

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

Nuevas estrategias sintéticas regio-y estereocontroladas de reagrupamiento y funcionalización basadas en alenos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mireia Toledano Pinedo

DIRECTORES

Prof. Pedro Almendros Requena
Prof. Teresa Martínez del Campo

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS REGIO- Y ESTEREOCONTROLADAS DE
REAGRUPAMIENTO Y FUNCIONALIZACIÓN BASADAS EN ALENOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Mireia Toledano Pinedo

DIRECTORES

Prof. Pedro Almendros Requena
Prof. Teresa Martínez del Campo

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



**NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS REGIO- Y
ESTEREOCONTROLADAS DE REAGRUPAMIENTO Y
FUNCIONALIZACIÓN BASADAS EN ALENOS**

TESIS DOCTORAL

MIREIA TOLEDANO PINEDO

Directores

Prof. Pedro Almendros Requena

Prof. Teresa Martínez del Campo

Madrid, 2023

A mi madre,

A mi hermano,

La realización de esta Tesis Doctoral ha supuesto un gran reto que me ha permitido crecer tanto personal como profesionalmente. No obstante, nada de esto hubiese sido posible sin el apoyo de muchas personas que me han animado y han permitido que disfrute muchísimo de esta etapa de mi vida. Como bien dice el refrán... "es de bien nacido, ser agradecido" y por ello me gustaría dejar plasmadas unas breves palabras para todos ellos.

*En primer lugar, agradecer a mis directores. A **Pedro**, por haber confiado en mí desde que entré en el grupo en 2016 para hacer el TFM. Desde entonces hasta hoy, siempre has estado disponible para ayudarme en todo lo que he necesitado. Además, tu generosidad y apoyo durante mi estancia en el IQOG ha sido fundamental para continuar con mi formación. Gracias por haber contado conmigo durante estos años. A **Teresa**, por tu confianza, y sobre todo por tu apoyo y ánimos cuando no he creído en mí misma. Tus palabras de cariño han hecho que siempre me sintiera como en casa. Además, durante todo este tiempo has entendido y respetado mis tiempos, lo que ha hecho que me motivara más y diera todo de mí por sacar el trabajo adelante. Gracias a ambos por acompañarme en este camino y por valorar mi esfuerzo. Sin duda alguna, termino esta tesis reforzada y creyendo muchísimo más en mí y eso en gran parte es gracias a vosotros.*

*A mis AMIGOS de la complu que han sido imprescindibles durante estos años: A **Carlos**, por tu infinita ayuda y paciencia desde que entré en el grupo. Tú has sido una de las personas que más me ha enseñado en el laboratorio, pero además, siempre me has valorado y me has apoyado para que continuara con la investigación. A **Fer**, mi gran amigo, ese amigo en el que siempre se puede confiar. He aprendido mucho de ti en el laboratorio, pero sobre todo de tu calidad humana. Siempre llevaré de ejemplo lo buenos compañeros que fuimos ayudándonos y apoyándonos mutuamente tanto en los buenos como en los malos momentos. Nos hemos hartado de reír y llorar juntos y eso es lo que más nos ha unido. A **Irene**, porque detrás de esa coraza de mujer dura, se esconde una gran persona. Gracias por permitirme traspasar ese escudo y dejarme conocerte, un lujo que no todo el mundo tiene. A **Silvia**, no hemos trabajado juntas, pero gracias a Fer he conseguido una gran amiga. Gracias por tener siempre palabras bonitas para mí. Disfruto muchísimo de nuestras quedadas y nuestros viajes, así que espero que nunca se acaben. A **Dani**, por hacernos de reír constantemente en todas nuestras quedadas.*

*A **Benito y Pilar** por vuestra ayuda y vuestro tiempo cuando comencé en el grupo. A **Cristina y Amparo** por haberme ayudado y enseñado durante mi TFM, pero especialmente por contar conmigo siempre y tener palabras de cariño hacia mí. A **Sara, Diego, Sonia y José Miguel**, hemos coincidido poco en el laboratorio pero vuestra ayuda y generosidad ha sido muy importante en la última etapa de mi tesis. No quiero dejarme a otros compañeros con los que he compartido tiempo y que han contribuido en crear un gran ambiente en el laboratorio: **Borja, Imanol, Guille, Chimbo, David, Alejandro, Ángela, Pablo, Jon, Ana, Esther, Juan**, pero en*

especial a los que tuve el lujo de enseñar y dejar un poquito de mí en ellos: **Hristo, Miguel, Marta y Bea**. Además, gracias al equipo del CAI, **Elena, Lola y Ángel** por ayudarme con vuestros conocimientos de RMN.

Gracias a todos los miembros del IQOG que se han interesado en conocerme e incluso en ayudarme cuando lo he necesitado:

En primer lugar, a **José Luis**, por confiar en mí desde el primer día y por enseñarme tanto durante el tiempo que hemos trabajamos juntos. Gracias por contar conmigo aquel noviembre del 2020 y seguir haciéndolo a día de hoy. Siempre me has valorado y me has motivado a seguir adelante tanto en los buenos como en los malos momentos.

A mis AMIGOS del IQOG que tan importantes estáis siendo durante esta última etapa de la tesis: A **Raúl** por invitarme a formar parte de este grupillo aquel día durante las jornadas de la aspirina y por estar ahí cada vez que lo necesito. A **Susi** por tu apoyo continuo y hacer que desconecte en muchas ocasiones, algo fundamental en momentos de agobio. A **Isa** por enseñarme pequeñas pinceladas del mundo bio, eres una gran investigadora y el tiempo te lo mostrará, gracias por todo el apoyo y el tiempo que hemos compartido. A **Laura** por todo tu apoyo, tus consejos, ánimos y nuestros momentos de desconexión en el gym. A **Ale** por tu ayuda, tus ánimos y por hacernos reír siempre. A **María Luisa** por los buenos consejos y por apoyarme y animarme en todo momento. A mi **Ali** por confiar en mí incondicionalmente, ayudarme siempre y aguantarme en mis momentos de agobio, vas a sacar una gran tesis y no dudes que te ayudaré en todo lo que esté en mi mano, porque te lo mereces. A **Fer** por tu positividad y las risas que hemos pasado en el labo. Gracias a todos por los cafés, los momentos de desconexión, risas y confesiones...trabajar alrededor de 13 h diarias solo se consigue teniendo alrededor a gente como vosotros.

A **Mourad, Daniel, Óscar, Isabel y Mercedes** por haberme hecho sentir una más del grupo desde el primer día y aconsejarme siempre que lo he necesitado. También quiero agradecer a otros compañeros **Saray, Cris, Aritz y Antonio**, con los que he compartido menos tiempo de laboratorio pero han contribuido en generar un gran ambiente de trabajo. No quiero olvidarme del equipo de RMN del IQOG, especialmente de **Elisa y Maite** por sacar siempre tiempo para resolver mis dudas de reso y hacerlo además con vuestra simpatía.

A mis amigas de la carrera, mis Chicas C, **Mónica, Tania, Ana, Paula, Michelle y Rocío** gracias por vuestros ánimos y apoyo continuo desde que nos conocimos, pero especialmente por hacerme desconectar en muchas ocasiones y hacerme reír tantísimo en todas nuestras quedadas.

A mis amigas alcalaínas **Cris M, Cris P, Elba, Gloria, Irene C, Irene H y Sara**, desde que nos conocimos en el instituto (algunas en el cole) habéis permanecido a mi lado. Espero que sigamos sumando infinidad de recuerdos juntas.

*A mi pueblo, mi Hontanaya, mi sitio preferido en el mundo. Y por su puesto a mis hontanayeras, amigas de toda la vida, **Eugenia, María, Raquel, Iris y Ana**, siento haber estado tan ausente durante la última etapa de mi tesis. Os debo muchas quedadas y viajes así que una vez cerrada esta etapa podremos recuperar el tiempo perdido.*

Y por último, el GRACIAS más grande y valioso va para los míos, mi gran familia:

*A todos mis tíos, pero especialmente a mis tíos **Juli y Miguel**, grandes personas, por quererme, consentirme y ayudarme incondicionalmente en todo lo que está a vuestro alcance; y a mi tía **Eva**, nuestro angelito que tanto extrañamos y que nos cuida desde allá donde esté.*

*A todos mis primos, en especial a **Gema, Claudio, Alfredo, Ana, Omar, Marcos, Rodrigo, Inés** y a mi cuñada **Esther**. Gracias por estar a mi lado en todos los momentos de mi vida, los buenos y los malos, por comprenderme y animarme a superarme. Os quiero muchísimo. Gema, tú has sido una de las personas que más se ha interesado por esta tesis y ha seguido cada uno de mis avances, así que solo puedo darte las gracias a ti y a la vida por tenerte en mi familia.*

*A mi hermano, mi **Edu**, juntos desde el momento de nuestra gestación. Gracias por estar en mi vida y por todos los momentos a tu lado que guardo en mi memoria. Como ya te he dicho en alguna ocasión te quiero más que a mi vida entera multiplicada x 1000.*

A mi madre, la persona que soporta mis días buenos y malos. Gracias por confiar en mí desde que era chiquitita hasta hoy y por seguir todos y cada uno de los pasos que doy desde la primera fila. Pero sobre todo por cogerme la mano cuando lo necesito, comprenderme, aconsejarme y quererme como nadie. Nunca olvidaré las noches de insomnio cuando me ayudabas a memorizar la lección del cole o los innumerables ensayos de presentaciones que has aguantado sin saber de qué estaba hablando. Esta tesis te la dedico especialmente a ti, por tu esfuerzo incondicional para que salgamos adelante y seamos felices.

El trabajo recogido en la presente memoria forma parte de los proyectos de investigación financiados por el MINECO y FEDER (CTQ2015-65060-C2-1-P, CTQ2015-65060-C2-2-P, CTQ2016-78205-P, CTQ2016-81797-REDC, PGC2018-095025-B-I00).

D. Pedro Almendros Requena, Profesor de Investigación del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y **Dña. Teresa Martínez del Campo**, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria, titulada **NUEVAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS REGIO- Y ESTEREOCONTROLADAS DE REAGRUPAMIENTO Y FUNCIONALIZACIÓN BASADAS EN ALENOS**, ha sido realizada bajo su dirección en el grupo de **Química de Sistemas Insaturados y Heterociclos Bioactivos** (Unidad Asociada al CSIC) del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid, por la Graduada en Química **Dña. Mireia Toledano Pinedo**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 05 de mayo de 2023

Fdo. Prof. Pedro Almendros Requena

Fdo. Prof. Teresa Martínez del Campo

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, I. Fernández, T. Martínez del Campo, G. Palop, M. Toledano-Pinedo, P. Delgado-Martínez, "Chemoselectivity Switching in the Rhodium-Catalyzed Reactions of 4-Substituted-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles with Allenols: Noticeable Differences between 4-Acyl- and 4-Aryl-Triazoles". *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1160.

2. B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, L. Martín, G. Palop, M. Toledano-Pinedo, "Oxidative selenofunctionalization of allenes: convenient access to 2-(phenylselanyl)-but-2-enals and 4-oxo-3-(phenylselanyl)pent-2-enoates". *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2447.

3. M. Toledano-Pinedo, T. Martínez del Campo, M. Tiemblo, I. Fernández, P. Almendros, "Organoseleno-Catalyzed Synthesis of α,β -Unsaturated α' -Alkoxy Ketones from Allenes Enabled by Se \cdots O Interactions". *Org. Lett.*, **2020**, 22, 3979.

4. M. Toledano-Pinedo, T. Martínez del Campo, H. Yanai, P. Almendros, "Au(I) as a π -Lewis Base Catalyst: Controlled Synthesis of Sterically Congested Bis(triflyl)enals from α -Allenols". *ACS Catal.* **2022**, 12, 11675.

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 el 7 de febrero de 2023) y las indicadas a continuación:

AcOEt	acetato de etilo
Ar	arilo
Bn	bencilo
col.	colaboradores
CuAAC	Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (cicloadición azida-alquino catalizada por cobre)
CuTC	2-tienil-carboxilato de cobre
d	día
DCE	1,2-dicloroetano
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (teoría funcional de la densidad)
<i>dig</i>	digonal
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDG	<i>Electron donating group</i> (Grupo electrodonador)
<i>e.e.</i>	<i>exceso enantiomérico</i>
equiv.	equivalente
Et	etilo
EWG	<i>Electron withdrawing group</i> (Grupo electroaceptor)
GPx	Enzima Glutation Peroxidasa
h	hora
HetG	<i>heteroatom group</i> (grupo heteroatómico)
HFIP	hexafluoroisopropanol
<i>i</i> Bu	isobutanol
INT	intermedio
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno

<i>i</i> Pr	isopropilo
M	molar
mA	miliamperios
Me	metilo
MeOH	metanol
min	minuto
Ms	mesilo
MW	<i>microwave</i> (microondas)
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NFSI	<i>N</i> -fluorobencenosulfonamida
NHC	carbeno <i>N</i> -heterocíclico
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i> (Efecto Overhauser Nuclear)
Ns	nosilo
NPSP	<i>N</i> -fenilselenoftalimida
OMe	metóxido
Ox	Oxidante
Ph	fenilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
ppm	partes por millón
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolilo
<i>p</i> -TSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
<i>r.d.</i>	<i>relación de diastereómeros</i>
Ref.	referencia
RMN	resonancia magnética nuclear
Rto	rendimiento
S _N ²	sustitución nucleófila bimolecular
T	temperatura
t	tiempo
t.a.	temperatura ambiente
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo
TBS	hexafluoroisopropanol
Tf	trifluorometanosulfonilo (triflilo)
THF	tetrahidrofurano

TMG	tetrametilguanidina
TMS	trimetilsililo
<i>trig</i>	trigonal
Ts	tosilo
VPC	vinilpropileno

ÍNDICE

I. RESÚMENES	1
I.1. Summary	3
I.2. Resumen.....	4
II. INTRODUCCIÓN	7
III. ANTECEDENTES GENERALES.....	11
III.1. Reactividad de <i>N</i> -sulfonil-1,2,3-triazoles	13
III.1.1. Reactividad de <i>N</i> -sulfonil-1,2,3-triazoles	20
III.1.2. Reacciones de <i>N</i> -sulfonil-1,2,3-triazoles con alenos	32
III.2. Reactividad de alenos frente a compuestos de organoselenio.....	38
III.2.1. Importancia del selenio en compuestos orgánicos	40
III.2.2. Reacciones de selenofuncionalización	44
III.2.3. Reacciones de adición de selenio en alenos.....	54
III.2.4. Catálisis de organoselenio.....	57
III.3. Zwitteriones tipo Koshar	66
IV. OBJETIVOS	83
V. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS.....	87
CAPÍTULO 1. Chemoselectivity Switching in the Rhodium-Catalyzed Reactions of 4-Substituted-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles with Allenols: Noticeable Differences between 4-Acyl- and 4-Aryl-Triazoles	89
CAPÍTULO 2. Oxidative Selenofunctionalization of Allenes: Convenient Access to 2-(Phenylselanyl)-but-2-enals and 4-Oxo-3-(phenylselanyl)pent-2-enoates	97
CAPÍTULO 3. Organoseleno-Catalyzed Synthesis of α,β -Unsaturated α' -Alkoxy Ketones from Allenes Enabled by Se...O interactions	105

CAPÍTULO 4. Au(I) as π-Lewis Base Catalyst: Controlled Synthesis of Sterically Congested Bis(triflyl)enals from α-Allenols	113
VI. DISCUSIÓN INTEGRADORA.....	123
VII. CONCLUSIONES	155

I. RESÚMENES

“Me enseñaron que el camino del progreso no es ni rápido ni fácil” Marie Curie

I. RESÚMENES

I.1. Summary

Allenes have been considered very unstable compounds. This has caused a lack of knowledge in the scientific community of their chemical and synthetic applications for many years. However, in the last decades these molecules have experienced great growth in the field of organic synthesis due to their interesting reactivity that allows a great variety of possible transformations.

In this context, the general aim of this PhD Thesis is to develop new methodologies for the rearrangement and functionalization of allenes in order to obtain structurally novel compounds. To achieve this aim, this work has been divided into four chapters that are summarized below:

1. A rhodium-catalyzed regioselective synthesis of 1,2-diketones containing a sulfonamide group and a 1,3-diene moiety in its structure has been accomplished using α -allenols and 4-substituted-*N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles as starting materials through a Claisen type [3,3] sigmatropic rearrangement.

2. The controlled preparation of two types of α -seleno- α,β -unsaturated carbonyls, namely, α -selenoenals and α -selenoenones, has been accomplished directly from allenes through metal-free oxidative selenofunctionalization reactions. The decisive role of the organoselenium and 1-fluoropyridinium reagents has been disclosed. The divergent reactivity due to the presence or absence of an ethoxycarbonyl moiety at the allene end has also been studied. A tentative pathway implying selective electrophilic addition of the selenium reagent to the allene moiety followed by adventitious water attack and concomitant oxidation has been proposed.

3. The organocatalyzed functionalization of allenes through an electrophilic species of selenium has been developed. The synthesis of α,β -unsaturated ketones has been achieved in absence of metals. The reaction has proceeded under mild conditions using water as the carbonyl source. The organocatalytic oxygenation-

rearrangement sequence displays an exquisite chemo-, stereo- and site-selectivity as well as good functional group compatibility. Moreover, DFT calculations suggest that stabilizing noncovalent Se...O interactions may be responsible for the observed reactivity.

4. A gold-catalyzed bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]ethylation of α -allenols, which allows the preparation of sterically congested bis(triflyl)enals, has been achieved. This sequence differs from the conventional reaction pathway of α -allenols under π -acid catalysis. In our case, Au(I) functions as a π -Lewis base catalyst rather than a π -Lewis acid to activate the allene. In that way, the unusual addition of a carbon nucleophile of the gold complex belonging to the allenol moiety has been facilitated. Finally, Density Functional Theory (DFT) calculations were carried out to understand this uncommon pathway.

In conclusion, in this PhD Thesis, new synthetic methodologies of rearrangement and functionalization of allenes have been described. The protocols obtained during this work present novel and selective reactions which allow the controlled preparation of new compounds.

I.2. Resumen

Los alenos han pasado de ser una mera curiosidad de laboratorio a convertirse en excelentes candidatos para la preparación de compuestos de alto interés químico y biológico.

En este contexto, el objetivo general planteado para la presente Tesis Doctoral consiste en estudiar el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas de reordenamiento y funcionalización de alenos que permita el acceso a compuestos estructuralmente novedosos. Para alcanzar este objetivo, la presente Memoria se ha dividido en cuatro capítulos que se resumen a continuación:

1. Se ha desarrollado un método regioselectivo catalizado por rodio empleando como materiales de partida α -alenoles y *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles a través de un reordenamiento sigmatrópico [3,3] tipo Claisen para la síntesis de 1,2-dicetonas que contienen un grupo sulfonamida y un resto 1,3-dieno en su estructura.

2. Se han preparado dos tipos de compuestos carbonílicos selenofuncionalizados, α -selenoenales y α -selenoenonas, a partir de alenos. Los productos finales se obtienen en un solo paso mediante una reacción de selenofuncionalización oxidante en ausencia de metales. Se ha estudiado la divergencia ocasionada en la reactividad mediante la presencia o ausencia de un grupo etoxicarbonilo en la posición terminal del aleno. Asimismo, se ha propuesto un posible mecanismo que implica la adición electrófila del reactivo de selenio al resto aleno, seguido de un ataque de agua presente en el medio y una oxidación posterior.

3. Se ha logrado la funcionalización de α -alenoéteres por medio de organocatálisis implicando una especie electrófila de selenio. El proceso se ha llevado a cabo en condiciones suaves, en ausencia de metales y empleando agua del medio como fuente de oxígeno, lo que ha conducido a la síntesis de cetonas α,β -insaturadas. El reordenamiento ha mostrado una excelente quimio- y estereoselectividad, así como una buena tolerancia hacia diferentes grupos funcionales. Además, los cálculos DFT han corroborado que la estabilización de las interacciones no covalentes Se...O pueden ser las responsables de la reactividad observada.

4. Se ha desarrollado una novedosa bis(triflil)etilación catalizada por oro a partir de α -alenoles y un zwitterión tipo Koshar lo que ha conducido a la síntesis de bis(triflil)enales diferentemente sustituidos. Esta secuencia difiere de la reactividad convencional de α -alenoles bajo catálisis ácida π , ya que en nuestro caso el Au(I) implica una catálisis de tipo básica π para activar el aleno, facilitando así la adición atípica de un nucleófilo al resto alenol. Finalmente, se han llevado a cabo cálculos teóricos de la densidad funcional para comprender esta reactividad tan novedosa.

En conclusión, en esta Tesis Doctoral se han descrito nuevas metodologías sintéticas de reordenamiento y funcionalización de alenos. Los protocolos recogidos durante el transcurso del trabajo presentan reacciones novedosas y selectivas que permiten la preparación controlada de nuevos compuestos.

II. INTRODUCCIÓN

“Defiende tu derecho a pensar, porque incluso pensar de manera errónea es mejor que no pensar” Hipatia de Alejandría

II. INTRODUCCIÓN

Durante muchos años, los alenos fueron considerados compuestos poco útiles dentro de la química orgánica debido a su elevada reactividad. No obstante, desde las últimas décadas, el interés por este grupo funcional ha aumentado de forma exponencial dentro de la comunidad científica. La causa de este cambio se debe a su interesante reactividad que permite la síntesis selectiva de numerosos compuestos, debido a la presencia de dos dobles enlaces acumulados en su estructura. Esta versatilidad se ha reflejado en la participación de alenos en numerosas rutas sintéticas como adiciones nucleófilas y electrófilas, reacciones radicalarias, cicloadiciones, etc.

Otros compuestos ampliamente utilizados en química orgánica son los 1,2,3-triazoles, en especial los *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles debido a su facilidad sintética y su capacidad para experimentar una apertura de anillo. Esta reactividad, en presencia de un metal, genera una especie α -iminocarbeno metálico estable que permite la funcionalización de restos insaturados y la construcción de estructuras *N*-heterocíclicas.

Asimismo, en 1976, Koshar y col. descubrieron los zwitteriones tipo Koshar, los cuales se identifican como una sal de piridinio sustituida por un carbanión estabilizado por dos grupos triflilo (trifluorometanosulfonilo). Este tipo de zwitterión permite el acceso a moléculas orgánicas con un alto interés tanto en síntesis orgánica como en química médica. Esto es debido a que los zwitteriones tipo Koshar en disolución presentan un equilibrio en el cual se libera una molécula muy polarizada, $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$, que puede reaccionar *in situ*. Esta olefina ha actuado como 1,2-dipolo generando numerosas cicloadiciones que permiten la obtención de nuevas moléculas heterocíclicas interesantes. Además, estos zwitteriones han participado en procesos de C–H bis(triflil)etilación de diferentes heterociclos, actuando como excelentes aceptores tipo Michael.

También, es importante destacar que las moléculas orgánicas que presentan en su estructura algún átomo de flúor ofrecen actividades biológicas peculiares debido a su mayor lipofilia y estabilidad metabólica. En este contexto, el grupo triflilo es el sustituyente orgánico con más capacidad electroceptora y exhibe una gran

efectividad para la modificación de las propiedades químicas de los compuestos orgánicos sin cambiar la complejidad de las moléculas.

Por otro lado, los compuestos orgánicos que contienen selenio en su estructura son considerados como una clase importante de moléculas en síntesis orgánica debido a sus aplicaciones en materiales, catálisis y como intermedios para la formación de nuevos productos. Se ha demostrado que la introducción de un átomo de selenio en una molécula potencialmente bioactiva puede ofrecer un aumento en la actividad biológica nativa del sustrato. Por ello, estos compuestos son atractivos en química médica ya que las moléculas orgánicas que contienen restos selenados pueden mejorar sus propiedades farmacológicas.

En este contexto, la catálisis de organoselenio es considerada como una herramienta sintética versátil. En general, la organocatálisis ha ofrecido muchas ventajas ambientales en comparación con la catálisis de metales y podría decirse que ha proporcionado un nuevo impulso a la síntesis orgánica. En particular, los compuestos de organoselenio catalíticamente activos que actúan como ácidos π han mostrado una reactividad excepcional hacia la funcionalización de alquenos y alquinos, enriqueciendo así la química organocatalítica.

