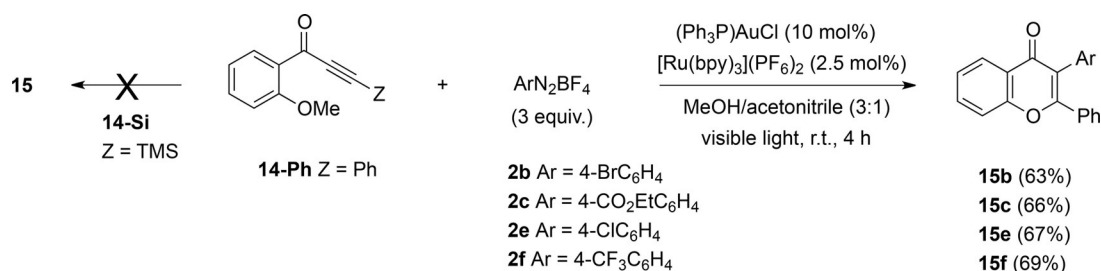
Scheme 10. Cooperative gold-photoredox catalysis for the synthesis of 3,4-diarylbenzosultams **13**.

quisite selectivity of the sequence. Starting from 2-[(trimethylsilyl)ethynyl]benzenesulfonamide **11-Si**, the same diarylative protocol afforded benzosultams **13** with satisfactory yields (Scheme 10). It is apparent that in esters **10-Si** and sulfonamide **11-Si** the 6-*endo* oxy- and aza-cyclization pathways are favoured because competitive 5-*exo* heterocyclizations are not involved.

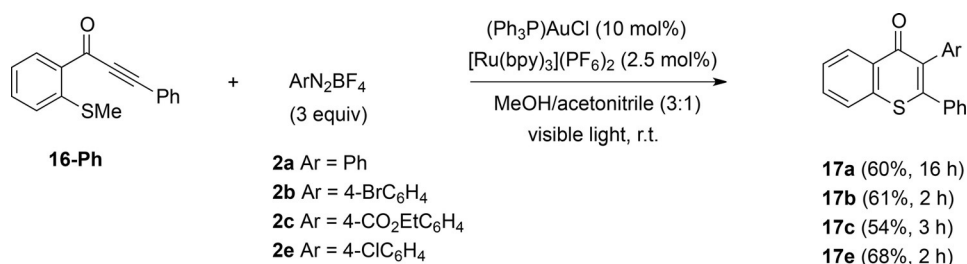
Having in hand (trimethylsilyl)prop-2-yn-1-one **14-Si**, we attempted the double arylation with arenediazonium salt **2a** under the above reaction conditions. However, no reaction was observed (Scheme 11), which shows that the contiguous ketone group in the (trimethylsilyl)ethyne moiety is critical for the suppression of any Hiyama–Sonogashira reaction. Efforts to modify either the gold catalyst or the diazonium salt led to no improvement in reactivity. We decided to implement our planned synthesis of benzo-fused heterocycles by replacing the TMS group with an aryl substituent. Convincing confirmation for the negative effect of the alkynone framework on the sila-coupling but not on the heterocyclization event, was definitive-

ly obtained by the fruitful accomplishment of the monoarylation/heterocyclization in aryl-terminated alkynone **14-Ph** whereby the synthesis of 4*H*-chromen-4-ones **15** has been attained (Scheme 11). The successful cyclization of the heteroatom-linked alkynone core was further confirmed by the light-driven gold/photoredox-co-catalyzed arylation/thiacyclization reaction of the sulfa-derivative **16-Ph** with several diazonium salts **2** to afford 4*H*-thiochromen-4-ones **17** (Scheme 12). The detected regiochemistry of both ring closures (6-*endo* oxy- and thia-cyclizations) is in agreement with the results of Scheme 9 and Scheme 10.

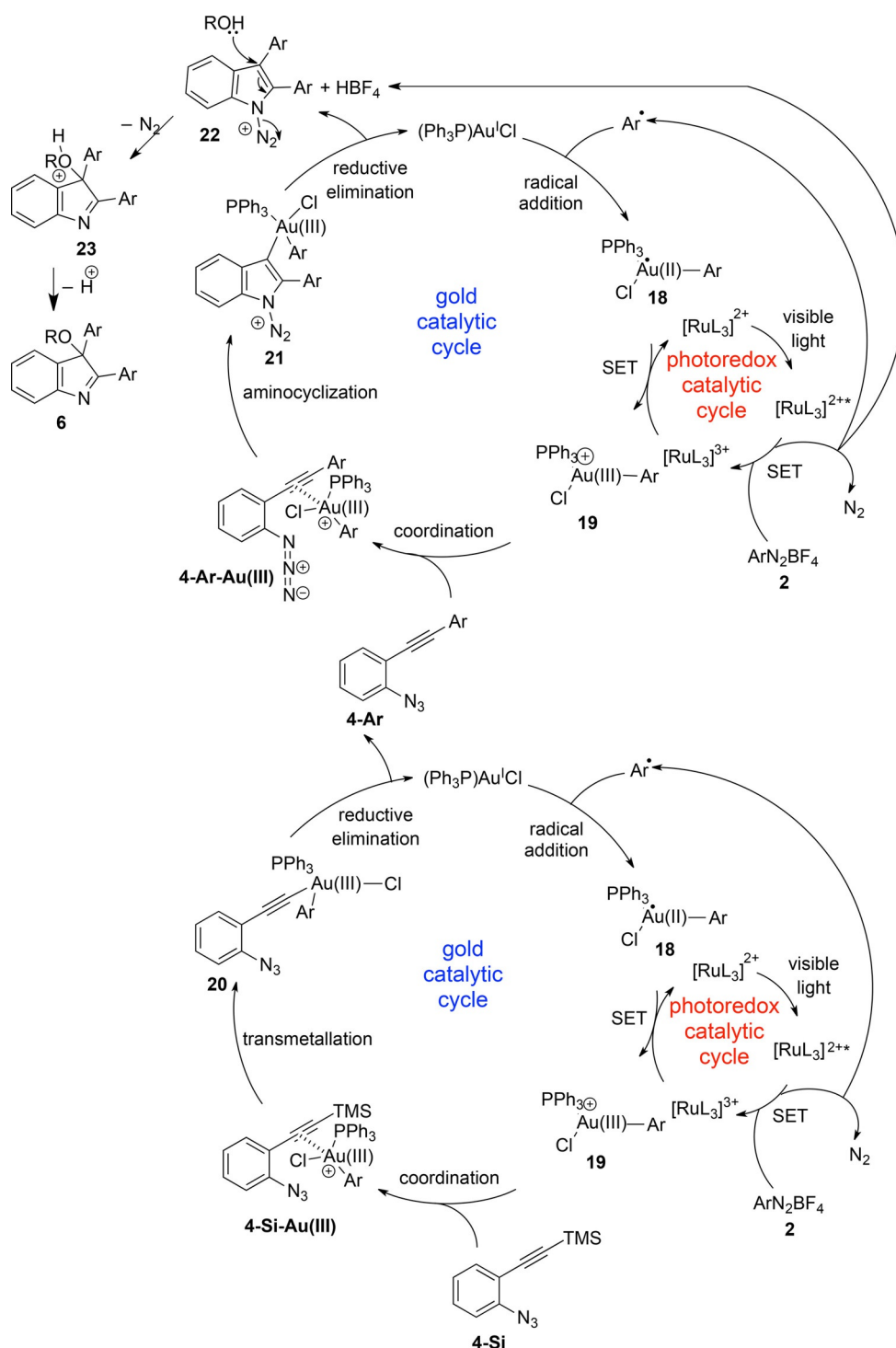
Although Hashmi^[14] and Shi^[15] have independently shown that no photoredox catalysts are required for related reactions, a control experiment verified that our reactions operate through [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ photoredox. Indeed, starting either from **1a-Si-SMe** or **4a-Si** no reaction occurred in the absence of the photosensitizer. The critical role of light in the domino reaction was probed with the precursors **1a-Si-SMe** or **4a-Si** being recovered when the reactions were run



Scheme 11. Cooperative gold-photoredox catalysis for the synthesis of 3-arylflavones **15**.



Scheme 12. Cooperative gold-photoredox catalysis for the synthesis of 3-arylthioflavones **17**.



Scheme 13. Rationalization for the gold-photoredox cocatalyzed preparation of 3-alkoxy-2,3-diaryl-3H-indoles **6** from TMS-(ethynyl)azidobenzenes **4-Si** and diazonium salts **2**.

with all the reagents but without irradiation. A tentative mechanistic proposal for the generation of 3-alkoxy-2,3-diaryl-3H-indoles **6** from 2-[(trimethylsilyl)ethynyl]azidobenzenes **4-Si**, diazonium salts **2** and light under dual gold-photoredox cocatalysis is summarized in Scheme 13. Initially, irradiation of the Ru(II)-based photoredox catalyst results in the forma-

tion of an aryl radical from diazonium salts **2** after extrusion of dinitrogen (bottom catalytic cycle, right side). This key reactive species is able to be coupled with the gold(I) precatalyst to allow the formation of unstable organogold(II) intermediate **18**, which rapidly evolves to the cationic organogold(III) derivative **19**, a strong electrophile, through the oxidative action

of Ru(III) and concomitant liberation of $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ into the catalytic cycle. Next, TMS-(ethynyl)azidobenzenes **4-Si** enter the gold catalytic sequence (bottom catalytic cycle, left side), forming complexes **4-Si-Au(III)** through alkyne coordination with the gold complex. Either the transmetalation of the C(sp)-Si bond or the nucleophilic attack from the azide group can be effectively produced. Apparently, the silicon/gold interchange is preferred to the amino-auration. Then, Si-Au transmetalation should produce gold acetylide species **20**, which suffers reductive elimination paired to aryl transfer and releases 2-(arylethynyl)azidobenzenes **4-Ar** and the gold(I) salt, closing the first gold catalytic cycle (bottom catalytic cycle). The formation of 3-alkoxy-2,3-diaryl-3*H*-indoles **6** from 2-(arylethynyl)azidobenzenes **4-Ar** requires the participation of the organogold(III) species **19** in the azacyclization event. According to the aforementioned comments, a second molecule of arenediazonium salt **2** affords the corresponding aryl radical helped by light and the photoredox catalyst (top catalytic cycle, right side). The N atom attack to the terminal carbon of the triple bond with respect to the azide moiety is facilitated in intermediate **4-Ar-Au(III)** by the coordination of arylgold(III) species **19** with the alkyne functionality of **4-Ar**. After the 5-*endo*-dig azacyclization, the aryl transfer from the Au atom to the C-3 indole carbon leads to intermediate 1*H*-indoles **22**. In concert, the gold(I) precatalyst is regenerated in this pathway (top catalytic cycle, left side). The formation of 3-alkoxy-2,3-diaryl-3*H*-indoles **6** requires the further attack of the alcohol with concomitant nitrogen release.

Conclusions

In conclusion, visible light-promoted and gold-photoredox-catalyzed reactions of heteroatom(N, S, Se, O)-tethered alkyne derivatives with diazonium salts are totally selective to build in a controlled manner vicinal diaryl-substituted 2*H*-benzo[*e*][1,2]thiazine 1,1-dioxides (benzosultams), benzoselenophenes, benzothiophenes, 4*H*-chromen-4-ones (flavones), 3*H*-indoles, 1*H*-isochromen-1-ones (isocoumarins), and 4*H*-thiochromen-4-ones (thioflavones). Besides, the usefulness of 3*H*-indoles has been probed with the facile and divergent synthesis of 1*H*-indoles, 2-oxindoles and 3-oxindolines.

Experimental Section

General Methods

^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance AVIII-700 with cryoprobe, Bruker AMX-500, or

a Bruker AMX-500, or a Bruker Avance-300 spectrometer. NMR spectra were recorded in CDCl_3 solution, except where otherwise stated. Chemical shifts are given in ppm relative to TMS (^1H , 0.0 ppm), or CDCl_3 (^1H , 7.27 ppm; ^{13}C , 76.9 ppm), or C_6D_6 (^1H , 7.16 ppm; ^{13}C , 128.0 ppm). Low and high resolution mass spectra were taken on an Agilent 6520 Accurate Mass QTOF LC/MS spectrometer using the electrospray mode (ES) unless otherwise stated. IR spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 spectrometer. All commercially available compounds were used without further purification.

General Procedure for the Photopromoted Gold-Catalyzed Two-Fold Arylation Reaction of Hetero-Substituted TMS-(Ethynyl)benzenes **1a-Si-SMe**, **1a-Si-SeMe**, **4a-f-Si**, **10a-c-Si**, or **11-Si** with Diazonium Salts **2**; Preparation of 2,3-Diarylbenzothiophenes **3-S**, 2,3-Diarylbenzoselenophenes **3-Se**, 3-Alkoxy-2,3-diaryl-3*H*-indoles **6**, 3,4-Diaryliscoumarins **11**, and 3,4-Diarylbenzosultams **13**

In a Schlenk tube in the absence of light at -78°C under an argon atmosphere, Ph_3PAuCl (10 mol%) and $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ (2.5 mol%) were sequentially added to a solution of the corresponding arenediazonium salt **2** (6.0 equiv.) in a mixture of MeOH/MeCN (3:1, 5.0 mL). Then, a solution of the appropriate 2-[(trimethylsilyl)ethynyl]benzene **1a-Si-SMe**, **1a-Si-SeMe**, **4a-f-Si**, **10a-c-Si**, or **11-Si** (1.0 mmol) in MeOH/MeCN (3:1, 2.5 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at -78°C for 5 min. For a full conversion in the case of azides **4**, at the beginning the gold salt was added in two separate portions with a 30 min time interval. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred under irradiation from visible light source (21 W fluorescent light bulb installed in a tool box). After disappearance of the starting material (TLC), the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate or hexanes/toluene mixtures gave analytically pure compounds. The addition of Et_3N (2%) to the eluent was necessary for the purification of acid sensitive 3*H*-indoles **6**. Spectroscopic and analytical data for pure forms of compounds **1a-Si-SMe**, **1a-Si-SeMe**, **4a-f-Si**, **10a-c-Si**, and **11-Si** are given in the following paragraphs.^[16]

2,3-Diarylbenzothiophene (3a-S): From 22 mg (0.10 mmol) of TMS-alkyne **1a-Si-SMe**, and after chromatography of the residue using hexanes as eluent, gave compound **3a-S** as a colourless solid; yield: 27 mg (94%); mp $107\text{--}109^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 7.85\text{--}7.79$ (m, 1H, CH^{Ar}), 7.54–7.50 (m, 1H, CH^{Ar}), 7.31–7.15 (m, 12H, 12 CH^{Ar}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 141.2$ ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 139.9 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 139.2 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 135.8 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 134.6 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 133.6 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 130.8 (2 CH^{Ar}), 130.0 (2 CH^{Ar}), 129.0 (2 CH^{Ar}), 128.7 (2 CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 124.9 (CH^{Ar}), 124.8 (CH^{Ar}), 123.7 (CH^{Ar}), 122.4 (CH^{Ar}); IR (CHCl_3): $\nu = 1599, 1436\text{ cm}^{-1}$; HR-MS (ES): $m/z = 287.0898$, calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{S}$ [$M + \text{H}$] $^+$: 287.0889.

2,3-Diarylbenzothiophene (3b-S): From 35 mg (0.16 mmol) of TMS-alkyne **1a-Si-SMe**, and after chromatography of the residue using hexanes as eluent, gave compound **3b-S** as a colourless solid; yield: 60 mg (86%); mp $175\text{--}177^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 7.89$ (m,

1 H, CH^{Ar}), 7.56 (m, 3 H, 3CH^{Ar}), 7.40 (m, 4 H, 4CH^{Ar}), 7.19 (m, 4 H, 4CH^{Ar}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 140.3 (C^{Ar-q}), 138.8 (C^{Ar-q}), 138.6 (C^{Ar-q}), 134.1 (C^{Ar-q}), 132.9 (C^{Ar-q}), 132.3 (C^{Ar-q}), 132.1 (2CH^{Ar}), 132.0 (2CH^{Ar}), 131.7 (2CH^{Ar}), 131.1 (2CH^{Ar}), 124.9 (CH^{Ar}), 124.8 (CH^{Ar}), 123.1 (CH^{Ar}), 122.3 (C^{Ar-q}), 122.2 (CH^{Ar}), 121.8 (C^{Ar-q}); IR (CHCl₃): ν = 1533, 1484 cm⁻¹; HR-MS (ES): *m/z* = 442.9087, calcd. for C₂₀H₁₃Br₂S [M + H]⁺: 442.9099.

2,3-Diarylbenzoselenophene (3d-Se): From 26 mg (0.10 mmol) of TMS-alkyne **1a-Si-SeMe**, and after chromatography of the residue using hexanes as eluent, gave compound **3d-Se** as a colourless solid; yield: 28 mg (60%); mp 140–142 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.08–8.04 (m, 1 H, CH^{Ar}), 7.67–7.63 (m, 1 H, CH^{Ar}), 7.47–7.30 (m, 8 H, 8CH^{Ar}), 7.21–7.17 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 2.56 (s, CH₃), 2.46 (s, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 143.8 (C^{Ar-q}), 143.2 (C^{Ar-q}), 140.2 (C^{Ar-q}), 137.4 (C^{Ar-q}), 136.9 (C^{Ar-q}), 135.9 (C^{Ar-q}), 133.8 (C^{Ar-q}), 133.4 (C^{Ar-q}), 130.4 (2CH^{Ar}), 129.7 (2CH^{Ar}), 129.4 (2CH^{Ar}), 129.1 (2CH^{Ar}), 125.6 (CH^{Ar}), 125.2 (CH^{Ar}), 124.6 (2CH^{Ar}); ⁷⁷Se NMR (95 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 528.9 (s, 1 Se); IR (CHCl₃): ν = 1506, 1439, 810 cm⁻¹; HR-MS (ES): *m/z* = 363.0632, calcd. for C₂₂H₁₉Se [M + H]⁺: 363.0647.

2,3-Diarylbenzoselenophene (3e-Se): From 26 mg (0.10 mmol) of TMS-alkyne **1a-Si-SeMe**, and after chromatography of the residue using hexanes as eluent, gave compound **3e-Se** as a colourless solid; yield: 21 mg (52%); mp 198–200 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.97–7.94 (m, 1 H, CH^{Ar}), 7.52–7.49 (m, 1 H, CH^{Ar}), 7.42–7.27 (m, 4 H, 4CH^{Ar}), 7.26–7.17 (m, 6 H, 6CH^{Ar}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 143.0 (C^{Ar-q}), 142.3 (C^{Ar-q}), 140.5 (C^{Ar-q}), 135.6 (C^{Ar-q}), 134.9 (C^{Ar-q}), 134.4 (C^{Ar-q}), 133.8 (C^{Ar-q}), 133.6 (C^{Ar-q}), 131.9 (2CH^{Ar}), 131.0 (2CH^{Ar}), 129.1 (2CH^{Ar}), 128.7 (2CH^{Ar}), 125.5 (CH^{Ar}), 125.4 (CH^{Ar}), 125.2 (CH^{Ar}), 125.0 (CH^{Ar}); ⁷⁷Se NMR (95 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 538.9 (s, 1 Se); IR (CHCl₃): ν = 1484, 1089, 833 cm⁻¹; HR-MS (ES): *m/z* = 402.9570 calcd. for C₂₀H₁₃Cl₂Se [M + H]⁺: 402.9554.

3-Alkoxy-2,3-diaryl-3H-indole (6ab): From 30 mg (0.14 mmol) of TMS-azide **4a-Si**, and after chromatography of the residue using hexanes/Et₂O (97:3) containing NEt₃ (2%) as eluent, gave compound **6ab** as a yellow oil; yield: 40 mg (63%); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.97 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 7.68 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, CH^{Ar}), 7.51 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 7.41 (m, 1 H, CH^{Ar}), 7.37 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 7.22 (d, 1 H, *J* = 6.6 Hz, CH^{Ar}), 7.19 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 7.11 (d, 1 H, *J* = 6.9 Hz, CH^{Ar}), 3.06 (s, 3 H, OCH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 177.2 (N=C), 153.2 (C^{Ar-q}), 139.7 (C^{Ar-q}), 138.3 (C^{Ar-q}), 131.9 (2CH^{Ar}), 130.2 (CH^{Ar}), 130.0 (C^{Ar-q}), 129.9 (2CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 126.4 (C^{Ar-q}), 126.2 (2CH^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar}), 121.7 (C^{Ar-q}), 121.6 (CH^{Ar}), 92.9 (OC^q), 52.6 (OCH₃); IR (CHCl₃): ν = 1728 (N=C), 1079 cm⁻¹ (C–O); HR-MS (ES): *m/z* = 455.9601, calcd. for C₂₁H₁₆Br₂NO [M + H]⁺: 455.9593.

3-Alkoxy-2,3-diaryl-3H-indole (6ab-CD₃): The reaction was run in CD₃OD instead MeOH. From 30 mg (0.14 mmol) of azide **4a-Si**, and after chromatography of the residue using hexanes/Et₂O (97:3) as eluent containing NEt₃ (2%), gave compound **6ab-CD₃** as a yellow oil; yield: 38 mg (59%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.87 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 7.58 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, CH^{Ar}), 7.41 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 7.29 (m, 3 H, 3CH^{Ar}), 7.10 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 7.01 (d, 1 H, *J* = 6.8 Hz, CH^{Ar}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C):

δ = 177.2 (N=C), 153.3 (C^{Ar-q}), 139.7 (C^{Ar-q}), 138.3 (C^{Ar-q}), 131.9 (2CH^{Ar}), 130.2 (CH^{Ar}), 130.1 (C^{Ar-q}), 129.9 (2CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 126.4 (C^{Ar-q}), 126.2 (2CH^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar}), 121.7 (C^{Ar-q}), 121.6 (CH^{Ar}), 92.9 (OC^q); D (2H) NMR (107 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 3.04; IR (CHCl₃): ν = 1723 (N=C), 1076 cm⁻¹ (C–O); HR-MS (ES): *m/z* = 458.9784, calcd. for C₂₁H₁₃D₃Br₂NO [M + H]⁺: 458.9782.

3,4-Diaryliscoumarin (12ad): From 40 mg (0.18 mmol) of TMS-alkyne **10a-Si**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (95:5) as eluent, gave compound **12ad** as a colourless solid; yield: (41 mg (70%); mp 165–167 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.39 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, CH^{Ar}), 7.62 (m, 1 H, CH^{Ar}), 7.50 (t, 1 H, CH^{Ar}), 7.19 (m, 7 H, 7CH^{Ar}), 7.01 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 2.43 (s, 3 H, CH₃), 2.30 (s, 3 H, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 162.4 (C=O), 150.9 (C=C), 139.2 (C^{Ar-q}), 139.0 (C^{Ar-q}), 137.8 (C^{Ar-q}), 134.5 (CH^{Ar}), 131.4 (C^{Ar-q}), 131.0 (2CH^{Ar}), 130.1 (C^{Ar-q}), 129.8 (2CH^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 129.0 (2CH^{Ar}), 128.6 (2CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 125.3 (CH^{Ar}), 120.3 (C^{Ar-q}), 116.3 (C=C), 21.3 (CH₃), 21.2 (CH₃); IR (CHCl₃): ν = 1715 cm⁻¹ (C=O); HR-MS (ES): *m/z* = 327.1388, calcd. for C₂₃H₁₉O₂ [M + H]⁺: 327.1380.