Por último, es importante destacar la síntesis de diferentes compuestos carbonílicos α,β -insaturados durante el transcurso de la presente Tesis Doctoral. La agrupación de carbonilo α,β -insaturado es un motivo estructural recurrente en productos naturales y moléculas bioactivas. No obstante, este grupo funcional se ha identificado también como una plataforma valiosa en síntesis orgánica ya que puede emplearse como punto de partida de numerosas rutas sintéticas para la preparación de otros productos más complejos.

III. ANTECEDENTES GENERALES

“Antes que cualquier otra cosa, la preparación es la llave del éxito”

Alexander Graham Bell

III. ANTECEDENTES GENERALES

III.1. Reactividad de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles

Los 1,2,3-triazoles, conocidos desde finales del siglo XIX,¹ son heterociclos aromáticos que presentan tres átomos de nitrógeno contiguos en su esqueleto. En disolución, estas moléculas presentan un equilibrio tautomérico entre las formas *1H* y *2H*, favorecidas una u otra en función de los sustituyentes unidos al anillo (Figura III.1)

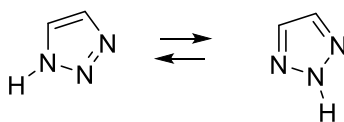


Figura III.1

Estos compuestos y sus derivados tienen gran relevancia dentro de la química médica ya que es muy común que muestren actividades biológicas importantes.² Ejemplo de ello es que el núcleo de triazol ha sido empleado para la obtención de algunos antibióticos sintéticos debido a su buena solubilidad,³ su biodisponibilidad,⁴ su facilidad sintética⁵ y su tendencia a imitar enlaces peptídicos.⁶

¹ D. Huang, P. Zhao, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 272, 145.

² a) N. Ashwini, M. Garg, C. D. Mohan, J. E. Fuchs, S. Rangappa, S. Anusha, T. R. Swaroop, K. S. Rakesh, D. Kanojia, V. Madan, A. Bender, H. P. Koeffler, Basappa, K. S. Rangappa, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 6157. b) R. Kant, D. Kumar, D. Agarwal, R. D. Gupta, R. Tilak, S. K. Awasthi, A. Agarwal, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 113, 34. c) A. Ouahrouch, M. Taourirte, D. Schols, R. Snoeck, G. Andrei, J. W. Engels, H. B. Lazrek, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2016**, 349, 30. d) T. B. Cassamale, E. C. Costa, D. B. Carvalho, N. S. Cassemiro, C. C. Tomazela, M. C. S. Marques, M. Ojeda, M. F. C. Matos, S. Albuquerque, C. C. P. Arruda, A. C. M. Baroni, *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 1217. e) P. Sreedhar, G. Srinivas, R. M. Raju, *Pharm. Chem. J.* **2016**, 8, 173. f) M. H. Shaikh, D. D. Subhedar, M. Arkile, V. M. Khedkar, N. Jadhav, D. Sarkar, B. B. Shingate, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 561. g) A. Singh, J. Gut, P. J. Rosenthal, V. Kumar, *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 269. h) S. P. O. Assis, M. T. Silva, F. T. Silva, M. P. Sant'Anna, C. M. B. A. Tenório, C. F. B. Santos, C. S. M. Fonseca, G. Seabra, V. L. M. Lima, R. N. Oliveira, *Chem. Pharm. Bull.* **2019**, 67, 96. i) Y. Zhao, Z. Zhou, L. Liu, M. Chen, W. Yang, Q. Chen, M. G. Gardiner, M. G. Banwell, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 9155.

³ a) V. D. Bock, D. Speijer, H. Hiemstra, J. H. Van Maarseveen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 971.

b) R. Kharb, M. S. Yar, P. C. Sharma, *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 3265.

⁴ S. Dahmani, Y. K. Rodi, S. V. Luis, E. M. Essassi, L. E. Ammari, *Acta Cryst.* **2011**, 67, 1375.

Asimismo, como se refleja en la Figura III.2, algunos compuestos que contienen el núcleo de triazol en su estructura han mostrado otras actividades farmacológicas como antimicrobiana,⁷ analgésica,⁸ antiinflamatoria⁹ y antituberculosa,¹⁰ lo que muestra su gran versatilidad.

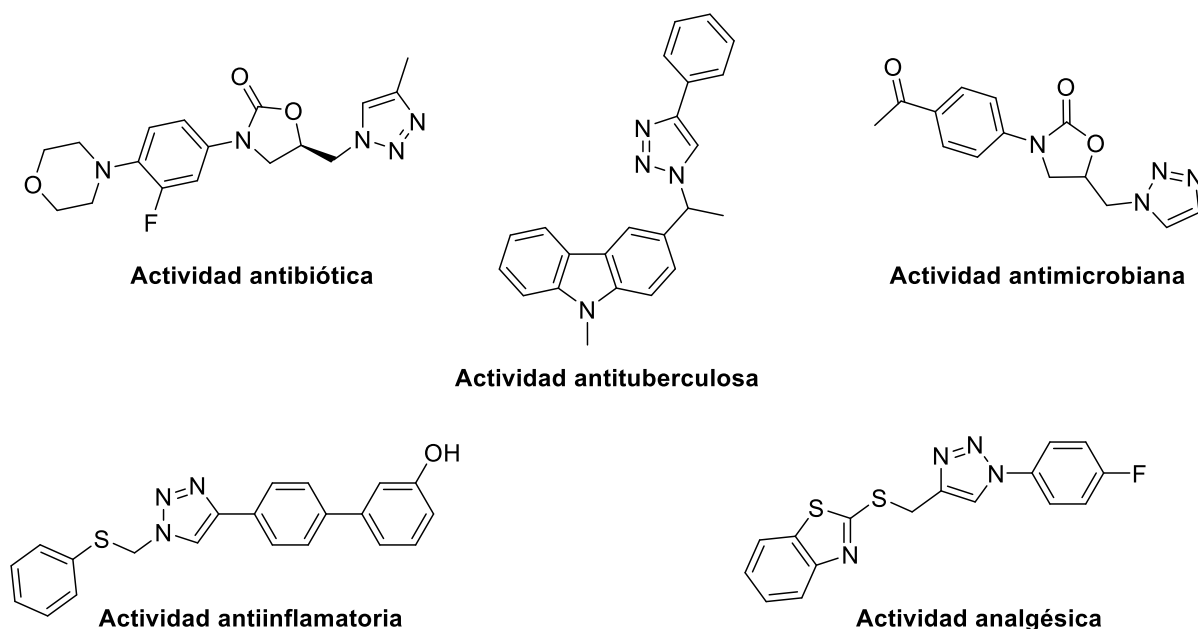


Figura III.2

⁵ C. Ding, Y. Zhang, H. Chen, C. Wild, T. Wang, M. A. White, Q. Shen, J. Zhou, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3718.

⁶ a) A. Brik, J. Alexandratos, Y. C. Lin, J. H. Elder, A. J. Olson, A. Wlodawer, D. S. Goodsell, C. H. Wong, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1167. b) T. Brown, *Harv. Bus. Rev.* **2008**, *86*, 84.

⁷ a) J. A. Demaray, J. E. Thuener, M. N. Dawson, S. J. Sucheck, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4868. b) J. Shen, R. Woodward, J. P. Kedenburg, X. Liu, M. Chen, L. Fang, D. Sun, P. G. Wang, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7417. c) N. G. Aher, V. S. Pore, N. N. Mishra, A. Kumar, P. K. Shukla, A. Sharma, M. K. Bhat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 759. d) A. M. Thompson, A. Blaser, R. F. Anderson, S. S. Shinde, S. G. Franzblau, Z. Ma, W. A. Denny, B. D. Palmer, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 637.

⁸ S. Shafi, M. M. Alam, N. Mulakayala, C. Mulakayala, G. Vanaja, A. M. Kalle, R. Pallu, M. S. Alam, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 324.

⁹ a) A. S. Michaelidou, D. Hadjipavlou-Litina, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3235. b) R. De Simone, M. G. Chini, I. Bruno, R. Riccio, D. Mueller, O. Werz, G. Bifulco, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1565.

¹⁰ a) V. P. Krivopalov, O. P. Shkurko, *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 339. b) B. K. Singh, A. K. Yadav, B. Kumar, A. Gaikwad, S. K. Sinha, V. Chaturvedi, R. P. Tripathi, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1153. c) S. R. Patpi, L. Pulipati, P. Yogeeswari, D. Sriram, N. Jain, B. Sridhar, R. Murthy, T. A. Devi, S. V. Kalivendi, S. Kantevari, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3911.

También, se han encontrado aplicaciones industriales de estos heterociclos en campos tales como la inhibición de corrosión en metales, colorantes o abrillantadores.¹¹ Además, son intermedios versátiles de síntesis.¹²

La química de 1,2,3-triazoles ha sido ampliamente estudiada, en particular, la reactividad de los *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles. Este hecho es debido a su facilidad sintética y su interesante reactividad que permite la funcionalización de restos insaturados y la construcción de estructuras *N*-heterocíclicas.¹³ También, es interesante resaltar que los triazoles sustituidos en la posición 1 del ciclo en disolución, poseen el equilibrio desplazado hacia el tautómero 1*H*, siendo la forma 2*H* despreciable.

Por otro lado, Vadde y col.¹⁴ observaron la potente actividad antibacteriana de estos triazoles debido a la sinergia producida sobre las dianas biológicas por la presencia del triazol y el grupo sulfonilo.

Asimismo, adquieren relevancia en el campo de la síntesis orgánica ya que varios investigadores los han empleado como intermedios para la síntesis de productos naturales y fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades. Entre ellos cabe destacar el “neolamellarin A” sintetizado por Anbarasan y col.¹⁵ a partir de 4-metoxifenil-*N*-fenilsulfonil-1,2,3-triazol, cuya estructura consiste en un anillo de pirrol sustituido y que es empleado como agente antitumoral (Figura III.3).

¹¹ a) H. Wamhoff, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry Vol. 5, Part 4A*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, Ed.; Pergamon: Oxford, **1984**. b) W. Q. Fan, A. R. Katritzky, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol. 4*, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Eds.; Elsevier: Oxford, **1996**.

¹² a) V. P. Krivopalov, O. P. Shkurko, *Chem. Rev.* **2005**, *74*, 339. b) T. Duan, K. Fan, Y. Fu, C. Zhong, X. Chen, T. Peng, J. Qin, *Dyes Pigm.* **2012**, *94*, 28. c) P. S. Desai, N. S. Indorwala, *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* **2015**, *4*, 928. d) P. M. Miladinova, T. N. Konstantinova, *J. Chem. Technol. Met.* **2015**, *50*, 229.

¹³ a) I. Shinkai, R. A. Aitken, N. G. Argyropoulos, R. K. Bansal, M. Begtrup, P. A. Bradley, A. F. Brigas, S. J. Collier, A. D. M. Curtis, T. L. Gilchrist, N. Gupta, K. Hemming, P. A. Koutentis, R. M. Paton, R. C. Storr, A. C. Tomé, G. W. Weaver, D. J. Wilki, *Science of Synthesis, Vol. 13*, R. C. Storr, T. L. Gilchrist, Ed.; Science of Synthesis; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2004**. b) C. S. Santos, R. J. de Oliveira, R. N. de Oliveira, J. C. R. Freitas, *Arkivo.* **2020**, *1*, 219.

¹⁴ N. S. Thirukovela, S. Kankala, R. K. Kankala, S. Paidakula, M. R. Gangula, C. S. Vasam, R. Vadde, *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2190.

¹⁵ a) J. LoVerme, A. Duranti, A. Tontini, G. Spadoni, M. Mor, S. Rivara, N. Stella, C. Xu, G. Tarzia, D. Piomelli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 639. b) S. Rajasekar, P. Anbarasan, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8428. c) Y. Li, H. Yang, H. Zhai, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12757.

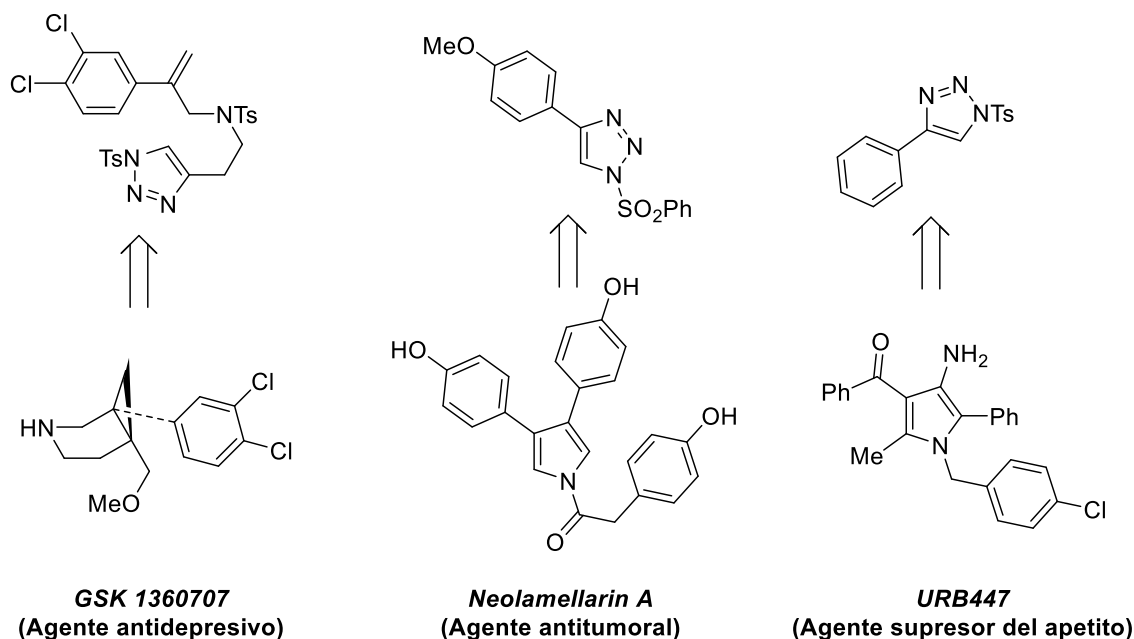
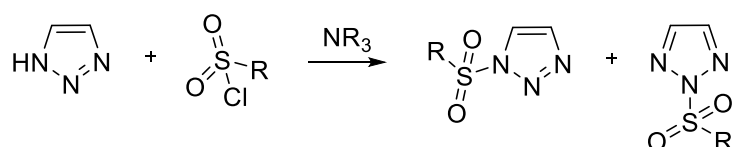


Figura III.3

En cuanto a la síntesis de los *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles, tradicionalmente, estos heterociclos se preparaban mediante una reacción entre el *NH*-triazol libre y cloruro de sulfonilo en presencia de una amina que actuaba como base (Esquema III.1).¹⁶ No obstante, el método era poco eficaz ya que podía generar una mezcla de isómeros debido a la sulfonilación del N1 o el N2 del triazol.



Esquema III.1

Basándose en esos resultados, Fokin, Chang y Sharpless decidieron mejorar la reacción de Huisgen, descubierta en la segunda mitad del siglo XX,¹⁷ para la síntesis de los *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles ya que es un procedimiento sencillo y completamente regioselectivo, lo que supone una ventaja a la hora de trabajar con estos compuestos haciéndolos más atractivos para la síntesis de nuevas

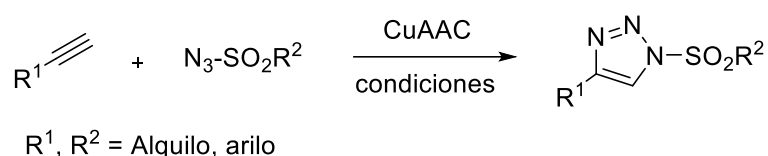
¹⁶ H. M. L. Davies, J. S. Alford, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 5151.

¹⁷ R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 75, 565.

moléculas.¹⁸ Consistía en una reacción sencilla y eficiente de cicloadición 1,3-dipolar catalizada por yoduro de cobre entre un alquino terminal y una *N*-sulfonilazida que posibilitaba la obtención de los heterociclos deseados (Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition, CuAAC) (Esquema III.2, condiciones A).

Tres años más tarde, Fokin publicó un método mejorado para la síntesis de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles a partir de Cu(I)-acetiluros y sulfonilazidas generados *in situ*, usando 2-tienil-carboxilato de cobre (I) (CuTC) como catalizador (Esquema III.2, condiciones B).¹⁹

Asimismo, Hu, Wang y col.²⁰ describieron un sistema alternativo empleando catálisis de cobre mediante la combinación de Cu(OAc)₂·H₂O y 2-aminofenol que dio lugar a los *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles en minutos con buenos rendimientos y con excelente selectividad (Esquema III.2, condiciones C).



Condiciones **A**: CuI, 2,6-lutidina, CHCl₃, 0 °C

B: CuTC, tolueno, t.a.

C: Cu(OAc)₂·H₂O, 2-aminofenol, CH₃CN, t.a.

Esquema III.2

En este contexto, numerosos grupos de investigación se han interesado en estudiar la reactividad particular de estos sustratos debido a su atractivo sintético. En 2007, Chuprakov y Gevorgyan llevaron a cabo una reacción empleando un piridotriazol en presencia de Rh(II), lo que les permitió observar que el sustrato podía transformarse de una manera eficiente en un carbeno metálico transitorio que evolucionaba hacia la síntesis del producto final.²¹

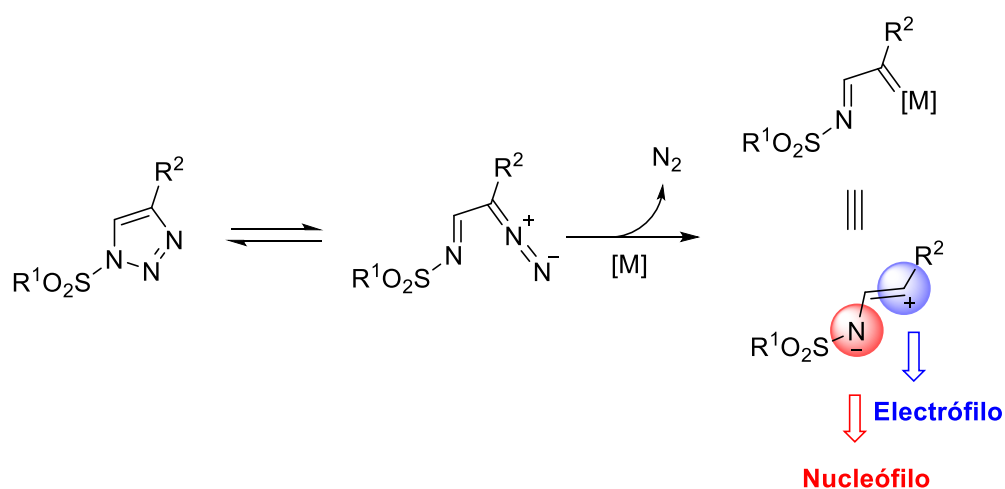
¹⁸ E. J. Yoo, M. Ahlquist, S. H. Kim, I. Bae, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730.

¹⁹ J. Raushel, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4952.

²⁰ Y. Liu, X. Wang, J. Xu, Q. Zhang, Y. Zhao, Y. Hu, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6294.

²¹ S. Chuprakov, F. W. Hwang, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757.

Posteriormente, Gevorgyan y Fokin describieron la propiedad más relevante encontrada en los *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles y que ha dado lugar a un gran número de publicaciones.²² Estos heterociclos poseen la excelente capacidad de experimentar una apertura de anillo generando su tautómero α -diazoinmina. Posteriormente, en presencia de un metal de transición (principalmente Rh o Ni), que actúa como catalizador, se produce la pérdida de una molécula de N_2 dando lugar a una especie α -iminocarbeno metálico estable, capaz de experimentar multitud de reacciones debido a su alta reactividad (Esquema III.3).²³



Esquema III.3

Un aspecto que aporta relevancia a estos triazoles como precursores de iminocarbeno estabilizado es que generan la liberación de la especie de una forma suave y lenta en oposición a los diazocompuestos que, empleados como materiales de partida, son menos estables y seguros para trabajar en el laboratorio.²⁴ Además, este intermedio posee la reactividad típica de los carbenos pero simplificando el procedimiento de reacción.

²² T. Horneff, S. Chuprakov, N. Chernyak, V. Gevorgyan, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14972.

²³ Para una revisión sobre la apertura de anillo de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles, consultar: a) R. E. Harmon, F. Stanley, S. K. Gupta, J. Johnson, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3444. b) G. Himbert, M. Regitz, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 2963. c) G. Himbert, M. Regitz, *Synthesis* **1972**, 571. d) Véase referencia 16. e) P. Anbarasan, D. Yadagiri, S. Rajasekar, *Synthesis* **2014**, *46*, 3004. f) Y. Wang, X. Lei, Y. Tang, *Synlett* **2015**, *26*, 2051. g) T. Miura, M. Murakami, *Reactions of α -imino rhodium(II) carbene complexes generated from *N*-Sulfonyl-1,2,3-Triazoles*, Vol. 7, Japan, **2018**.

²⁴ K. Lv, P. Dai, X. Bao, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13202.

Este hecho puede justificarse teniendo en cuenta que el equilibrio que se establece entre el triazol y la diazoimina, mantiene la especie carbenoide en baja concentración, evitando el empleo común de técnicas de adición lenta usadas en las transformaciones de los diazocompuestos.²⁵

Además, cabe destacar que los carbenos pueden ser de tres tipos en función del sustituyente contenido en su estructura: carbenos aceptores, que llevan un grupo electroceptor (EWG), carbenos dador-aceptor, que llevan un EWG y un grupo dador de electrones (EDG) y carbenos aceptor-aceptor que llevan dos EWG (Figura III.4).²⁶

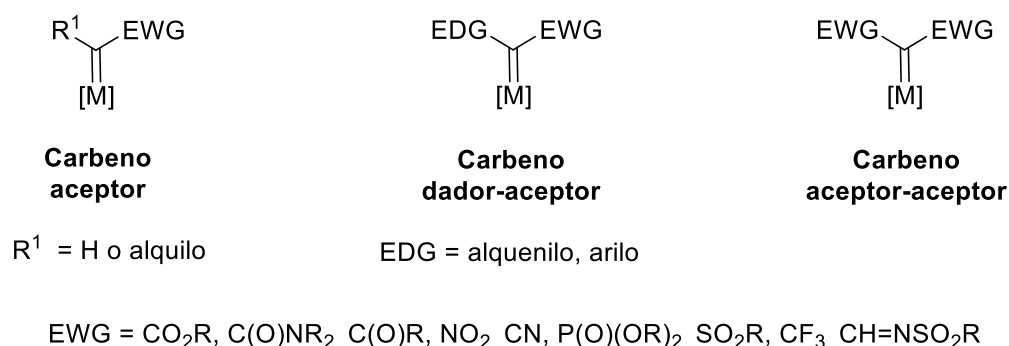


Figura III.4

Normalmente, los carbenos metálicos presentan un carácter electrófilo elevado por lo que cuando se encuentran sustituidos únicamente por grupos aceptores suelen ser más reactivos y menos selectivos.

No obstante, los *N*-sulfoniliminocarbenos contienen un grupo EWG lo que otorga al sustituyente presente en la posición 4 del triazol (R^2) el control de la reactividad del diazocompuesto (Esquema III.3). Por ello, los carbenos sustituidos por un grupo dador de electrones (EDG) suelen presentar una mayor quimioselectividad que aquellos unidos a grupos electroceptores, lo que les confiere mayor versatilidad en la síntesis de nuevas estructuras funcionalizadas al

²⁵ A. V. Gulevich, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1371.

²⁶ V. N. G. Lindsay, *Rhodium(II)-catalyzed cyclopropanation*, 1ª ed.; K. Tanaka, Ed.; **2019**.

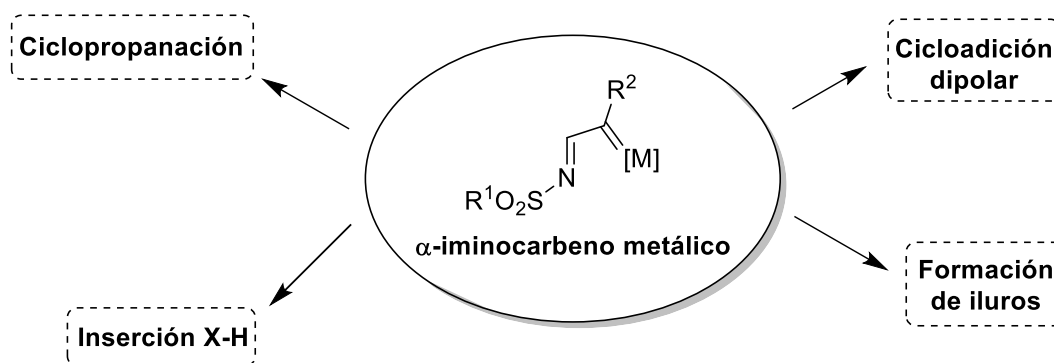
poder ser enfrentados a otros fragmentos químicos como nitrilos, alquinos, alquenos, alenos, isocianatos, aldehídos, furanos o indoles.²⁷

III.1.1. Reactividad de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles

A lo largo de los años ha aumentado el interés por explorar la reactividad de los *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles, lo que ha permitido desarrollar nuevas metodologías y descubrir nuevas aplicaciones sintéticas.

Como se ha hecho referencia con anterioridad, los intermedios α -iminocarbenos metálicos derivados de los *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles, presentan una alta versatilidad ya que pueden experimentar multitud de transformaciones químicas, lo que les convierte en un punto de partida idóneo para la síntesis de *N*-heterociclos.

En base a ello, a continuación, se llevará a cabo una revisión de las reacciones más relevantes que experimentan estos compuestos. En la literatura se pueden encontrar clasificadas en 4 tipos principales: 1) ciclopropanación, 2) inserción X-H, 3) cicloadición dipolar y 4) formación/reagrupamiento de iluros (Esquema III.4).

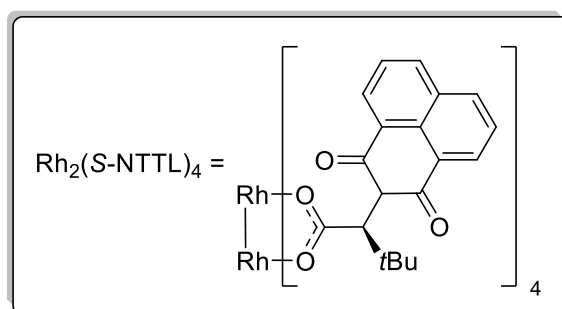
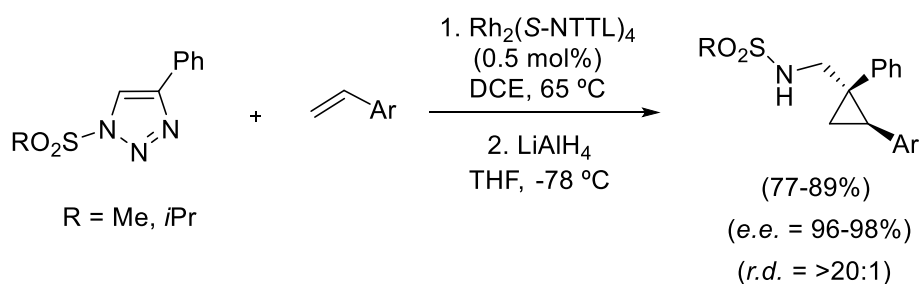


Esquema III.4

²⁷ a) T. Miura, Y. Funakoshi, T. Tanaka, M. Murakami, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2760. b) T. Miura, Y. Fujimoto, Y. Funakoshi, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9967. c) Y. Jiang, R. Sun, X. Y. Tang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17910.

1) Reacciones de ciclopropanación:

En 2009, Fokin y col.²⁸ descubrieron que los α -iminocarbenos podían experimentar una reacción de ciclopropanación al hacerlos reaccionar con olefinas (Esquema III.5).



Esquema III.5

Desde entonces y basándose en esos resultados, diversos investigadores han seguido explorando esta metodología para obtener nuevas moléculas de interés.²⁹

En los últimos años, cabe destacar los trabajos publicados en 2014 por los grupos de Lee,³⁰ Anbarasan³¹ y Li³² donde dieron a conocer, de manera

²⁸ S. Chuprakov, S. W. Kwok, L. Zhang, L. Lercher, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034.

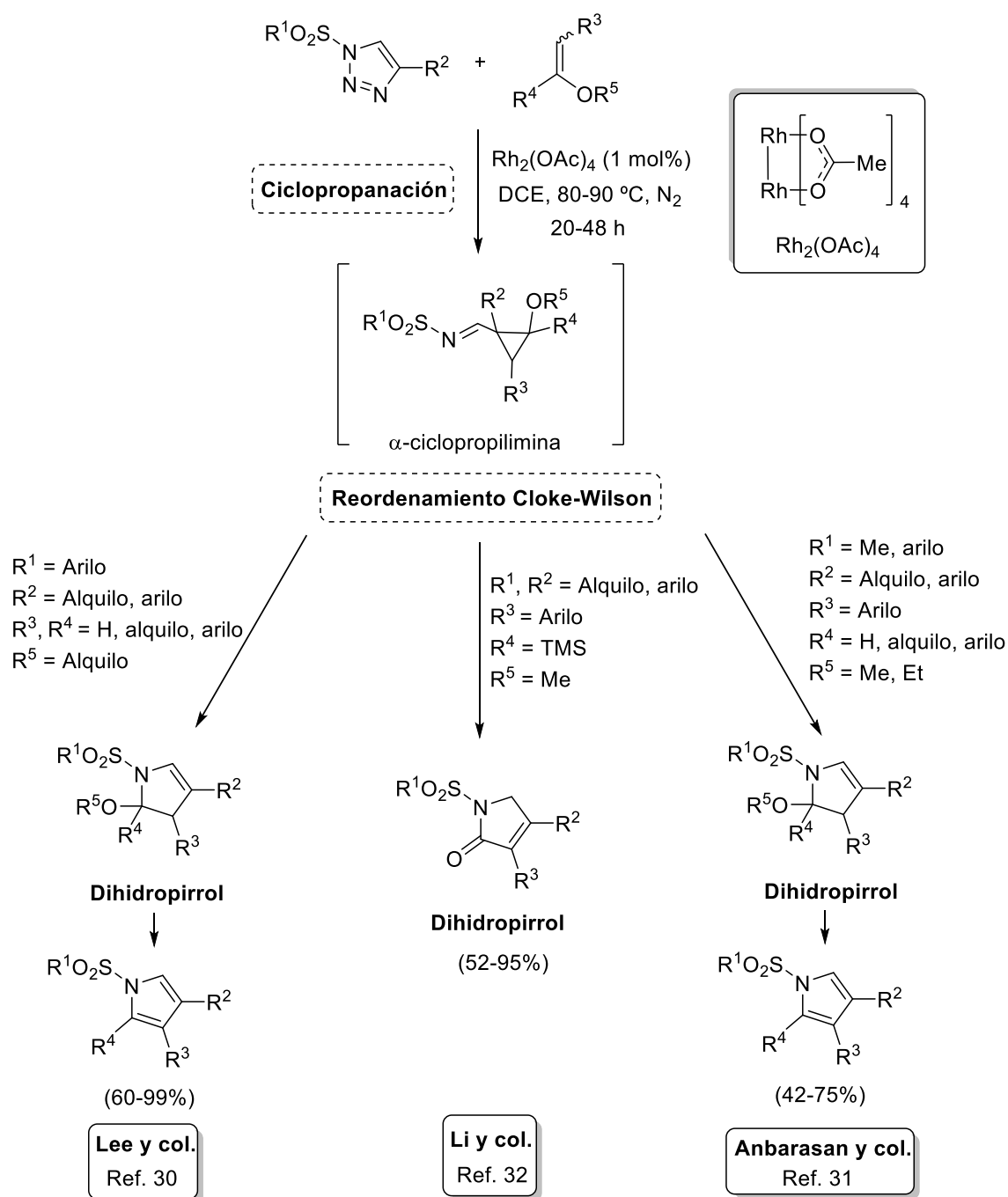
²⁹ Para una revisión de reacciones de ciclopropanación de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles, consultar: a) S. Chuprakov, S. W. Kwok, L. Zhang, L. Lercher, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034. b) N. Grimster, L. Zhang, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2510. c) J. C. Culhane, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4578. d) M. Zibinsky, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4870. e) J. S. Alford, H. M. L. Davies, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6020. f) Y. Funakoshi, T. Miura, M. Murakami, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6284. g) T. Miura, T. Nakamuro, H. Nikishima, M. Murakami, *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 1003.

³⁰ C. E. Kim, S. Park, D. Eom, B. Seo, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1900.

³¹ Véase referencia 15b.

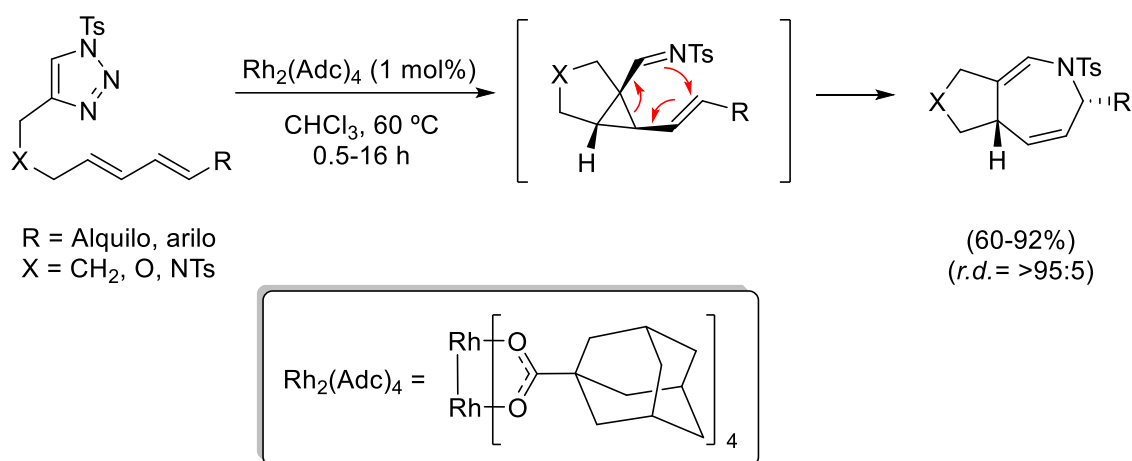
³² R. Q. Ran, J. He, S. D. Xiu, K. B. Wang, C. Y. Li, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3704.

prácticamente simultánea, la reactividad de unos α -iminocarbenos frente a alquenos ricos en electrones con catálisis de Rh(II). En los tres casos se observó una reacción de ciclopropanación a través de un intermedio α -ciclopropilimina que prosiguió con un reordenamiento de Cloke-Wilson obteniendo los correspondientes dihidropirroles (Esquema III.6).



Esquema III.6

Ese mismo año, Sarpong y col.³³ llevaron a cabo una reacción que implicaba la ciclopropanación intramolecular de dieniltriazoles catalizada por Rh(II) que condujo al intermedio α -ciclopropilimina. Como muestra el Esquema III.7, este intermedio experimentó un reordenamiento para generar derivados de dihidroazepina fusionados con buenos rendimientos mediante un procedimiento altamente diastereoselectivo. Es interesante señalar que en este caso se obtuvieron dihidroazepinas como único producto de reacción.



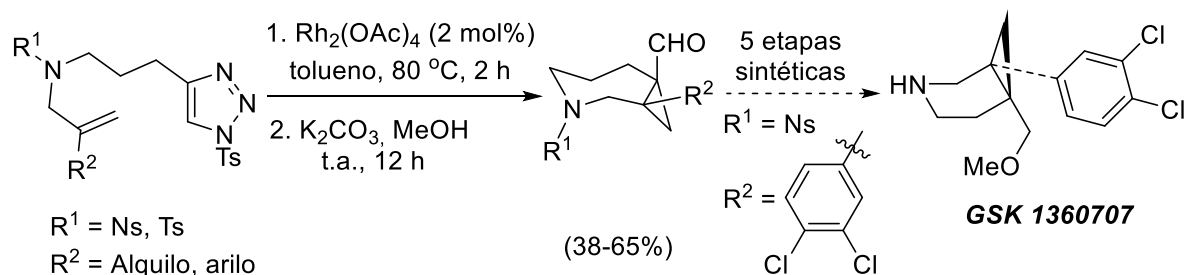
Esquema III.7

Un año más tarde, Xu y col.³⁴ desarrollaron un método que implicaba de nuevo una ciclopropanación intramolecular catalizada por Rh(II), obteniendo azabiciclos con una estereoespecificidad completa (Esquema III.8). Además, empleando esta metodología en un *N*-tosil-1,2,3-triazol derivado han demostrado que se puede lograr la síntesis del antidepresivo GSK 1360707 mediante una reacción tándem de cinco etapas.³⁵

³³ E. E. Schultz, V. N. G. Lindsay, R. Sarpong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9904.

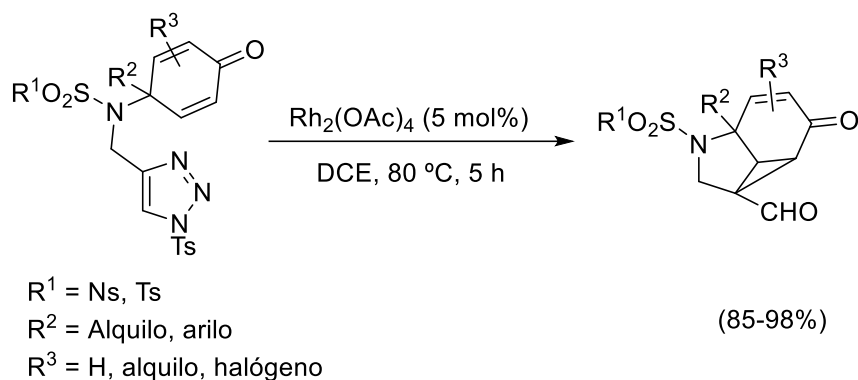
³⁴ a) H. D. Xu, K. Xu, Z. H. Jia, H. Zhou, P. Jiang, X. L. Lu, Y. P. Pan, H. Wu, Y. Ding, M. H. Shen, X. H. Pan, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 1154. b) X. H. Pan, P. Jiang, Z. H. Jia, K. Xu, J. Cao, C. Chen, M. H. Shen, H. D. Xu, *Tetrahedron* **2015**, 71, 5124.

³⁵ N. M. Deschamps, V. I. Elitzin, B. Liu, M. B. Mitchell, M. J. Sharp, E. A. Tabet, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 712.



Esquema III.8

Recientemente, Shi y col.³⁶ han descrito una nueva reacción de ciclopropanación intramolecular de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles pero empleando olefinas deficientes en electrones (Esquema III.9).



Esquema III.9

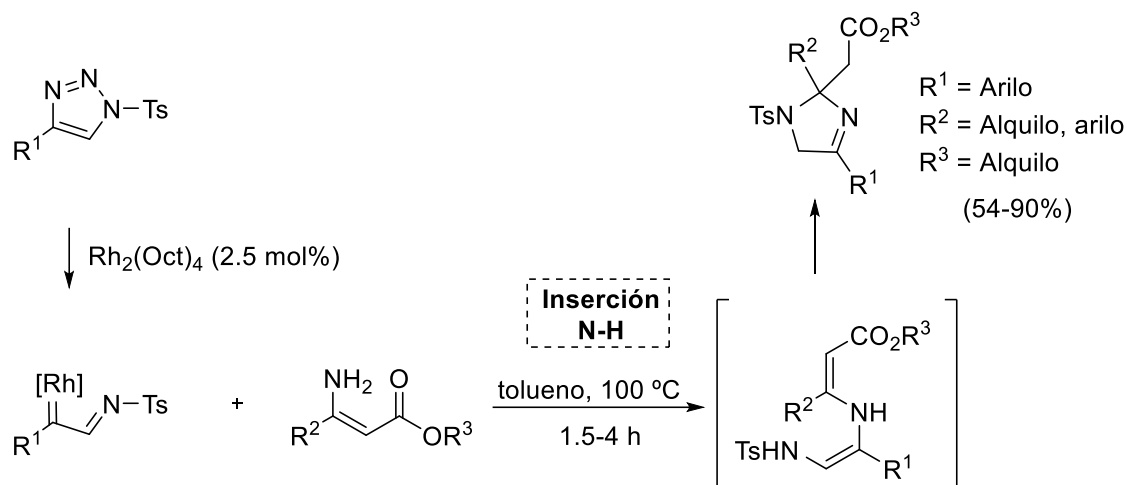
2) Inserción X-H (C, N, O, S)

Las reacciones de los diazocompuestos catalizadas por metales de transición son métodos muy utilizados para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo mediante inserciones en los intermedios α -iminocarbenos metálicos.³⁷

³⁶ C. Zhu, Y. Wei, M. Shi, *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2884.

³⁷ Para una revisión de inserciones X-H en *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles, consultar: a) T. Miura, M. Yamauchi, M. Murakami, *Chem. Commun.* **2009**, 7345, 1470. b) S. Chuprakov, J. A. Malik, M. Zibinsky, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10352. c) T. Miura, T. Biyajima, T. Fujii, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 194. d) S. Kaladevi, M. Kamalraj, M. Altia, S. Rajasekar, P. Anbarasan, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 4507. e) W. Yang, M. Pu, X. Lin, M. Chen, Y. Song, X. Liu, Y. D. Wu, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 9648.

En este contexto, es interesante señalar el trabajo realizado por Lee y col.³⁸ en 2014 donde describieron la síntesis de compuestos basados en un anillo de imidazol a partir de la inserción del α -iminocarbeno en el enlace N-H de un enaminoéster (Esquema III.10).

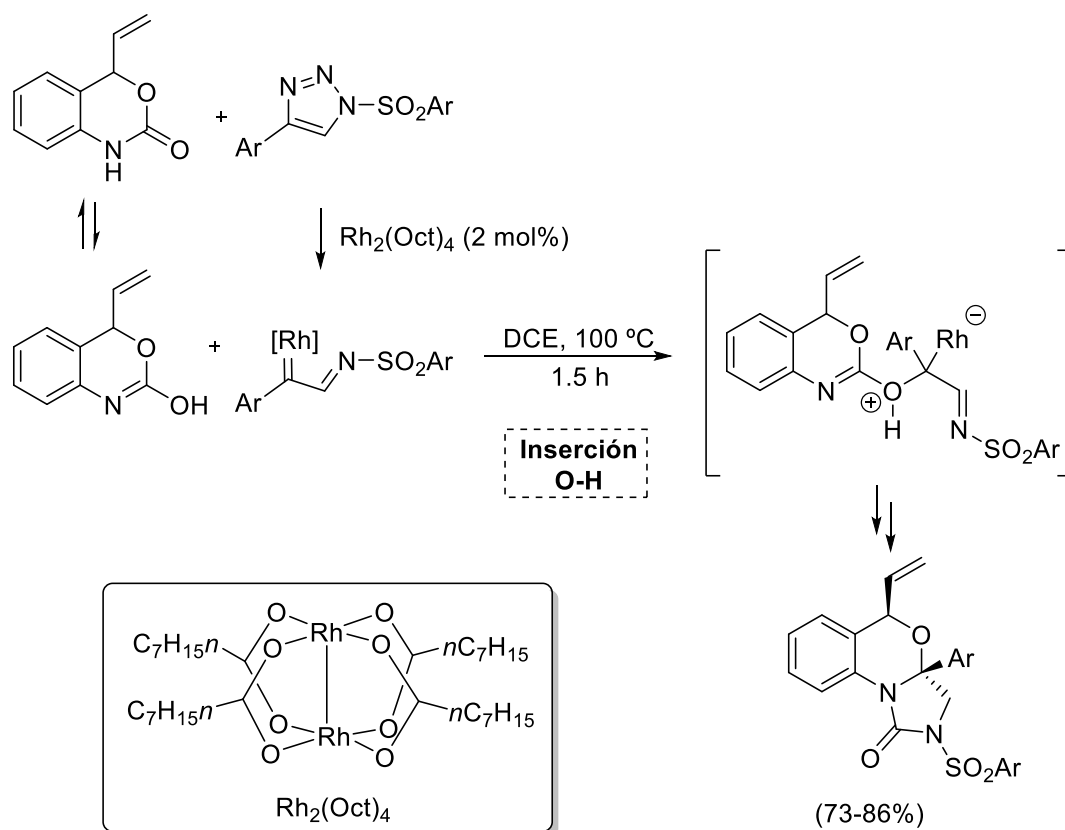


Esquema III.10

En 2019, Volla y col.³⁹ describieron una inserción de O-H altamente selectiva, catalizada por rodio, en carbenos derivados de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles. Como refleja el Esquema III.11, esta reacción seguida de un reordenamiento intramolecular generó de manera eficiente la síntesis de diversas 2-imidazolonas tricíclicas fusionadas con excelente diastereoselectividad.

³⁸ H. J. Jeon, D. J. Jung, J. H. Kim, Y. Kim, J. Bouffard, S. Lee, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9865.

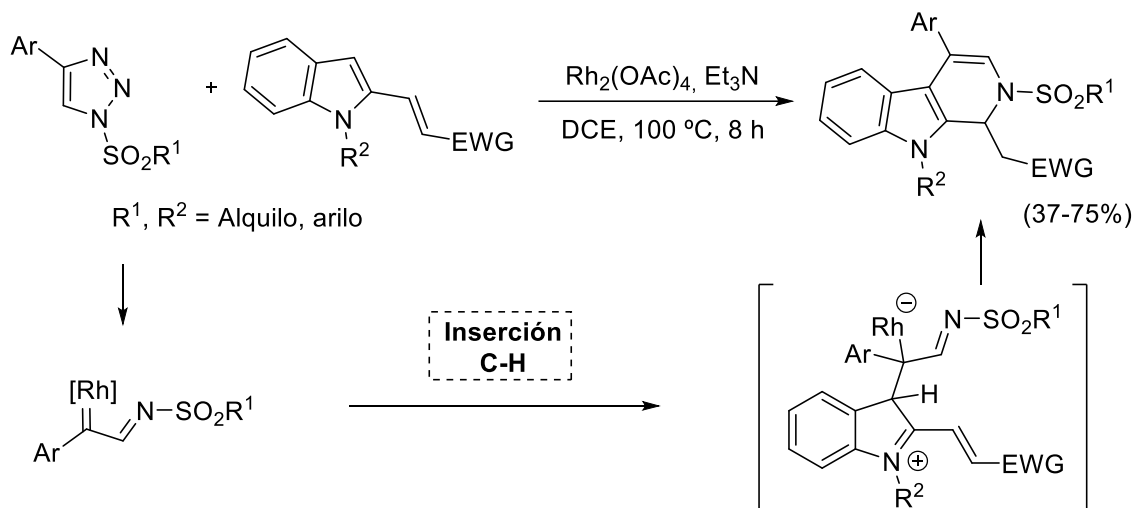
³⁹ K. Pal, G. S. Sontakke, C. M. R. Volla, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3716.



Esquema III.11

Asimismo, Anbarasan y col.⁴⁰ llevaron a cabo la síntesis de derivados de dihidro- β -carbolina a partir de una reacción *one-pot* entre *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles e indoles diferentemente sustituidos. Este proceso implica la inserción del carbono generado al enlace C₃-H del indol y una posterior reacción aza-Michael intramolecular mediada por bases (Esquema III.12).

⁴⁰ S. Rajasekar, P. Anbarasan, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7747.



Esquema III.12

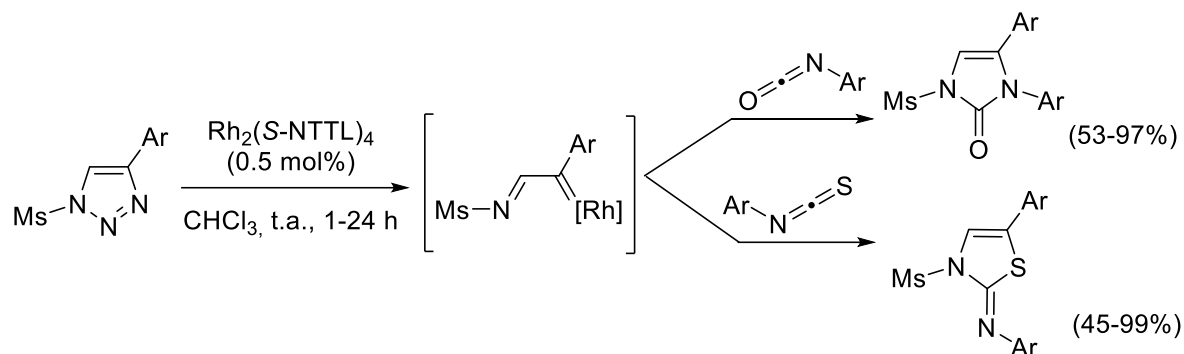
3) Cicloadiciones dipolares

Otra reacción muy común que suele darse en carbenos estabilizados con rodio son las cicloadiciones dipolares, por ello, en la literatura se pueden encontrar multitud de protocolos que implican este tipo de reactividad.⁴¹

Cabe destacar el trabajo de Fokin y col.⁴² en el cual describieron un nuevo método de síntesis de imidazolonas y dihidrotiazoles a través del proceso de transanulación típico de *N*-sulfoniltriazales. En este caso, se produce una cicloadición [3+2] entre el α -iminocarbeno y unos heterocumulenos como son los isocianatos e isotiocianatos respectivamente (Esquema III.13).