3,4-Diaryliscoumarin (12af): From 35 mg (0.15 mmol) of TMS-alkyne **10a-Si**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (95:5) as eluent, gave compound **12af** as a colourless solid; yield: 44 mg (68%); mp 155–157 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.45 (dd, 1 H, *J* = 7.9, 1.3 Hz, CH^{Ar}), 7.71 (m, 3 H, 3CH^{Ar}), 7.60 (m, 1 H, CH^{Ar}), 7.50 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 7.43 (m, 4 H, 4CH^{Ar}), 7.13 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, CH^{Ar}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 161.4 (C=O), 149.7 (C=C), 137.7 (d, *J*_{CF} = 1.3 Hz, C^{Ar-q}), 137.6 (C^{Ar-q}), 135.9 (d, *J*_{CF} = 1.0 Hz, C^{Ar-q}), 135.0 (CH^{Ar}), 131.7 (2CH^{Ar}), 131.0 (q, *J*_{CF} = 32.7 Hz, C^{Ar-q}-CF₃), 130.8 (q, *J*_{CF} = 32.8 Hz, C^{Ar-q}-CF₃), 129.9 (CH^{Ar}), 129.5 (2CH^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 126.3 (q, *J*_{CF} = 3.7 Hz, 2CH^{Ar}), 125.2 (CH^{Ar}), 125.1 (q, *J* = 3.8 Hz, 2CH^{Ar}), 123.8 (q, *J*_{CF} = 272.4 Hz, CF₃), 123.6 (q, *J*_{CF} = 272.4 Hz, CF₃), 120.5 (C^{Ar-q}), 116.90 (C=C), 103.4 (CH^{Ar}); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = -62.9 (s, 3 F, CF₃), -63.2 (s, 3 F, CF₃); IR (CHCl₃): ν = 1735 cm⁻¹ (C=O); HR-MS (ES): *m/z* = 435.0814, calcd. for C₂₃H₁₃F₆O₂ [M + H]⁺: 435.0814.

3,4-Diaryliscoumarin (12bb): From 41 mg (0.11 mmol) of TMS-alkyne **10b-Si**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (95:5) as eluent, gave compound **12bb** as a colourless solid; yield: 37 mg (72%); mp 142–144 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.06 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 2.8 Hz, CH^{Ar}), 7.60 (m, 2 H, 2CH^{Ar}), 7.39 (m, 3 H, 3CH^{Ar}), 7.16 (m, 5 H, 5CH^{Ar}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 162.0 (d, *J*_{CF} = 251.5 Hz, C^{Ar-q}-F), 163.7 (d, *J*_{CF} = 3.5 Hz, C=O), 149.5 (d, *J*_{CF} = 2.6 Hz, C=C), 134.7 (d, *J*_{CF} = 2.7 Hz, C^{Ar-q}), 132.7 (2CH^{Ar}), 132.6 (2CH^{Ar}), 131.4 (2CH^{Ar}), 131.2 (C^{Ar-q}), 130.6 (2CH^{Ar}), 127.7 (d, *J*_{CF} = 7.8 Hz, CH^{Ar}), 123.8 (C^{Ar-q}), 123.3 (C^{Ar-q}), 123.1 (d, *J*_{CF} = 22.8 Hz, CH^{Ar}), 122.9 (C^{Ar-q}), 122.2 (d, *J*_{CF} = 8.2 Hz, C^{Ar-q}), 115.5 (d, *J*_{CF} = 0.9 Hz, C=C), 115.3 (d, *J*_{CF} = 23.3 Hz, CH^{Ar}); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = -110.31 (s, 1 F, C-F); IR (CHCl₃): ν = 1737 cm⁻¹ (C=O); HR-MS (ES): *m/z* = 472.9192, calcd. for C₂₁H₁₁Br₂FO₂ [M + H]⁺: 472.9183.

3,4-Diarylbenzosulfam (13e): From 26 mg (0.10 mmol) of TMS-alkyne **11-Si**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (8:2) as eluent, gave compound **13e** as a colourless oil; yield: 28 mg (68%). ¹H NMR

(300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.00–7.96 (m, 1H, CH^{Ar}), 7.55–7.53 (m, 2H, 2 CH^{Ar}), 7.30–7.28 (m, 3H, 3 CH^{Ar}), 7.24–7.22 (m, 4H, 2 CH^{Ar}), 7.15 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 2 CH^{Ar}), 2.99 (s, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 140.0 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 134.9 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 134.1 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 133.6 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 133.4 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 132.5 (2 CH^{Ar}), 132.3 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 131.8 (CH^{Ar}), 131.6 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 131.3 (2 CH^{Ar}), 128.6 (2 CH^{Ar}), 128.5 (2 CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 127.0 (CH^{Ar}), 123.4 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 122.0 (CH^{Ar}), 34.5 (CH_3); IR (CHCl_3): ν = 1588 (C=C), 1485, 1337 cm^{-1} (O=S=O); HR-MS (ES): m/z = 416.0277, calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{S}$ [$M+H$] $^+$: 416.0273.

3,4-Diarylbenzosultam (13g): From 26 mg (0.10 mmol) of TMS-alkyne **11-Si**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (8:2) as eluent, gave compound **13g** as a colourless oil; yield: 25 mg (66%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.92–7.89 (m, 1H, CH^{Ar}), 7.48–7.46 (m, 2H, 2 CH^{Ar}), 7.31–7.25 (m, 3H, 3 CH^{Ar}), 7.20–7.05 (m, 2H, 2 CH^{Ar}), 7.02–6.91 (m, 4H, 4 CH^{Ar}), 2.94 (s, CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 162.5 (d, 1H, $J_{\text{C,F}}$ = 250.0 Hz, $\text{C}^{\text{Ar-q-F}}$), 162.0 (d, 1H, $J_{\text{C,F}}$ = 250.0 Hz, $\text{C}^{\text{Ar-q-F}}$), 140.3 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 133.7 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 132.9 (162.0 (d, 2H, $J_{\text{C,F}}$ = 8.3 Hz, 2 CH^{Ar}), 131.9 (d, 2H, $J_{\text{C,F}}$ = 8.3 Hz, 2 CH^{Ar}), 131.8 (CH^{Ar}), 131.6 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 131.5 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 130.0 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 128.0 (CH^{Ar}), 127.0 (CH^{Ar}), 123.4 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 121.9 (CH^{Ar}), 115.2 (d, 4H, $J_{\text{C,F}}$ = 22.3 Hz, 4 CH^{Ar}), 34.4 (s, CH_3); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = –111.4 (s, 1F, C–F), –114.3 (s, 1F, C–F); IR (CHCl_3): ν = 1585 (C=C), 1487, 1335 cm^{-1} (O=S=O); HR-MS (ES): m/z = 384.0860, calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ [$M+H$] $^+$: 384.0864.

General Procedure for the Photopromoted Gold-Catalyzed Cross Double Arylation Reaction of TMS-(ethynyl)azidobenzene **4a-Si** with Diazonium Salts **2**; Preparation of Crossed 3-methoxy-2,3-diaryl-3H-indoles **6aag–6aeb**

In a Schlenk tube in the absence of light at –78 °C under an argon atmosphere, Ph_3PAuCl (5 mol%) and $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ (2.5 mol%) were sequentially added to a solution of the first arenediazonium salt **2** (1.5 equiv.) in a mixture of MeOH/MeCN (3:1, 4.0 mL). Then, a solution of the 2-[(trimethylsilyl)ethynyl]azidobenzene **4a-Si** (1.0 mmol) in MeOH/MeCN (3:1, 1.5 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 5 min. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred under irradiation from a visible light source (21 W fluorescent light bulb installed in a tool box). After disappearance of the starting material (TLC, 20–30 min), Ph_3PAuCl (5 mol%) and a solution of the second arenediazonium salt **2** (6.0 equiv.) in a mixture of MeOH/MeCN (3:1, 2.5 mL) were sequentially added. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature under irradiation from a visible light source (21 W fluorescent light bulb installed in a tool box). After disappearance of the starting material (TLC), the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate or hexanes/toluene mixtures gave analytically pure compounds. The addition of Et_3N (2%) to the eluent was necessary for the purification of acid-sensitive 3H-indoles **6**. Spectroscopic and analytical data for pure forms of crossed adducts **6** are given in the following paragraphs.

3-Methoxy-2,3-diaryl-3H-indole (6abe): From 30 mg (0.14 mmol) of TMS-azide **4a-Si**, and after chromatography of the residue using hexanes/ Et_2O (97:3) containing NEt_3 (2%) as eluent, gave compound **6abe** as a yellow oil; yield: 35 mg (61%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.99 (m, 2H, 2 CH^{Ar}), 7.59 (d, 1H, J = 7.7 Hz, CH^{Ar}), 7.42 (m, 2H, 2 CH^{Ar}), 7.32 (td, 1H, J = 7.6, 1.3 Hz, CH^{Ar}), 7.15 (m, 5H, 5 CH^{Ar}), 7.02 (d, 1H, J = 7.3 Hz, CH^{Ar}), 2.98 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 177.3 (N=C), 153.3 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 139.8 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 137.7 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 133.5 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 131.9 (2 CH^{Ar}), 130.1 (CH^{Ar}), 130.0 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 129.9 (2 CH^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 127.2 (CH^{Ar}), 126.3 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 125.9 (2 CH^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar}), 121.6 (CH^{Ar}), 92.9 (OC^{q}), 52.6 (OCH_3); IR (CHCl_3): ν = 1693 (N=C), 1085 (C–O); HR-MS (ES): m/z = 412.0115, calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrClNO}$ [$M+H$] $^+$: 412.0098.

3-Methoxy-2,3-diaryl-3H-indole (6aeb): From 30 mg (0.14 mmol) of TMS-azide **4a-Si**, and after chromatography of the residue using hexanes/ Et_2O (97:3) containing NEt_3 (2%) as eluent, gave compound **6aeb** as a yellow oil; yield: 33 mg (57%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.04 (m, 2H, 2 CH^{Ar}), 7.38 (d, 1H, J = 7.7 Hz, CH^{Ar}), 7.38 (m, 5H, 5 CH^{Ar}), 7.21 (m, 3H, 3 CH^{Ar}), 7.11 (d, 1H, J = 7.3 Hz, CH^{Ar}), 3.07 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 177.1 (N=C), 153.3 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 139.7 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 138.3 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 137.7 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 131.9 (2 CH^{Ar}), 130.1 (CH^{Ar}), 129.7 (2 CH^{Ar}), 129.6 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 128.9 (2 CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 126.2 (2 CH^{Ar}), 123.4 (CH^{Ar}), 121.6 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 121.5 (CH^{Ar}), 92.9 (OC^{q}), 52.6 (OCH_3); IR (CHCl_3): ν = 1726 (N=C), 1087 cm^{-1} (C–O); HR-MS (ES): m/z = 412.0087, calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrClNO}$ [$M+H$] $^+$: 412.0098.

General Procedure for the Base-Catalyzed Rearrangement Reaction of 3-Methoxy-2,3-diaryl-3H-indoles **6**; Preparation of 2,3-Diaryl-1H-indoles **5**

A solution of the corresponding 3H-indole **6** (1 mmol) in ethanolic potash (115 mL, KOH 1 M in EtOH) was stirred under microwave heating (105 °C) until the complete disappearance of the starting material (TLC, typically 12 h). After this time, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and neutralized with HCl (3 M) until pH 7. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 $\times$ 20 mL), the organic phases were combined, dried over MgSO_4 and the solvent removed by distillation under reduced pressure. Chromatography of the residue eluting with ethyl acetate/hexanes mixtures gave analytically pure adducts **5**.

2,3-Diaryl-1H-indole (5ab): From 20 mg (0.043 mmol) of 3H-indole **6ab**, and after chromatography of the residue using hexanes/DCM (8:2) as eluent, gave compound **5ab** as a colourless solid; yield: 13 mg (71%); mp 175–177 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.21 (s, 1H, NH), 7.62 (d, 1H, J = 7.9 Hz, CH^{Ar}), 7.47 (m, 5H, 5 CH^{Ar}), 7.27 (m, 5H, 5 CH^{Ar}), 7.17 (m, 1H, CH^{Ar}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 135.9 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 133.7 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 133.0 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 132.0 (2 CH^{Ar}), 131.8 (2 CH^{Ar}), 131.6 (2 CH^{Ar}), 131.2 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 129.6 (2 CH^{Ar}), 128.3 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 123.2 (CH^{Ar}), 122.1 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 120.8 (CH^{Ar}), 120.4 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 119.4 (CH^{Ar}), 114.3 ($\text{C}^{\text{Ar-q}}$), 111.0 (CH^{Ar}); IR (CHCl_3): ν = 3417 cm^{-1} (N–H); HR-MS (ES): m/z = 425.9484, calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}$ [$M+H$] $^+$: 425.9487.

General Procedure for the Acid-Catalyzed Rearrangement Reaction of 3-Methoxy-2,3-diaryl-3H-indoles **6**; Preparation of 2-Oxindoles **8**

A solution of the corresponding 3H-indole **6** (1 mmol) in ethanolic sulfuric acid (115 mL, H₂SO₄ 0.4 M in EtOH) was stirred under microwave heating (125 °C) until the complete disappearance of the starting material (TLC, typically 12 h). After this time, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and neutralized with NaHCO₃ (aqueous saturated solution) until pH 7. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic phases were combined, dried over MgSO₄ and the solvent removed by distillation under reduced pressure. Chromatography of the residue eluting with ethyl acetate/hexanes mixtures gave analytically pure adducts **8**.

3,3-Diaryl-2-oxindole (8ab): From 20 mg (0.043 mmol) of 3H-indole **6ab**, and after chromatography of the residue using hexanes/AcOEt (97:3 → 80:20) as eluent, gave compound **8ab** as a colourless oil; yield: 14 mg (72%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.48 (s, 1H, NH), 7.44 (m, 4H, 4CH^{Ar}), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH^{Ar}), 7.16 (m, 5H, 5CH^{Ar}), 7.09 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH^{Ar}), 6.98 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, CH^{Ar}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 178.8 (C=O), 140.2 (2 C^{Ar-q}), 139.9 (C^{Ar-q}), 132.4 (C^{Ar-q}), 131.7 (4 CH^{Ar}), 130.1 (4 CH^{Ar}), 128.8 (CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 123.2 (CH^{Ar}), 121.9 (2 C^{Ar-q}), 110.5 (CH^{Ar}), 61.0 (C^q-C=O); IR (CHCl₃): ν = 3222 (N-H), 1711 cm⁻¹ (C=O); HR-MS (ES): *m/z* = 441.9446, calcd. for C₂₀H₁₄Br₂NO [*M* + H]⁺: 441.9437.

General Procedure for the Acid-Catalyzed Rearrangement Reaction of 3-Methoxy-2,3-diaryl-3H-indoles **6**; Preparation of 3-oxindolines **9**

A solution of the corresponding 3H-indole **6** (1 mmol) in ethanolic sulfuric acid (115 mL, H₂SO₄ 0.2 M in EtOH) was stirred under microwave heating (95 °C) until the complete disappearance of the starting material (TLC, typically 12 h). After this time, the reaction mixture was cooled down to 0 °C and neutralized with NaHCO₃ (aqueous saturated solution) until pH 7. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL), the organic phases were combined, dried over MgSO₄ and the solvent removed by distillation under reduced pressure. Chromatography of the residue eluting with ethyl acetate/hexanes mixtures gave analytically pure adducts **9** along with compounds **8** as minor components.

2,2-Diaryl-3-oxindoline (9ab): From 20 mg (0.043 mmol) of 3H-indole **6ab**, and after chromatography of the residue using hexanes:AcOEt (97:3) as eluent, gave compound **9ab** as a yellow oil; yield: 10 mg (51%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.66 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, CH^{Ar}), 7.53 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, CH^{Ar}), 7.46 (m, 4H, 4CH^{Ar}), 7.25 (m, 4H, 4CH^{Ar}), 6.94 (m, 2H, 2CH^{Ar}), 5.09 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 199.8 (C=O), 159.9 (C^{Ar-q}), 139.7 (2 C^{Ar-q}), 138.0 (CH^{Ar}), 131.8 (4 CH^{Ar}), 129.1 (4 CH^{Ar}), 125.6 (CH^{Ar}), 122.4 (2 C^{Ar-q}), 120.3 (CH^{Ar}), 119.8 (C^{Ar-q}), 112.7 (CH^{Ar}), 74.0 (NC^q); IR (CHCl₃): ν = 3450 (N-H), 1686 cm⁻¹ (C=O); HR-MS (ES): *m/z* = 441.9453, calcd. for C₂₀H₁₄Br₂NO [*M* + H]⁺: 441.9437.

General Procedure for the Photopromoted Gold-Catalyzed Monoarylation Reaction of Aryl-Terminated Alkynes **14-Ph** or **16-Ph** with Diazonium Salts **2**; Preparation of 3-Arylflavones **15** and 3-Arylthioflavones **17**

In a Schlenk tube in the absence of light at -78 °C under an argon atmosphere, Ph₃PAuCl (10 mol%) and [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (2.5 mol%) were sequentially added to a solution of the corresponding arenediazonium salt **2** (3.0 equiv.) in a mixture of MeOH/MeCN (3:1, 3 mL). Then, a solution of the appropriate aryl-terminated alkyne **14-Ph** or **16-Ph** (1.0 mmol) in MeOH/MeCN (3:1, 2.5 mL) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 5 min. The reaction mixture was then warmed to room temperature and stirred under irradiation from a visible light source (21 W fluorescent light bulb installed in a tool box). After disappearance of the starting material (TLC), the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate or hexanes/toluene mixtures gave analytically pure compounds. Spectroscopic and analytical data for pure forms of compounds **15** and **17** are given in the following paragraphs.

3-Arylflavone (15c): From 21 mg (0.10 mmol) of aryl-terminated alkyne **14-Ph**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (95:5) as eluent, gave compound **15c** as a colourless solid; yield: 24 mg (66%); mp 127–129 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.32 (dd, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, CH^{Ar}), 8.00 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2CH^{Ar}), 7.77–7.71 (m, 1H, 1CH^{Ar}), 7.56 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1CH^{Ar}), 7.49–7.27 (m, 8H, 8CH^{Ar}), 4.38 (q, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 1.40 (t, 3H, *J* = 6.5 Hz, CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 176.8 (C=O), 166.4 (C=O), 161.8 (C=C), 155.9 (C^{Ar-q}), 137.8 (C^{Ar-q}), 133.8 (CH^{Ar}), 132.8 (C^{Ar-q}), 131.3 (2CH^{Ar}), 130.3 (CH^{Ar}), 129.5 (2CH^{Ar}), 129.4 (C^{Ar-q}), 129.3 (2CH^{Ar}), 128.2 (2CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 125.2 (CH^{Ar}), 123.3 (C^{Ar-q}), 122.1 (C^{Ar-q}), 118.0 (CH^{Ar}), 60.9 (CH₂), 14.3 (CH₃); IR (CHCl₃): ν = 1712 (C=O), 1639 cm⁻¹ (C=O), 1270; HR-MS (ES): *m/z* = 371.12826, calcd. for C₂₄H₁₉O₄ [*M* + H]⁺: 371.1278.

3-Arylflavone (15f): From 21 mg (0.10 mmol) of aryl-terminated alkyne **14-Ph**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (95:5) as eluent, gave compound **15f** as a colourless solid; yield: 25 mg (69%); mp 144–145 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.31 (dd, 1H, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.5 Hz, CH^{Ar}), 7.76–7.73 (m, 2H, 2CH^{Ar}), 7.57 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, CH^{Ar}), 7.49–7.46 (m, 1H, 1CH^{Ar}), 7.40–7.31 (m, 5H, 5CH^{Ar}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 176.8 (C=O), 162.1 (C=C), 159.0 (C^{Ar-q}), 136.8 (C^{Ar-q}), 134.0 (CH^{Ar}), 131.7 (2CH^{Ar}), 130.5 (CH^{Ar}), 129.5 (2CH^{Ar}), 129.6 (q, *J*_{C,F} = 32.0 Hz, C^{Ar-q}), 128.3 (2CH^{Ar}), 126.5 (CH^{Ar}), 125.4 (CH^{Ar}), 125.4 (q, *J*_{C,F} = 4.3 Hz, 2CH^{Ar}), 124.1 (q, *J*_{C,F} = 272.0 Hz, CF₃), 123.3 (C^{Ar-q}), 121.7 (C^{Ar-q}), 118.0 (CH^{Ar}); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = -62.9 (s, 3F, CF₃); IR (CHCl₃): ν = 1638 (C=O), 1377 cm⁻¹; HR-MS (ES): *m/z* = 367.0947, calcd. for C₂₂H₁₄F₃O₂ [*M* + H]⁺: 367.0904.

3-Arylthioflavone (17b): From 35 mg (0.14 mmol) of aryl-terminated alkyne **16-Ph**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (95:5) as eluent, gave compound **17b** as a colourless solid; yield: 33 mg (61%); mp 155–157 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C):

δ = 8.50 (d, 1H, J = 7.7 Hz, CH^{Ar}), 7.52 (m, 3H, 3CH^{Ar}), 7.20 (m, 7H, 7CH^{Ar}), 6.91 (m, 2H, 2CH^{Ar}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 179.2 (C=O), 150.8 (C=C), 137.2 (C^{Ar-q}), 136.6 (C^{Ar-q}), 134.5 (C^{Ar-q}), 134.4 (C=C), 132.8 (2CH^{Ar}), 131.6 (CH^{Ar}), 131.1 (C^{Ar-q}), 130.9 (2CH^{Ar}), 129.5 (CH^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 129.2 (2CH^{Ar}), 128.5 (2CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 125.8 (CH^{Ar}), 121.4 (C^{Ar-q}); IR (CHCl₃): ν = 1617 (C=O), 1589 cm⁻¹ (C=C); HR-MS (ES): m/z = 392.9935 calcd. for C₂₁H₁₄BrOS [$M+H$]⁺: 392.9943.

3-Arylthioflavone (17e): From 31 mg (0.12 mmol) of aryl-terminated alkynone **16-Ph**, and after chromatography of the residue using hexanes/ethyl acetate (95:5) as eluent, gave compound **17e** as a colourless solid; yield: 28 mg (68%); mp 154–156 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.58 (d, 1H, J = 7.8 Hz, CH^{Ar}), 7.62 (m, 3H, 3CH^{Ar}), 7.28 (m, 3H, 3CH^{Ar}), 7.21 (m, 4H, 4CH^{Ar}), 7.05 (2CH^{Ar}); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 179.3 (C=O), 150.8 (C=C), 137.2 (C^{Ar-q}), 136.6 (C^{Ar-q}), 134.4 (C^{Ar-q}), 134.0 (C=C), 133.1 (C^{Ar-q}), 132.5 (2CH^{Ar}), 131.6 (CH^{Ar}), 131.2 (C^{Ar-q}), 129.6 (CH^{Ar}), 129.3 (CH^{Ar}), 129.2 (2CH^{Ar}), 128.5 (2CH^{Ar}), 128.0 (2CH^{Ar}), 127.8 (CH^{Ar}), 125.8 (CH^{Ar}); IR (CHCl₃): ν = 1617 (C=O), 1588 cm⁻¹ (C=C); HR-MS (ES): m/z = 349.0457, calcd. for C₂₁H₁₃ClOS [$M+H$]⁺: 349.0448.

Acknowledgements

Financial support from the MINECO and FEDER (Projects CTQ2015-65060-C2-1-P and CTQ2015-65060-C2-2-P) is gratefully acknowledged. F. H. and C. L.-M. thank UCM and MINECO, respectively, for predoctoral contracts. E. B. thanks MINECO for a postdoctoral contract. We thank Imanol Burgos for preliminary studies.

References

- [1] a) M. Joost, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 15234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15022; b) M. Jia, M. Bandini, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1638; c) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028; d) Y. Wang, M. E. Muratore, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7332; e) L. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877; f) M. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 913; g) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864; h) C. Obradors, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902; i) W. Yang, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941; j) B. Alcaide, P. Almendros, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 939; k) L. Fensterbank, M. Malacria, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953.
- [2] a) A. J. Cresswell, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12641; b) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 254; c) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Science* **2012**, *337*, 1644; d) T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 248; e) H. A. Wegner, M. Auzias, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8386; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236; f) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248; g) G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474; h) W. E. Brenzovich, D. Benítez, A. D. Lackner, H. P. Shunatona, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5651; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519; i) W. Wang, J. Jasinski, G. B. Hammond, B. Xu, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7405; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7247; j) M. N. Hopkinson, A. Tessier, A. Salisbury, G. T. Giuffredi, L. E. Combettes, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4739; k) A. Iglesias, K. Muñiz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9346.
- [3] a) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505; b) X.-Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, D. F. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844.
- [4] a) M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2794; b) D. V. Patil, H. Yun, S. Shin, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2622; c) A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. A. Garza-Sánchez, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5909; d) V. Gauchot, A.-L. Lee, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10163; e) T. Cornilleau, P. Hermange, E. Fouquet, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10040; f) J. Um, H. Yun, S. Shin, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 484; g) B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, A. Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1526; h) V. Gauchot, D. R. Sutherland, A.-L. Lee, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, DOI: 10.1039/C6SC05469B; i) B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, C. Lázaro-Milla, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2177.
- [5] a) G. Revol, T. McCallum, M. Morin, F. Gagosz, L. Barriault, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13584; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13342; b) S. J. Kaldas, A. Cannillo, T. McCallum, L. Barriault, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2864; c) T. McCallum, L. Barriault, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4754; d) J. Xie, S. Shi, T. Zhang, N. Mehrkens, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6144; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6046; e) J. Xie, J. Li, V. Weingand, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12646; f) J. Xie, T. Zhang, F. Chen, N. Mehrkens, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 2987; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2934.
- [6] After initiation of our efforts, the groups of Fensterbank and Zhu reported the dual gold/photoredox-catalyzed syntheses of 2,3-diarylbenzofurans and 2,3-diaryl-1H-indoles, respectively: a) Z. Xia, O. Khaled, V. Mouriès-Mansuy, C. Ollivier, L. Fensterbank, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7182; b) C. H. Qu, S. Zhang, H. Du, C. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14400.
- [7] For reviews on photoredox gold catalysis, see: a) T. McCallum, S. Rohe, L. Barriault, *Synlett* **2017**, *28*, 289; b) M. Zhang, C. Zhu, L.-W. Ye, *Synthesis* **2017**, *49*, 1150; c) M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261.
- [8] For the gold-catalyzed C–H arylation of TMS-terminated alkynes, see: a) S. Kim, J. Martín-Rojas, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 85. For the gold-catalyzed C–H arylation of terminal alkynes, see: b) A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 89; c) R. Cai, M. Lu, E. Y. Aguilera, Y. Xi, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, H. Chen, X. Shi, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8896; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772.
- [9] For the gold-catalyzed synthesis of 2-aryl-3-alkylbenzothiophenes by intramolecular thiolation/rearrangement of alkynes, see: I. Nakamura, T. Sato, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4585; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473.

- [10] For selected reviews, see: a) X.-R. Song, Y.-F. Qiu, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11317; b) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188; c) D. Huang, G. Yan, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1600.
- [11] For gold-catalyzed cyclizations of azidoalkynes, see: a) A. Wetzel, F. Gagosz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354; b) B. Lu, Y. Luo, L. Liu, L. Ye, Y. Wang, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358; c) C. R. Reddy, S. A. Panda, A. Ramaraju, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 944.
- [12] TMS-(ethynyl)azidobenzenes **4** are readily available from the reaction of TMS-(ethynyl)anilines and TMSN₃.
- [13] The preparation of the bioactive 3,3-diaryl-2-oxindole moiety is scarcely reported. For a recent report, see: R. Samineni, C. R. C. Bandi, P. Srihari, G. Mehta, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6184.
- [14] a) L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4888; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808; b) L. Huang, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6435.
- [15] R. Cai, M. Lu, E. Y. Aguilera, Y. Xi, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, H. Chen, X. Shi, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8896; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772.
- [16] Experimental procedures as well as full spectroscopic and analytical data for compounds not included in this Experimental Section are described in the Supporting Information. This contains compound characterization data, experimental procedures, and copies of NMR spectra for all new compounds.

CAPÍTULO 5. De Novo Synthesis of α -Hydroxy Ketones by Gallic-Acid-Promoted Aerobic Coupling of Terminal Alkynes with Diazonium Salts.

Synthetic Methods

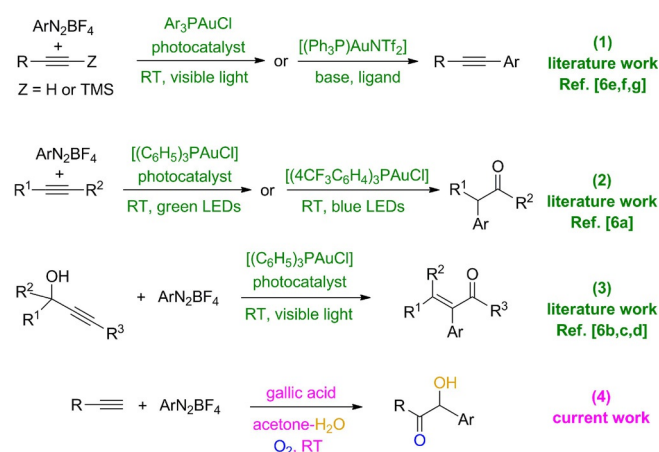
De Novo Synthesis of α -Hydroxy Ketones by Gallic Acid-Promoted Aerobic Coupling of Terminal Alkynes with Diazonium SaltsBenito Alcaide,^{*,[a]} Pedro Almendros,^{*,[b]} Israel Fernández,^[c] Fernando Herrera,^[a] and Amparo Luna^[a]

Abstract: An unprecedented metal-free direct preparation of unprotected α -hydroxy ketones from terminal alkynes under mild conditions with diazonium salts as the arene source and without the requirement of irradiation is described. The process is general and fully compatible with a wide variety of substitution in both reactants. Experimental and computational evidence strongly suggest the involvement of radical species in the transformation.

The occurrence of the α -hydroxy ketone framework in natural products and biologically relevant molecules,^[1] coupled to the use of this moiety as a versatile building block in organic synthesis,^[2] have led to research efforts on the preparation of α -hydroxy ketones.^[3] Usually, reported synthetic methods are tedious and present several drawbacks such as harsh conditions, low atom economy, the use of harmful reagents or transition metals, and the formation of environmentally unfriendly by-products. Aiming to surmount these shortcomings, we decided to implement a benign method for the facile preparation of functionalized α -hydroxy ketones (typical cross benzoin products).

The oxidation of organic molecules mediated by O_2 is a recent and green methodology that can be carried out at room temperature.^[4] The use of arenediazonium salts as the functionalization source may represent a non-toxic and convenient strategy, because these aryl transfer reagents release N_2 as the only waste by-product.^[5] Moreover, arenediazonium

tetrafluoroborates are readily available from low-cost anilines. Although remarkable progress has been achieved in the arylation of alkynes through the use of arenediazonium salts [Scheme 1, Eq. (1), Eq. (2), and Eq. (3)],^[6] there is absence of reports on the synthesis of α -hydroxy ketones. Herein, we describe an unprecedented metal-free direct preparation of unprotected α -hydroxy ketones from terminal alkynes under mild conditions with diazonium salts as the arene source and without the requirement of irradiation [Scheme 1, Eq. (4)].



Scheme 1. Reactions of alkynes with diazonium salts.

The cytotoxicity of transition metal impurities prevents samples prepared via metal catalysis to enter biological assays. Therefore, the development of efficient metal-free strategies for the synthesis of molecules of biological interest is a growing concern these days. Inspired by previous efforts on the organomediated generation of aryl radicals from arenediazonium salts,^[7] we decided to perform a non-photochemical metal-free coupling between arenediazonium salts and alkynes solely promoted by an organic molecule. We initiated our study using phenylacetylene **1a** as the starting alkyne and phenyldiazonium salt **2a** as the arylation partner. Ascorbic acid I, gallic acid II, and benzene-1,2,3-triol III were selected as cheap organic promoters for the generation of radicals from arenediazonium salts by dinitrogen extrusion. After extensive solvent screening, we selected an acetone/water mixture (3:1) as the solvent of choice (Table 1, entry 2 and entries 7–10). Rather unexpectedly, the obtained product was the α -hydroxy ketone **3aa**, whose formation required the participation of both water in the sol-

[a] Prof. Dr. B. Alcaide, F. Herrera, Dr. A. Luna
Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Unidad Asociada al CSIC
Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid
E-28040 Madrid (Spain)
E-mail: alcaideb@quim.ucm.es

[b] Prof. Dr. P. Almendros
Instituto de Química Orgánica General, IQOG
Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC
Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid (Spain)
E-mail: Palmendros@iqog.csic.es

[c] Dr. I. Fernández
Departamento de Química Orgánica I and Centro de
Innovación en Química Avanzada, Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid
E-28040 Madrid (Spain)

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under <https://doi.org/10.1002/chem.201705106>.

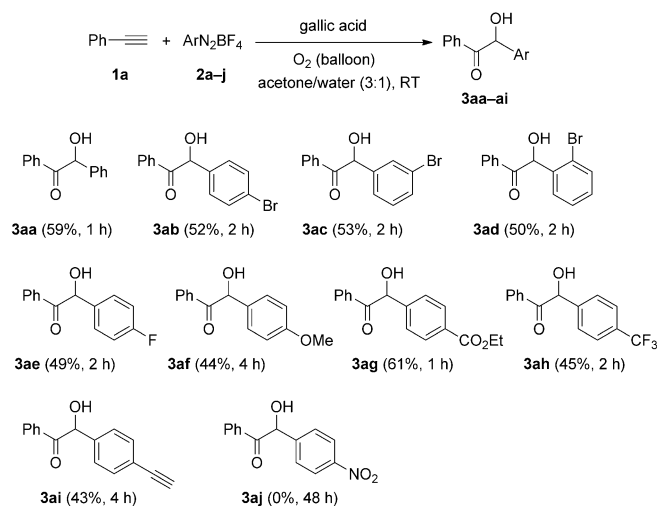
Table 1. Screening of reaction conditions for α -hydroxy ketone formation by organo-promoted arylation of alkyne **1a**.^[a]

Entry	Promoter (mol %)	t [h]	1 a:2 a Ratio	Yield [%] ^[b]
1	I (100)	2	3:1	45
2	II (100)	2	3:1	59
3	III (100)	2	3:1	46
4	II (100)	2	1:3	33
5	II (100)	2	1:1	41
6	II (100)	2	3:1 ^[c]	48
7	II (100)	48	3:1 ^[d]	1
8	II (100)	2	3:1 ^[e]	1
9	II (100)	24	3:1 ^[f]	12
10	II (100)	24	3:1 ^[g]	1
11	II (50)	2	3:1	26
12	II (25)	2	3:1	25
13	II (10)	2	3:1	21

[a] Unless otherwise noted, all reactions were carried out in acetone/water (3:1) in the presence of an oxygen balloon at room temperature. [b] Yield of pure, isolated product with correct analytical and spectral data. [c] Open air reaction. It was carried out without the oxygen balloon. [d] The reaction was carried out in DMF. [e] The reaction was carried out in acetone. [f] The reaction was carried out in DMF/water (3:1). [g] The reaction was carried out in acetone/MeOH (3:1).

vent and oxygen from the air. The yield of benzoin **3aa** increased with the inclusion of an O₂ balloon (Table 1, entries 2 and 6). The use of excess (3 equiv) of diazonium salt was not beneficial due to the formation of diazo-derived side products (Table 1, entry 4). The inclusion of excess (3 equiv) of alkyne increased the cleanliness and the reaction efficiency to afford the desired product **3aa** in 59% yield (Table 1, entry 2). The use of a **1a**:**2a** ratio of 1:1 was less effective in this transformation (Table 1, entry 5). The optimal amount of promoters was established at 100 mol% (Table 1, entry 2). Lower loadings of **I**, **II**, or **III** resulted in diminished final yields of 2-hydroxy-1,2-diphenylethan-1-one **3aa** (Table 1, entries 11–13). Promoters **I** and **III** were found to be less effective than gallic acid (Table 1, entries 1 and 3).

We were curious to check whether this facile generation of 2-hydroxy-1,2-diphenylethan-1-one **3a** could be a general method for the preparation of α -hydroxy ketones. With the optimized reaction conditions in hand, we explored the scope and limitations of this transformation. The combination of alkyne **1a** with a variety of diazonium salts **2a–j** smoothly yielded α -hydroxy ketones **3aa–ai**. The results are summarized in Scheme 2. It was found that arenediazonium salts bearing either electron-withdrawing groups (CO₂Et and CF₃) or electron-donating groups such as MeO resulted in reaction success. The carboxylate derivative **3ag** was obtained in 61% isolated yield as pure product, but adducts **3af** and **3ah** were

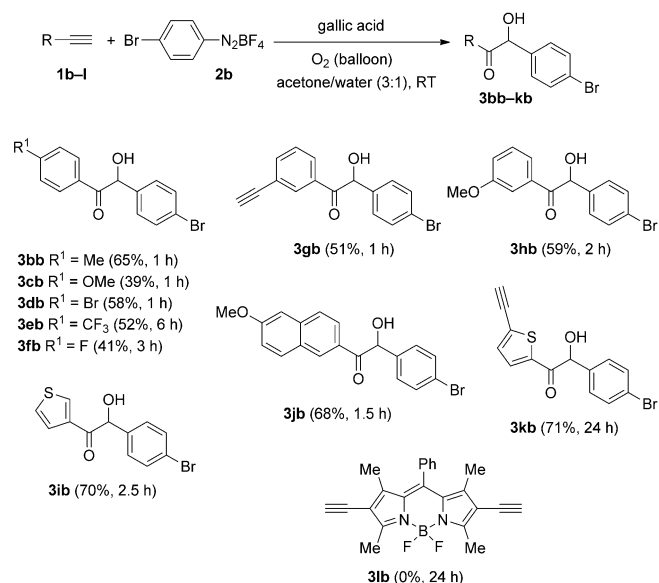


Scheme 2. Gallic acid-promoted reaction of alkyne **1a** with arenediazonium salts **2a–j**. Controlled synthesis of α -hydroxy ketones **3aa–ai**.

produced in diminished yields. However, the highly electron-poor nitro derivative **2j** did not afford the α -hydroxy ketone **3aj**. The steric effect was studied through the reactions of **1a** with arenediazonium salts **2b–d** bearing a Br group at *ortho*-, *meta*-, and *para*-positions. Unnoticeable differences were observed with these different substitutions in the aromatic ring. Interestingly, the C–Br bond in products **3ab–ad**, which could serve as reactive handle for further cross-coupling reactions, survived under the above radical conditions. Interestingly, the reaction of 4-ethynylbenzenediazonium salt **2i** allows the formation of α -hydroxy ketone **3ai**, which bears an alkyne moiety. On the basis of the results in Scheme 2, both the electronic nature and the bulk of the substituent on the diazonium salt were established as not essential (except for NO₂) for the reaction to occur.

Next, the scope of this coupling was further evaluated by the reaction of diazonium salt **2b** with a series of alkynes bearing different substitution patterns (Scheme 3). The protocol was found to be general and good results were obtained in most of the cases. The reaction was found to be amenable to heterocyclic-tethered alkynes such as thiophene derivatives **1i** and **1k**. Substitution of the benzene nucleus by a naphthalene core in the alkyne was well tolerated, and the corresponding α -hydroxy ketone **1i** was achieved in 68% yield. The reaction of diyne systems **1i** and **1k** containing two alkynes tethered by an aromatic or heterocyclic ring gave in a controlled manner the mono-functionalized products **3ib** and **3kb**. This result is of potential interest because the remaining alkyne can be further elaborated. However, the dialkyne-tethered BODIPY **3l** was unreactive under the reaction conditions. Aliphatic terminal alkynes such as hex-1-yne as well as non-terminal alkynes such as 1,2-diphenylethyne were both ineffective for this transformation. Arylalkynes with a strong acceptor group at the aryl moiety (e.g., 1-ethynyl-4-nitrobenzene) did not react either under our conditions.

In order to gain insight regarding the mechanism of this transformation, a catalytic amount of hydroquinone was added



Scheme 3. Gallic acid-promoted reaction of alkynes **1b–I** with arenediazonium salt **2b**. Controlled synthesis of α -hydroxy ketones **3bb–kb**.

to the reaction mixture of alkyne **1a** and diazonium salt **2a** under otherwise optimized conditions. In the event, the yield of product **3a** was considerably lower. The above result suggests that the present reaction might involve a radical process. To get some information about the origin of the oxygen atoms at the α -hydroxy ketones **3**, an isotopic labelling study with H₂¹⁸O was carried out. Unexpectedly, the reaction of **1a** with **2b** in presence of H₂¹⁸O yielded nearly unlabeled ¹⁸O-labelled product at the hydroxylic moiety ¹⁸O-**3ab**. This may be attributed to the fact that unwanted unlabeled residual water in the reaction medium reacts faster than H₂¹⁸O, avoiding high ¹⁸O atom incorporation.

Density Functional Theory calculations were carried out to gain more insight into the reaction mechanism involved in the formation of α -hydroxyketones.^[8] To this end, the reaction between phenylacetylene (**1a**) and phenyl radical (Ph[•]), initially formed upon reaction of PhN₂BF₄ and gallic acid,^[7] was explored. Our calculations indicate that the process begins with the formation of a van der Waals reaction complex (**INT1**) which evolves into radical **INT2** in a highly exothermic process ($\Delta H_R = -46.7$ kcal mol⁻¹). This step proceeds via the transition state **TS1**, which is associated with the formation of the new C–C bond, with a very low activation barrier of 0.1 kcal mol⁻¹. According to the data in Figure 1, the alternative radical addition leading to the isomer **INT2'** (via **TS1'**) is neither kinetically nor thermodynamically favored. Next, molecular oxygen enters into the reaction sequence and leads to the formation of the peroxy radical **INT3** in a barrierless, highly exothermic process ($\Delta H_R = -34.1$ kcal mol⁻¹). Reaction of the peroxy radical **INT3** with a new molecule of C-radical **INT2** leads to the extremely labile peroxide **INT4** which rapidly evolves into radicals **INT5** by homolytic breakage of the corresponding O–O bond in a strongly exothermic process ($\Delta H_R = -105.3$ kcal mol⁻¹) which constitutes the driving force of the transformation.

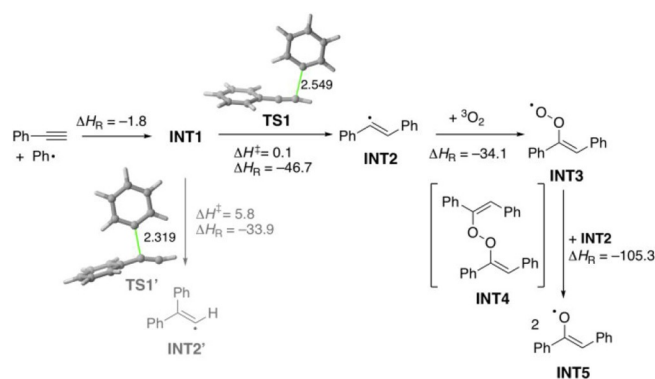


Figure 1. Computed reaction profile for the reaction between phenylacetylene and phenyl radical in the presence of oxygen. Relative enthalpies and bond lengths are given in kcal mol⁻¹ and angstroms, respectively. All data have been computed at the PCM(acetone)-B3LYP-D3/6-311 + G**//PCM(acetone)-B3LYP-D3/6-31 + G** level.

According to the computed spin densities, **INT5** is better described as a C-radical rather than an O-radical (due to the conjugation, see Figure 2). This species is able to react with a water molecule to produce the radical diol **INT6** in a single reaction step via **TS3**, a saddle point associated with the simultaneous formation of the C–OH and O–H bonds. However, the computed relatively high activation barrier of 31.6 kcal mol⁻¹ for this reaction makes the transformation not fully compatible with a process occurring at room temperature. Fortunately, we found that another water molecule can be involved in the transformation serving as a proton-shuttle which leads to the formation of **INT6** with a much lower activation energy ($\Delta H = 16.7$ kcal mol⁻¹, via **TS3'**).^[9] Finally, the transformation ends up with an intermolecular hydrogen atom transfer (HAT) mechanism involving **INT6** and the gallic radical (GalO[•]), initially produced in the aryl radical generation from PhN₂BF₄ mediated by gallic acid (GalOH).^[10] This highly exothermic ($\Delta H_R = -44.3$ kcal mol⁻¹) HAT process leads therefore to the formation of the experimentally observed α -hydroxyketone **3aa** with the concom-

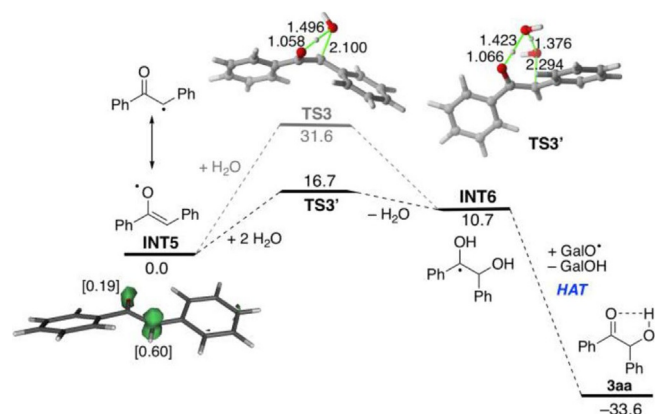


Figure 2. Computed reaction profile for the formation of α -hydroxyketone **3aa**. Relative enthalpies and bond lengths are given in kcal mol⁻¹ and angstroms, respectively. All data have been computed at the PCM(acetone)-B3LYP-D3/6-311 + G**//PCM(acetone)-B3LYP-D3/6-31 + G** level.

itant regeneration of gallic acid, which can enter in a new catalytic cycle.

In conclusion, a metal-free direct preparation of unprotected α -hydroxy ketones from terminal alkynes under mild conditions with diazonium salts as the arene source and without the requirement of irradiation has been successfully achieved. This transformation involves the initial generation of an aryl radical which reacts with the alkyne to produce a new radical species able to react with oxygen and water to afford the observed α -hydroxyketones. With the help of DFT calculations, a proton shuttle mechanism mediated by water is suggested to be key in the formation of intermediate radical diols. Study of this reactivity in more complex molecules is planned for the future.