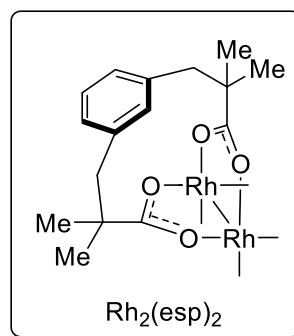
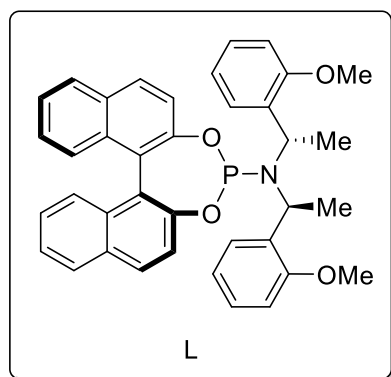
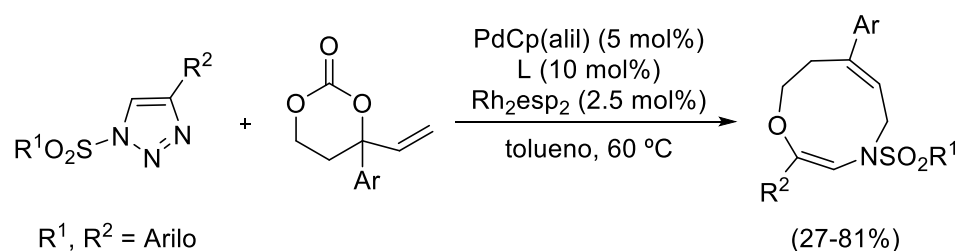
⁴¹ Para una revisión de cicloadiciones de *N*-sulfonil-1,2,3-triazales, consultar: a) H. Shang, Y. Wang, Y. Tian, J. Feng, Y. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5662. b) Y. Li, Q. Zhang, Q. Du, H. Zhai, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4076. c) X. L. Lu, Y. T. Liu, Q. X. Wang, M. H. Shen, H. D. Xu, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 725. d) H. Yang, S. Hou, C. Tao, Z. Liu, C. Wang, B. Cheng, Y. Li, H. Zhai, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 12930. e) S. Duan, B. Xue, H. Meng, Z. Ye, Z. F. Xu, C. Y. Li, *Chin. J. Chem.* **2021**, 39, 1145.

⁴² S. Chuprakov, S. W. Kwok, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4652.



Esquema III.13

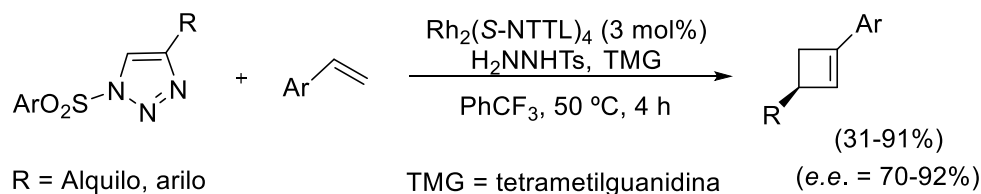
En 2021, Lee y col.⁴³ estudiaron un método de cicloadición dipolar [6+3] entre carbonatos de vinilpropileno (VPC) y *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles con catálisis de Rh(II) y Pd(0) para obtener 1,4-oxazoninas de nueve eslabones con buenos rendimientos (Esquema III.14).



Esquema III.14

⁴³ K. R. Lee, S. Ahn, S. G. Lee, *Org. Lett.* **2021**, 23, 3735.

Además, en este mismo año, Burns y col.⁴⁴ lograron un nuevo procedimiento *one-pot* de obtención de ciclobutenos funcionalizados a través de una cicloadición dipolar [2+2] entre olefinas y α -iminocarbenos estabilizados con rodio generados a partir de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles (Esquema III.15).



Esquema III.15

4) Formación/reagrupamiento de iluros

Los iluros son moléculas que presentan un carbono cargado negativamente unido a un heteroátomo con carga positiva. Se conocen muchos iluros de los grupos 5 y 6 de la tabla periódica derivados de O, Se, Te, N, P, As.⁴⁵

En este contexto, los α -iminocarbenos metálicos pueden formar los correspondientes iluros debido a su elevado carácter electrófilo. Estos iluros evolucionan mediante un reordenamiento aceptando un electrón de algunos nucleófilos, lo que conduce a otros compuestos de interés.

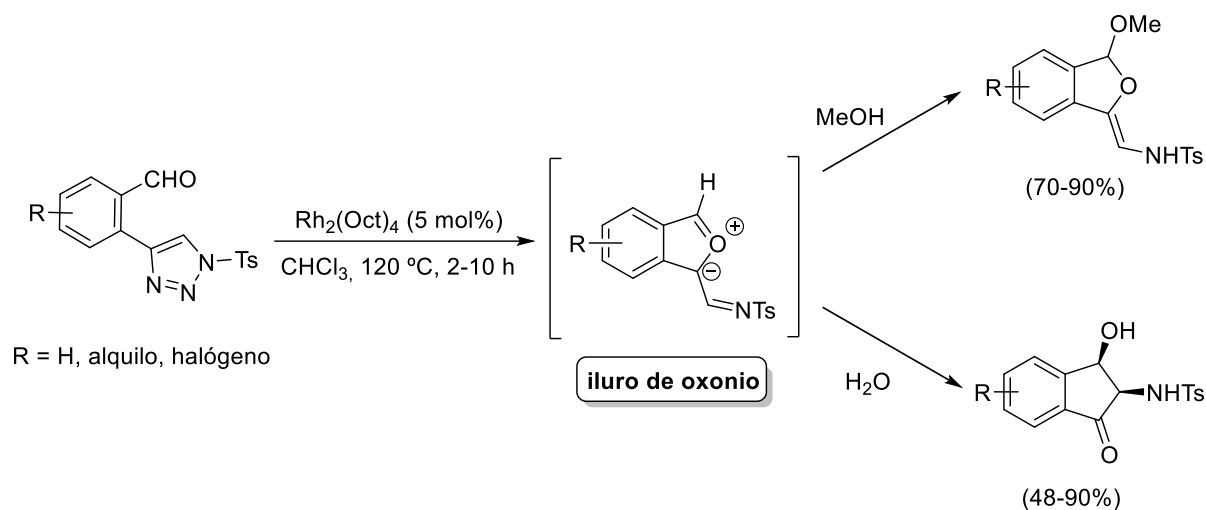
Esta reactividad ha sido muy utilizada durante los últimos años.⁴⁶ Ejemplo de ello ha sido el protocolo descrito por Yang y col.⁴⁷ en 2014 para conseguir

⁴⁴ S. C. Patel, M. W. Smith, J. A. M. Mercer, K. Suzuki, N. Z. Burns, *Org. Lett.* **2021**, 23, 6530.

⁴⁵ Para una revisión global de los tipos de iluros, consultar: a) B. Lloyd, I. Gosney, R. A. Ormiston, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 45. b) *Nitrogen, Oxygen and Sulfur Ylide Chemistry. A Practical Approach in chemistry*, J. S. Clark, Ed.; Oxford University Press: Oxford, United Kingdom, **2002**. c) H. S. He, C. W. Y. Chung, T. Y. S. But, P. H. Toy, *Tetrahedron* **2005**, 61, 1385. d) J. Jacobs, E. Van Hende, S. Claessens, N. de Kimpe, *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 1340. e) *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds.*; Z. Rappoport, J. F. Liebman, I. Marek, S. Patai, Ed.; Wiley: Hoboken, New York, **2014**. f) G. Qiu, Y. Kuang, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3483. g) J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12434. h) D. Moderhack, *Heterocycles*, **2014**, 89, 2053.

⁴⁶ Para una revisión de formación/reagrupamientos de iluros en *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles, consultar: a) T. Miura, T. Tanaka, K. Hiraga, S. G. Stewart, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13652. b) D. Yadagiri, P. Anbarasan, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 15115. c) J. Fu, H. Shen, Y. Chang, C. Li, J. Gong, Z. Yang, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 12881. d) A. Boyer, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1660. e) A. Boyer, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5878. f) H. D. Xu, Z. H. Jia, K. Xu, H. Zhou, M. H. Shen, *Org. Lett.* **2015**, 17, 66.

benzofuranos y 2-amino-3-hidroxiindanonas de manera regio- y estereoselectiva a través de un iluro de oxonio (Esquema III.16).

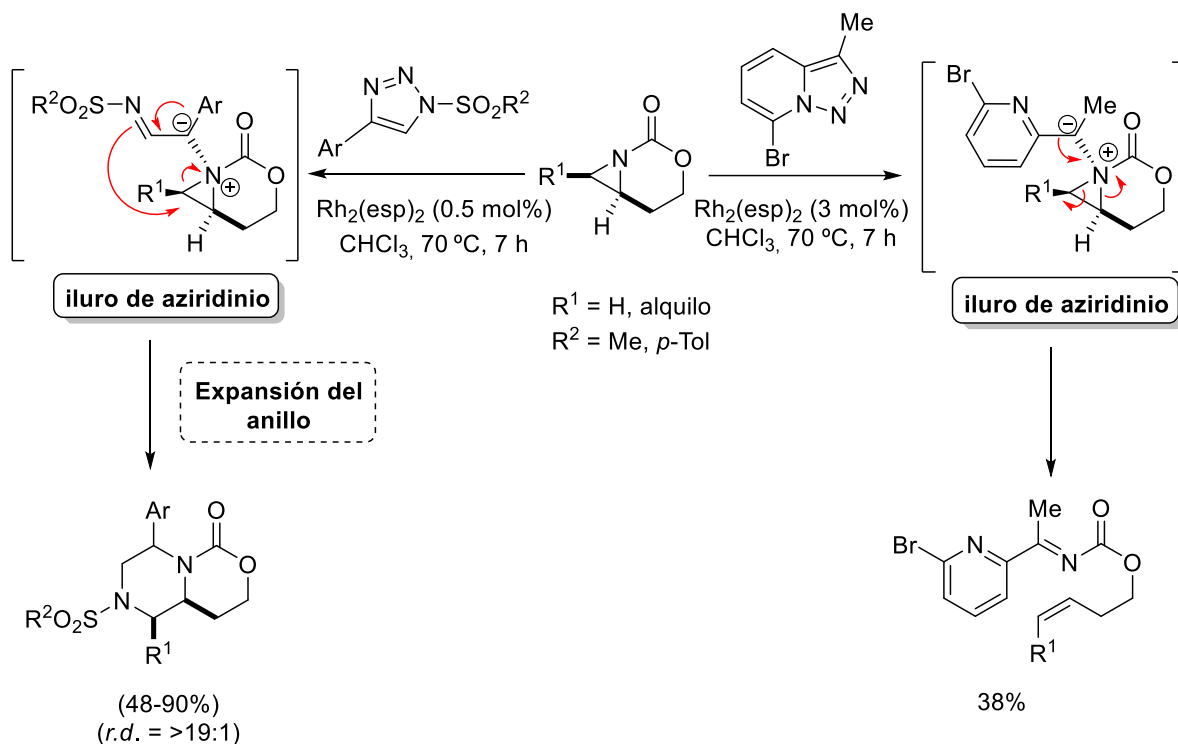


Esquema III.16

También, cabe destacar el trabajo realizado recientemente por el grupo de Schomaker y col.⁴⁸ para obtener un núcleo de piperazina. Estos autores demostraron que la evolución del intermedio iluro depende de las características estructurales del precursor ya que intentaron llevar a cabo la síntesis mediante el empleo de un piridotriazol, sin embargo, en este caso no se produjo la expansión del anillo debido a la pérdida de aromaticidad de la piridina, obteniéndose un producto de cadena abierta. En cambio, al utilizar como precursores *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles lograron formar el iluro de aziridinio que mediante un reordenamiento sigmatrópico [1,4] dio lugar a las correspondientes deshdropiperazinas sustituidas con una alta diastereoselectividad (Esquema III.17).

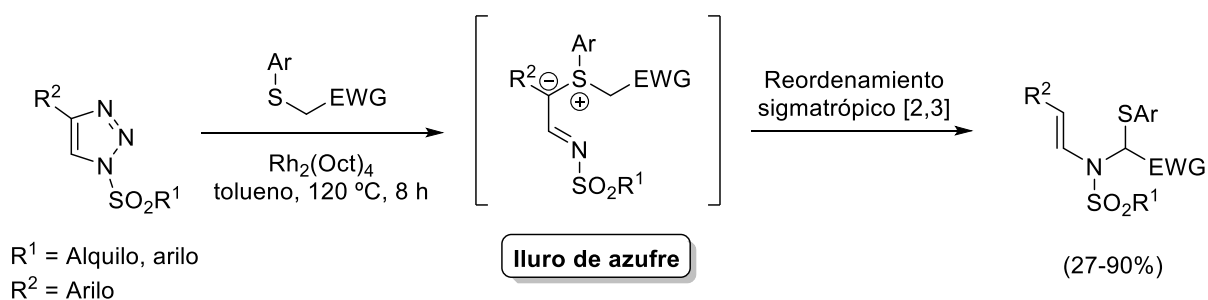
⁴⁷ H. Shen, J. Fu, J. Gong, Z. Yang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5588.

⁴⁸ H. J. Dequina, J. Eshon, W. T. Raskopf, I. Fernández, J. M. Schomaker, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3637.



Esquema III.17

Asimismo, ese mismo año Anbarasan y col.⁴⁹ llevaron a cabo la síntesis de enaminas funcionalizadas mediante una reacción tándem entre *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles diferentemente sustituidos y α -tioésteres. En este caso, como muestra el Esquema III.18, los *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles sufren una transposición de tipo Sommelet-Hauser catalizada por Rh(II) implicando un intermedio iluro de azufre.



Esquema III.18

⁴⁹ A. C. S. Reddy, K. Ramachandran, P. M. Reddy, P. Anbarasan, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5649.

III.1.2. Reacciones de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles con alenos

Los alenos son compuestos formados por tres átomos de carbono, dos con hibridación sp^2 en los extremos y uno sp en el centro debido a la presencia de dos dobles enlaces acumulados contenidos en la molécula. Además, la perpendicularidad que presentan los enlaces π permite que el ángulo entre los sustituyentes de los extremos sea de 90° lo que genera un eje de quiralidad en el aleno mediante el cual se impide la superposición de las imágenes especulares (Figura III.5).⁵⁰

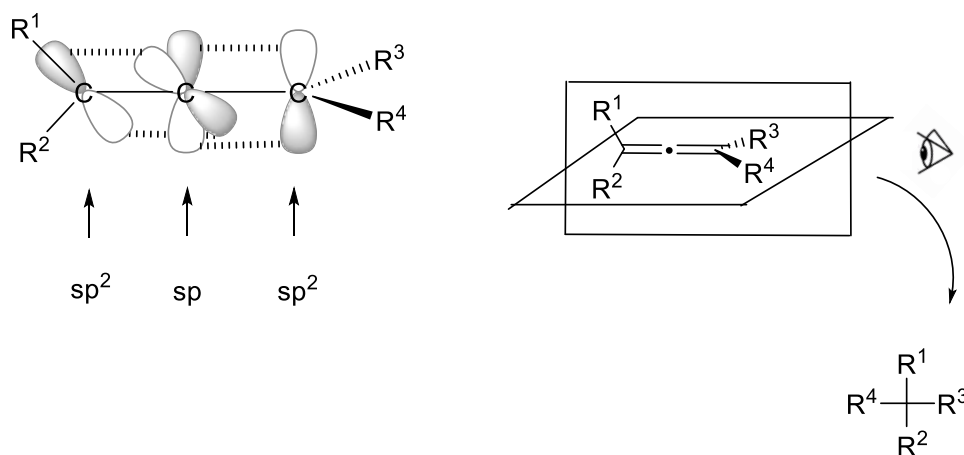


Figura III.5

A pesar de que estas moléculas se conocen desde hace más de cien años,⁵¹ durante mucho tiempo se creyó que eran altamente inestables por lo que no fueron muy estudiados, convirtiéndolos en tan solo una curiosidad química.⁵² Sin embargo, en las últimas décadas estos compuestos han experimentado un gran crecimiento en el campo de la síntesis orgánica debido a su interesante estructura capaz de albergar hasta cuatro sustituyentes. Este hecho les permite modular la reactividad de cada átomo de carbono formando así un sustrato muy reactivo hacia una gran variedad de transformaciones posibles. Asimismo, su

⁵⁰ a) *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds Part 1*; S. Patai, Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1980**. b) *Allenenes in Organic Synthesis*; H. F. Schuster, G. M. Coppola, Eds.; John Wiley: New York, **1984**.

⁵¹ B. S. Burton, H. von Pechman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145.

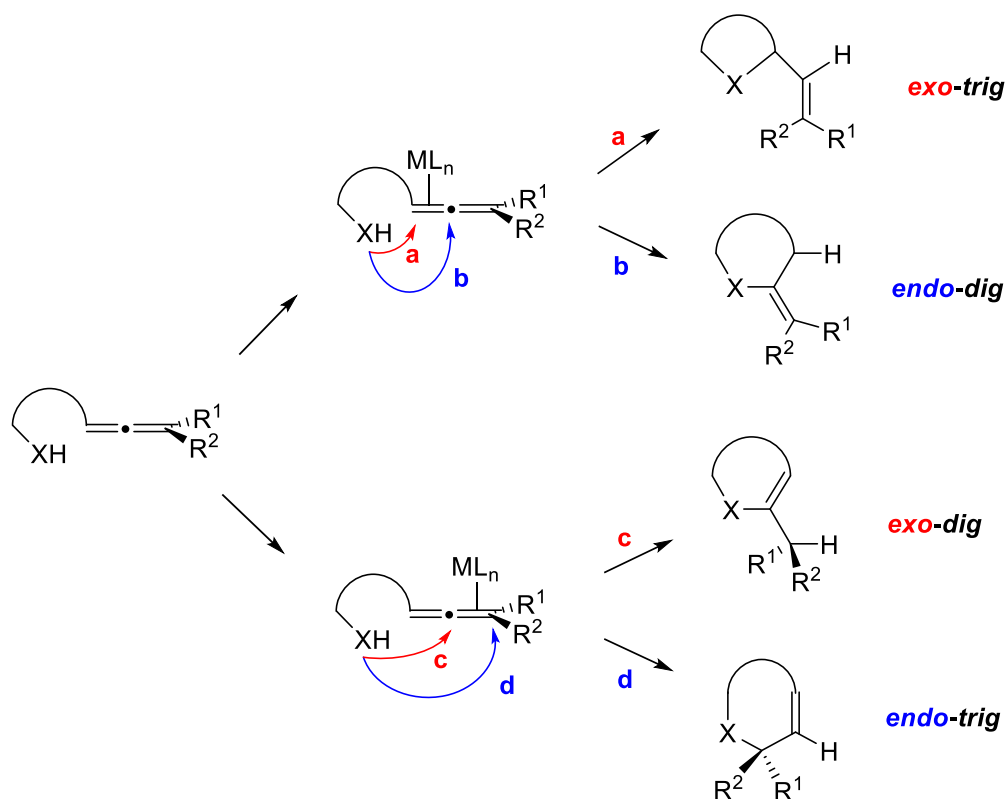
⁵² T. Lechel, F. Pfrengele, H. U. Reissig, R. Zimmer, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2100.

inherente quiralidad axial, permite sintetizar estereoselectivamente alenos ópticamente activos y transferir su quiralidad al producto final.

Esta versatilidad característica de los alenos se ha reflejado en el crecimiento exponencial del número de publicaciones encontradas en la literatura en las que estos compuestos participan como punto de partida de un gran número de rutas sintéticas. Algunas de estas pueden ser reacciones de adición nucleófila y electrófila, cicloadiciones 1,3-dipolares, cicloadiciones [2+2], reacciones radicalarias, de ciclación, de oxidación, de cicloisomerización o de acoplamiento catalizadas por metales de transición.⁵³

Particularmente, la ciclación catalizada por metales de transición, es una de las reacciones de alenos que más interés está adquiriendo en los últimos años (Esquema III.19). En especial, los alenos que contienen un sustituyente nucleófilo, experimentan una coordinación del metal a uno de los dobles enlaces del aleno y a continuación sufren un ataque nucleófilo intramolecular por parte del sustituyente anteriormente mencionado. Son posibles hasta cuatro ciclaciones distintas en función de la posición atacada por el nucleófilo.

⁵³ a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 783. b) S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3074. c) W. Yang, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2941. d) S. Kitagaki, F. Inagaki, C. Mukai, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 2956. e) A. Lledó, A. Pla-Quintana, A. Roglans, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 2010. f) J. M. Alonso, M. T. Quirós, M. P. Muñoz, *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 1186. g) H. U. Reissig, R. Zimmer, *Synth.* **2017**, 49, 3291. h) B. Yang, Y. Qiu, J. E. Bäckvall, *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 1520.



Esquema III.19

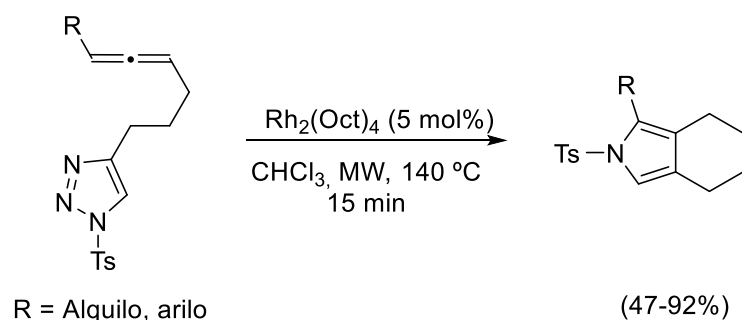
Una ventaja de este tipo de reacciones es que es posible controlar la regioquímica empleando diferentes metales y cambiando los sustituyentes del sustrato o la longitud de la cadena entre el aleno y el heteroátomo. Además, uno de los dobles enlaces del aleno se mantiene en el producto final, lo que lo hace más interesante ya que puede usarse como material de partida para otras reacciones.

Un ejemplo particular, son los alenoles, unos compuestos formados por un resto aleno y un grupo hidroxilo, que se han convertido en un punto de partida idóneo para la síntesis de multitud de estructuras orgánicas debido al efecto sinérgico que ejercen ambos grupos funcionales, lo que confiere a los alenoles una reactividad especial.⁵⁴

A continuación, en este apartado, se hará una revisión de los trabajos más significativos entre *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles y alenos catalizados por Rh o Ni durante los últimos años.

⁵⁴ J. M. Alonso, P. Almendros, *Chem. Rev.* **2021**, 121, 4193.

En 2013, Sarpong y col.⁵⁵ fueron los primeros investigadores en llevar a cabo una reacción de transanulación desnitrogenante intramolecular de *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles que contenían un grupo aleno en la posición 4 del triazol. Esta reacción catalítica de Rh(II) condujo a pirroles fusionados diferentemente sustituidos con muy buenos rendimientos (Esquema III.20).