Acknowledgements

Support for this work by the MINECO and FEDER (Projects CTQ2014-51912-REDC, CTQ2015-65060-C2-1-P, CTQ2015-65060-C2-2-P, CTQ2016-78205-P) is gratefully acknowledged. F. H. thanks UCM for a predoctoral contract.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: alkynes · metal-free reactions · natural products · radicals · selectivity

- [1] a) J. Zhu, A. J. H. Klunder, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2787; b) A. G. M. Barrett, J. Head, M. L. Smith, N. S. Stock, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6005; c) K. D. Wellington, R. C. Cambie, P. S. Rutledge, P. R. Bergquist, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 79.
- [2] a) S. Bhattacharya, R. Rahaman, S. Chatterjee, T. K. Paine, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3815; b) F. Cui, L. Dou, Q. Yang, Y. Yu, Z. Niu, Y. Sun, H. Liu, A. Dehestani, K. Schierle-Arndt, P. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3027; c) J. Christoffers, T. Werner, W. Frey, A. Baro, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1042; d) F. A. Davis, B. C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 919.
- [3] a) W. Liu, C. Chen, P. Zhou, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2219; b) L. M. Zhang, L. L. Zhu, J. Yang, J. S. Luo, R. Hong, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 3890; c) J. Yu, J. Cui, C. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7020; d) C. Chen, X. Feng, G. Zhang, Q. Zhao, G. Huang, *Synthesis* **2008**, 3205; e) Organic Reactions: W. S. Ide, J. S. Buck, *The Synthesis of Benzoin in Organic Reactions*, Vol. 4, Wiley, Hoboken, **2004**, pp. 269–304. For cross benzoin synthesis, see: f) S. M. Langdon, M. M. D. Wilde, K. Thai, M. Gravel, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7539; g) X. Linghu, J. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2534; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2638.
- [4] For recent reviews, see: a) G. Urgoitia, R. SanMartin, M. T. Herrero, E. Domínguez, *ACS Catal.* **2017**, 7, 3050; b) A. Axelsson, L. Ta, H. Sundén, *Synlett* **2017**, 28, 873. For selected contributions, see: c) A. Ragupathi, V. P. Charpe, A. Sagadevan, K. C. Hwang, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1138; d) S. D. McCann, S. S. Stahl, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1756; e) Z. Shi, C. Zhang, C. Tang, N. Jiao, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3381; f) A. N. Campbell, S. S. Stahl, *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 851; g) S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3400; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3480. For a Cluster, see: h) T. Rovis, S. S. Stahl, *Synlett* **2017**, 28, 1546–1585.
- [5] a) I. Ghosh, L. Marzo, A. Das, R. Shaikh, B. König, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1566; b) N. Oger, F.-X. Felpin, *ChemCatChem* **2016**, 8, 1998; c) F. Mo, G. Dong, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1582; d) H. Bonin, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3063; e) J. M. R. Narayanan, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102; f) M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 820; g) B. Dong, H. Peng, S. E. Motika, X. Shi, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 11093.
- [6] a) L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4808; *Angew. Chem.* **2016**, 128, 4888; b) A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. A. Garza-Sánchez, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5909; c) J. Um, H. Yun, S. Shin, *Org. Lett.* **2016**, 18, 484; d) B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, A. Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1526; e) S. Kim, J. Martín-Rojas, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 85; f) A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 89; g) R. Cai, M. Lu, E. Y. Aguilera, Y. Xi, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, H. Chen, X. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8772; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 8896.
- [7] For selected reports, see: a) D. Felipe-Blanco, F. Alonso, J. C. Gonzalez-Gomez, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2857; b) M. D. Perretti, D. M. Monzón, F. P. Crisóstomo, V. S. Martín, R. Carrillo, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9036; c) F. P. Crisóstomo, T. Martín, R. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2181; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 2213; d) A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5018; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5122; e) S. Losada-Barreiro, V. Sánchez-Paz, C. Bravo-Díaz, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 1559; f) J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 413.
- [8] All calculations were carried out at the PCM(acetone)-B3LYP-D3/6-311+G**//PCM(acetone)-B3LYP-D3/6-311+G** level. See computational details in the Supporting Information.
- [9] For a related proton-shuttle mechanism in the hydroamination of alkynes which also decreases the corresponding activation barrier, see: G. Kovács, A. Lledós, G. Ujaque, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11147; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 11343.
- [10] For a recent review on HAT processes, see: M. Nechab, S. Mondal, M. P. Bertrand, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16034.

Manuscript received: October 27, 2017

Accepted manuscript online: November 2, 2017

Version of record online: November 17, 2017

**CAPÍTULO 6. Gold-Catalyzed Divergent Ring-Closing Modes of
Indole-Tethered Amino Allenynes.**

Heterocycles

Gold-Catalyzed Divergent Ring-Closing Modes of Indole-Tethered Amino Allenynes

Benito Alcaide,^{*,[a]} Pedro Almendros,^{*,[b]} Israel Fernández,^[c] Fernando Herrera,^[a] and Amparo Luna^[a]

Abstract: Indole-tethered amino allenynes were chemodivergently cyclized for the controlled preparation of fused polycyclic indoles using gold catalysis. Double cyclization of terminal allenynes afforded hexacyclic 15*H*-indolo[1,2,3-*de*]quinolino[3,2,1-*ij*]quinoxalines, in which allenynes bearing a

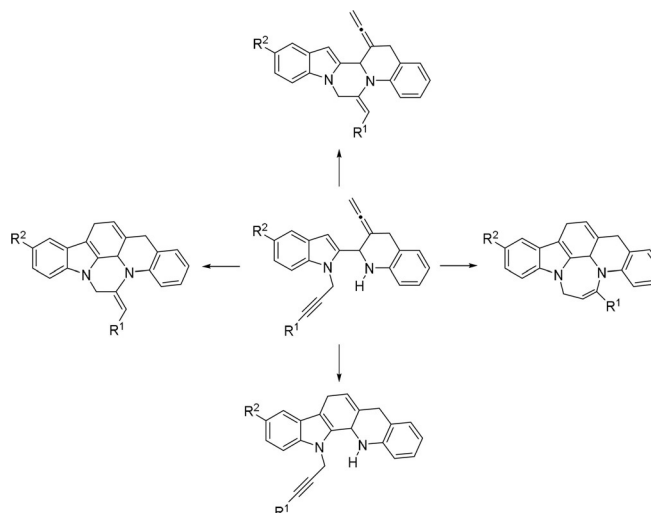
substituted alkyne at the terminal end generated 12,13-dihydro-7*H*-indolo[3,2-*c*]acridines, which are 5-membered cyclized adducts. Density functional theory calculations were performed to shed light on this difference in reactivity.

Introduction

The fused polycyclic indole framework is of widespread occurrence in a vast number of biologically active synthetic drugs and natural products.^[1] In addition to their bioactivity, these fused heterocycles bearing π -expanded structures are of tremendous value as organic electronics and advanced materials.^[2] Moreover, due to their availability and unique reactivity the allene^[3] and alkyne^[4] functionalities have independently captivated synthetic chemists. Gold catalysis has proven to be one of the most effective methods to build cyclic molecules by carbo- and heterocyclization reactions of pendant nucleophiles across an unsaturated moiety.^[5] Despite great achievements in the field, the development of a synthetic route, which allows the divergent preparation of different types of indole-fused polycyclic heterocycles through conventional methods, is a difficult task. Therefore, we concentrated our efforts on the devel-

opment of a modular and simple approach to fused indole scaffolds, which takes advantage of homogeneous gold catalysis and allenyne chemistry.

Our main concern at the beginning was the selectivity control, because transition-metal-activated indolyl amino allenynes can react in different ways. Building upon chemoselectivity (alkyne aminocyclization versus allene carbocyclization) and regioselectivity (*endo* versus *exo* cyclization) issues, at least four polycyclic hydrofunctionalization products could be obtained (Scheme 1). Our divergent strategy towards fused polycyclic indoles was based on the assumption that the ring closure reactivity of indole-tethered amino allenynes could be modulated via different metal-catalyzed conditions.



Scheme 1. Possible metal-catalyzed cyclization reactions of indole-tethered amino allenynes to fused indoles.

Results and Discussion

Cyclization precursors, amino bis-allene **3** and amino allenynes **4** were prepared as depicted in Scheme 2 by the acid-cata-

[a] Prof. Dr. B. Alcaide, F. Herrera, Dr. A. Luna
Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos
Departamento de Química Orgánica I
Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química
Universidad Complutense de Madrid
28040 Madrid (Spain)
E-mail: alcaideb@quim.ucm.es

[b] Prof. Dr. P. Almendros
Instituto de Química Orgánica General
Consejo Superior de Investigaciones Científicas, IQOG-CSIC
Juan de la Cierva 3
28006 Madrid (Spain)
E-mail: palmendros@iqog.csic.es

[c] Dr. I. Fernández
Departamento de Química Orgánica I
and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA)
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense de Madrid
28040 Madrid (Spain)

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under <https://doi.org/10.1002/chem.201705294>.

**CAPÍTULO 7. Transition Metal-Free Cyclobutene
Rearrangement in Fused Naphthalen-1-ones: Controlled
Access to Fuctionalized Quinones.**



Cite this: *Chem. Commun.*, 2020, 56, 1290

Received 5th November 2019,
Accepted 19th December 2019

DOI: 10.1039/c9cc08628e

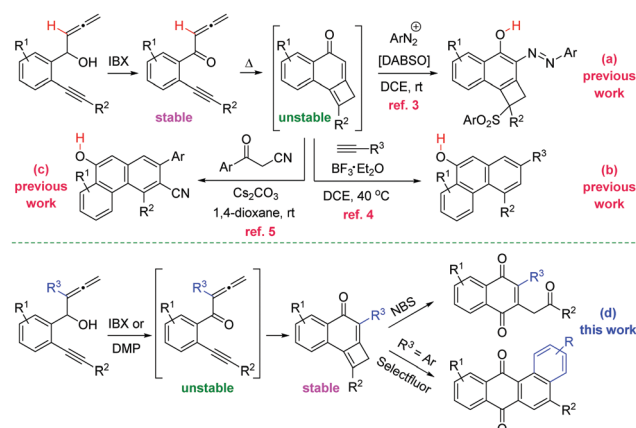
rsc.li/chemcomm

Transition metal-free cyclobutene rearrangement in fused naphthalen-1-ones: controlled access to functionalized quinones†‡

Fernando Herrera,^a Amparo Luna,^a Israel Fernández^b and Pedro Almendros^b *^c

The controlled synthesis of 1,4-naphthoquinones and tetraphene-7,12-diones, which bear the ABCD-ring of landomycins, has been accomplished directly through oxidative rearrangement of common stable precursors, namely, previously non-isolable cyclobuta[a]naphthalen-4(2H)-ones.

The ubiquity of the quinone moiety in natural products and organic materials justifies the continued interest in the synthesis of molecules containing this framework.¹ The widespread occurrence of the cyclobutene nucleus in natural products and bioactive compounds, coupled to the use of this strained carbocycle as a building block in organic synthesis, triggered a renewed activity in the synthesis of cyclobutenes.² However, the preparation of the quinone core from cyclobutenes has remained unexplored. Jiang and co-workers have recently communicated the cyclization reactions of allenynes toward naphthols using DABSO [DABCO-(SO₂)₂] and arenediazonium salts (Scheme 1a),³ or either in presence of alkynes (Scheme 1b),⁴ or β-ketonitriles (Scheme 1c),⁵ involving the generation of tricyclic cyclobutene intermediates. Aiming to extend the utility of allenynes, we planned to use allene precursors bearing substituents at the internal allene double bond. Worthy of note, the presence of the extra-substituent (R³ = Me, Ar) did allow for the isolation of previously unstable and non-isolable tricyclic cyclobutenes (R³ = H). Herein, we present a convenient method for the divergent synthesis of 1,4-naphthoquinones and tetraphene-7,12-diones through the oxidative reorganization of cyclobutene-fused naphthalen-1-ones (Scheme 1d).



Scheme 1 The allenynone framework as a platform for the synthesis of fused carbocycles: prior art and our method.

Starting substrates, allenynols **2a–k**, were prepared from alkynyl-benzaldehydes **1** and 3-substituted prop-2-ynyl bromides using an indium-mediated allenylation under Barbier conditions in aqueous media (Scheme 2). Further oxidation with IBX or Dess–Martin periodinane (DMP) to introduce the carbonyl moiety gives rise directly to cyclobutene-fused naphthalen-1-ones **3a–k** (Scheme 2). It was found that the best results were systematically obtained in the presence of DMP. Because of the great reactivity imparted by the highly conjugated system in the initially formed non-isolable allenynones, [2+2] cycloaddition reactions take place spontaneously.⁶ Tricyclic cyclobutenes **3** were obtained with complete chemo- and regioselectivity in good yields.

To explore the reactivity of cyclobutene-fused naphthalen-1-ones **3**, at the beginning of the study we selected *N*-bromosuccinimide (NBS) as a convenient electrophilic source of bromine and tricyclic cyclobutene **3a** as a model substrate. In the event, the use of THF as solvent led to reaction failure. Fortunately, the replacement of THF by acetonitrile provided 2-methyl-3-(2-oxo-2-phenylethyl)naphthalene-1,4-dione **4a**,⁷ but only in a modest 29% yield. Because of the structure of **4a**, it may be apparent that adventitious water in the reaction

^a Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain

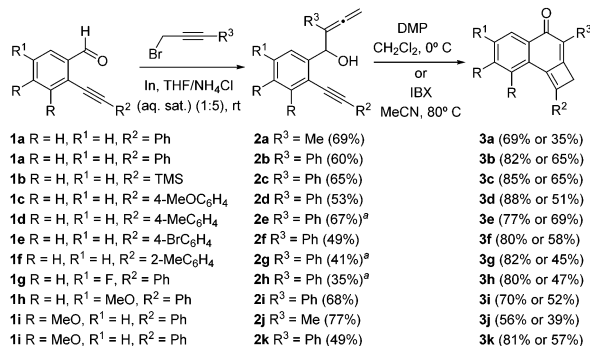
^b Departamento de Química Orgánica I and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Facultad de CC. Químicas, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, Spain

^c Instituto de Química Orgánica General, IQOG-CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid, Spain. E-mail: palmendros@iqog.csic.es

† In memory of Prof. Odón Arjona.

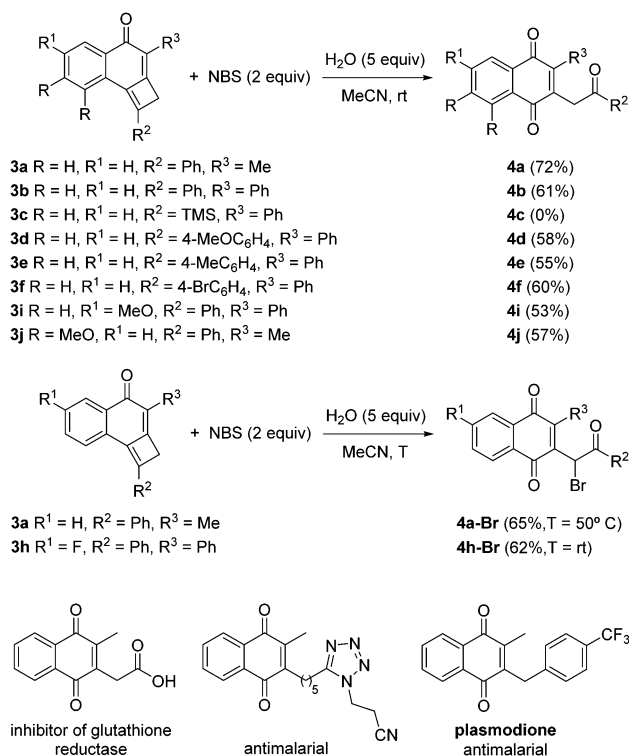
‡ Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, compound characterization data, and copies of NMR spectra for all new compounds. See DOI: 10.1039/c9cc08628e





Scheme 2 Synthesis of tricyclic cyclobutenes **3a–k**. ^a The reaction was carried out in THF/H₂O (1:1).

medium was necessary. To prove this assumption, we carried out the reaction with the addition of 5.0 equiv. of water. Indeed, in this way a significant improvement of the yield of **4a** up to 72% was achieved (Scheme 3). With the optimal conditions in hand, we evaluated the influence of substituents at the different positions of tricycles **3**. A variety of aromatic moieties were well tolerated both at R² and R³, while an aliphatic substituent was accommodated at R³ (Scheme 3). Even precursor **3j** bearing two electron-donating substituents (R = MeO) on the aromatic ring, conveniently afforded naphthalene-1,4-dione **4j** after NBS treatment. By contrast, the reaction of TMS-cyclobutene **2c** was not satisfactory. Interestingly, the presence of a fluorine atom at the benzene ring such as in tricyclic cyclobutene **3h** resulted in an extra-bromination on the final adduct **4h-Br** (Scheme 3).

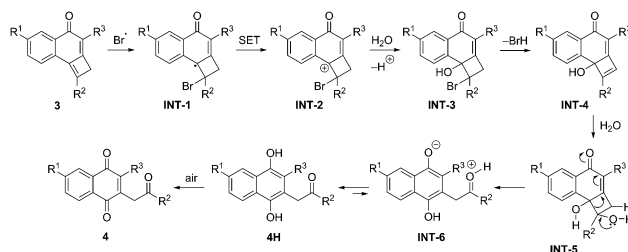


Scheme 3 Synthesis of 2-substituted-3-(2-oxo-2-arylethyl)naphthalene-1,4-diones **4** and **4-Br**.

The same phenomenon was observed starting from tricycle **3a** under otherwise identical reaction conditions but through mild heating, which resulted in the formation of **4a-Br** (Scheme 3). Pleasingly, it has been reported that several 2-methyl-3-alkyl-naphthalene-1,4-diones related to bicycles **4** possess interesting biological activities.⁸

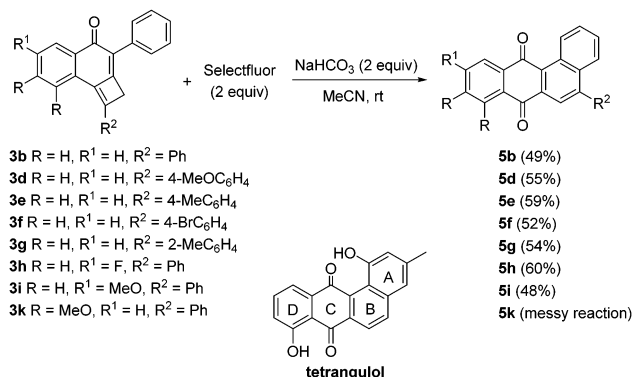
A plausible mechanism for the NBS-promoted genesis of 1,4-naphthoquinones **4** is delineated in Scheme 4. The reaction is presumed to possess a radical nature, which was based on the suspension of the transformation after the addition of TEMPO to the reaction medium. Initially, the formation of allylic radical species **INT-1** should occur by bromine radical attack. The formation of this radical should be followed by oxidation to the carbocationic species **INT-2** by single electron transfer (SET) to the succinimide. Next, water attack takes place with formation of bromohydrin **INT-3** which is followed by HBr release. Hydration of the resulting intermediate cyclobutenol **INT-4** leads to diol **INT-5**, which evolves into zwitterionic intermediate **INT-6**. According to Density Functional Theory calculations (see ESI[†]), this step proceeds with a low activation barrier of only 10.6 kcal mol⁻¹ (for **3a**). A subsequent proton transfer leads to dihydroquinone **4H** in a highly exergonic transformation ($\Delta G_R = -40.3$ kcal mol⁻¹, for **3a**), which is finally oxidized to its quinone form **4**.

Aiming to explore the effect of different reagents in the selective oxidative reorganization of cyclobutene-fused naphthalen-1-ones, we decided to expose tricycles **3** to the action of Selectfluor. The reaction of adduct **3a** with Selectfluor was problematic and a complex mixture was obtained. By contrast, an encouraging result was obtained when adduct **3b** having a phenyl group was used, because we unexpectedly isolated in a 19% yield tetracycle **5b** that should arise from an angular benzannulation process. The presence of sodium bicarbonate in the reaction between Selectfluor and **3b** caused an appreciable rise in the yield of **5b** (Scheme 5). On this point, we next tested the scope of this rearrangement reaction using diverse fused-cyclobutenes **3** which contain a phenyl moiety at the cyclohexenone ring. A variety of differently substituted precursors **3**, including fluoro- and methoxy-derivatives **3h** and **3i** were suitably rearranged. By contrast, the reaction of dimethoxy-substituted precursor **3k** with Selectfluor was troublesome and the desired tetracycle **5k** was not isolated in reasonable purity. Synthetically useful yields of tetracycles **5b** and **5d–i** were attained (Scheme 5). For all examples included in Scheme 5 no products of type **4** were observed.



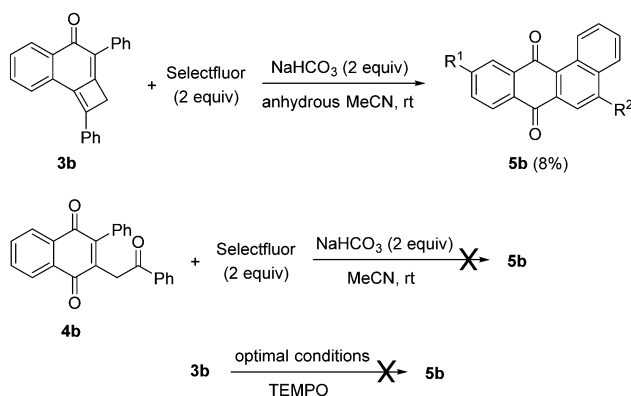
Scheme 4 Mechanistic explanation for the NBS-promoted synthesis of 2-oxo-naphthalene-1,4-diones **4**.



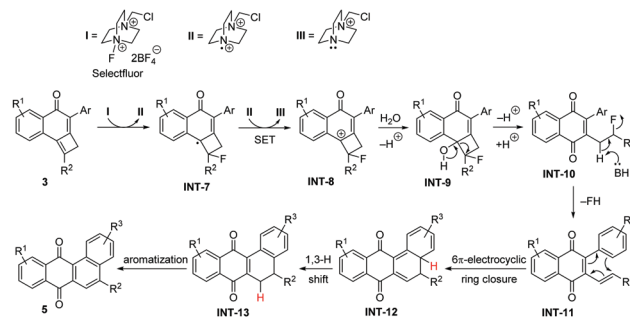
Scheme 5 Synthesis of 5-aryltetraphene-7,12-diones **5b** and **5d-i**.

Noteworthy, tetracycles **5** bear the ABCD-ring of landomycins. Landomycins such as tetrangulol are a class of natural quinones characterized by an angular conjugated tetracyclic core, which confers them with interesting bioactivities.⁹ The major difficulty associated with the synthesis of landomycins is the formation of the B-ring due to hindrance issues. This elusive aspect is easily addressed in our preparation of the landomycin core.

In order to gain some mechanistic insights, control experiments were planned (Scheme 6). First, when tricycle **3b** was treated with Selectfluor under the optimized conditions but using anhydrous acetonitrile, the yield of **5b** decreased to 8% (Scheme 6). This result unveiled the origin of the oxygen at the C-ring, that should come from ambient water. Succeeding in performing a divergent preparation of 2-substituted-3-(2-oxo-2-arylethyl)naphthalene-1,4-diones **4** and 5-aryltetraphene-7,12-diones **5**, we speculated about the possible intermediacy of 1,4-naphthoquinones **4** in the formation of angular tetracycles **5** in the presence of Selectfluor. When 1,4-naphthoquinone **4b** was treated with Selectfluor and sodium bicarbonate under the optimized reaction conditions for the formation of pentacycles **5**, the reaction failed and starting material **4b** was fully recovered (Scheme 6). From the above experiment, it may be inferred that naphthalene-1,4-diones of type **4** should be discarded as intermediates for this reaction. The radical scavenger TEMPO effectively suppressed the formation of the required product, pointing to a radical reaction mechanism.



Scheme 6 Control experiments.

Scheme 7 Mechanistic explanation for the Selectfluor-promoted synthesis of tetraphene-7,12-diones **5**.

Based on the above experiments, we assume a mechanism as presented in Scheme 7 for the reaction of aryl-substituted cyclobutene-fused naphthalen-1-ones **3** with Selectfluor. Similar to the above-described reaction involving NBS, tricycles **3** can be converted into cationic intermediates **INT-8** after Selectfluor treatment with concomitant formation of **III**. Next, this intermediate should suffer water attack to produce halohydrin **INT-9**, which evolves through cyclobutane ring opening followed by base-assisted HF release¹⁰ into the quinone **INT-11**. The so-formed polyene is able to undergo a 6 π -electrocyclic ring closure to produce **INT-12**,¹¹ which rapidly evolves into **INT-13** via a 1,3-hydrogen migration. According to DFT calculations on **3b** (see ESI[†]), this step proceeds with an activation barrier of 21.9 kcal mol⁻¹ in a highly exergonic transformation ($\Delta G_R = -28.2$ kcal mol⁻¹) driven by the gain in aromaticity in the system. Finally, **INT-13** is oxidized into the observed tetracycles **5**. Our calculations indicate that the concerted H₂ release from either **INT-13** or even from **INT-12** thus directly forming **5** is unfeasible ($\Delta G^\ddagger = 89.9$ and 77.4 kcal mol⁻¹, respectively). This points to a different mechanism for this final aromatization step,¹² which is not evident to us at the moment.