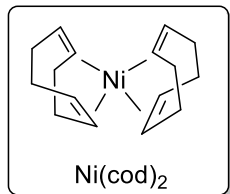
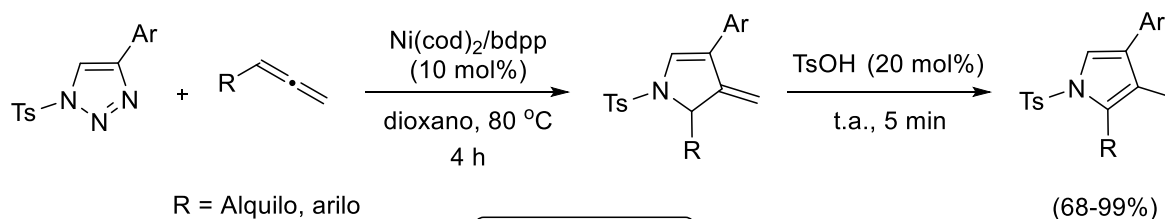


Esquema III.20

De forma análoga, Miura y Murakami describieron la síntesis de pirroles a partir de alenos simples y 4-*aryl-N*-tosil-1,2,3-triazoles a través de una reacción catalizada por Ni(0), donde una adición nucleófila del doble enlace interno del aleno al centro electrófilo del α -iminocarbeno de níquel y una posterior azaciclación por ataque de la imina al carbono alílico condujo a la pirrolina correspondiente.⁵⁶ Finalmente, la adición de ácido *p*-toluensulfónico a la mezcla de reacción proporcionó el pirrol deseado con muy buenos rendimientos (Esquema III.21).

⁵⁵ E. E. Schultz, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4696.

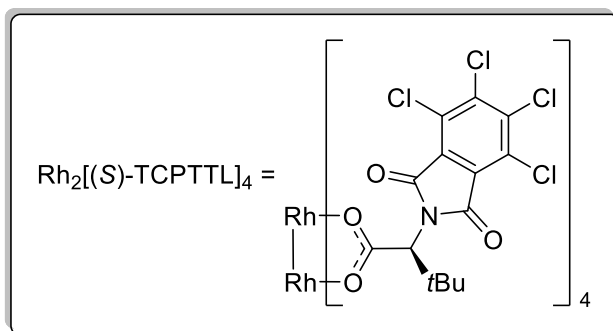
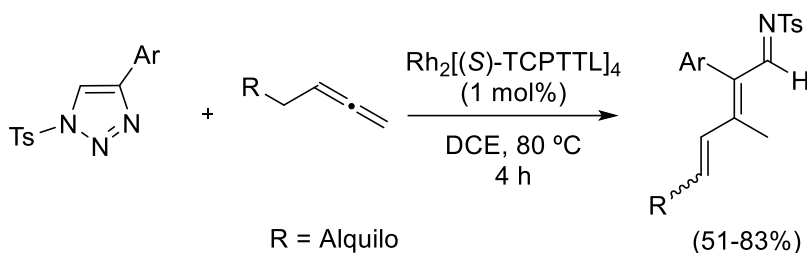
⁵⁶ T. Miura, K. Hiraga, T. Biyajima, T. Nakamuro, M. Murakami, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3298.



bdpp = *rac*-2,4-bis(difenilfosfino)pentano

Esquema III.21

Dos años más tarde, estos autores llevaron a cabo la síntesis de iminas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas mediante una reacción catalizada por Rh(II) empleando nuevamente alenos sencillos y 4-aryl-*N*-tosil-1,2,3-triazoles (Esquema III.22).⁵⁷

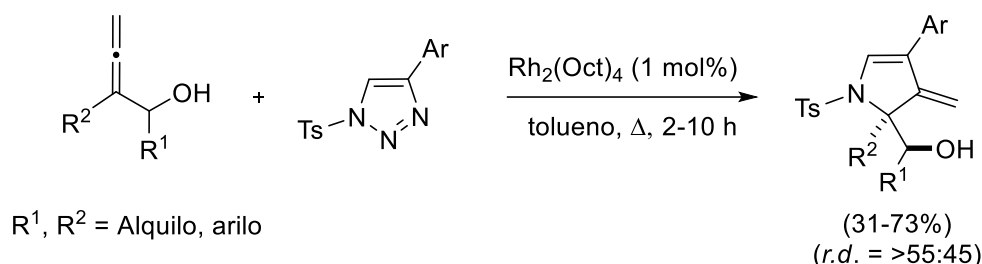


Esquema III.22

Sin embargo, las metodologías estudiadas hasta el momento solo eran aplicables en alenos simples. Por ello, hace unos años nuestro grupo de investigación extendió esta reactividad a α -alenoles. Empleando catálisis de Rh(II)

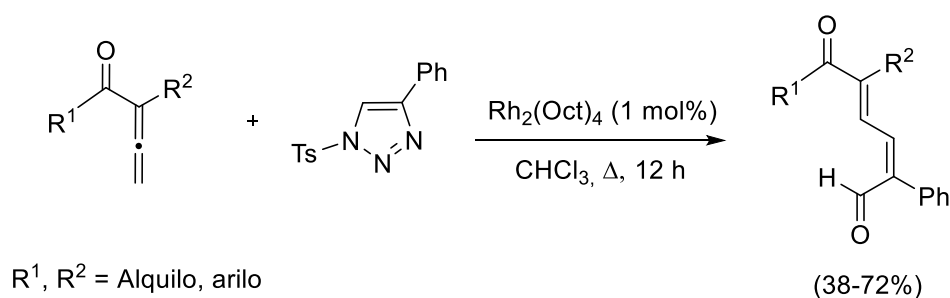
⁵⁷ T. Miura, T. Nakamuro, T. Biyajima, M. Murakami, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 700.

se obtenían pirrolinas a través de un mecanismo similar al descrito por Miura y Murakami en 2013 (Esquema III.23).⁵⁸



Esquema III.23

A su vez, nuestro grupo de investigación decidió extender dicha metodología a α -alenoas. Estas condujeron a la síntesis de 6-oxo-hexa-2,4-dienales por reacción con 4-fenil-*N*-tosil-1,2,3-triazoles con catálisis de Rh(II), debido a un cambio en la reactividad (Esquema III.24). En este caso, se produjo el ataque nucleófilo del doble enlace terminal del aleno al centro electrófilo del carbeno formando un intermedio zwitteriónico que evolucionó a la formación del compuesto 1,6-dicarbonílico, sin observarse la formación del producto resultante del ataque del doble enlace interno del aleno.

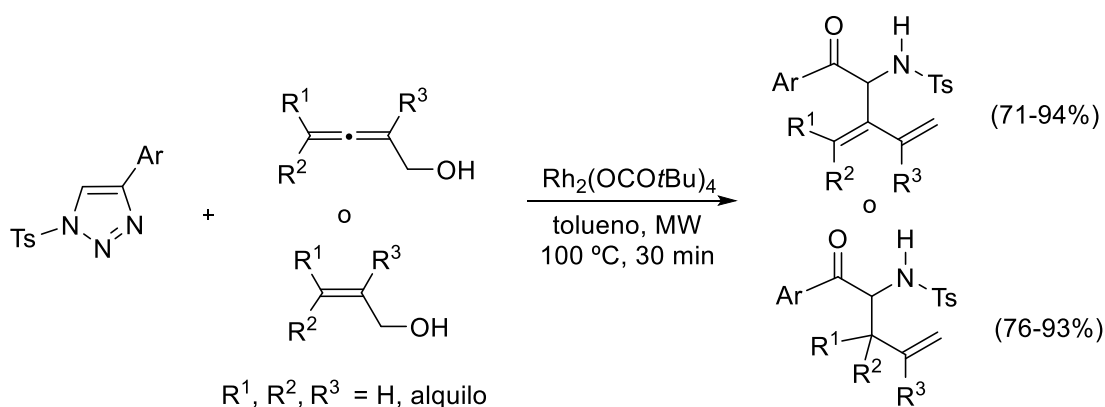


Esquema III.24

Por último y de manera simultánea, el grupo de Miura y Murakami siguieron explorando esta metodología empleando otros alenoles o alquenoles y los 4-fenil-

⁵⁸ B. Alcaide, P. Almendros, S. Cembellín, T. Martínez del Campo, G. Palop, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13754.

N-tosil-1,2,3-triazoles con catálisis de Rh(II).⁵⁹ Cabe destacar que en este caso se produjo un ataque nucleófilo por parte del OH del alquenol al centro electrófilo del carbeno, formando un intermedio tipo enamida que evolucionó, mediante un reordenamiento sigmatrópico [3,3], conduciendo a la 2-aminocetona sustituida con buenos rendimientos (Esquema III.25).



Esquema III.25

III.2. Reactividad de alenos frente a compuestos de organoselenio

El selenio fue descubierto en 1817 por Jöns Jacob Berzelius al aislar una impureza encontrada en ácido sulfúrico producido en una fábrica de Suecia.⁶⁰ Rápidamente se descubrió que era una sustancia altamente tóxica que generaba en los organismos enfermedades derivadas de la selenosis, provocada por el consumo de altas cantidades de selenio localizadas en cultivos de cereales, forraje para animales y plantas acumuladoras de selenio como *Astragalus*.⁶¹

No obstante, por primera vez, en 1957, Schwarz y Foltz describieron que el selenio, en pequeñas cantidades, poseía efectos beneficiosos, señalándolo como un micronutriente esencial para la salud de animales y humanos.⁶² Estos científicos verificaron la importancia biológica de ese elemento tras la observación

⁵⁹ T. Miura, T. Tanaka, Q. Zhao, S. G. Stewart, M. Murakami, *Helv. Chim. Acta* **2017**, *100*, e1600320.

⁶⁰ F. H. Westheimer, *Science* **1987**, *235*, 1173.

⁶¹ H. J. Reich, R. J. Hondal, *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 821.

⁶² K. Schwarz, C. M. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.

de que algunas sales inorgánicas de selenio prevenían, de manera muy eficaz, la necrosis del hígado de ratas.

Más tarde, en 1969, Shamberger y Frost llevaron a cabo una comparativa entre las tasas de mortalidad causadas por cáncer y los niveles de selenio contenidos en los alimentos, donde pudieron examinar que estos dos factores guardaban una relación inversa entre sí.⁶³

Casi 30 años más tarde, Clark y col.⁶⁴ demostraron que algunos ensayos en personas donde se empleaban pequeñas concentraciones de selenio provocaban la disminución de los casos de cáncer de próstata, pulmón, colon y recto debido a que las células cancerosas presentaban una mayor sensibilidad al selenio que las normales.⁶⁵

Entonces se descubrió que el selenio se encontraba en algunas enzimas importantes, tanto eucariotas como procariotas, como es el caso de las enzimas glutatión peroxidasa (GPx), glicina reductasa, etc, debido a la presencia del aminoácido selenocisteína (aminoácido 21) en su sitio activo.⁶⁶ Desde ese momento hasta la actualidad, se han identificado aproximadamente 40 selenoenzimas, por lo que multitud de investigadores se han interesado en analizar las funciones biológicas y los efectos beneficiosos de este agente.⁶⁷

⁶³ R. J. Shamberger, D. V. Frost, *Can. Med. Assoc. J.* **1969**, *100*, 682.

⁶⁴ L. C. Clark, G. F. Combs Jr, B. W. Turnbull, E. H. Pizarra, D. K. Chalker, J. Chow, L. S. Davis, R. A. Glover, G. F. Graham, E. G. Gross, A. Krongrad, J. L. Leshner Jr, H. K. Park, B. B. Sanders Jr, C. L. Smith, J. R. Taylor, *JAMA* **1996**, *276*, 1957.

⁶⁵ J. Brozmanová, D. Mániková, V. Vlčková, M. Chovanec, *Arch. Toxicol.* **2010**, *84*, 919.

⁶⁶ G. Mughesh, W. W. Du Mont, H. Sies, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.

⁶⁷ Para una revisión sobre efectos beneficiosos del Se, consultar: a) L. Flohé, E. A. Günzler, H. H. Schock, *FEBS Lett.* **1973**, *32*, 132. b) R. J. Shamberger. *Biochemistry of Selenium*, Vol. 1; E. Frieden, Ed.; Springer Verlag, New York, **1983**. c) G. Roy, M. Nethaji, G. Mughesh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2712. d) M. López-Lazaro, E. Willmore, S. L. Elliott, C. A. Austin, *Int. J. Cancer*, **2008**, *123*, 2217. e) M. A. Hort, M. R. Straliootto, P. M. Netto, J. B. T. da Rocha, A. F. de Bem, R. M. Ribeiro-do-Valle, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2011**, *58*, 91. f) A. L. Braga, J. Rafique, *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Vol. 4; Z. Rappoport, Ed.; Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **2013**. g) B. M. Gai, C. F. Bortolotto, C. A. Brüning, V. A. Zborowski, A. L. Stein, G. Zeni, C. W. Nogueira. *Neuropharmacology* **2014**, *79*, 580. h) G. R. M. Dias, T. M. de Almeida, J. H. Sudati, F. Dobrachinski, S. Pavin, F. A. A. Soares, C. W. Nogueira, N. B. V. Barbosa, *Physiol. Behav.* **2014**, *124*, 116. i) J. Rafique, S. Saba, R. F. S. Canto, T. E. A. Frizon, W. Hassan, E. P. Waczuk, M. Jan, D. F. Back, J. B. T. Da Rocha, A. L. Braga, *Molecules* **2015**, *20*, 10095. j) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10074. k) J. K. Wrobel, R. Power, M. Toborek, *IUBMB Life* **2016**, *68*, 97. l) J. Rafique, R. F. S. Canto, S. Saba, F. A. R. Barbosa, A. L. Braga, *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20*, 166. m) D. Bartolini, L. Sancineto, A. Fabro de Bem, K. D. Tew, C. Santi, R. Radi, P. Toquato, F. Galli, *Adv. Cancer Res.* **2017**, *136*, 259. n) J. Na, J. Jung, J. Bang, Q. Lu, B. A. Carlson, X. Guo, V.

Sin embargo, la deficiencia de este elemento no está relacionado únicamente con el cáncer, también está asociada a la enfermedad de Keshan, la enfermedad Kashin-Beck y distintas infecciones víricas (SARS, HIV/AIDS, Ébola, etc), donde su origen radica en zonas pobres en nutrientes de selenio de China o África subsahariana.⁶⁸

Por otro lado, destaca notablemente que los compuestos orgánicos que contienen en su estructura selenio, de manera general, tienen mayor capacidad terapéutica que los inorgánicos debido a la mayor toxicidad de estos últimos.⁶⁹

Así pues, se demuestra que el recorrido de este elemento a lo largo de la historia ha estado identificado por la disparidad entre su toxicidad y sus enormes efectos beneficiosos.

III.2.1. Importancia del selenio en compuestos orgánicos

Treinta años después del descubrimiento del selenio, Wöhler y Siemens sintetizaron el primer compuesto de organoselenio,⁷⁰ sin embargo, lo que provocó en la comunidad científica un mayor interés por esta química fue el descubrimiento de la reacción de eliminación del selenóxido en 1970 para la síntesis de alquenos.⁷¹

Desde entonces, se han llevado a cabo numerosos estudios por parte de químicos y biólogos que han demostrado las actividades farmacológicas prometedoras que presentan este tipo de moléculas.

N. Gladyshev, J. Kim, D. L. Hatfield, B. J. Lee, *Free Radic. Biol. Med.* **2018**, 127, 190. ñ) D. Tanini, A. Capperucci, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 5360.

⁶⁸ V. K. Jain, Chapter 1. An Overview of Organoselenium Chemistry: From Fundamentals to Synthesis. En *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine*; V. K. Jain, K. I. P. Priyadarsini, Ed.; **2017**; pp 1-33.

⁶⁹ a) *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology*; D. L. Klayman, W. H. H. Günther, Ed.; Wiley: New York, **1973**. b) G. Mugesh, H. B. Singh, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 347. c) C. W. Nogueira, F. C. Meotti, E. Curte, C. Pilissao, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Toxicology* **2003**, 183, 29. d) V. Valdiglesias, E. Pásaro, J. Méndez, B. Laffon, *Arch. Toxicol.* **2010**, 84, 337. e) Y. C. Chen, K. S. Prabhu, A. Das, A. M. Mastro, *Int. J. Cancer* **2013**, 133, 2054.

⁷⁰ F. Wohler, C. Siemens. *Ann. Chem.* **1847**, 61, 360.

⁷¹ C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

Por ello, durante los últimos años se han descrito una gran diversidad de compuestos de organoselenio que han mostrado importantes propiedades farmacológicas entre los que predominan aquellos con actividad antioxidante, anticonvulsiva, antiinflamatoria, antiviral, anticancerígena y antidepresiva.⁷² Entre todos estos compuestos biológicamente activos, cabe destacar el fármaco Ebselen,⁷³ una molécula ampliamente estudiada que, además de presentar actividad antiinflamatoria, antioxidante, antivírica y citoprotectora, recientemente se ha observado que actúa contra el SARS-CoV2, virus responsable del COVID-19. Otros ejemplos importantes son: Ethaselen (BBSKE),⁷⁴ un potente agente antitumoral encargado de la inhibición de la tioredoxina reductasa; diselenuro de bis(fenilimidazoselenazolilo) (BPIS),⁷⁵ una molécula con propiedades antinociceptivas y antioxidantes agudas; 1,4-fenilenbis(metileno)selenocianato (*p*-XSC),⁷⁶ un compuesto quimiopreventivo frente al desarrollo de cáncer de pulmón; metilselenocisteína (MSC) y selenometionina (SM),⁷⁷ dos aminoácidos naturales con propiedades anticancerosas en células de cáncer de mama, próstata y colon; y el éster selenoso de xilitol (xilitol-Se),⁷⁸ un agente con capacidad citostática en las células de carcinoma hepatocelular humano SMMC-7221 (Figura III.6).

⁷² a) S. Shabaan, L. A. Ba, M. Abbas, T. Burkholz, A. Denkert, A. Gohr, L. A. Wessjohann, F. Sasse, W. Weber, C. Jacob, *Chem. Commun.* **2009**, 31, 4702. b) C. Biot, W. Castro, C. Y. Botté, M. Navarro, *Dalt. Trans.* **2012**, 41, 6335. c) F. A. R. Barbosa, R. F. S. Canto, S. Saba, J. Rafique, A. L. Braga, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 5762. d) A. C. Ruberte, C. Sanmartin, C. Aydillo, A. K. Sharma, D. Plano, *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 1473. e) C. W. Nogueira, N. V. Barbosa, J. B. T. Rocha, *Arch. Toxicol.* **2021**, 95, 1179. f) M. Sak, Y. S. Al-Faiyz, H. Elsayy, S. Shaaban, *Antioxidants* **2022**, 11, 1231. g) D. A. Refaay, D. M. Ahmed, A. M. Mowafy, S. Shaaban *Med. Chem. Res.* **2022**, 31, 894.

⁷³ a) B. K. Sarma, G. Muges, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11477. b) V. Nascimento, E. E. Alberto, D. W. Tondo, D. Dambrowski, M. R. Detty, F. Nome, A. L. Braga, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 138. c) M. Jimenez-Varela, A. Ruiz-Bravo, *Ars. Pharm.* **2020**, 61, 63.

⁷⁴ M. Liu, J. Fu, J. Li, L. Wang, Q. Tan, X. Ren, Z. Peng, H. Zeng, *Int. J. Pharm.* **2010**, 391, 292.

⁷⁵ P. M. Chagas, B. C. W. Fulco, M. H. M. Sari, J. A. Roehrs, C. W. Nogueira, *J. Pharm. Pharmacol.* **2017**, 69, 1022.

⁷⁶ B. Prokopczyk, J. G. Rosa, D. Desai, S. Amin, O. S. Sohn, E. S. Fiala, K. El-Bayoumy, *Cancer Lett.* **2000**, 161, 35.

⁷⁷ H. Nian, W. H. Bisson, W.M. Dashwood, J. T. Pinto, R. H. Dashwood, *Carcinogenesis* **2009**, 30, 1416.

⁷⁸ P. Guo, Q. Wang, J. Liu, L. Liu, P. Zhao, Y. Cao, Y. Liu, C. Qi, Y. Liu, *Biol. Trace Elem. Res.* **2013**, 154, 304.

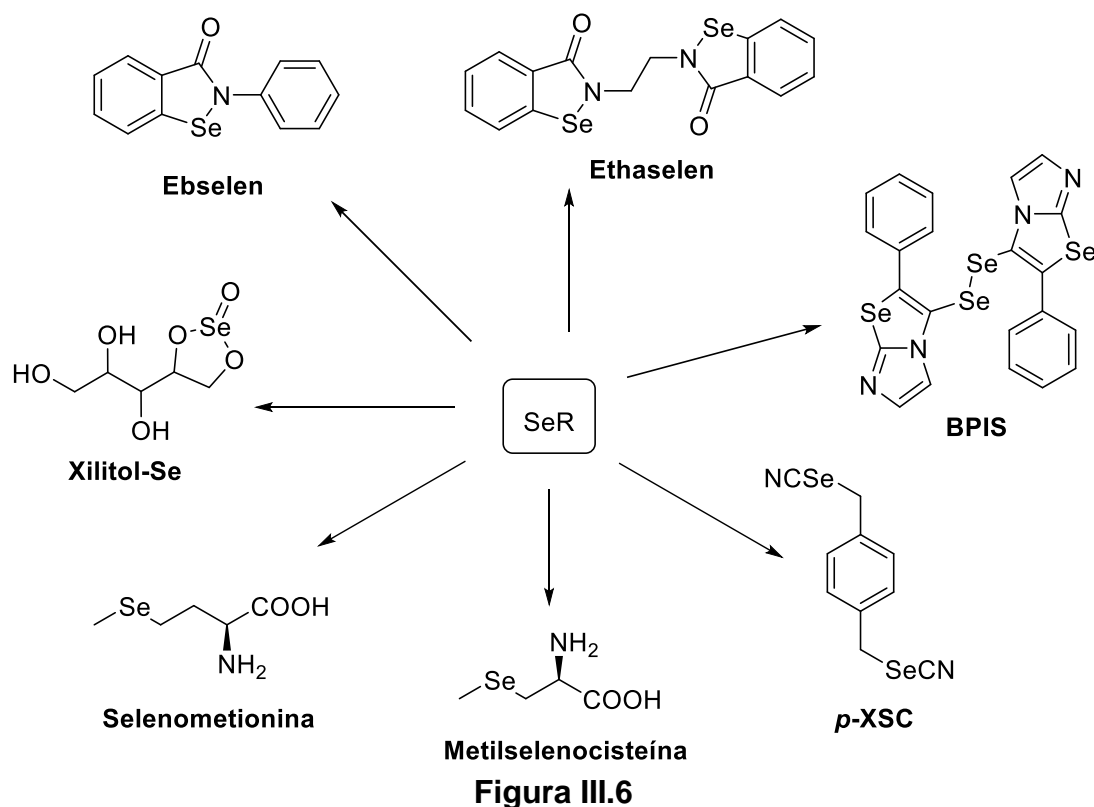


Figura III.6

No obstante, los compuestos de organoselenio no solo son importantes en el campo de la química médica, también han mostrado un amplio interés en aplicaciones en la química de materiales y catálisis.⁷⁹

Además, es importante destacar que estos compuestos son muy útiles dentro de la síntesis orgánica ya que pueden emplearse como intermedios para futuras transformaciones químicas, lo que permite la obtención de moléculas más complejas como la (+)-desoxipancratistatina y la (-)-haliclónina A (Figura III.7).⁸⁰

⁷⁹ a) Y. Okamoto, *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; S. Patai, Z. Rappoport, Ed.; Wiley: Chichester, United Kingdom, **1986**. b) M. Godoi, M. W. Paixão, A. L. Braga, *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 11347. c) A. Kumar, G. K. Rao, F. Saleem, A. K. Singh, *Dalt. Trans.* **2012**, *41*, 11949. d) V. K. Jain, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *427*, 213546.

⁸⁰ a) G. Pandey, R. Fernandes, D. Dey, *Synlett* **2018**, *29*, 805. b) K. Komine, Y. Urayama, T. Hosaka, Y. Yamashita, H. Fukuda, S. Hatakeyama, J. Ishihara, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5046.