In conclusion, we have developed a divergent outcome transformation of the previously non-isolable cyclobuta[*a*]naphthalen-4(2*H*)-one system to afford either 1,4-naphthoquinones or tetraphene-7,12-diones, which has been accomplished through the reorganization of the above fused tricyclic cyclobutenes in the presence of NBS or Selectfluor.

This work was supported in part by AEI (MICIU) and FEDER (Project PGC2018-095025-B-I00 to P. A. and CTQ2016-78205-P and CTQ2016-81797-REDC to I. F.). F. H. thanks UCM for a predoctoral contract. We are grateful to M. Tiemblo in our group for the preparation of compounds **2j**, **2k** and **3j** and Prof. B. Alcaide for continued support.

Conflicts of interest

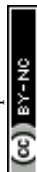
There are no conflicts of interest to declare.

Notes and references

- (a) S. Liu, T. Shen, Z. Luo and Z.-Q. Liu, *Chem. Commun.*, 2019, 55, 4027 and references therein. For representative reviews, see: (b) Y. Wang, S. Zhu and L.-H. Zou, *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, 2179; (c) Y. Ando and K. Suzuki, *Chem. - Eur. J.*, 2018, **24**, 15955; (d) E. J. Son, J. H. Kim, K. Kim and C. B. Park, *J. Mater. Chem. A*,



- 2016, **4**, 11179; (e) S. N. Sunassee and M. T. Davies-Coleman, *Nat. Prod. Rep.*, 2012, **29**, 513; (f) C. Asche, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2005, **5**, 449; (g) R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones IV*, Blackie Academic & Professional, London, 1997; (h) P. J. O'Brien, *Chem.-Biol. Interact.*, 1991, **80**, 1; (i) *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, ed. S. Patai and Z. Rappoport, Wiley, New York, 1988.
- 2 For recent references, see: (a) Q. Qin, X. Luo, J. Wei, Y. Zhu, X. Wen, S. Song and N. Jiao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 4376; (b) G.-Q. Xu, J.-T. Xu, Z.-T. Feng, H. Liang, Z.-Y. Wang, Y. Qin and P.-F. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 5110; (c) T. Iwai, M. Ueno, H. Okochi and M. Sawamura, *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**, 670; (d) M. E. de Orbe, L. Amenós, M. S. Kirillova, Y. Wang, V. López-Carrillo, F. Maseras and A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 10302; (e) M. Eisold, A. N. Baumann, G. M. Kiefl, S. T. Emmerling and D. Didier, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 1634; (f) B. Alcaide, P. Almendros and C. Lázaro-Milla, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 8998; (g) Y. Qiu, B. Yang, C. Zhu and J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 6520; (h) B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández and C. Lázaro-Milla, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 3395.
- 3 (a) F. Liu, J.-Y. Wang, P. Zhou, G. Li, W.-J. Hao, S.-J. Tu and B. Jiang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, **56**, 15570. Fan has described the preparation of cyclobutanol-fused 2-nitro-naphthalen-1-ols: (b) T. Feng, Y. He, X. Zhang and X. Fan, *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**, 1271.
- 4 (a) H. Li, W.-J. Hao, M. Wang, X. Qin, S.-J. Tu, P. Zhou, G. Li, J. Wang and B. Jiang, *Org. Lett.*, 2018, **57**, 4362; (b) R. Fu, M.-F. Li, P. Zhou, W.-J. Hao, S.-J. Tu and B. Jiang, *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**, 2280; (c) B.-Z. Tang, J.-Z. Li, A.-W. Zhang, W.-J. Hao, S.-J. Tu and B. Jiang, *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**, 3394.
- 5 (a) H.-K. Sha, T. Xu, F. Liu, B.-Z. Tang, W.-J. Hao, S.-J. Tu and B. Jiang, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 10415; (b) J.-Y. Wang, F.-L. Xie, J.-Q. Hu, S.-Z. Yang, Y.-J. Wang, W.-J. Hao, S.-J. Tu and B. Jiang, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 7104.
- 6 For a review on [2+2] cycloaddition chemistry with allenes, see: B. Alcaide, P. Almendros and C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 783.
- 7 Naphthoquinones have attracted considerable interest because of their relevant chemical and biological properties: (a) K. W. Wellington, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 20309; (b) R. L. de Carvalho, G. A. M. Jardim, A. C. C. Santos, M. H. Araujo, W. X. C. Oliveira, A. C. S. Bombaca, R. F. S. Menna-Barreto, E. Gopi, E. Gravel, E. Doris and E. N. da Silva, Jr., *Chem. – Eur. J.*, 2018, **24**, 15227 and references therein; (c) A. S. Kumar, G. Thirupathi, G. S. Reddy and D. B. Ramachary, *Chem. – Eur. J.*, 2019, **25**, 1177; (d) S. Peraka, M. A. Pasha, G. Thirupathi and D. B. Ramachary, *Chem. – Eur. J.*, 2019, **25**, 14036.
- 8 (a) C. Biot, H. Bauer, R. H. Schirmer and E. Davioud-Charvet, *J. Med. Chem.*, 2004, **47**, 5972; (b) E. Davioud-Charvet, S. Delarue, C. Biot, B. Schwöbel, C. C. Böhme, A. Müssigbrodt, L. Maes, C. Sergheraert, P. Grellier, R. H. Schirmer and K. Becker, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 4268; (c) L. Feng, D. A. Lanfranchi, L. Cotos, E. Cesar-Rodo, K. Ehrhardt, A. A. Goetz, H. Zimmermann, F. Fenaille, S. A. Blandin and E. Davioud-Charvet, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 2647.
- 9 C.-J. Sie, V. Patteti, Y.-R. Yang and K.-K. T. Mong, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 1885 and references therein.
- 10 (a) L. Xu, Q. Zhang, Q. Xie, B. Huang, J.-J. Dai, J. Xu and H.-J. Xu, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 4406; (b) C. Gerleve, M. Kischkewitz and A. Studer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 2441; (c) X.-Q. Chu, B.-Q. Cheng, Y.-W. Zhang, D. Ge, Z.-L. Shen and T.-P. Loh, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 2615; (d) S.-L. Zhang and J.-J. Dong, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 6893; (e) C. Li, J.-M. Yuan, W. Chen, Y. He, J. Huang, Y. Huang, Q. Xiao, J. Sheng and C. Huang, *Chem. – Asian J.*, 2019, **14**, 2584; (f) J. Qian, J. Zhang, H. Yang, L. Kang and G. Jiang, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 8812; (g) Y. Chen, L. Li, X. He and Z. Li, *ACS Catal.*, 2019, **9**, 9098.
- 11 For recent use of 6 π -electrocyclization in the synthesis of polycycles, see: (a) H. Kim, Y. J. Hwang, I. Han and J. M. Joo, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 6879; (b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla and P. Delgado-Martínez, *Chem. – Eur. J.*, 2018, **24**, 8186; (c) M. P. Ball-Jones, J. Tyler, H. Mora-Radó, W. Czechtizky, M. Méndez and J. P. A. Harrity, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 6821; (d) C. Elgindy, J. S. Ward and M. S. Sherburn, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 14573.
- 12 For recent mechanistic proposals involving the conversion of intermediate dihydroarenes into the corresponding arenes which is associated with an oxidation step, probably due to the presence of atmospheric oxygen, see: (a) A. J. Ansari, A. A. Wani, A. K. Maurya, S. Verma, V. K. Agnihotri, A. Sharon, P. V. Bharatam and D. M. Sawant, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 14825; (b) G. Bianchini, P. Ribelles, D. Becerra, M. T. Ramos and J. C. Menéndez, *Org. Chem. Front.*, 2016, **3**, 412; (c) Q. Xu, P. Gu, F. Wang and M. Shi, *Org. Chem. Front.*, 2015, **2**, 1475.



V. DISCUSIÓN INTEGRADORA

V. DISCUSIÓN INTEGRADORA

La estructura de los alenos se caracteriza por la presencia de dos dobles enlaces acumulados, es decir, existe un carbono central (con hibridación sp) enlazado mediante dos orbitales π -perpendiculares a sus dos carbonos contiguos (hibridación sp^2). Entre las propiedades más importantes de los alenos, cabe destacar las siguientes: 1) debido a la posibilidad de albergar hasta cuatro sustituyentes en su estructura, el grupo aleno es punto de partida de un gran número de rutas de síntesis, 2) la densidad electrónica, así como la reactividad de cada átomo de carbono de un aleno puede ser modulada en función de los sustituyentes que presente, y 3) su inherente quiralidad axial permite la síntesis estereoselectiva de alenos ópticamente activos, así como la transferencia de quiralidad desde el aleno al producto final (Figura V.1).



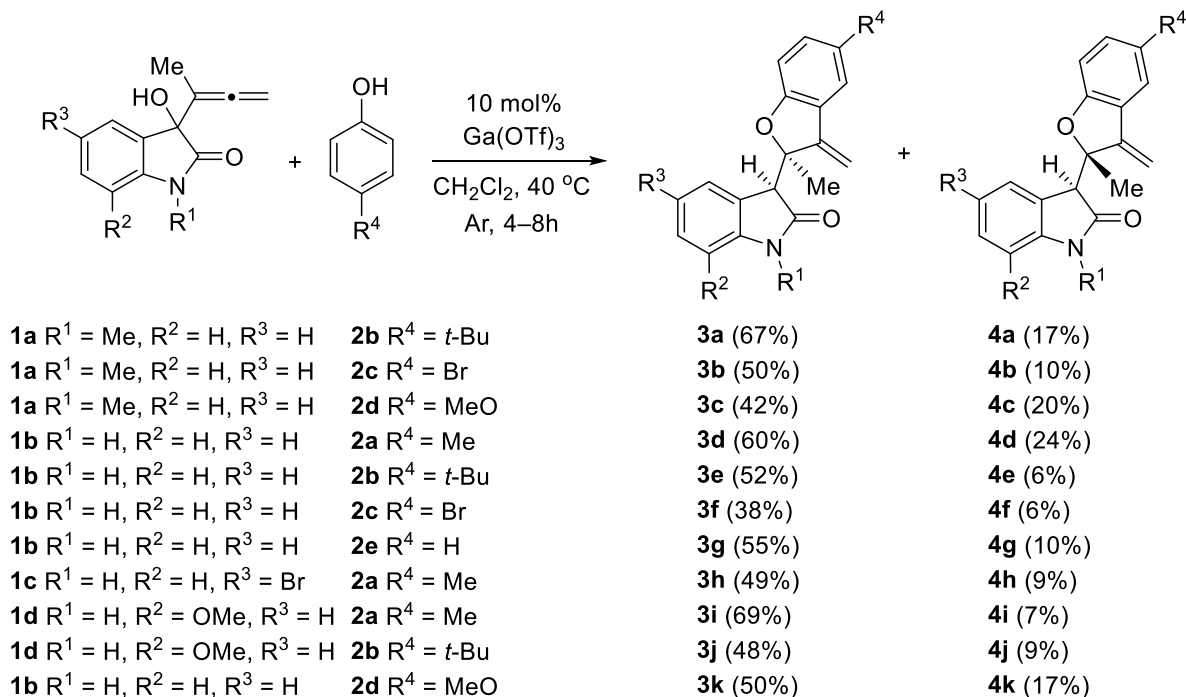
Figura V.1

Las reacciones de ciclación de alenos con un sustituyente nucleófilo catalizadas por metales de transición han experimentado un destacado desarrollo en los últimos años y se han convertido en procesos ampliamente estudiados. La mayor parte de estas reacciones de ciclación están catalizadas por metales, siendo los más comunes: paladio, cobalto, rutenio, plata, lantánidos y oro.

CAPÍTULO 1. Gallium-Catalyzed Domino Arylation/Oxycyclization of Allenes with Phenols

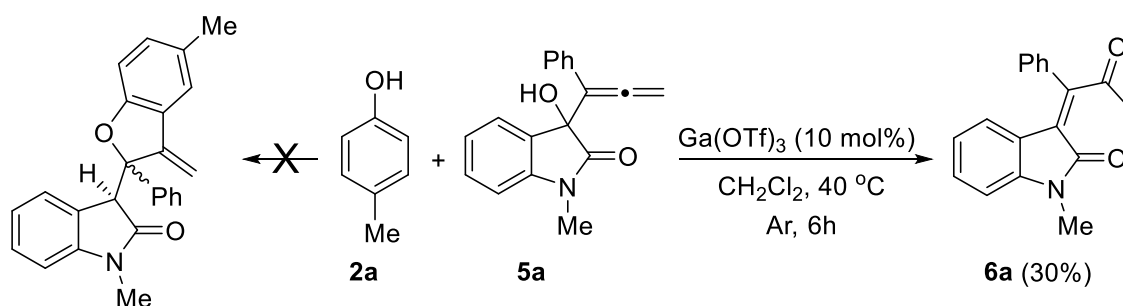
En primer lugar, debido al interés de nuestro grupo de investigación por el estudio combinado de alenos y lactamas, se decidió llevar a cabo una reacción dominó de arilación/oxiciclación catalizada por galio, a partir de α -alenoles y fenoles diferentemente sustituidos. Esta metodología dio lugar a una gran variedad de benzodihidrofuranos unidos al anillo del indol con buenos rendimientos. La reacción

tuvo lugar en presencia de triflato de galio (10 mol%) y fue compatible con lactamas alénicas que presentan tanto el grupo NH libre como *N*-protegido. (Esquema V.1.).



Esquema V.1

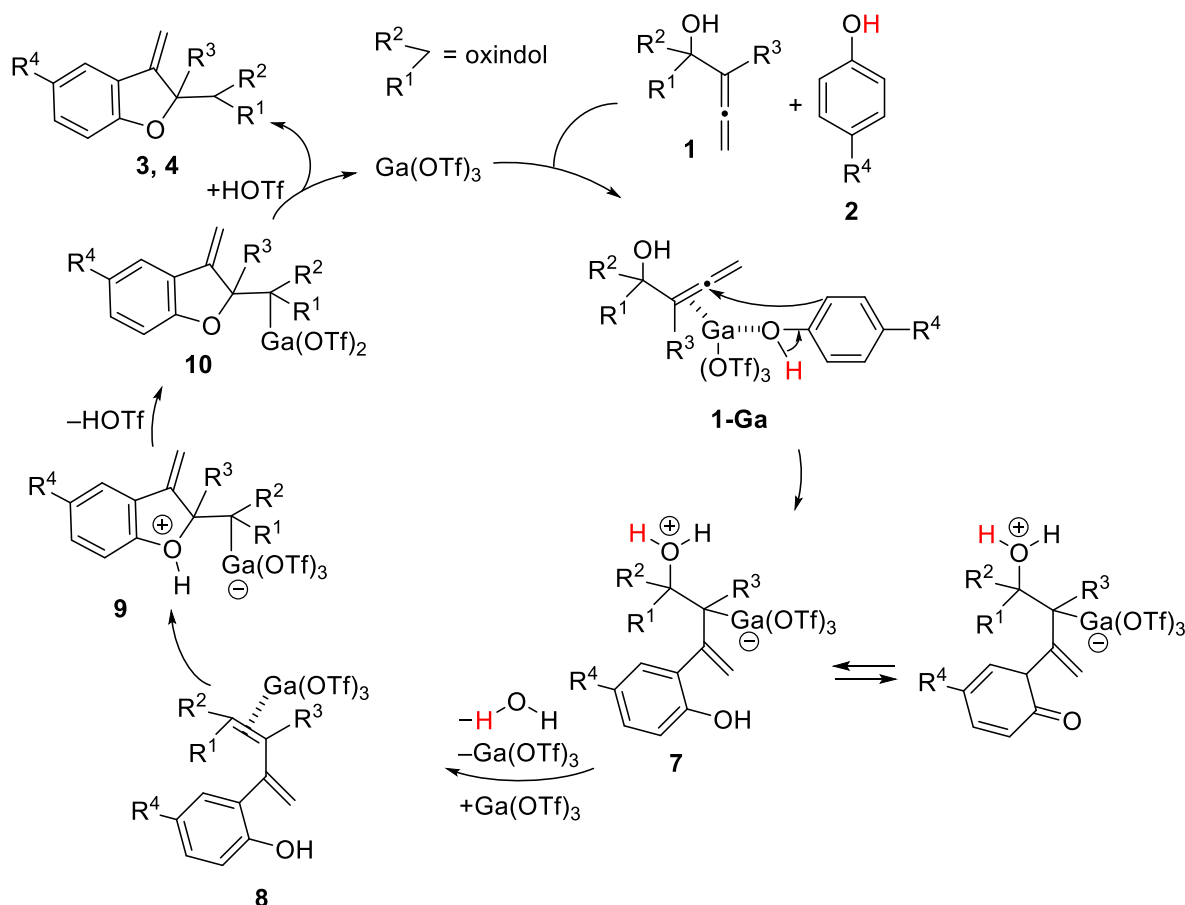
Además, se decidió probar la reactividad en alenoles sustituidos en la posición interna del aleno con un grupo arilo. En este caso, la reacción no evolucionó hacia el producto de arilación/oxiciclación sino que tuvo lugar un nuevo reagrupamiento obteniéndose el producto α,β -insaturado **6a** (Esquema V.2).



Esquema V.2

Un posible mecanismo que explicaría la formación de los 2,5-benzodihidrofuranos **3** y **4** se presenta en el Esquema V.3. Inicialmente, el triflato de galio actúa como un ácido de Lewis e interacciona simultáneamente con el aleno y el fenol de forma bidentada. A continuación, se forma el complejo **1-Ga** a través de una

coordinación de tipo π del metal con el grupo aleno de las lactamas **1** y una coordinación de tipo σ con el grupo hidroxilo del fenol **2**. Posteriormente, tiene lugar una adición nucleófila en el carbono menos impedido del complejo **1-Ga** que permite la formación de un intermedio cetona. A través de un proceso de tautomerización, este intermedio evolucionaría a su forma más estable dando lugar al fenol **7**. Tras pérdida de agua y $\text{Ga}(\text{OTf})_3$, se genera la especie **8** por coordinación de la sal de galio al doble enlace más sustituido de la molécula. La especie **8** experimenta una reacción de oxidación intramolecular 5-*exo-trig* quimio- y regioselectiva para formar los correspondientes benzodihidrofuranos zwitteriónicos **9**. Finalmente, debido a la pérdida de HOTf y la protonólisis del enlace carbono-galio, se liberan los benzodihidrofuranos **3** y **4** regenerándose la especie catalítica de Ga (III).



Esquema V.3

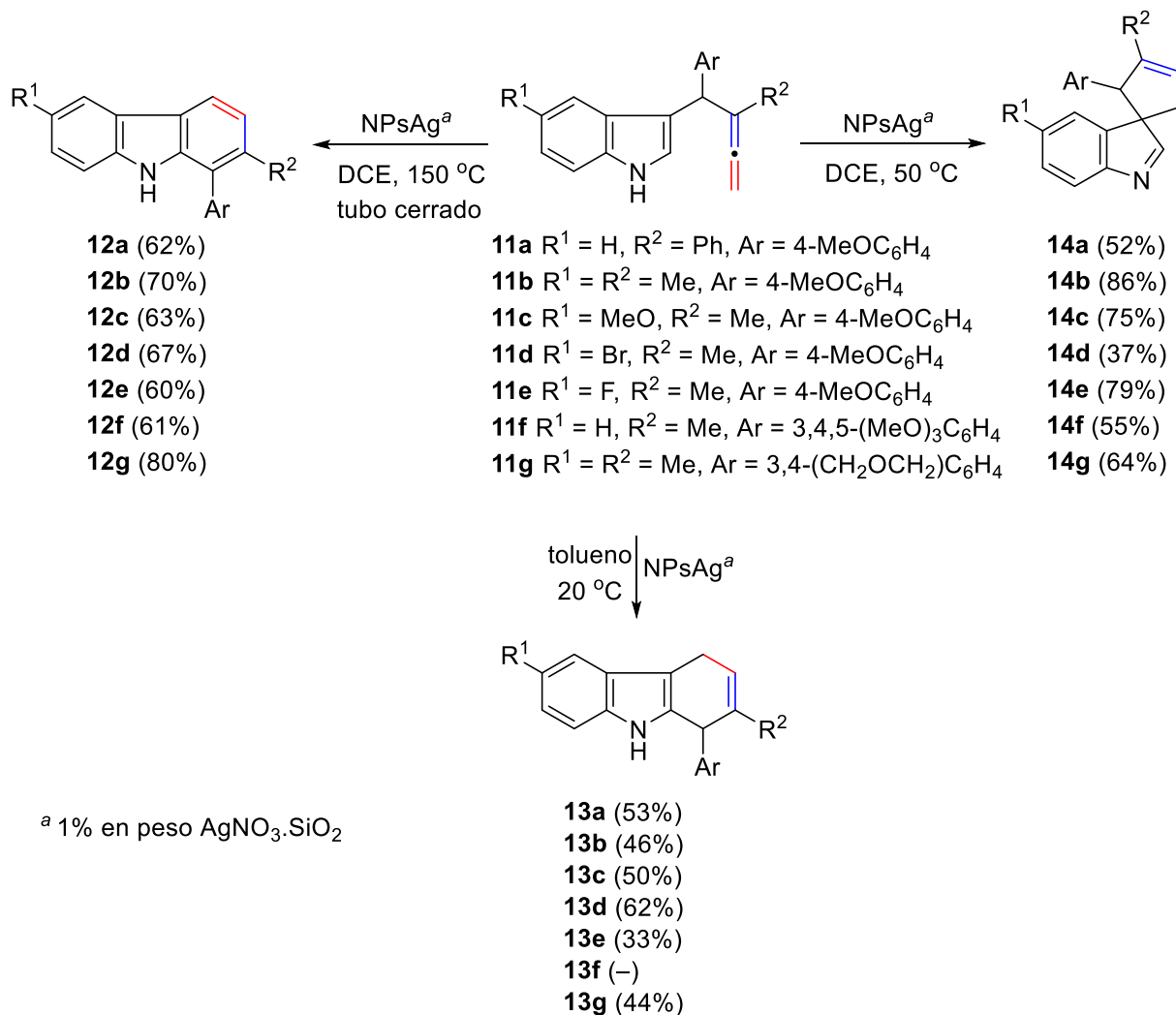
CAPÍTULO 2. $\text{AgNO}_3\cdot\text{SiO}_2$: Convenient AgNPs Source for The Sustainable Hydrofunctionalization of Allenyl-Indoles using Heterogeneous Catalysis

A continuación, con el objetivo de continuar estudiando la reactividad de los alenil-indoles en presencia de metales de transición, se desarrolló una carbociclación para la formación controlada de *9H*-carbazoles, 4,9-dihidro-*1H*-carbazoles y espirociclos mediante catálisis heterogénea. Las nanopartículas metálicas presentan una gran variedad de propiedades, como su alta relación superficie/volumen haciéndolas altamente reactivas, en comparación con el metal masivo. Además, se ha comprobado que las nanopartículas aumentan la eficiencia y selectividad de los diferentes procesos al utilizarlas como catalizadores, pues en combinación con soportes heterogéneos, se pueden generar mediante un procedimiento sintético ambientalmente benigno. Entre las nanopartículas de base metálica, destacan las NPs de plata ya que son extremadamente útiles, cuentan con actividad antimicrobiana, son respetuosas con el medio ambiente y su precio es considerablemente más bajo en comparación con otros metales como son el oro, el platino o el paladio.

En esta memoria se describe la síntesis selectiva de derivados del carbazol en presencia de nanopartículas de plata soportadas en gel de sílice. Para estudiar la reactividad de los alenil-indoles en reacciones de ciclación, se eligió una catálisis de Ag (I) y se utilizó un sistema precatalítico basado en 1% en peso de NPsAg-SiO_2 . La generación de las nanopartículas se llevó a cabo utilizando como precursor una sal inorgánica de Ag (I), AgNO_3 , sobre gel de sílice en agua desionizada. La mezcla se mantuvo en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación, la suspensión se concentró a vacío a 60 °C hasta obtener un polvo grisáceo suelto y muy fino. Por último, las nanopartículas se secaron a vacío a una temperatura de 140 °C durante 5 horas.

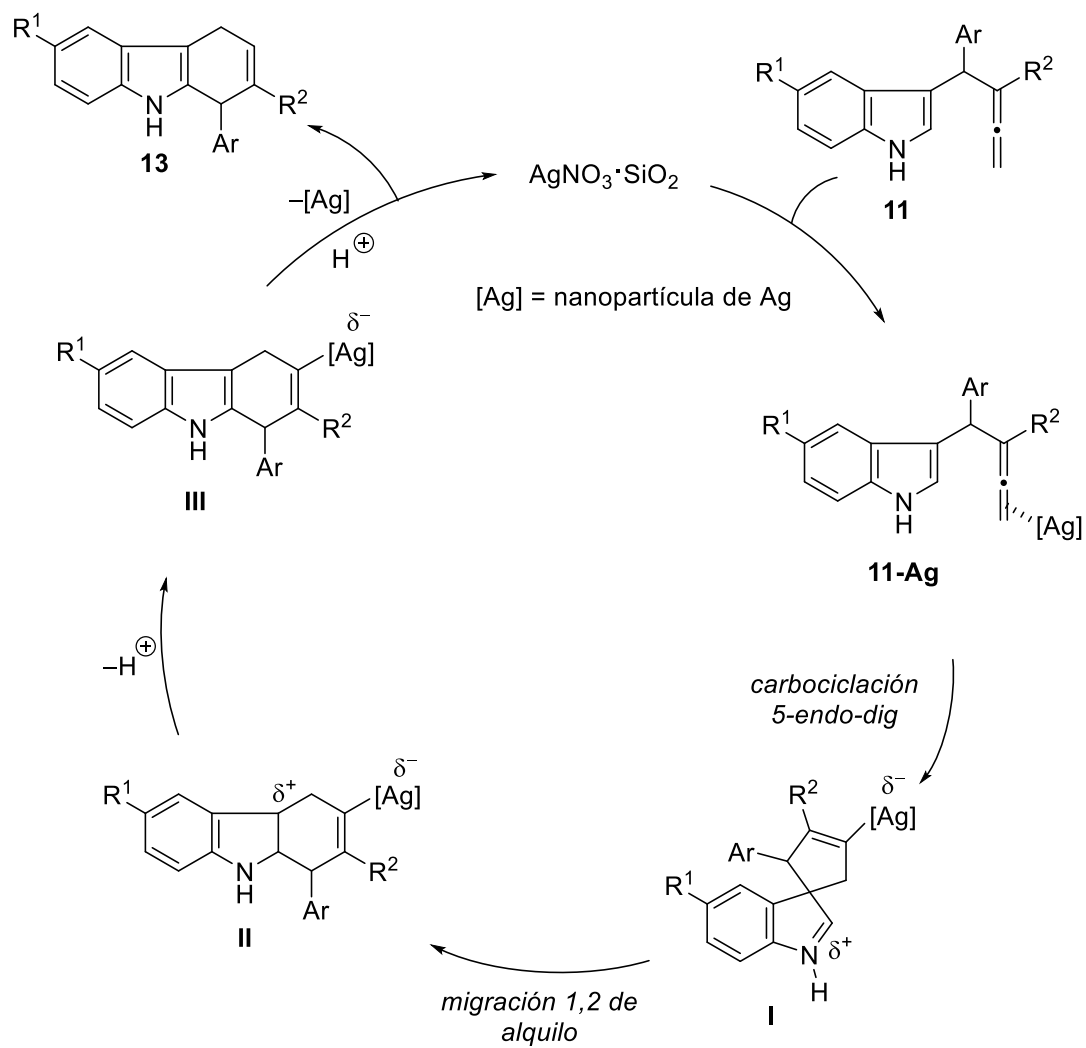
Tras la síntesis de las nanopartículas, se llevaron a cabo los ensayos de carbociclación para la obtención de los diferentes derivados indólicos. Cuando la reacción se ensayó a 20 °C en presencia de tolueno como disolvente, se obtuvieron únicamente los 4,9-dihidro-*1H*-carbazoles **13**. En cambio, al incrementar la temperatura a 50 °C y usar dicloroetano como disolvente, se formaron solo los espirociclos **14** con buenos rendimientos. Por último, cuando la reacción tuvo lugar

a elevada temperatura (150 °C) en dicloroetano, la reacción de C-ciclación generó exclusivamente los 9*H*-carbazoles **12** (Esquema V.4).



Esquema V.4

En el Esquema V.5 se recoge un mecanismo razonable para la formación de los dihidrocarbazoles **13**. Inicialmente, el complejo de plata **11-Ag** se forma a partir de los alenil-indoles **11** mediante la coordinación del doble enlace terminal del aleno con las nanopartículas de plata (0). A continuación, tiene lugar una reacción de ciclicación 5-*endo-dig* por ataque nucleófilo del carbono indólico C3 que genera la especie espirocíclica **I**. La posterior migración 1,2 de alquilo favorece la formación de la especie **II**. Finalmente, la liberación de un protón y la protonólisis del enlace C–Ag, permite la síntesis de los dihidrocarbazoles **13** y se regenera la especie catalítica de plata.



Esquema V.5

Las NPsAg-SiO₂, se han caracterizado mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM). A continuación, se muestran las imágenes obtenidas para las nanopartículas analizadas.

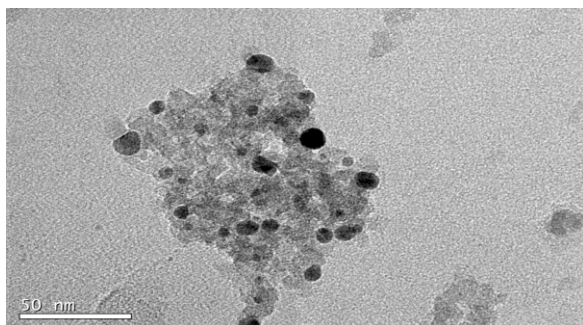


Figura V.2. Imagen TEM (JEOL-JEM-2100) de NPsAg-SiO₂ (100000x)

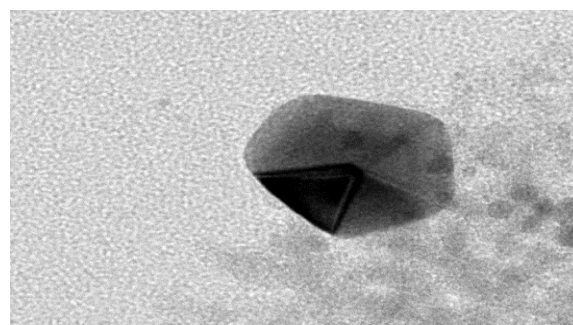


Figura V.3. Imagen TEM (JEOL-JEM-2100) de NPsAg-SiO₂ (100000x).

En la figura V.2 se puede observar la plata suspendida sobre gel de sílice de forma nítida. En la figura V.3 se observa la estructura de una nanopartícula de la muestra de NPsAg-SiO₂, la cual exhibe una estructura de bipirámide pentagonal con grupo puntual D_{5h}. Por otra parte, el tamaño medio de las NPsAg-SiO₂ es de 7.2 nm.

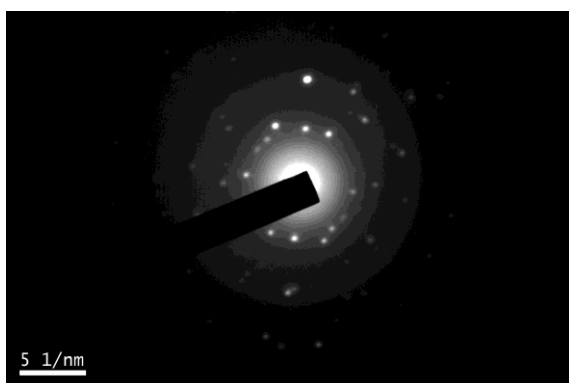


Figura V.4. Difracción de electrones de área seleccionada de las NPsAg-SiO₂ (JEOL-JEM-2100).

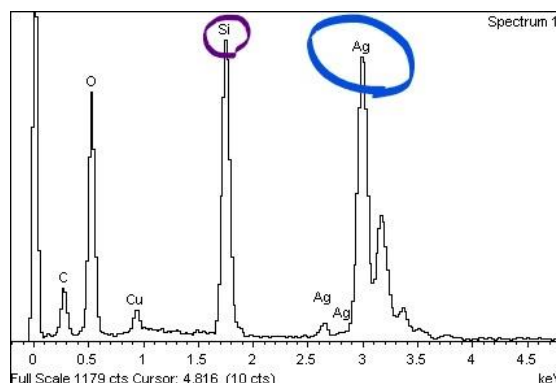


Figura V.5. Espectro EDX de NPsAg-SiO₂.

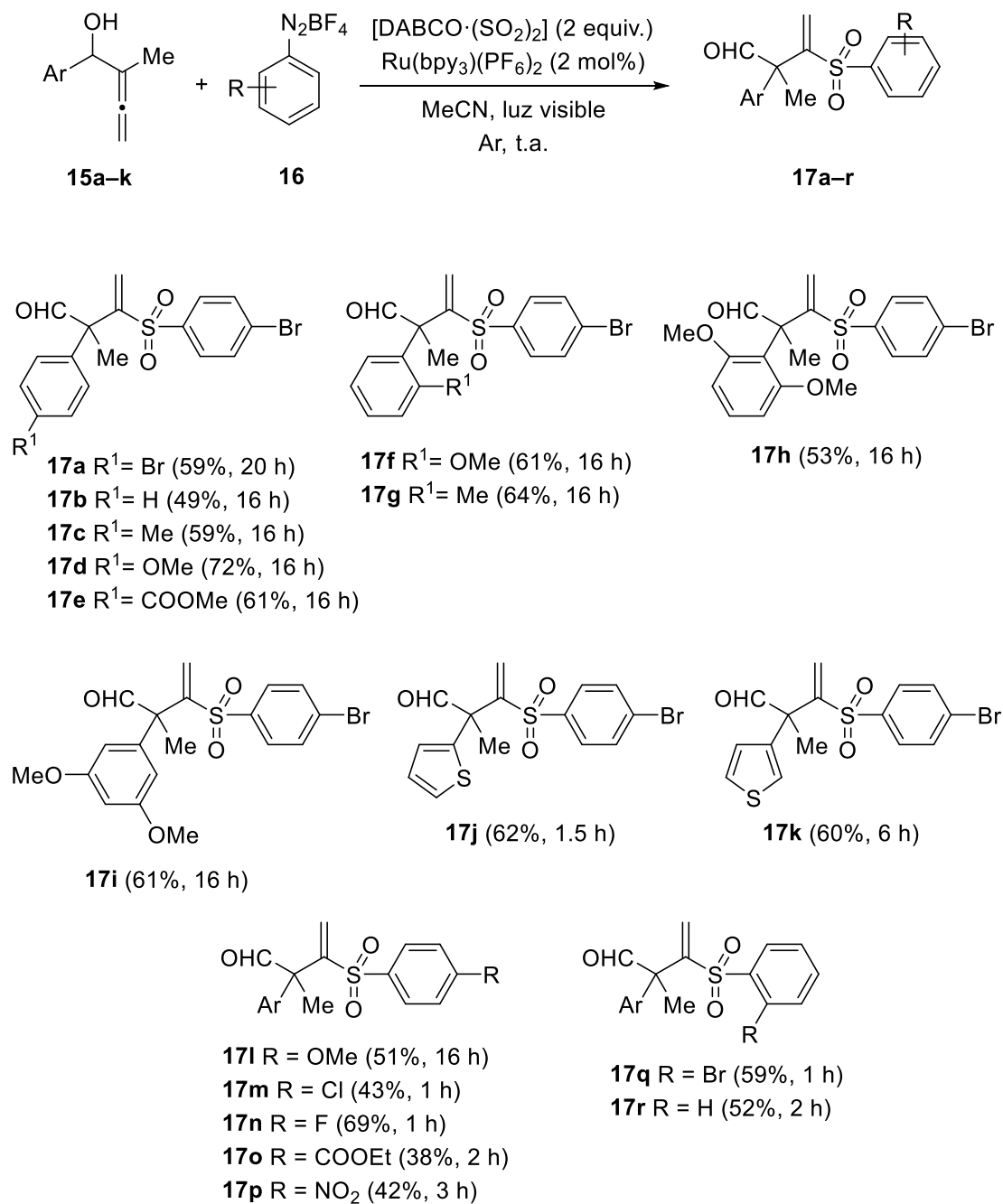
La imagen de difracción de electrones en el área seleccionada (SAED) de las NPsAg-SiO₂ se muestra en la Figura V.4.

Las bandas situadas entre 1.5 y 2 KeV, así como 3 y 3.5 KeV (Figura V.5), muestran que la composición principal de las nanopartículas analizadas corresponde a silicio y plata, respectivamente.

CAPÍTULO 3. Visible-Light-Mediated Ru-Catalyzed Synthesis of 3-(Arylsulfonyl)but-3-enals via Coupling of α -Allenols with Diazonium Salts and Sulfur Dioxide

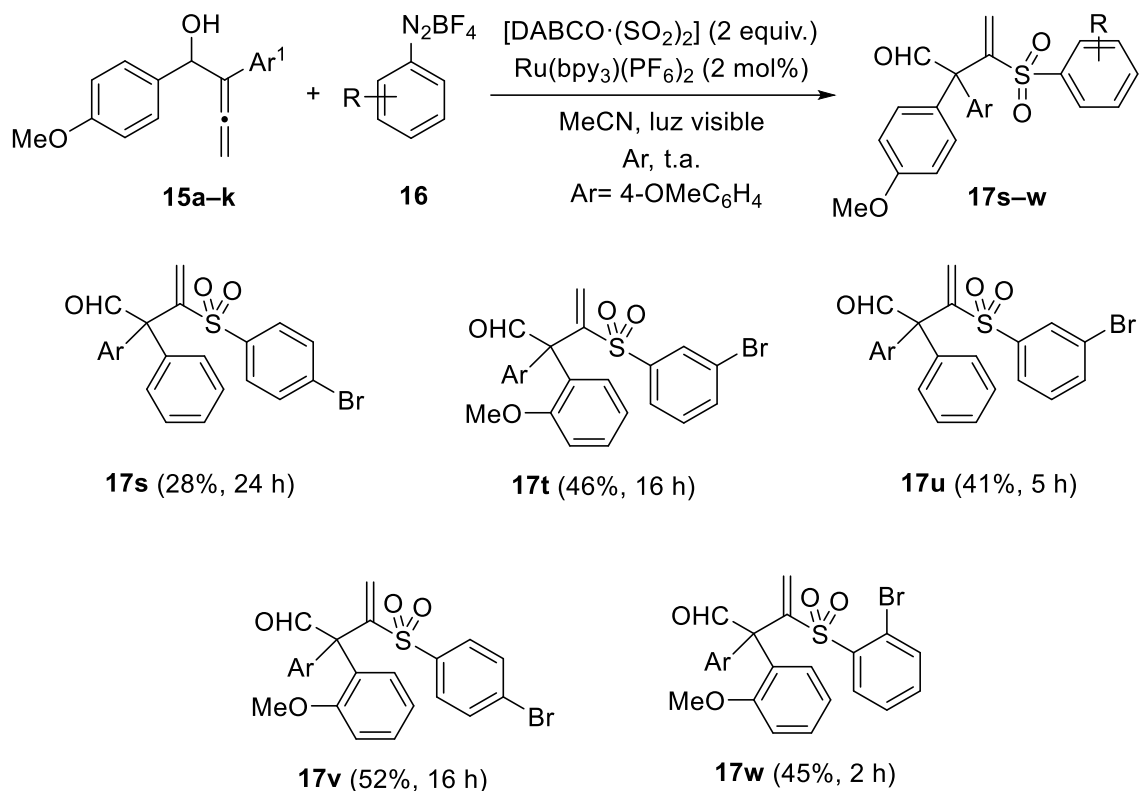
En los últimos años, la catálisis fotoredox se ha posicionado como una valiosa herramienta para activar pequeñas moléculas orgánicas. En este campo se utilizan complejos de metales de transición para producir fotones de luz visible y convertir esta energía en un potencial electroquímico, lo que facilita transferencias monoelectrónicas con sustratos orgánicos. En la última década, se ha descubierto la enorme versatilidad y potencial del oro para generar productos de interés químico y farmacológico, a menudo con mayor eficiencia que los procesos existentes. La principal ventaja de este metal es la actividad que presenta a bajas temperaturas. Sin embargo, el papel catalítico de los complejos de oro no ha sido suficientemente explotado en secuencias tándem de ciclación/acoplamiento por su elevado potencial redox Au(I)/Au(III). En ocasiones, la adición de oxidantes fuertes al medio de reacción ha permitido acceder a los ciclos catalíticos del par Au(I)/Au(III) en reacciones de acoplamiento. Una limitación de este tipo de procesos es el uso de cantidades estequiométricas de oxidantes fuertes, lo que supone un serio inconveniente medioambiental en estas estrategias sintéticas.

Aunando el interés de nuestro grupo de investigación por la reactividad de los alenoles y los avances recientes en fotocatálisis, decidimos llevar a cabo la preparación de sulfonas por métodos fotoquímicos utilizando alcoholes α -alénicos como materiales de partida. La formación de 3-(aril-sulfonyl)but-3-enaes se desarrolló en condiciones suaves con catálisis foto-redox en presencia de luz visible, DABSO como fuente de dióxido de azufre y sales de diazonio. Una amplia variedad de sulfonilaldehídos **17a-r** con sustituyentes de diferentes características estereoelectrónicas se sintetizaron con buenos rendimientos (Esquema V.6).



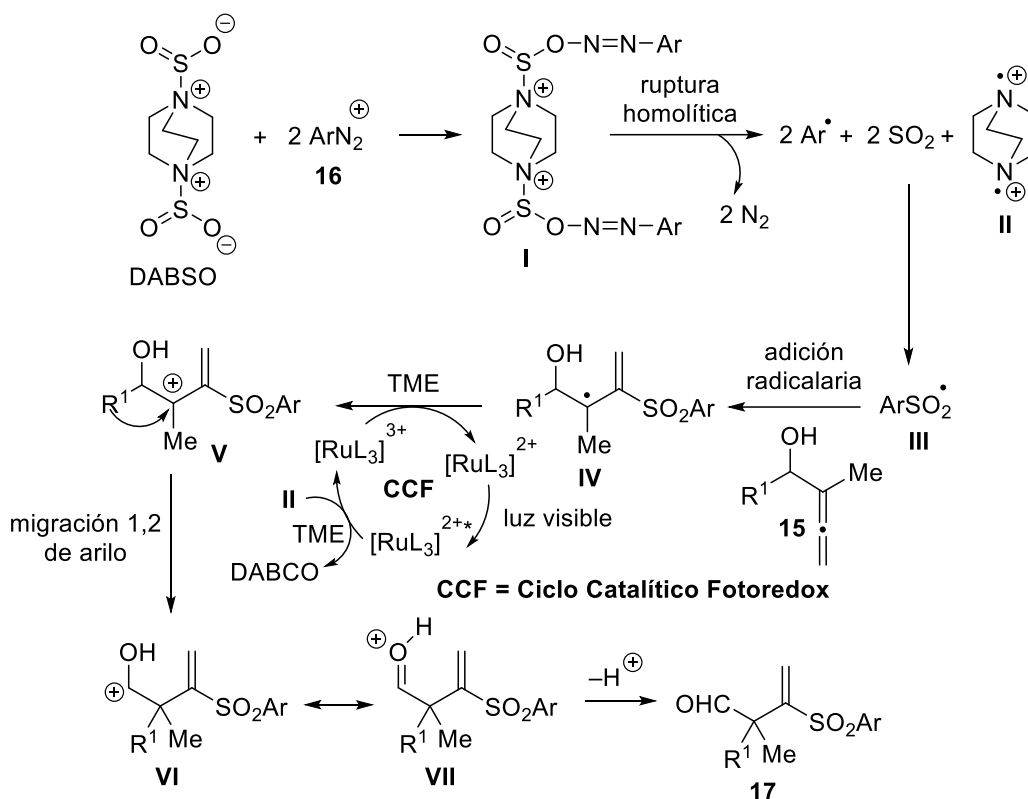
Esquema V.6

También se decidió ensayar la metodología sintética propuesta, en las mismas condiciones de reacción, situando un grupo aromático en la posición interna del aleno. De forma análoga, se obtuvieron los sulfonilaldehídos **17s-w** con buenos rendimientos (Esquema V.7).



Esquema V.7

En el Esquema V.8 se describe un posible mecanismo para la formación de los sulfonilaldehídos **17**. La participación del compuesto DABSO generaría el catión radical DABCO **I** y el radical arilsulfonilo **III**. La formación de esta especie reactiva sería crucial para reaccionar con los α -alenoles de partida **15** y generar el radical alílico **IV**, el cual tras una posterior oxidación evolucionaría al catión alílico **V**. Esta etapa de oxidación sería promovida por el catión radical **II** e implicaría una transferencia monolectrónica por el uso de luz visible y un catalizador foto-redox. A continuación, la migración del resto *p*-metoxifenilo generaría la especie catiónica homoalílica **VI** y su estructura resonante **VII**. Por último, se daría una desprotonación espontánea del aldehído protonado β,γ -insaturado **VII** para generar los sulfonilaldehídos **17**.

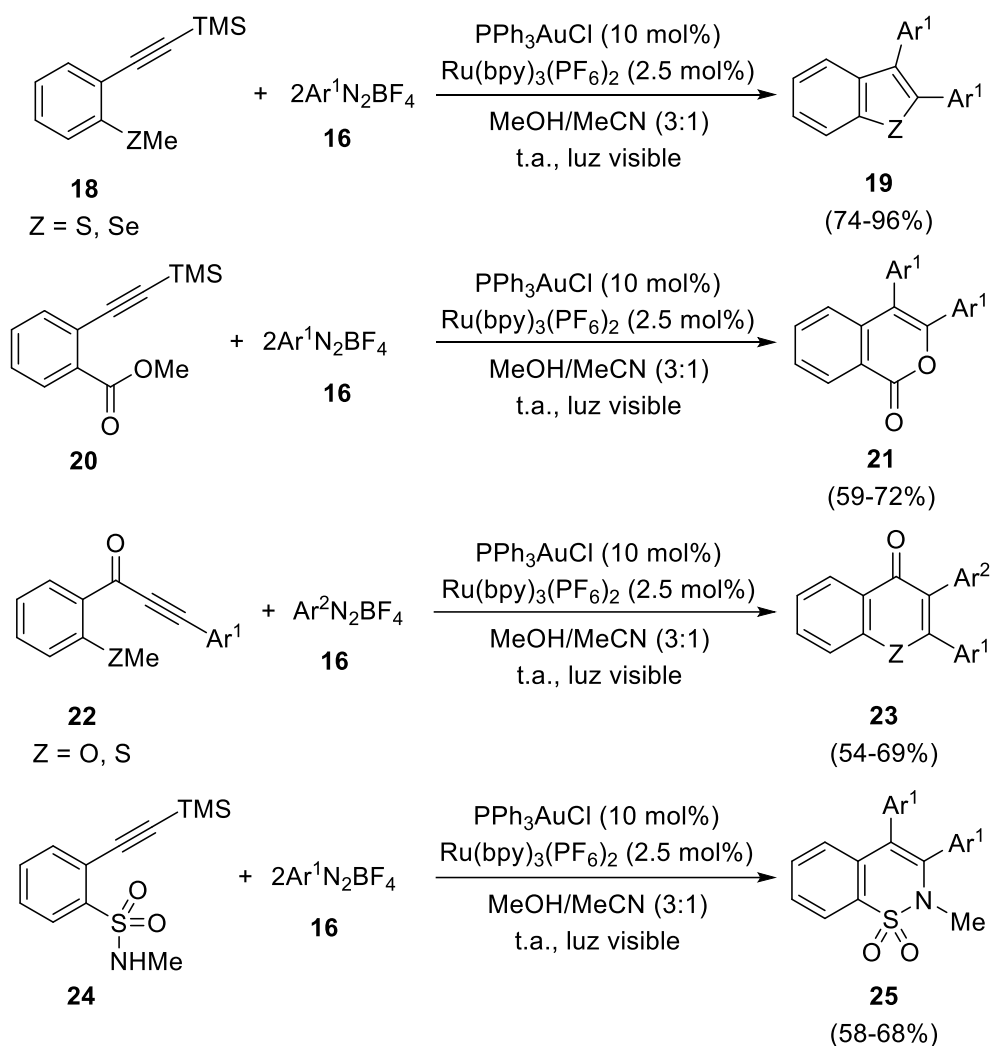


Con el objetivo de comprobar que la reacción transcurre por vía radicalaria, se decidió realizar un experimento de control situando el inhibidor de radicales TEMPO. Al observar que la reacción no evolucionaba en presencia del mismo, se concluyó que la formación de los radicales propuestos es clave para la formación de los correspondientes sulfonylaldehídos **17**.