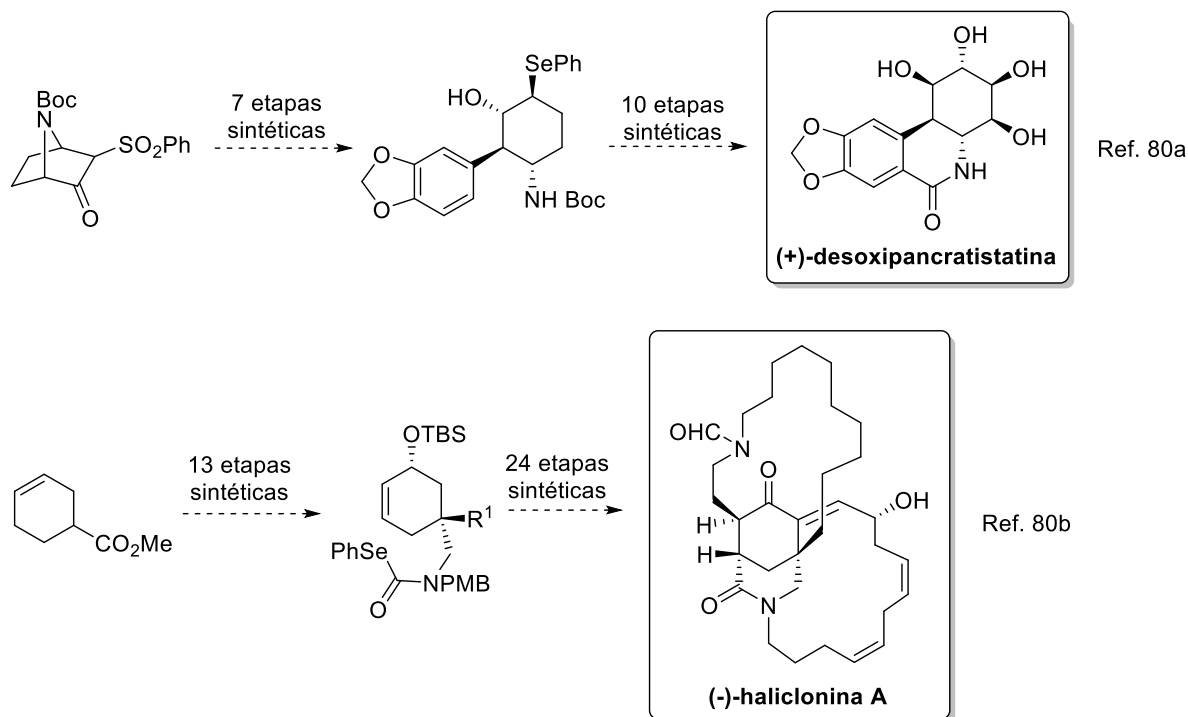


Figura III.7

Por ello, durante todos estos años se ha investigado ampliamente el diseño y la síntesis de compuestos orgánicos mediante la construcción de un enlace C-Se partiendo de diferentes reactivos de organoselenio sencillos que pueden actuar como electrófilos, nucleófilos o radicales. De esta manera, se ha logrado la obtención de multitud de moléculas selenofuncionalizadas útiles tanto para la industria química y farmacéutica como para el mundo académico. En la Figura III.8 se muestra una clasificación de los sustratos de organoselenio más conocidos.⁸¹

$R-SeH$	Selenol	$R-Se-Se-R$	Diselenuro
$R-Se-R'$	Selenuro	$R-Se-NR'_2$	Selenamida
$R-Se-CN$	Selenocianato	$\begin{array}{c} O \\ \\ R-Se-R' \end{array}$	Selenóxido
$R-Se-CO_2R'$	Selenoéster	$\begin{array}{c} NR'' \\ \\ R-Se-R' \end{array}$	Selenimina
$R-Se-X$	Haluro de selenilo		

Figura III.8

⁸¹ T. Wirth, *Organoselenium Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis*; T. Wirth, Ed.; Springer, 2000.

Además, una herramienta muy útil para la elucidación de productos e intermedios que contienen selenio en su estructura, es la técnica de resonancia magnética nuclear. El isótopo ^{77}Se es uno de los núcleos activos en RMN debido a que posee tanto espín nuclear como momento magnético. El rango de resonancias del ^{77}Se abarca 3000 ppm y tiene una abundancia natural del 7.5% lo que lo hace un recurso muy sensible.⁸²

Por otro lado, durante las dos últimas décadas se ha examinado otro aspecto novedoso de los compuestos de organoselenio y que ha generado gran interés dentro de la comunidad científica, ya que se ha demostrado que también pueden emplearse como catalizadores produciendo diferentes transformaciones químicas. La ventaja principal que presenta esta reactividad es que es un método alternativo ecológico debido a que evita el uso de los catalizadores de metales de transición comunes que tanto escasean y que suponen un mayor coste para la síntesis.

III.2.2. Reacciones de selenofuncionalización

Como se ha reflejado anteriormente, en la literatura se pueden encontrar reacciones de adición de selenio generadas por especies organoselenadas que actúan como promotores electrófilos, nucleófilos o radicales.⁸³ No obstante, este Capítulo se centra en aquellas que se llevan a cabo a partir de reactivos con carácter electrófilo ya que son los más conocidos y empleados en síntesis orgánica. Algunas de estas transformaciones que se han llevado a cabo con éxito a

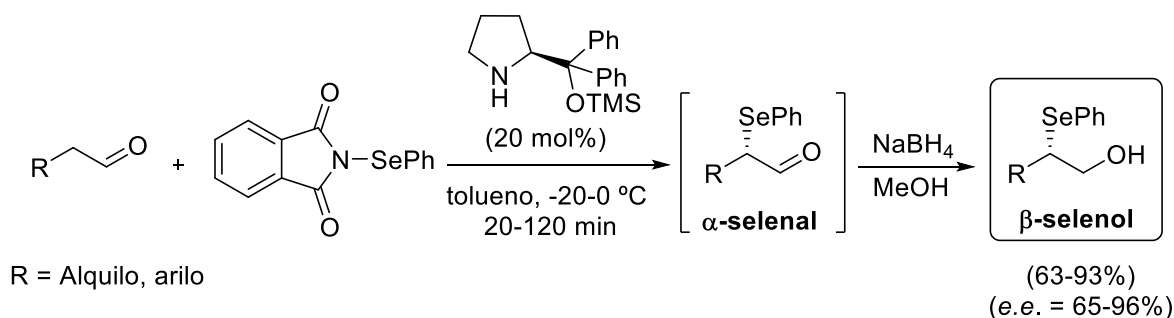
⁸² Véase referencia 81.

⁸³ Para una revisión sobre selenofuncionalizaciones a partir de promotores nucleófilos o radicales, consultar: a) M. E. Jung, D. L. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3082. b) R. Senatore, L. Castoldi, L. Lelo, W. Holzer, V. Pace, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2685. c) H. Sahoo, A. Mandal, S. Dana, M. Baidya, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1099. d) I. U. Hoque, S. R. Chowdhury, S. Maity, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3025. e) L. Liu, R. M. Ward, J. M. Schomaker, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 12422. f) M. R. Mutra, V. S. Kudale, J. Li, W. H. Tsai, J. J. Wang, *Green Chem.* **2020**, *22*, 2288. g) X. J. Zhou, H. Y. Liu, Z. Y. Mo, X. L. Ma, Y. Y. Chen, H. T. Tang, Y. M. Pan, Y. L. Xu, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 1536. h) C. R. Reddy, D. H. Kolgave, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17071. i) F. S. He, P. Bao, F. Yu, L. H. Zeng, W. P. Deng, J. Wu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7472. j) H. S. Slocumb, S. Nie, V. M. Dong, X.H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 18246.

lo largo de los años, han sido las selenilaciones directas, selenociclaciones, eliminaciones de selenóxido y reordenamientos 2,3-sigmatrópicos.⁸⁴

Además, los sustratos de organoselenio pueden reaccionar con diferentes nucleófilos de carbono o heteroátomos para obtener una amplia variedad de moléculas selenofuncionalizadas.

Los compuestos carbonílicos α -selenados son de gran importancia en el campo de la síntesis orgánica ya que pueden ser utilizados para lograr la obtención de compuestos carbonílicos α,β -insaturados fácilmente. En 2007, Córdova y col.⁸⁵ describieron la formación de varios β -selenoles con elevada enantioselectividad y excelentes rendimientos (Esquema III.26). Para ello, emplearon distintos aldehídos y un organoselenio, *N*-(fenilseleno)ftalimida, en presencia de un catalizador quiral derivado del prolinol. Sin embargo, hasta el momento esta metodología se encuentra poco desarrollada.



Esquema III.26

Algunos reactivos de organoselenio presentan en su estructura buenos grupos salientes (Br, Cl, OTf, etc) por lo que pueden ser empleados como electrófilos muy reactivos. Por ejemplo, los haluros de fenilselenilo (PhSeX) han sido ampliamente utilizados en reacciones de selenofuncionalización oxidante frente a alquenos y alquinos.⁸⁶

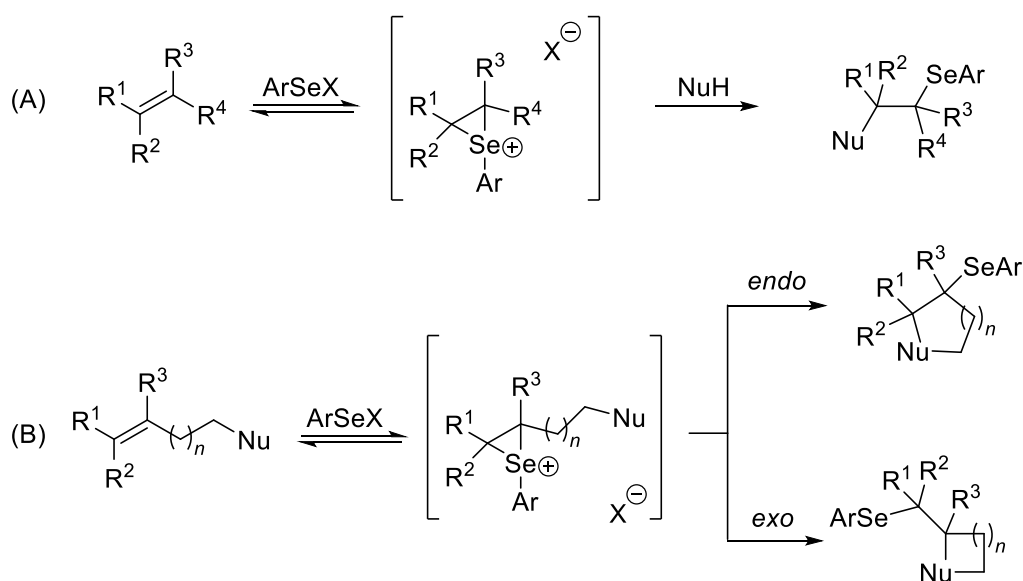
El mecanismo más tradicional que se conoce para la reacción entre el compuesto insaturado y el organoselenio implica la formación del catión seleniranio

⁸⁴ P. N. Makhal, A. Nandi, V. R. Kaki, *ChemistrySelect* **2021**, 6, 663.

⁸⁵ H. Sundén, R. Ríos, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7865.

⁸⁶ a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 429. b) G. H. Schmid, D. G. Garratt, *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2869. c) T. Y. Luh, W. H. So, K. S. Cheung, S. W. Tam, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3051.

para que, a continuación, en presencia de un nucleófilo, se produzca un ataque estereocontrolado al intermedio generando el producto *anti*. Así, la presencia de una especie nucleofílica externa en el medio de reacción, da lugar a una adición intermolecular de éste al organoselenio (Esquema III.27A). Por el contrario, si el compuesto insaturado presenta en su estructura un grupo nucleófilo en una posición favorable, el ataque se produce intramolecularmente dando lugar a una ciclación *endo* o *exo* (Esquema III.27B).⁸⁷

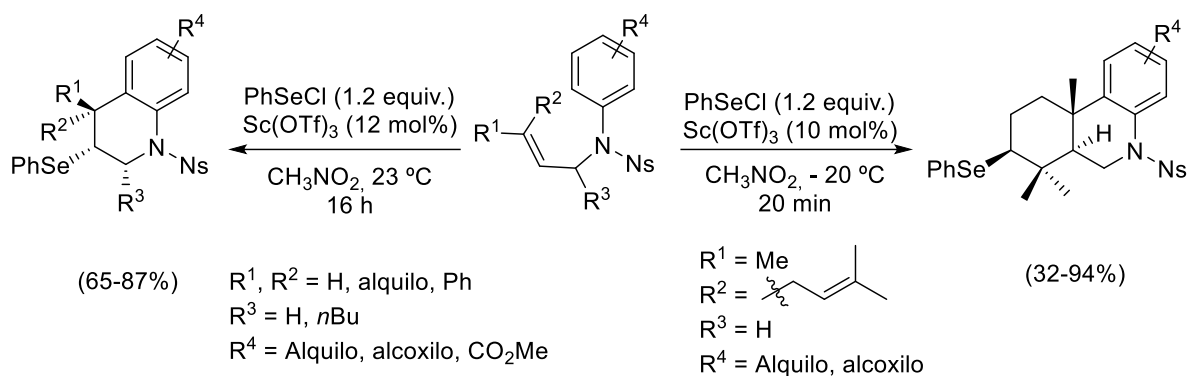


Esquema III.27

En 2013, Shaw y col.⁸⁸ utilizaron esta metodología para la formación de diferentes tetrahydroquinolinas y octahydrofenantridinas selenofuncionalizadas. Para ello, los autores llevaron a cabo una ciclación *tándem*, catalizada por $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, entre alquenos y PhSeCl , con un alto control de la estereo- y regioselectividad (Esquema III.28).

⁸⁷ Véase referencia 81.

⁸⁸ J. T. Moore, C. Soldi, J. C. Fetting, J. T. Shaw, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 292.



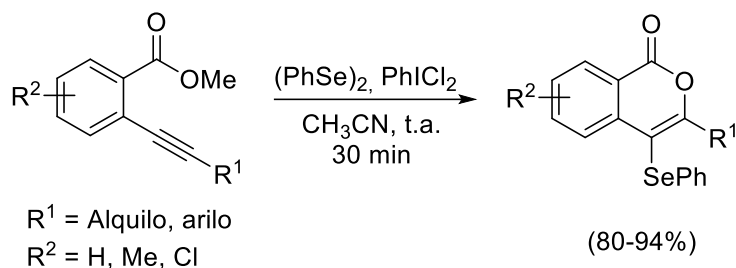
Esquema III.28

Sin embargo, los haluros de organoselenio han mostrado una alta sensibilidad a la humedad lo que limita su vida útil.⁸⁹ Por ello, una alternativa a la que recurren muchos grupos de investigación que trabajan en este campo, es el empleo de diselenuros. No obstante, tales compuestos también presentan un inconveniente ya que son menos reactivos debido a la baja polarización del enlace Se-Se y requieren el ataque de una especie con elevada nucleofilia.

De esta forma, cabe destacar, en 2019, la contribución de Du y col.⁹⁰ con la generación *in situ* de cloruro de fenilselenio a partir de diselenuro de difenilo y PhICl_2 . Este método dio lugar a la ox ciclación intramolecular de *o*-alquinilbenzoatos, empleando unas condiciones de reacción suaves y unos tiempos de reacción cortos (Esquema III.29). Así, los autores pudieron obtener diferentes isocumarinas selenofuncionalizadas sustituidas en la posición 3 con una regioselectividad completa y evitando el uso directo de ArSeCl . Hay que resaltar que la formación *in situ* de los haluros de arilselenio requiere la oxidación del diselenuro por lo que es imprescindible la presencia de un oxidante en el medio.

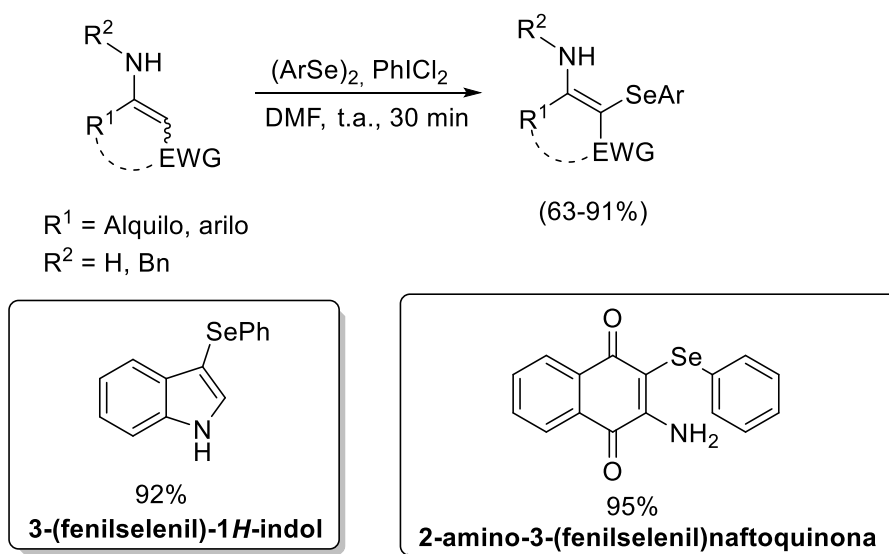
⁸⁹ K. Sun, X. Wang, C. Li, H. Wang, L. Li, *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 3100.

⁹⁰ L. Xing, Y. Zhang, B. Li, Y. Du, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3620.



Esquema III.29

Del mismo modo, este grupo de investigación exploró, también, una funcionalización oxidante de enaminas mediante la formación *in situ* de cloruro de fenilselenio.⁹¹ En este caso, lograron la α -selenilación de enaminas mediante una reacción de acoplamiento cruzado en ausencia de metales (Esquema III.30). Además, la metodología permitió la selenofuncionalización de heterociclos bioactivos como el indol y la 2-aminonaftoquinona con excelentes rendimientos.



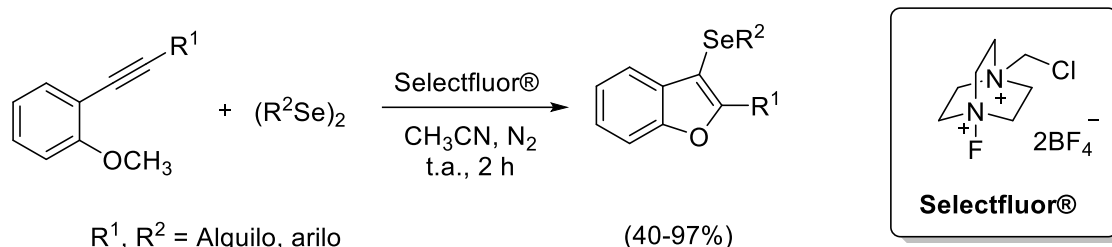
Esquema III.30

En 2020, Silva, Schumacher y col.⁹² desarrollaron la síntesis de benzofuranos selenofuncionalizados en la posición 3 a partir de 2-alquinilanosoles diferentemente sustituidos (Esquema III.31). De nuevo, la especie de selenio

⁹¹ Z. Shang, Q. Chen, L. Xing, Y. Zhang, L. Wait, Y. Du, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 4926.

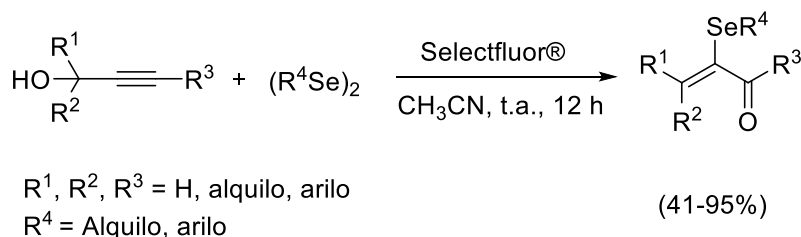
⁹² M. C. Diem Ferreira Xavier, E. M. Andia Sandagorda, J. S. Santos Neto, R. F. Schumacher, M. S. Silva, *RSC Adv.* **2020**, 10, 13975.

(R²SeF) fue generada *in situ*, sin embargo, esta vez se obtuvo a partir de la reacción entre el diselenuro y el oxidante Selectfluor[®].



Esquema III.31

Un año más tarde, Liu y col.⁹³ aplicaron esta misma metodología a alcoholes propargílicos. La transformación dio lugar a varios α-selenoenales y α-selenoenonas a través de la generación del intermedio catiónico selenirano promovido por Selectfluor[®] (Esquema III.32).



Esquema III.32

Por otro lado, los trabajos recientemente publicados por los grupos de investigación de Braga,⁹⁴ Ranu⁹⁵ y Rampon⁹⁶ permitieron la selenofuncionalización directa de derivados de 2-naftol (Esquema III.33). En los tres casos se llevó a cabo una sustitución electrófila aromática empleando condiciones de reacción suaves y en ausencia de metales. Hay que destacar, que en el trabajo de Rampon y col. el

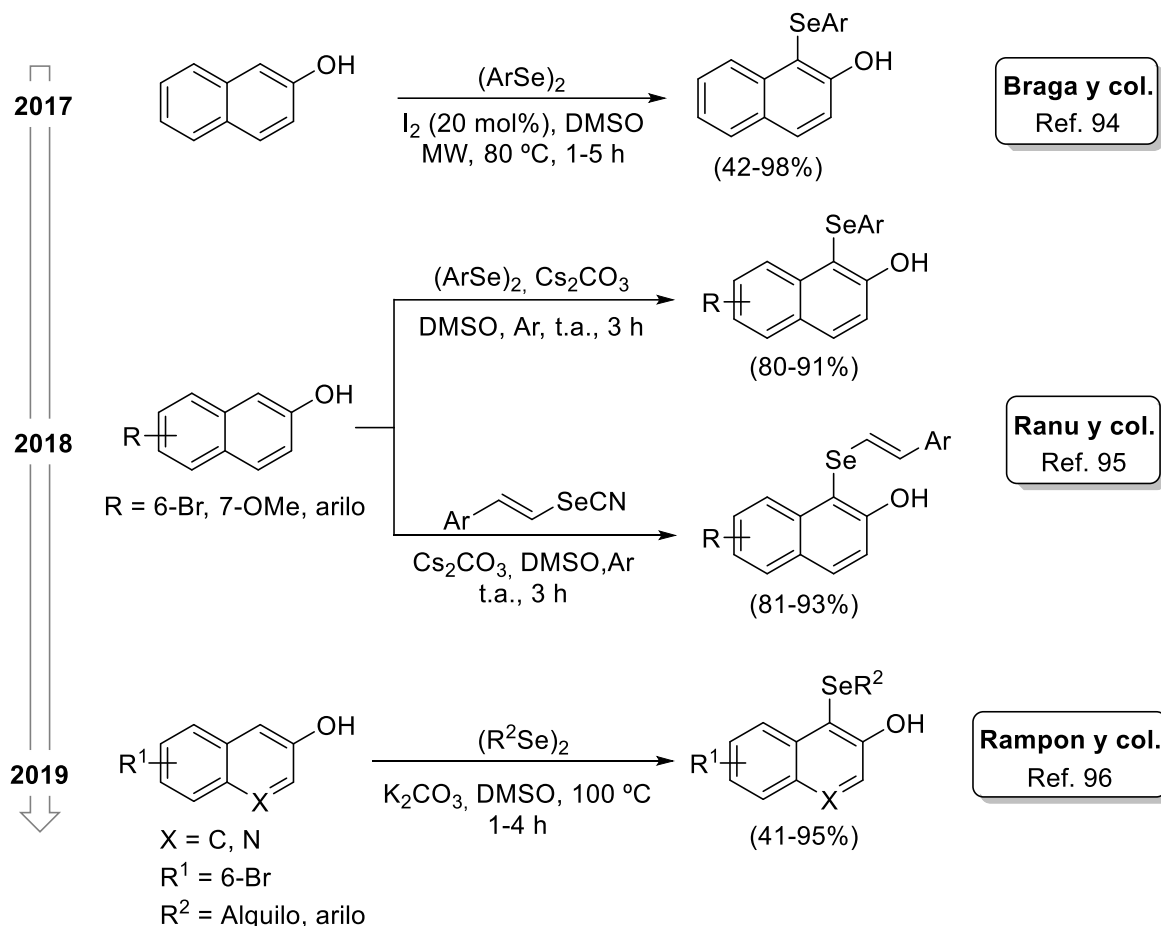
⁹³ Y. L. Ban, L. You, K. W. Feng, F. C. Ma, X. L. Jin, Q. Liu, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5274.

⁹⁴ L. T. Silva, J. B. Azeredo, S. Saba, J. Rafique, A. J. Bortoluzzi, A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4740.

⁹⁵ T. Ghosh, N. Mukherjee, B. C. Ranu, *ACS Omega* **2018**, *3*, 17540.