CAPÍTULO 4. Photopromoted Entry to Benzothiophenes, Benzoselenophenes, 3H-Indoles, Isocoumarins, Benzosultams, and (Thio)flavones by Gold-Catalyzed Arylative Heterocyclization of Alkynes

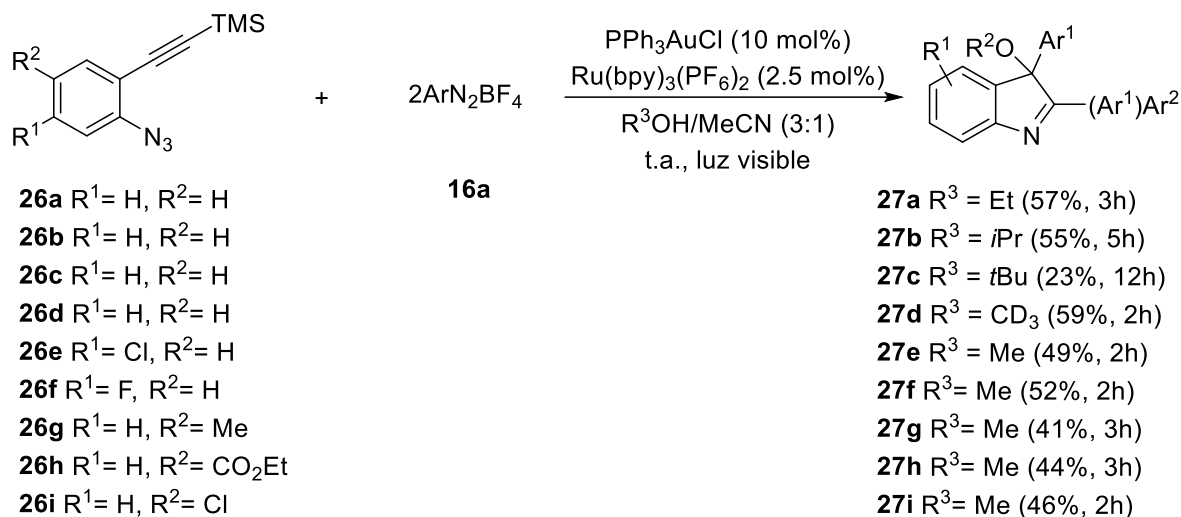
Siguiendo con el análisis de las reacciones fotoquímicas en presencia de sales de diazonio, se decidió abordar un estudio de la reactividad de diferentes heteroalquinos **18** (N, S, Se, O) con sales de diazonio **16**. Este tipo de metodología de catálisis dual de Au(I)/Ru(II) permitió la síntesis de benzoselenofenos **19**, benzotiofenos **19**, isocumarinas **21**, tioflavonas **23**, flavonas **23** y benzosultamas **25**.

La enorme variedad de compuestos obtenidos muestra la eficiencia del protocolo estudiado al ser compatible en la formación de distintos heterociclos. Esta versatilidad se recoge en el Esquema V.9 donde se pueden observar los resultados más representativos de las reacciones fotocatalíticas de heterociclación arilante de alquinos en presencia de sales de diazonio.



Esquema V.9

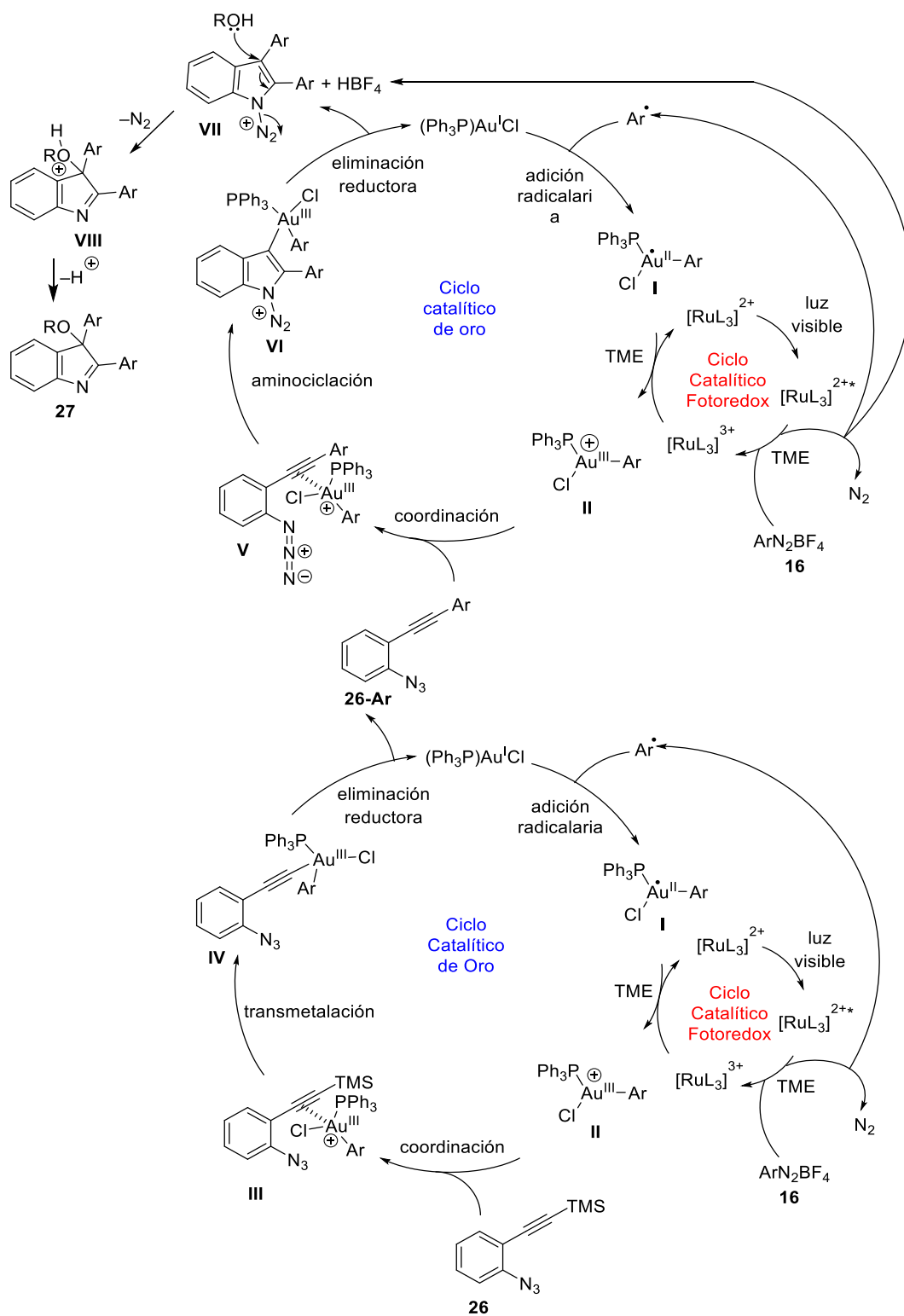
En estas condiciones de reacción, también se favoreció la síntesis de 2,3-diaril-3*H*-indoles **27** a partir de los correspondientes TMS-(etinil)azidobencenos **26**. Esta reacción fue compatible con el uso de diferentes alcoholes (etanol, isopropanol, *tert*-butanol y metanol- d_3) en la preparación de los aductos **27** (Esquema V.10).



Esquema V.10

Una posible propuesta mecanística en la formación de los 2,3-diaril-3H-indoles **27** se presenta en el Esquema V.11. El curso de la reacción comenzaría con la generación de un radical arilo a partir de las sales de diazonio **16** mediante irradiación de luz a través de una transferencia monoelectrónica (TME) que implica al fotocatalizador de Ru (II) y la liberación de N_2 (ciclo catalítico inferior derecho). Esta especie catalítica sufriría un acoplamiento con el precatalizador de oro (I) para la formación del intermedio orgánico inestable **I** de oro (II) que se oxida para dar lugar al derivado catiónico **II** de oro (III) que se trata de un electrófilo fuerte. A continuación, los azidobencenos TMS-protegidos **26** entran en el ciclo catalítico formando los complejos **III** a través de la coordinación del alquino con el complejo de oro (ciclo catalítico inferior derecho). En este momento, se puede producir la transmetalación del enlace $C(sp)-Si$ o el ataque nucleófilo del grupo azida. Aparentemente, se prefiere el intercambio silicio/oro frente a la aminoauración. La transmetalación $Si-Au$ produciría una eliminación reductora cerrando el primer ciclo catalítico (ciclo inferior). Cabe destacar que la formación del azidobenceno **26-Ar** requiere la participación de la especie catiónica oro (III) **II** en la reacción de azaciclación. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, un segundo grupo arilo proveniente de la sal de diazonio es incorporado debido a la acción de un nuevo ciclo fotocatalítico (ciclo superior derecho) producido por el catalizador de Ru (II) y la irradiación de luz. El ataque del átomo de nitrógeno al carbono terminal del triple enlace se facilita a través del intermedio **V** el cual evolucionaría a través de una azaciclación *5-endo-dig* al intermedio **VI**. Por último, la especie de oro (III) **VI**

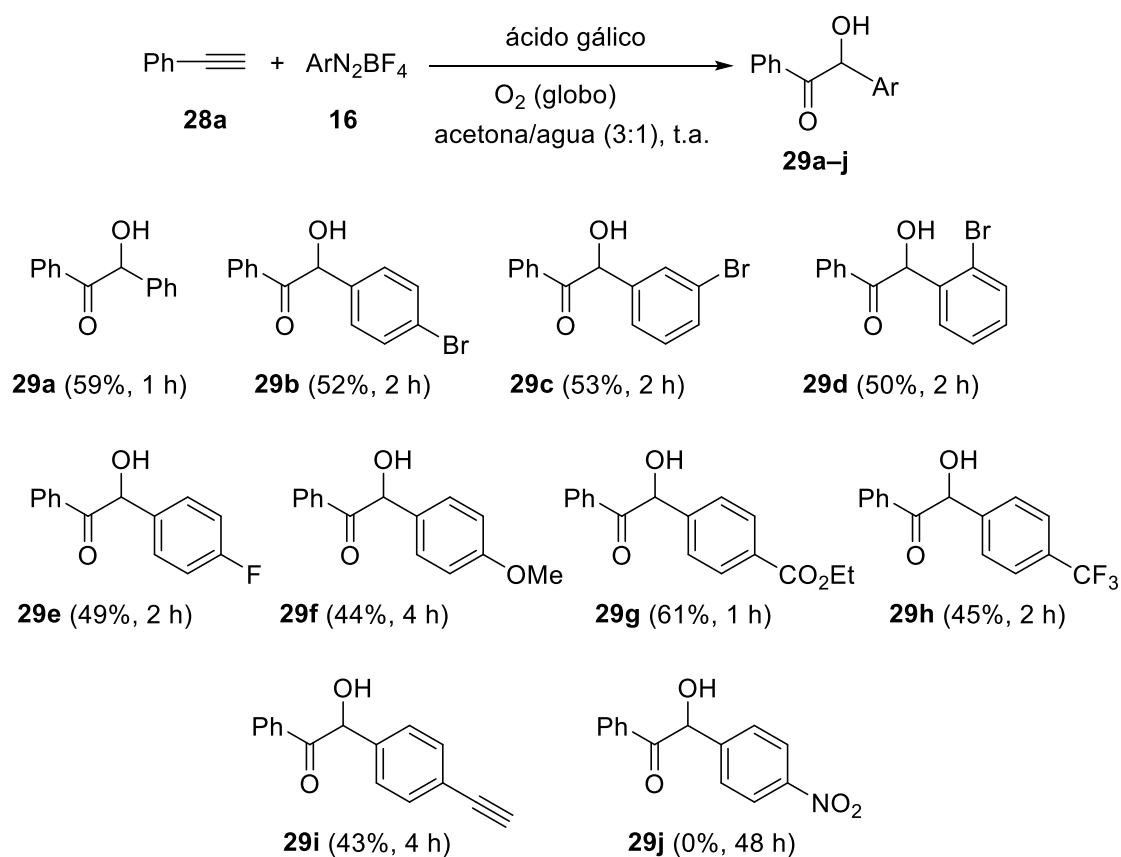
experimenta una eliminación reductora que da lugar a la especie **VII** que es atacada por el correspondiente alcohol con liberación de nitrógeno y generación de los 2,3-diaril-3*H*-indoles **27**.



Esquema V.11

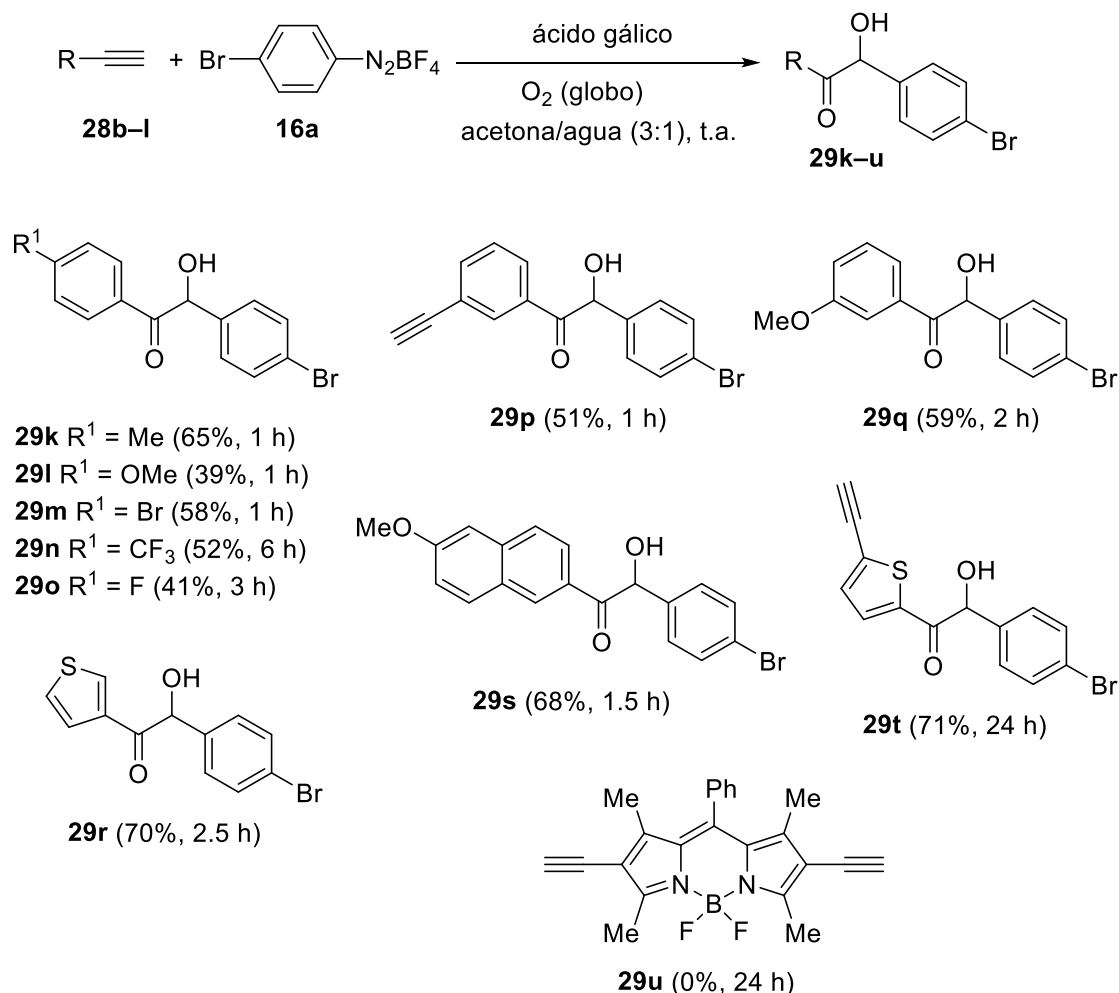
CAPÍTULO 5. De Novo Synthesis of α -Hydroxy Ketones by Gallic-Acid-Promoted Aerobic Coupling of Terminal Alkynes with Diazonium Salts

A continuación, con el objetivo de ahondar en la reactividad de alquinos en presencia de sales de diazonio, hemos explorado una síntesis novedosa de α -hidroxicetonas en condiciones suaves de reacción sin el requerimiento de metales de transición y en ausencia de irradiación de luz. La reacción se llevó a cabo mediante un promotor orgánico radicalario, el ácido gálico, bajo una atmósfera oxidante y con una mezcla acetona/agua (3:1) como disolvente. El uso combinado de fenilacetileno, ácido gálico y sales de diazonio distintamente sustituidas en su anillo aromático condujo a una amplia variedad de α -hidroxicetonas **29a-j** (Esquema V.12).



Esquema V.12

Para comprobar el alcance de estas transformaciones, se probó la tolerancia a modificaciones estructurales en el alquino de partida. Los excelentes resultados obtenidos indican que esta metodología es compatible con numerosos grupos funcionales obteniendo las correspondientes α -hidroxicetonas **29k-u** con buenos rendimientos (Esquema V.13).



Esquema V.13

Con el fin de obtener información sobre los átomos de oxígeno de las α -hidroxicetonas **29**, se llevó a cabo un estudio de marcaje isotópico utilizando agua marcada con O¹⁸. Sin embargo, el marcaje no fue exitoso ya que el agua residual no marcada reaccionó más rápido que el H₂O¹⁸. Para entender mejor el mecanismo de la formación de las α -hidroxicetonas **29** se realizaron cálculos DFT. Los cálculos computacionales indican que el intermedio **INT6** es clave para la generación de los productos **29** (Figura V.6).

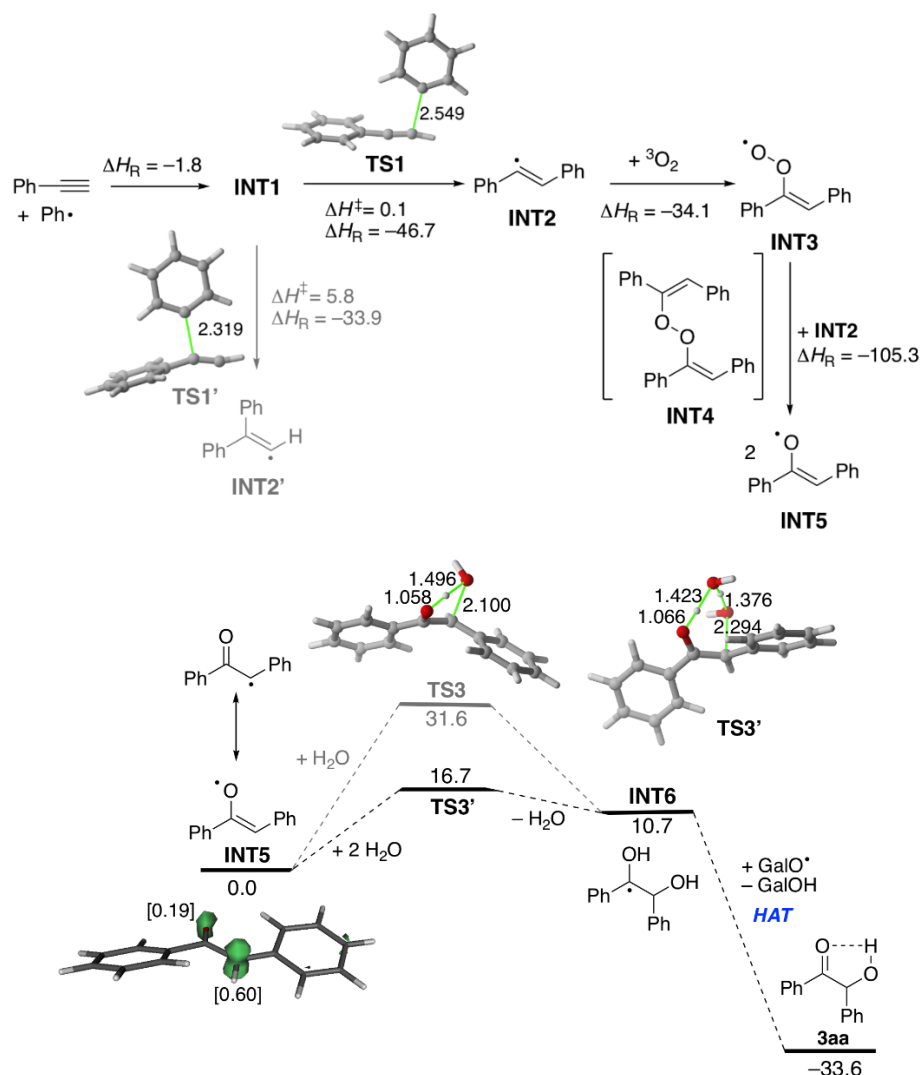


Figura V.6

CAPÍTULO 6. Gold-Catalyzed Divergent Ring-Closing Modes of Indole-Tethered Amino Allenynes

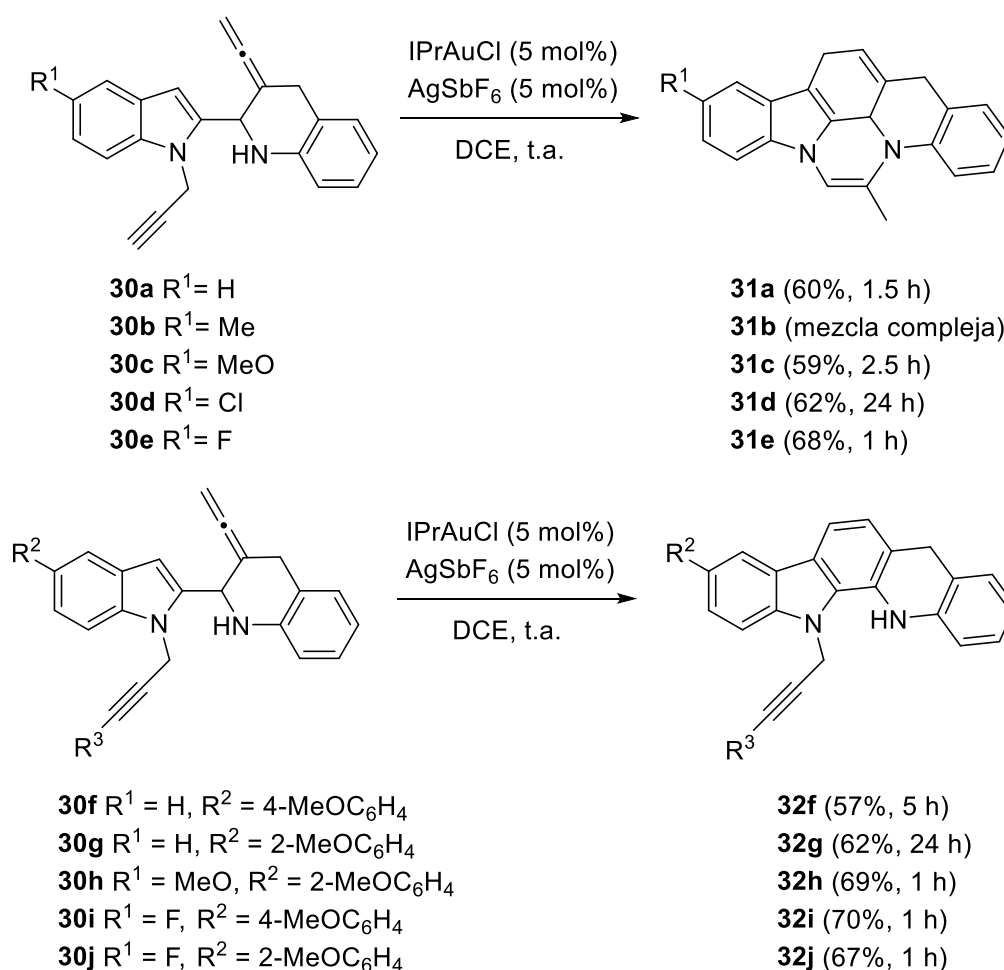
Los aleninos son compuestos que cuentan con un grupo aleno y uno alquino en su estructura (Figura V.7). Su principal atractivo radica en la variada reactividad que ofrecen al contar con cinco posiciones susceptibles de experimentar diferentes tipos de reacciones de cicloadición o de cicloisomerización.