⁹⁶ D. B. Lima, P. H. V. Santos, P. Fiori, G. Badshah, E. Q. Luz, D. Seckler, D. S. Rampon, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 13558.

oxígeno molecular jugó un papel clave, ya que actuó como oxidante permitiendo la regeneración del diselenuro.



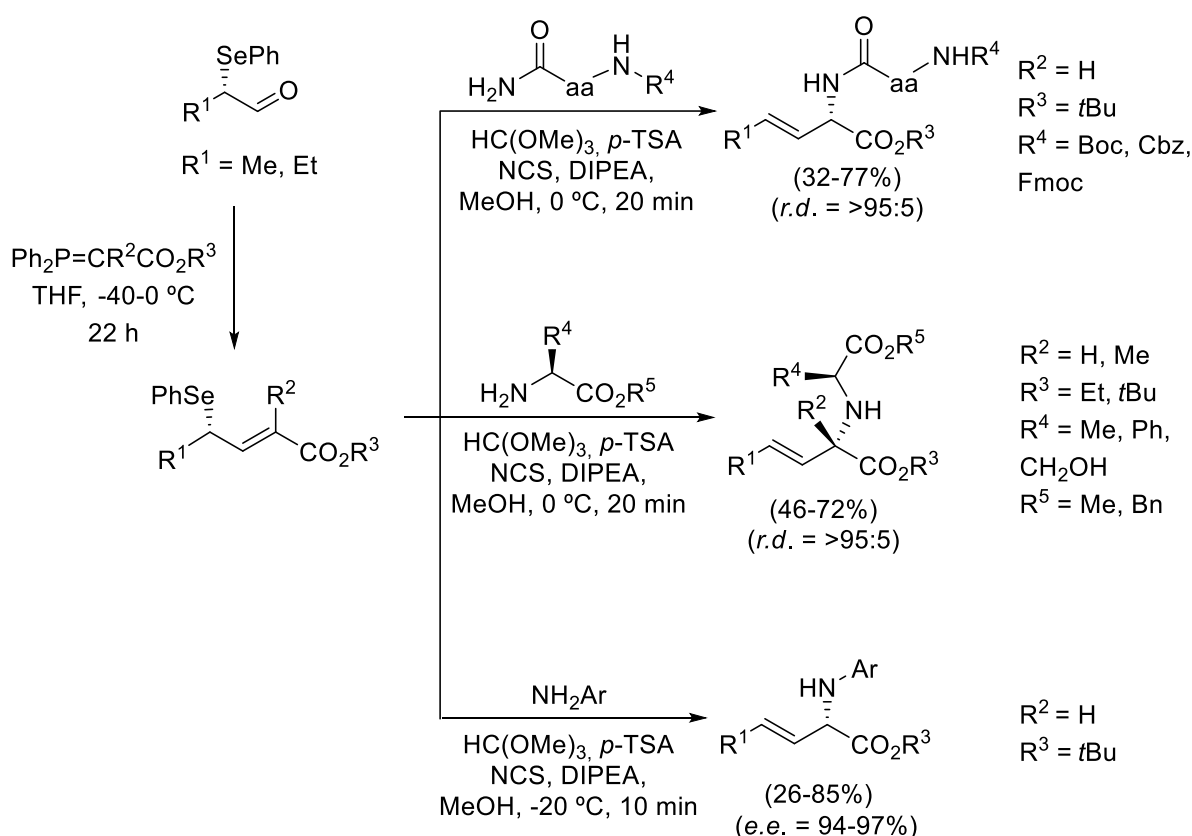
Además, es interesante resaltar la reactividad observada al enfrentar especies de organoselenio y compuestos electrófilos que contienen oxígeno o nitrógeno. Dicha estrategia conduce a selenóxidos o selenimidias, los cuales pueden evolucionar fácilmente a través de una reacción de eliminación o reordenamiento, en función de la sustitución del selenuro.⁹⁷

Un ejemplo se muestra en el Esquema III.34 con el trabajo publicado por Armstrong y col., en 2014.⁹⁸ Los autores lograron la síntesis de varios selenuros alílicos mediante una reacción de selenilación catalítica como la llevada a cabo por

⁹⁷ a) N. Komatsu, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2339. b) N. Kurose, T. Takahashi, T. Koizumi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2932.

⁹⁸ A. Armstrong, D. P. G; Emmerson, H. J. Milner, R. J. Sheppard, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3895.

Córdova y col.,⁹⁹ seguido de una reacción de Wittig. Posteriormente, accedieron a distintos péptidos a través de una aminación y un reordenamiento 2,3-sigmatrópico a partir de los selenuros alílicos y amidas de aminoácidos. Además, demostraron que el procedimiento es compatible con aminoésteres y aminas aromáticas para la obtención de *N,N*-dicarboximetilaminas y arilaminoácidos respectivamente. En total consiguieron la síntesis de 31 aminas alílicas diferentes, lo que pone de manifiesto la versatilidad del método.



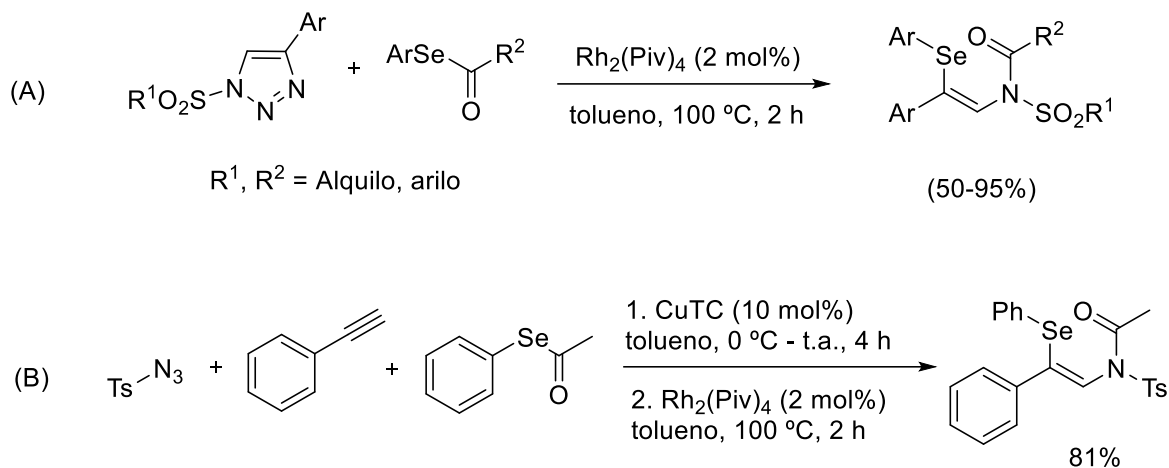
Esquema III.34

Asimismo, se ha estudiado la reactividad que presentan los triazoles al hacerlos reaccionar con selenuros de acilo en catálisis de rodio. En 2021, Koenigs y col.¹⁰⁰ describieron un protocolo de síntesis de α -selenoenamidas a partir de la 1,3-difuncionalización de triazoles (Esquema III.35A). En este caso, lograron

⁹⁹ Véase referencia 85.

¹⁰⁰ F. Li, C. Pei, C. Quaranta, R. M. Koenigs, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 4365.

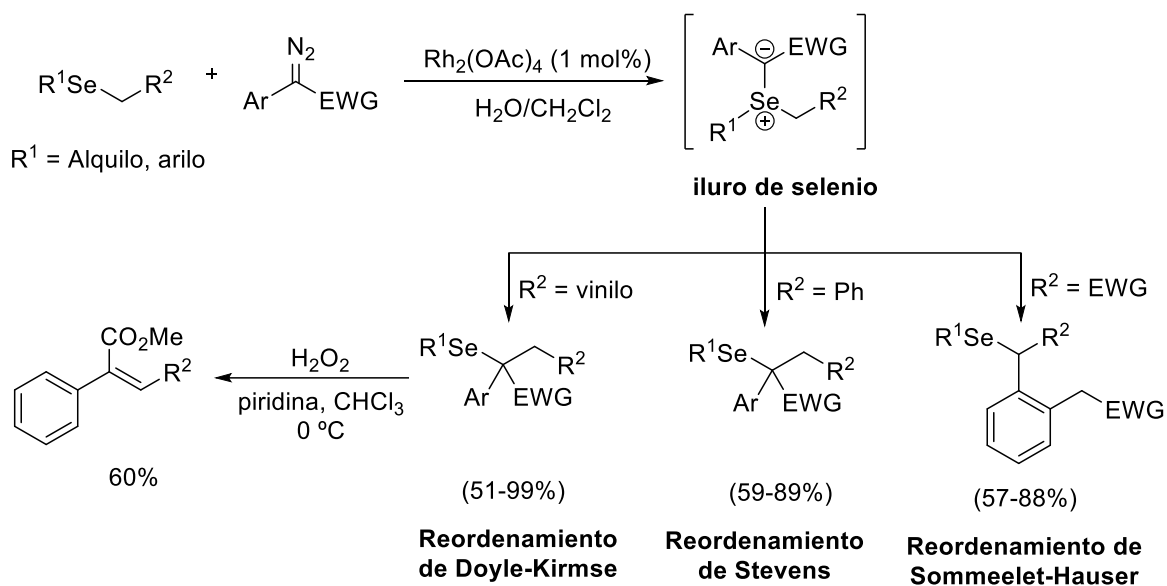
obtener 35 ejemplos con muy buen rendimiento y elevada estereoselectividad. Incluso, como se muestra en el Esquema III.35B, uno de ellos se preparó en una sola etapa sintética partiendo directamente de tosilazida, fenilacetileno y la correspondiente especie de organoselenio.



Esquema III.35

No obstante, el comportamiento de los iluros de selenio, está escasamente explorado. Koenigs y col.¹⁰¹ fueron los primeros, en 2019, en publicar un estudio acerca de reordenamientos sigmatrópicos de iluros de selenio. En primer lugar, exploraron la estrategia de formación de iluros a partir de un carbeno electrófilo y un reactivo de organoselenio. Después, estos iluros sustituidos experimentaron reacciones de reordenamiento sigmatrópico dando lugar a las correspondientes moléculas funcionalizadas que aparecen en el Esquema III.36. Además, posteriormente, los selenuros alílicos sufrieron una oxidación, liberando selenóxido y dando lugar a varios derivados de butadieno.

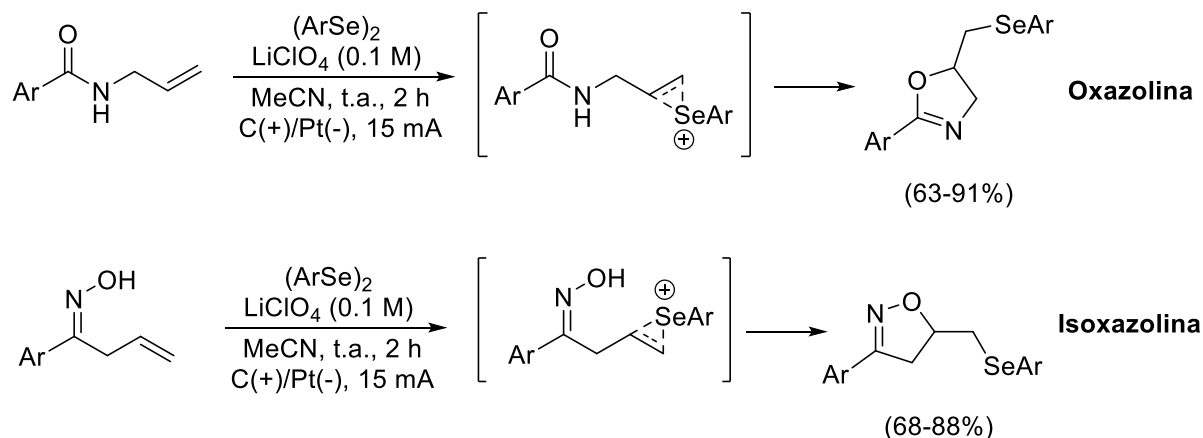
¹⁰¹ S. Jana, R. M. Koenigs, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3653.



Esquema III.36

Por último, un protocolo que ha llamado mucho la atención en los últimos años es el empleo de la electroquímica en la adición de organoselenio. Un buen ejemplo es el llevado a cabo por De Sarkar y col.¹⁰² los cuales generaron distintos derivados de oxazolona e isoxazolona a partir de un proceso de ciclación tándem de selenofuncionalización electrooxidante (Esquema III.37). Uno de los mecanismos propuestos por los autores destaca la formación del catión $ArSe^+$ debido a la activación oxidante del diselenuro. En tal caso, la formación del enlace C-Se se llevó a cabo sin la presencia de ningún oxidante externo ni metal de transición lo que lo hace un método sostenible para el medio ambiente.

¹⁰² S. Mallick, M. Baidya, K. Mahanty, D. Maiti, S. De Sarkar, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1046.



Esquema III.37

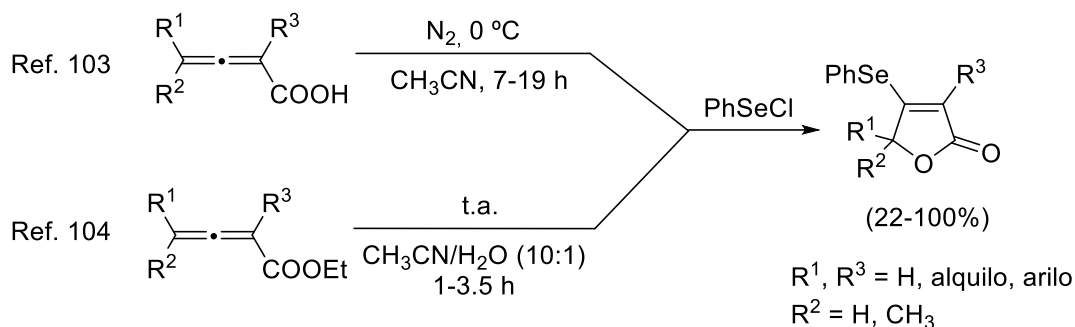
III.2.3. Reacciones de adición de selenio en alenos

Como se ha deseado plasmar en el apartado anterior, la selenofuncionalización de alquenos y alquinos ha sido enormemente desarrollada por la comunidad científica debido a la multitud de aplicaciones que permite la obtención de moléculas valiosas. Sin embargo, son escasos los ejemplos encontrados en la literatura acerca de la adición de motivos electrófilos de organoselenio (RSe^+) a restos aleno.

En 2004, Ma y col.¹⁰³ describieron la selenociclación oxidante de ácidos 2,3-alenoicos mediante el empleo de $PhSeCl$ para lograr la obtención de butenolidas β -selenofuncionalizadas. Además, la síntesis de estas lactonas se justifica con el mecanismo de ciclación electrófila tradicional anteriormente descrito. Dos años más tarde, el mismo grupo de investigación describió la síntesis de estas mismas butenolidas, a partir de sus ésteres análogos, sin la necesidad de bajar la temperatura a $0\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema III.38).¹⁰⁴

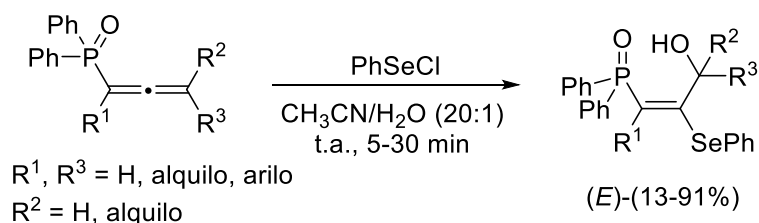
¹⁰³ S. Ma, F. Pan, X. Hao, X. Huang, *Synlett* **2004**, 1, 85.

¹⁰⁴ G. Chen, C. Fu, S. Ma, *Tetrahedron* **2006**, 62, 4444.



Esquema III.38

Asimismo, continuando con su estudio, Ma y col.¹⁰⁵ aplicaron este método a óxidos de 1,2-alenilfosfina lo que condujo a la síntesis de varios óxidos de 3-hidroxi-2-fenilselanil-1-(*E*)-alquenildifenilfosfina (Esquema III.39). La reacción de selenohidroxilación transcurrió con elevada regio- y estereoselectividad.

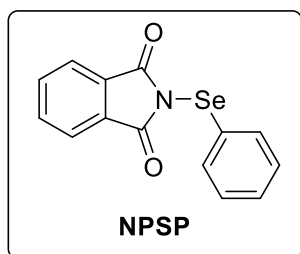
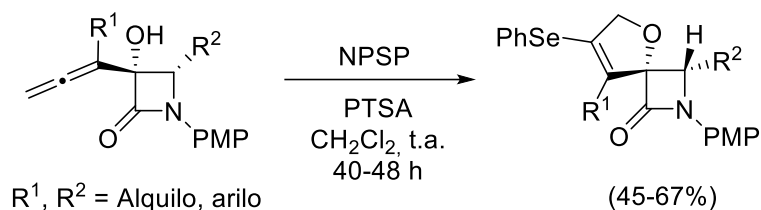


Esquema III.39

En 2010, nuestro grupo de investigación, continuando con su interés por la química de alenos y β -lactamas, desarrolló un procedimiento de obtención de seleno- β -lactamas espirocíclicas a partir de 3-alenil- β -lactamas en presencia de *N*-fenilselenoftalimida (NPSP) como agente de selenio (Esquema III.40).¹⁰⁶ La reacción transcurrió mediante una oxidación con incorporación de fenilselenio.

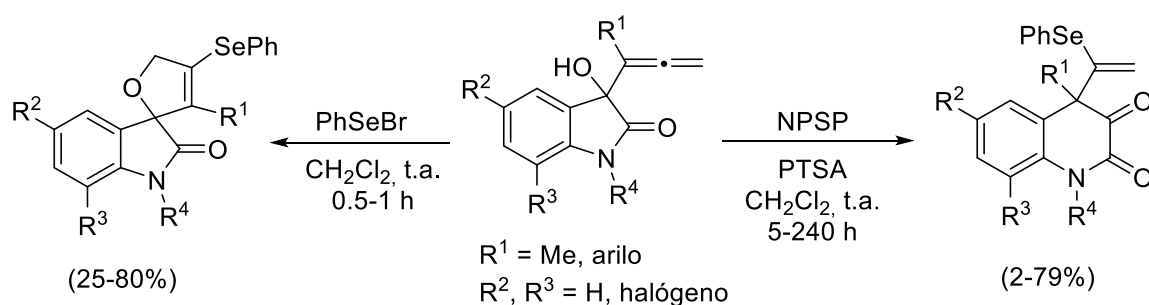
¹⁰⁵ G. He, H. Guo, R. Qian, Y. Guo, C. Fu, S. Ma, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4877.

¹⁰⁶ B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, M. R. Torres, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 621.



Esquema III.40

Además, posteriormente nuestro grupo de trabajo continuó profundizando en esta reactividad, utilizando α -alenoles unidos a 2-indolinonas y dos reactivos de organoselenio electrófilos como materiales de partida. El método reflejó una alta quimioselectividad ya que en función del reactivo de selenio (PhSeBr o NPSP) empleado se produjo una ox ciclación o una expansión de anillo de la lactama (Esquema III.41). De esta manera, se logró la preparación de diferentes selenolactamas espirocíclicas o selenoquinolonas respectivamente, las cuales pudieron evaluarse en 4 líneas celulares de cáncer humano.¹⁰⁷



Esquema III.41

¹⁰⁷ B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, G. Gómez-Campillos, M. R. Torres, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3549.

III.2.4. Catálisis de organoselenio

Una de las tendencias que más ha llamado la atención en síntesis orgánica, durante los últimos años, es la catálisis de organoselenio. Esta es una herramienta muy valiosa para la funcionalización de hidrocarburos insaturados, ya que emplea condiciones suaves para la obtención de compuestos orgánicos con buena selectividad, evitando el uso de cantidades estequiométricas de reactivos de selenio.¹⁰⁸

Cabe destacar, que las especies de organoselenio corresponden a la clase de no metales y ofrecen un coste muy inferior en comparación con los complejos metálicos utilizados normalmente en catálisis. Además, estas especies presentan una elevada estabilidad y pueden reutilizarse en varias reacciones sin perder su actividad lo que genera una ventaja para el medio ambiente.¹⁰⁹

En este apartado se muestran los avances más significativos que se han llevado a cabo recientemente en torno a la catálisis electrófila de selenio, no obstante, se conocen otros tipos como la catálisis de enlace de anfígeno basada en selenio,¹¹⁰ catálisis de selenio tipo base de Lewis,¹¹¹ catálisis de oxácido de selenio,¹¹² catálisis de radicales de selenio,¹¹³ y catálisis de aniones de selenio,¹¹⁴

¹⁰⁸ a) D. M. Freudendahl, S. A. Shahzad, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. b) A. Breder, S. Ortgies, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2843.

¹⁰⁹ Y. Wang, L. Yu, B. Zhu, L. Yu, *J. Mater. Chem. A* **2016**, 4, 10828.

¹¹⁰ Para una revisión sobre catálisis de enlace de anfígeno basada en selenio, consultar: a) E. Article, S. Benz, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 8164. b) W. Wang, H. Zhu, S. Liu, Z. Zhao, L. Zhang, J. Hao, Y. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 9175. c) X. Kong, P. Zhou, Y. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 9395.

¹¹¹ Para una revisión sobre catálisis de selenio tipo base de Lewis, consultar: a) S. R. Mellegaard, J. A. Tunge, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8979. b) R. Guo, Z. Liu, X. Zhao, *CCS Chem.* **2021**, 3, 2617.

¹¹² Para una revisión sobre catálisis de oxácido de selenio, consultar: a) S. Santoro, C. Santi, M. Sabatini, L. Testaferri, M. Tiecco, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2881. b) L. Yu, J. Wang, T. Chen, Y. Wang, Q. Xu, *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, 28, 652. c) X. Jing, D. Yuan, L. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1194. d) T. Wang, X. Jing, C. Chen, L. Yu, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9342.

¹¹³ Para una revisión sobre catálisis de radicales de selenio, consultar: a) T. Iwama, H. Matsumoto, T. Ito, H. Shimizu, T. Kataoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 913. b) W. Jin, P. Zheng, W. T. Wong, G. L. Law, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1588.

¹¹⁴ Para una revisión sobre catálisis de aniones de selenio, consultar: a) O. S. Trofymchuk, Z. Zheng, T. Kurogi, D. J. Mindiola, P. J. Walsh, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1685. b) Handoko, S. Satishkumar, N. R. Panigrahi, P. S. Arora, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 15977. c) Handoko, Z. Benslimane, P. S. Arora, *Org. Lett.* **2020**, 22, 5811.

que no se desarrollan en esta Memoria, aunque también son de interés en síntesis orgánica (Figura III.9).