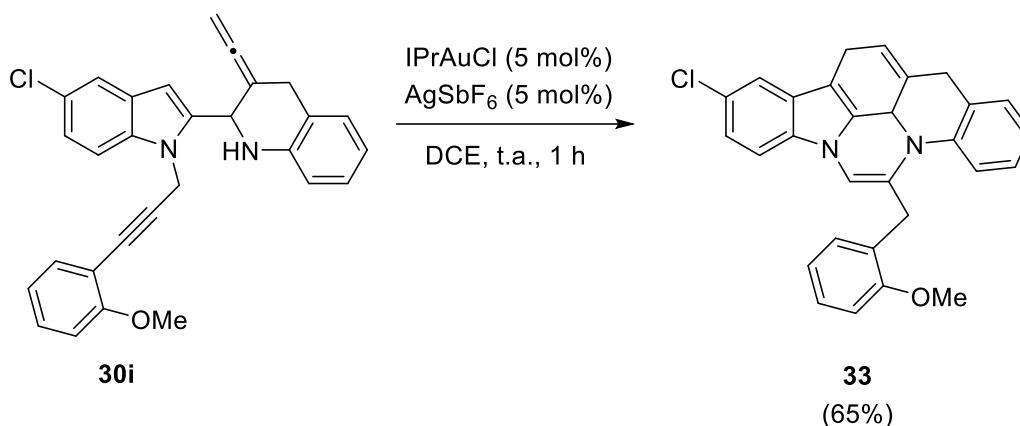
Figura V.7

Además, resulta fundamental poder controlar la regioselectividad y la quimioselectividad en este tipo de compuestos. Sorprendentemente, las reacciones de ciclación de aleninos indólicos catalizadas por sales de oro se han estudiado poco. Por ello, se decidió examinar el comportamiento de estos dos grupos funcionales en una misma molécula, el indol.

La catálisis metálica de oro (I) en presencia de sales de plata permitió la síntesis divergente y controlada de policiclos fusionados. En función de los sustituyentes del anillo aromático del indol y del alquino, se obtuvieron diferentes hexaciclos y pentaciclos fusionados (Esquema V.14a y Esquema V.14b).

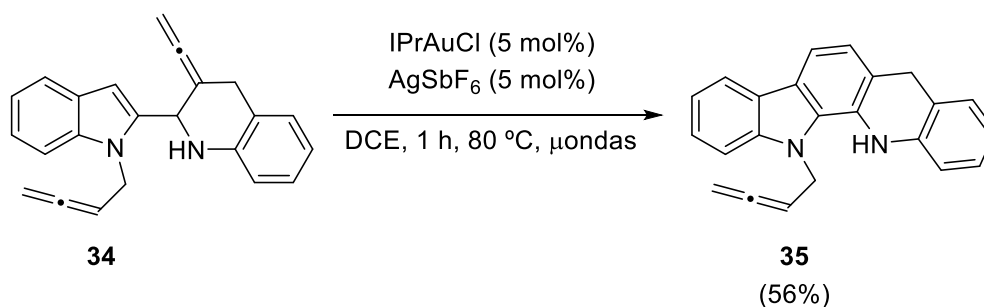


Esquema V.14a



Esquema V.14b

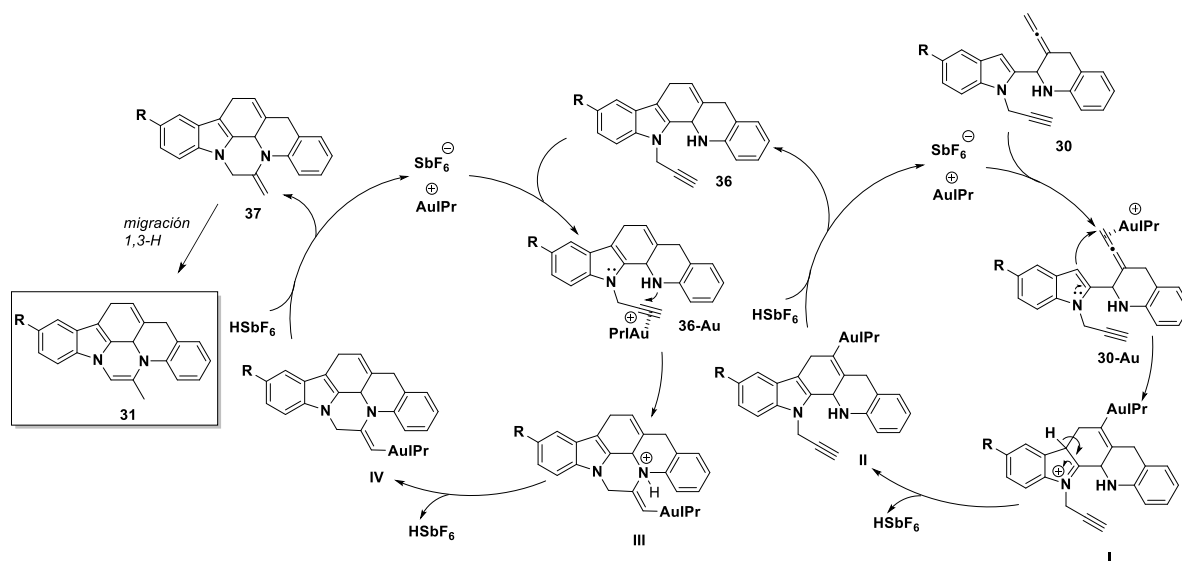
Con el fin de probar el alcance de este tipo de transformaciones, se utilizó como material de partida el bis-aleno **34** que evolucionó hacia la formación del pentaciclo fusionado **35**. En este caso, se necesitó el uso de irradiación de microondas a 80 °C y se vió favorecida la reacción de carbociclación frente a la aminociclación, obteniendo regio- y quimioselectivamente el compuesto **35** (Esquema V.15).



Esquema V.15

Una posible justificación mecanística que permitiría explicar la formación de los hexaciclos **31** se recoge en el Esquema V.16. En primer lugar, se formaría el complejo **30-Au** por coordinación de la sal de oro con el doble enlace terminal del aleno. A continuación, a través de una carbociclación quimio- y regioselectiva 6-*endo* se obtendría la especie **I**, donde el ataque de la posición C3 del indol tiene lugar debido a la estabilidad de la especie imínica. La pérdida de HSbF_6 en la especie **I** genera la especie neutra de oro **II**, que tras protonación libera el pentaciclo **36** y regenera la especie catalítica de Au (I) cerrando el primer ciclo catalítico (ciclo derecho). Posteriormente, la sal de oro se coordina al triple enlace del compuesto **36** dando lugar al intermedio **36-Au** que a través de una reacción de aminociclación

genera la especie **III**. La posterior pérdida de HSbF_6 genera la especie neutra de oro **IV**. La desmetalación seguida de una protonólisis da lugar al policiclo fusionado **37** que evoluciona al hexaciclo **31** mediante una migración 1,3 de hidrógeno.



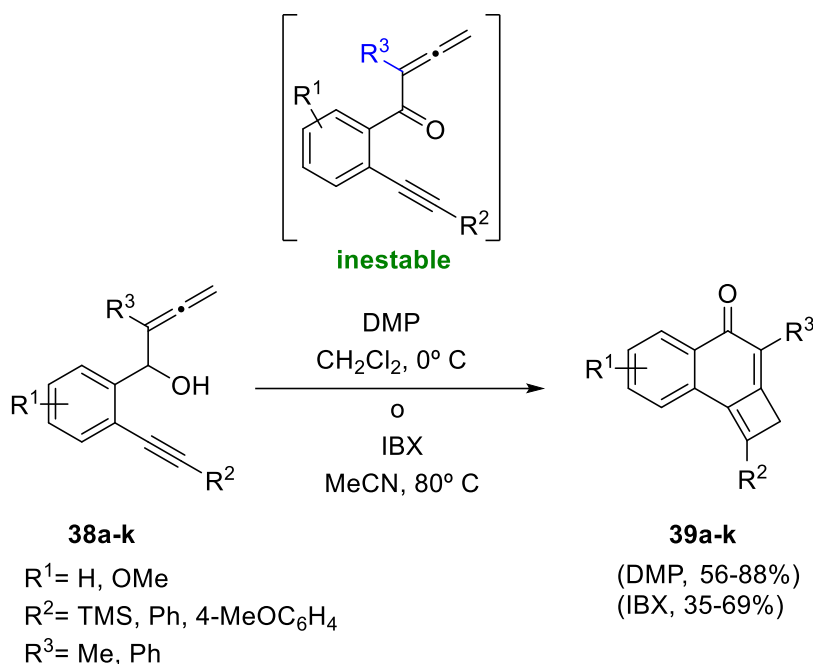
Esquema V.16

CAPÍTULO 7. Transition Metal-Free Cyclobutene Rearrangement in Fused Naphthalen-1-ones: Controlled Access to Functionalized Quinones

Los buenos resultados obtenidos previamente nos animaron a profundizar en el estudio de la reactividad de aleninos derivados del benceno en la síntesis controlada de 1,4-naftoquinonas y tetrafen-7,12-dionas. Esta metodología se ha llevado a cabo directamente a través del reordenamiento oxidante de ciclobutenos tricíclicos en presencia de NBS o selectflúor, evitando así el uso de metales de transición. Cabe resaltar que la preparación del núcleo de quinona a partir de ciclobutenos era un campo totalmente inexplorado y que la síntesis de este tipo de compuestos resultó particularmente interesante debido a su presencia en productos naturales y materiales orgánicos.

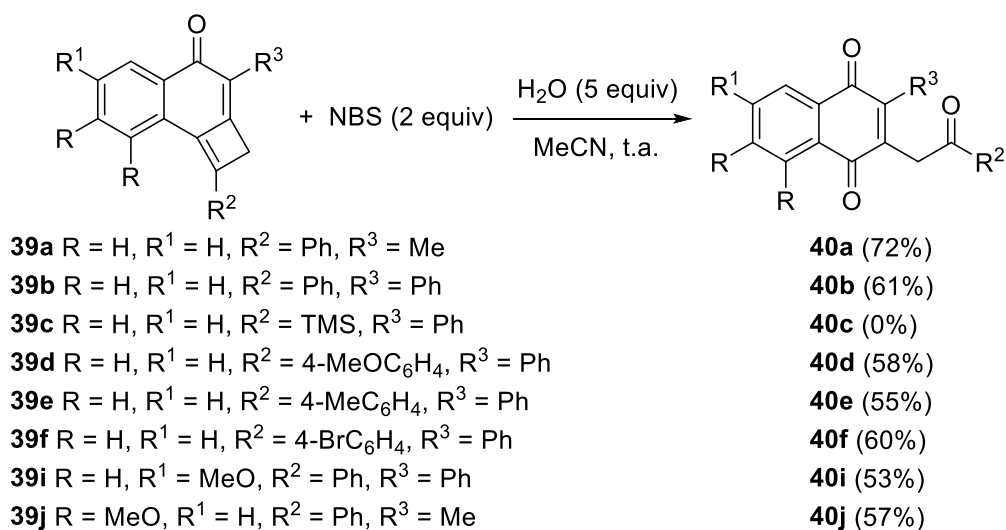
El primer paso de reacción fue la síntesis de los correspondientes ciclobutenos a partir de los aleninos **38** mediante una etapa de oxidación con los reactivos orgánicos IBX o peryodinano de Dess-Martin. El producto de oxidación no fue aislado ya que en el medio de reacción tiene lugar una cicloadición [2+2]

espontánea para generar los ciclobutenos **39** con buenos rendimientos (Esquema V.17).

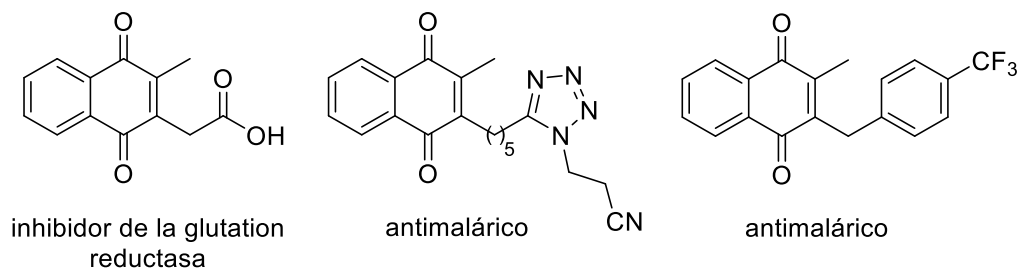


Esquema V.17

A continuación, se estudió la reactividad de los ciclobutenos tricíclicos **39** con dos promotores orgánicos, NBS y selectflúor. Cuando el protocolo se llevó a cabo con NBS, agua como reactivo y acetonitrilo como disolvente, se obtuvieron selectivamente las correspondientes 1,4-naftoquinonas **40** (Esquema V.18a). Este tipo de estructuras están relacionadas con bicíclos que cuentan con una interesante actividad biológica (Esquema V.18b).

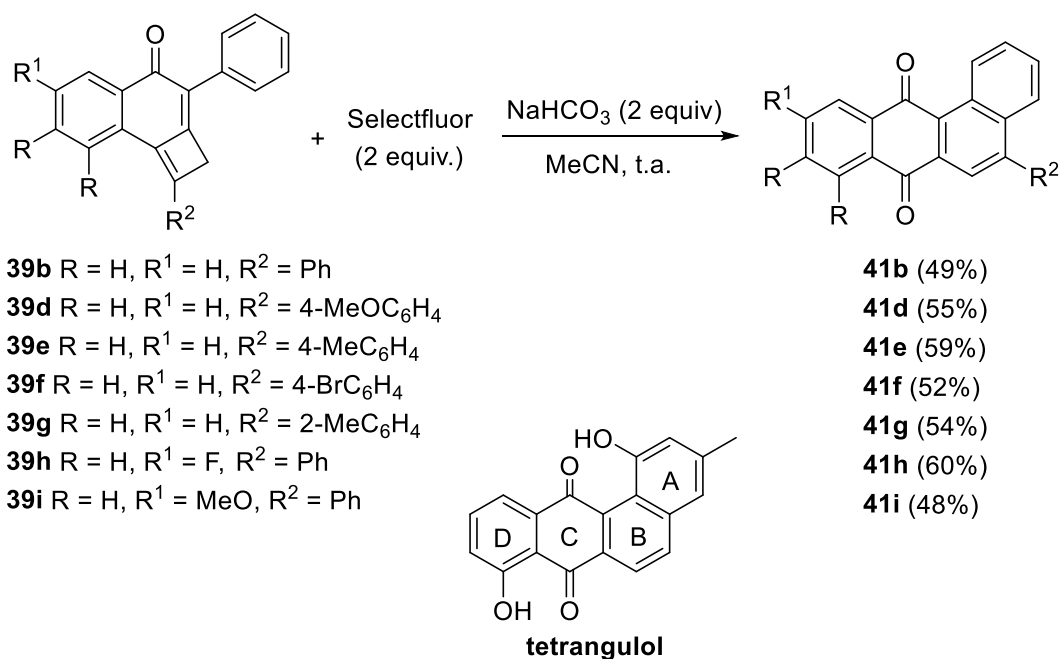


Esquema V.18a



Esquema V.18b

Intrigados por este comportamiento novedoso, se decidió explorar otro reactivo de reorganización oxidante en los ciclobutenos fusionados **39**. La reacción del aducto **39a**, selectflúor y NaHCO₃ como base, fue problemática y se obtuvo una mezcla compleja de reacción. Sin embargo, la reacción fue exitosa cuando se utilizaron como materiales de partida ciclobutenos que contienen un resto fenilo en el anillo de ciclohexanona. Esta metodología dio lugar a tetrafen-7,12-dionas **41** diferentemente sustituidas con buenos rendimientos (Esquema V.19).



Esquema V.19

Es importante destacar que los tetraciclos **41** contienen el anillo ABCD de landomicina. Este tipo de compuestos, como el tetrangulol, son una clase natural de quinonas que se caracterizan por contener un núcleo tetracíclico conjugado, el cual

les confiere interesantes bioactividades. Una gran dificultad en la síntesis de landomicinas es la generación del anillo B debido a que su formación está más impedida. Sin embargo, este inconveniente fue fácilmente resuelto con nuestra metodología sintética.

En conclusión, durante esta tesis doctoral se ha profundizado en la reactividad de alenos en reacciones de ox ciclación y carbociclación; así como en metodologías sintéticas entre alquinos y sales de diazonio mediante reacciones fotocatalíticas y en ausencia de metales de transición con incorporación de SO₂ o promovidas por compuestos orgánicos, como el ácido gálico. Por último, se han aunado ambos grupos funcionales en el estudio de la selectividad de moléculas más complejas, como aleninos, en la formación de policiclos fusionados que contienen el núcleo de indol mediante catálisis metálica. Además, se ha descrito la preparación controlada de quinonas diferentemente funcionalizadas en ausencia de metales de transición a partir de aleninoles.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES.

VI.1. Conclusions.

The research work contributes for the development of new cyclization or coupling reactions in different molecules (allenols, allenyl-indoles, alkynes and allenynes). The methodologies described have allowed more affordable access to molecules with potential biological activity. The conclusions of this PhD Thesis are summarized below:

1. A gallium-catalyzed coupling-cyclization between phenols and indolinone-tethered allenols has been studied. This methodology allows to obtain dihydrobenzofuran linked oxindoles.

2. We have investigated a new methodology for the synthesis of spirocompounds, 1,2-disubstituted-9H-carbazoles and 1,2-disubstituted-4,9-dihydro-1H-carbazoles by homogeneous catalysis with silver nanoparticles. The selective carbocyclization reaction was carried out through a 5-endo-dig-carbometallation/rearrangement sequence. The products were obtained in a totally controlled manner in good yields and under mild reaction conditions.

3. The first coupling of α -allenols, arenediazonium salts and SO₂ has been carried out in the presence of visible light. In this way, 2,2-disubstituted 3-(arylsulfonyl) but-3-enals have been obtained with ruthenium photoredox catalyst in good yields.

4. From alkynes and arenediazonium salts, we have explored a selective synthesis of a wide variety of aromatic molecules (diaryl-substituted 2H-benzo[e][1,2]thiazine, 1,1-dioxides, benzoselenophenes, benzothiophenes, 4H-chromen-4-ones, 3H-indoles, 1H-isochromen-1-ones, 4H-thiochromen-4-ones, 1H-indoles, 2-oxindoles and 3-oxindolines). The process involves gold (I) catalyst in combination with ruthenium photoredox catalyst, which is activated by irradiation with LED light.

5. An unprecedented metal-free preparation of unprotected α -hydroxyketones has been described from terminal alkynes and diazonium salts promoted by gallic acid. The protocol allowed mild and environmentally friendly conditions due to the use of acetone/water mixture as a solvent and oxygen atmosphere.

6. Starting from indole-tethered amino allenynes, we have studied a double cyclization (amino- and carbocyclation) catalyzed by gold. The fused pentacyclic and hexacyclic indoles have been achieved in a totally chemo- and regioselective manner.

7. A divergent outcome transformation of the previously non-isolable cyclobuta[a]naphthalene-4-(2H)-one system to afford either 1,4-naphthoquinones or tetraphene-7,12-diones was developed. The reaction is promoted by organic reagents (NBS or Selectfluor) avoiding the use of metal catalysts.

VI.2. Conclusiones.

El trabajo de investigación recogido en la presente Memoria ha pretendido contribuir al desarrollo de nuevas reacciones de ciclación y acoplamiento en diferentes moléculas reactivas (alenoles, alenil-indoles, alquinos y aleninos). Las metodologías descritas han proporcionado el acceso a moléculas con potencial actividad biológica. Las conclusiones de este Tesis Doctoral se resumen a continuación:

1. Se ha estudiado la reacción de ox ciclación de alenil-lactamas, promovida por triflato de galio(III) y catálisis ácida. Las condiciones de reacción permiten la obtención de benzodihidrofuranos con un gran número de sustituyentes.

2. Se ha investigado una nueva metodología de síntesis de 9H-carbazoles, 4,9-dihidro-1H-carbazoles y espirociclos utilizando catálisis homogénea con nanopartículas de plata. La reacción selectiva de carbociclación tiene lugar a través de una ciclación 5-endo-trig y una transposición 1,2 del grupo alquilo. Los productos se obtuvieron de forma totalmente controlada y en condiciones suaves de reacción.

3. Se ha llevado a cabo la primera reacción fotoredox de α -alenoles, sales de diazonio y DABCO.(SO₂)₂, como fuente estable de dióxido de azufre. La acción catalítica del Ru(bpy₃)(PF₆)₂ en presencia de luz visible ha dado lugar a 3-(arilsulfonil)-but-3-enales disustituídos con buenos rendimientos.

4. A partir de alquinos y sales de diazonio se ha desarrollado la síntesis selectiva de una gran variedad de núcleos aromáticos (2H-benzo[e][1,2]tiazinas, benzosultamas, benzoselenofenos, benzotiofenos, tioflavonas, flavonas,

isocumarinas, 1H-indoles, 2-oxindoles y 3-oxindolinas). El proceso implica catálisis de oro(I), en combinación con un fotocatalizador de rutenio, activado mediante irradiación con luz LED.

5. Se ha descrito la reacción promovida por ácido gálico de alquinos terminales en presencia de sales de diazonio. Esta transformación ha permitido la síntesis de α -hidroxicetonas en condiciones de reacción suaves y respetuosas con el medio ambiente, usando una mezcla acetona/agua como disolvente y atmósfera de oxígeno.

6. Partiendo de aleninos indólicos y a través de una reacción de bis-ciclación (amino- y carbociclación) catalizada por oro, se han preparado sintetizado policiclos fusionados al anillo del indol de forma totalmente quimio- y regioselectiva.

7. Se ha estudiado una nueva metodología de síntesis de 1,4-naftoquinonas y tetrafen-7,12-dionas, a partir de ciclobutenos derivados de los correspondientes aleninoles. La reacción se promueve por reactivos orgánicos (NBS o Seléctflúor), evitando el uso de catalizadores metálicos.