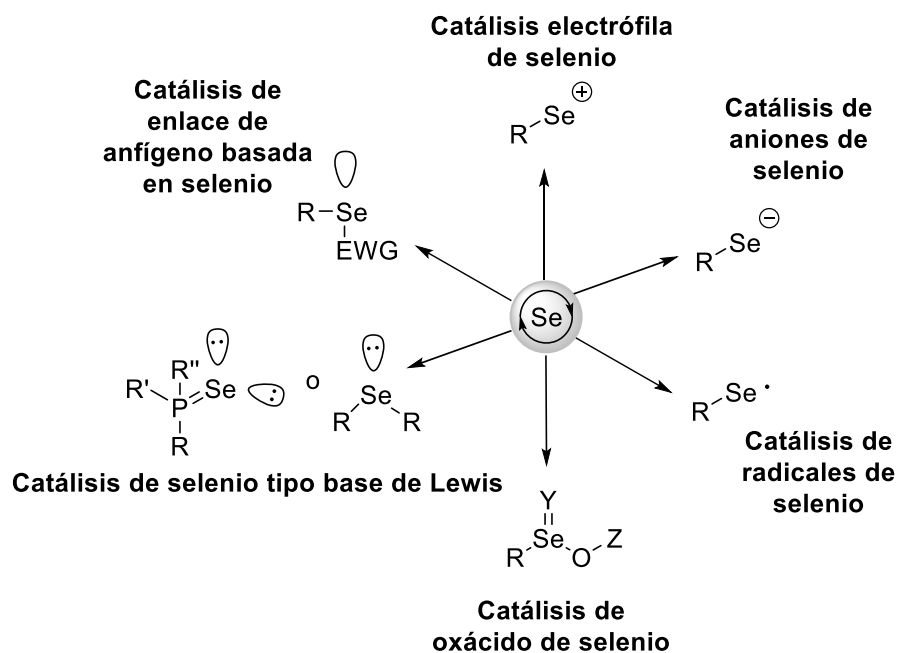
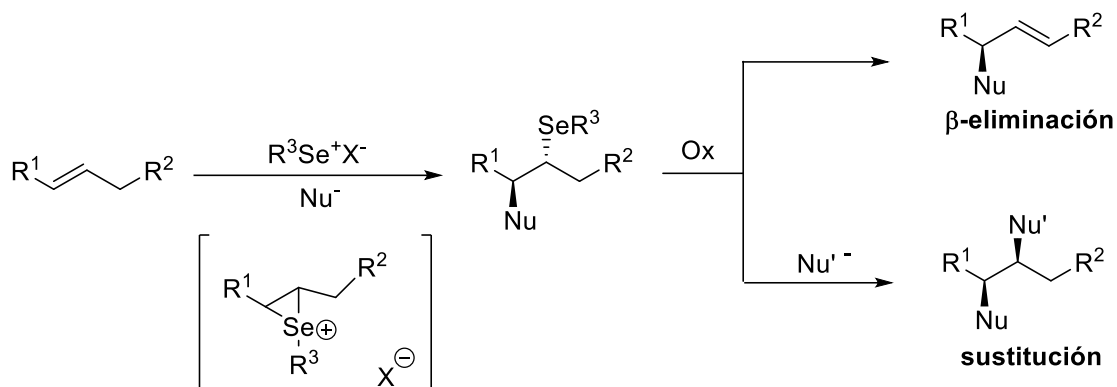


Figura III.9

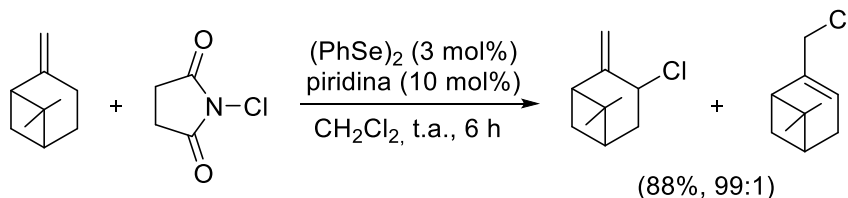
La catálisis electrófila en alquenos implica una secuencia de selenilación-deselenilación asistida por un oxidante (Esquema III.42). Tal proceso comienza con una selenofuncionalización de la molécula insaturada mediante la formación del intermedio catiónico selenirano, como se detalló en el apartado anterior. A continuación, se produce una oxidación del resto organoselenio seguida de una β -eliminación obteniendo un compuesto funcionalizado o una sustitución, generando en tal caso un compuesto difuncionalizado.¹¹⁵

¹¹⁵ D. M. Freudendahl, S. Santoro, S. A. Shahzad, C. Santi, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8409.



Esquema III.42

Sharpless y Hori fueron los primeros en describir, en 1979, una catálisis electr3fila empleando un compuesto orgánico de selenio, en concreto un diselenuro, a través de un procedimiento de selenilaci3n-deselenilaci3n.¹¹⁶ En ella, los autores llevaron a cabo la cloraci3n de varios alquenos mediante el empleo de *N*-clorosuccinimida (NCS) como oxidante y fuente de cloro, como el ejemplo que se muestra en el Esquema III.43.

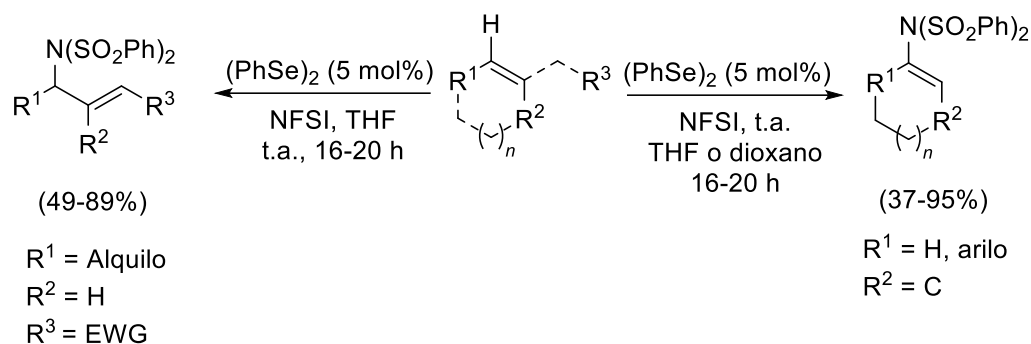


Esquema III.43

A partir de su descubrimiento, numerosos científicos han mostrado interés por este tipo de síntesis. En 2013, Breder y col.¹¹⁷ lograron la aminaci3n alílica y vinílica quimioselectiva de alquenos (Esquema III.44). En esta catálisis oxidante con selenio se obtuvieron diferentes aminas alílicas y vinílicas, respectivamente, utilizando *N*-fluorobencenosulfonimida (NFSI) como oxidante y fuente de nitr3geno y no como fuente de hal3geno, como ocurría en el caso anterior.

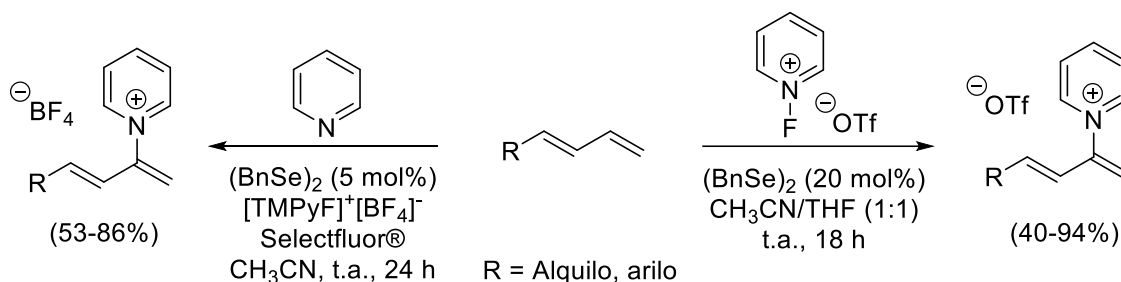
¹¹⁶ T. Hori, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4204.

¹¹⁷ J. Trenner, C. Depken, T. Weber, A. Breder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8952.



Esquema III.44

Asimismo, en 2017, Zhao y col.¹¹⁸ llevaron a cabo una adición directa de piridina en un enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ mediante catálisis de selenio. Este método presentó una elevada regioselectividad debido a la funcionalización C2 de una amplia variedad de 1,3-dienos, con el empleo de derivados de piridina o reactivos de fluoropiridinio como oxidante y fuente de piridina (Esquema III.45).

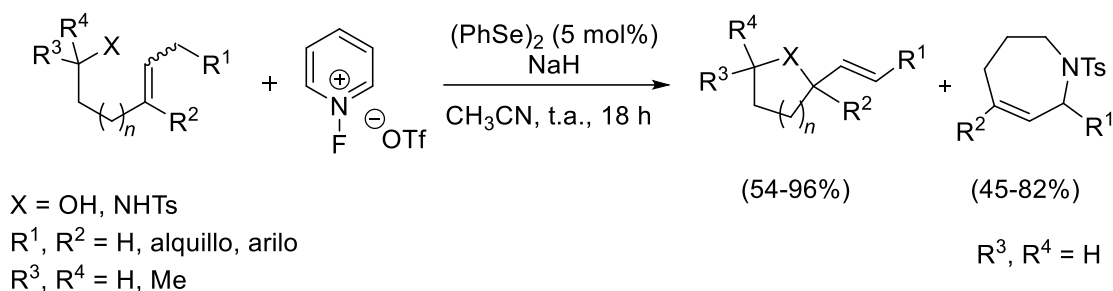


Esquema III.45

Además, este mismo grupo de investigación, empleó dicha reactividad para la obtención de *O*- y *N*-heterociclos utilizando, en este caso, triflato de 1-fluoropiridinio como reactivo clave para llevar a cabo la oxidación del $(\text{PhSe})_2$ (Esquema III.46).¹¹⁹ La ciclación *exo* tuvo lugar en condiciones suaves mostrando una excelente regioselectividad y tolerancia con varios grupos funcionales.

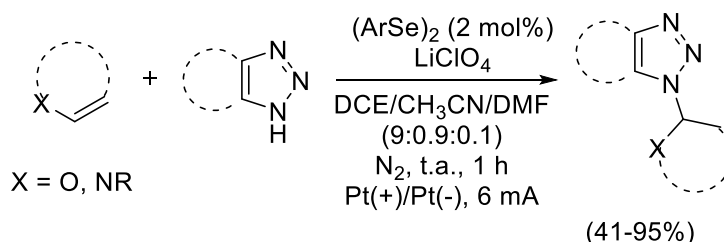
¹¹⁸ L. Liao, R. Guo, X. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3201.

¹¹⁹ R. Guo, J. Huang, H. Huang, X. Zhao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 504.



Esquema III.46

También es interesante el uso de la electroquímica en catálisis de selenio para evitar el uso de oxidantes externos en cantidades estequiométricas que puedan ser tóxicos para el medio ambiente. En base a ello, cabe destacar el trabajo publicado por Zeng, Xu y col.¹²⁰ en el que describen una aminación de varios alquenos ricos en electrones con azoles mediante un sistema electro-selenocatalítico (Esquema III.47).



Esquema III.47

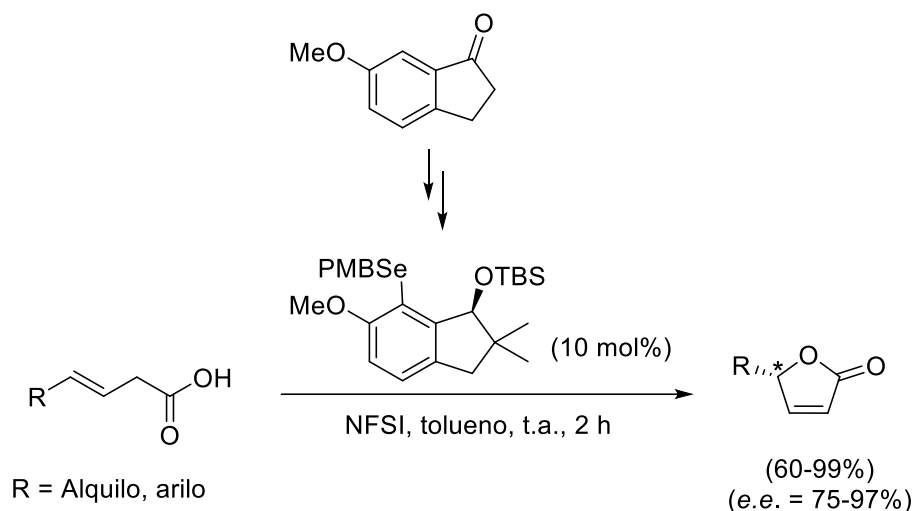
Otro progreso importante en este campo es la catálisis electrófila asimétrica de organoselenio. Este tipo de reactividad ha sido ampliamente estudiada durante las últimas décadas, sin embargo, no fue hasta el 2016, cuando Maruoka y col.¹²¹ describieron el primer ejemplo, que transformaba ácidos carboxílicos β,γ -insaturados en γ -butenolidas enantioenriquecidas a partir de una ciclación oxidante eficiente (Esquema III.48). Anteriormente, la dificultad que presentaba la síntesis de los catalizadores quirales había ocasionado resultados poco exitosos.¹²² No

¹²⁰ Z. Tan, F. Xiang, K. Xu, C. Zeng, *Org. Lett.* **2022**, 24, 5345.

¹²¹ Y. Kawamata, T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5206.

¹²² a) T. Wirth, S. Häuptli, M. Leuenberger, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 547. b) M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1118. c) D. M. Browne, O. Niyomura, T. Wirth, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3169.

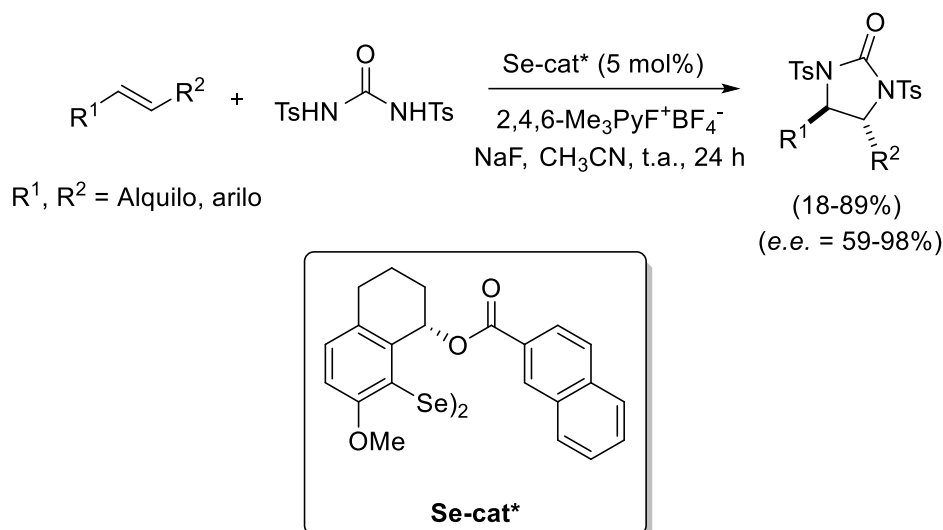
obstante, estos autores, llevaron a cabo esta reacción empleando un selenuro quiral basado en la estructura rígida de indanol, sintetizado fácilmente a partir de una indanona comercial.



Esquema III.48

Más tarde, en 2019, Denmark y col.¹²³ llevaron a cabo una diaminación intermolecular altamente enantioselectiva y estereoespecífica de alquenos mediante catálisis electrófila asimétrica de organoselenio (Esquema III.49). Este método requería de un diselenuro quiral que actúa como catalizador y que permitió obtener una enantioselectividad mayor que la observada por el derivado de indanol.

¹²³ Z. Tao, B. B. Gilbert, S. E. Denmark, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19161.

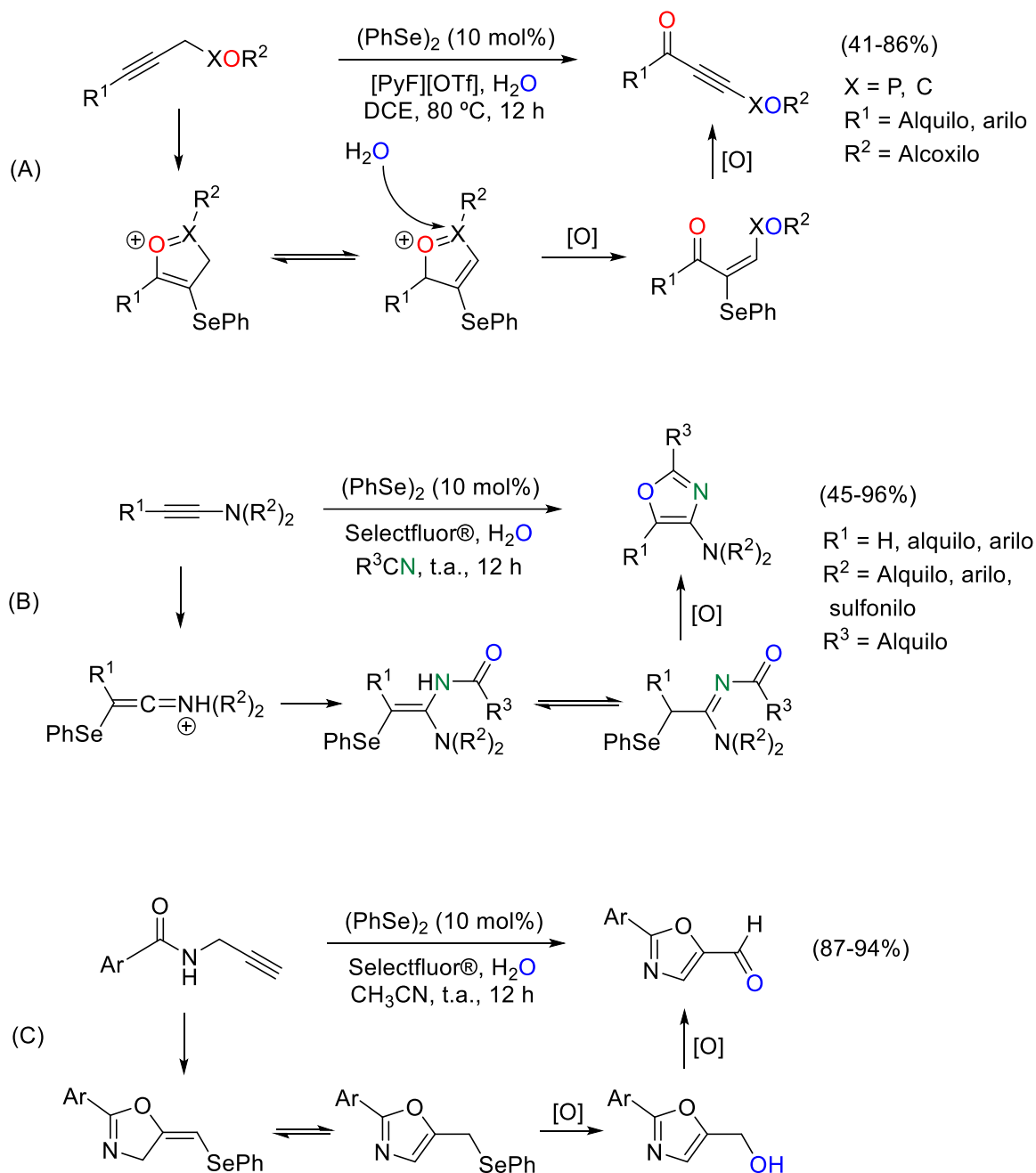


Esquema III.49

Por otro lado, los alquinos son otros compuestos insaturados que contienen un enlace π similar al de los alquenos. Por ello, también es interesante poder generar la activación catalítica de estas moléculas empleando un organoselenio. No obstante, tal reactividad no fue desarrollada durante muchos años debido, posiblemente, a la atribución de que el catión vinílico del selenirenio era menos estable que el análogo de selenirano y que la deselenilación requería forzar más las condiciones de reacción para llevarse a cabo.

Recientemente Zhao y col.¹²⁴ describieron tres tipos de funcionalización oxidante de alquinos a través de esta clase de catálisis. En primer lugar lograron la síntesis de α,β -alquinoonas por medio de una migración oxidante formal del resto alquino de varios propargilfosfonatos o 3-alquinoatos (Esquema III.50A). A partir de sustratos inamina se forma un intermedio enamina que mediante una tautomerización y posterior oxidación da lugar a diferentes oxazoles sustituidos (Esquema III.50B). Además, con el empleo de *N*-propargilamidas se generan aldehídos de oxazol a través de una isomerización favorecida por la aromatización seguida de una oxidación (Esquema III.50C).

¹²⁴ L. Liao, H. Zhang, X. Zhao, *ACS Catal.* **2018**, 8, 6745.

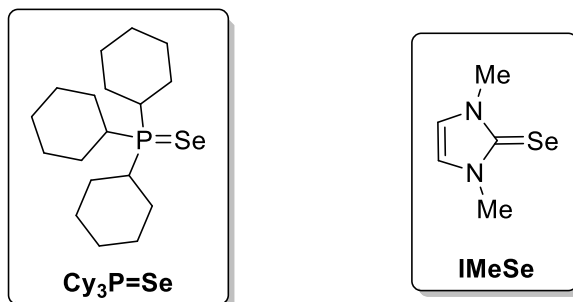
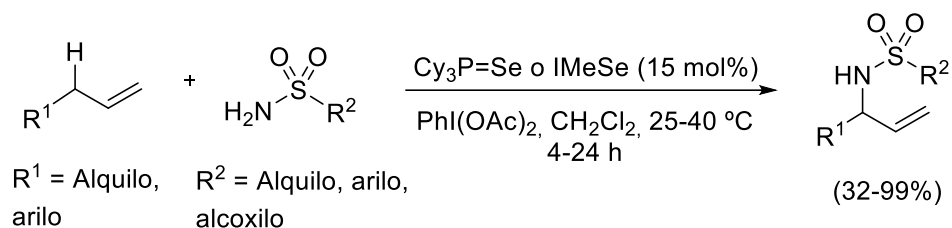


Esquema III.50

Hasta el momento, se ha mostrado la versatilidad que presentan los diselenuros de diarilo como catalizadores electrófilos de selenio. No obstante, recientemente se han desarrollado otros catalizadores monoselenuros, en los que el grupo arilo actúa como ligando en lugar de como sustituyente.¹²⁵

¹²⁵ T. Zheng, J. R. Tabor, Z. L. Stein, F. E. Michael, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6975.

Por ejemplo, Michael y col.¹²⁶ llevaron a cabo una aminación alílica de enlaces C-H en alquenos, a través de catalizadores basados en selenuros de fosfina o selenoureas (Esquema III.51). Para ello, los autores emplearon diacetato de yodobenceno como oxidante y distintas sulfonamidas o sulfamatos como fuente de nitrógeno. Así, lograron funcionalizar moléculas complejas como terpenoides naturales, con una alta regioselectividad.

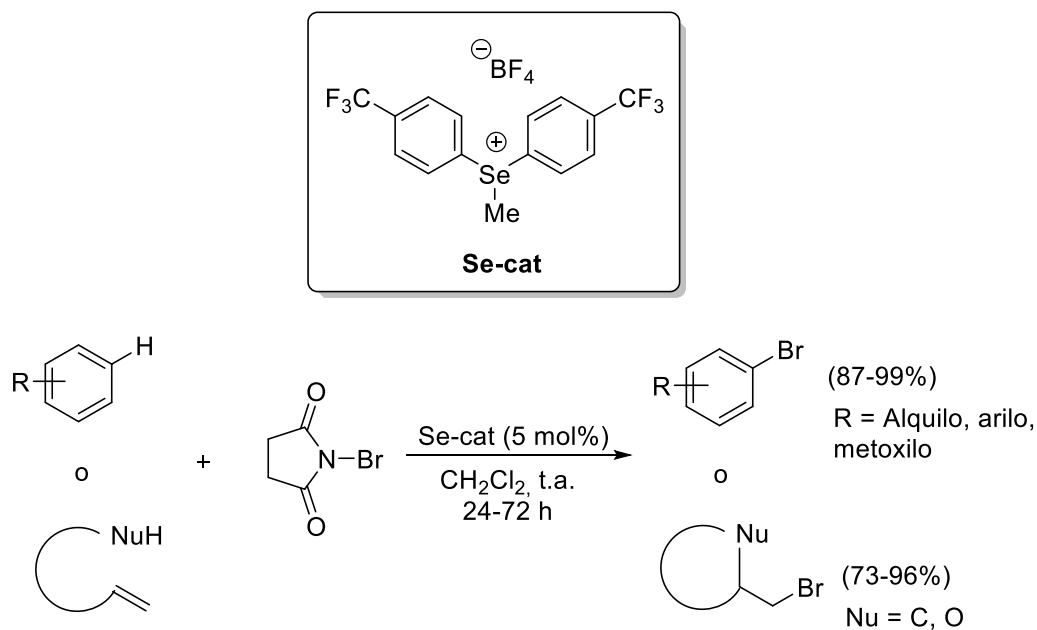


Esquema III.51

Además, Yeung, Ke y col.¹²⁷ desarrollaron, por primera vez, bromaciones electrófilas y reacciones de tipo aldólico mediante catálisis de una sal de selenio (Esquema III.52). En tal caso, utilizaron condiciones suaves obteniendo así un amplio alcance de la reacción.

¹²⁶ W. P. Teh, D. C. Obenschain, B. M. Black, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16716.

¹²⁷ X. He, X. Wang, Y. L. Tse, Z. Ke, Y. Y. Yeung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12869.

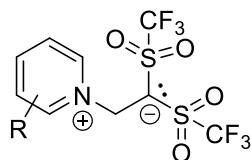


III.3. Zwitteriones tipo Koshar

Los zwitteriones o iones dipolares son especies formalmente neutras que presentan en su estructura cargas positivas y negativas que se compensan y se localizan sobre átomos distintos. Estos compuestos se encuentran altamente polarizados, debido a las distorsiones orbitarias ocasionadas por la distribución de sus cargas parciales, lo que genera un amplio interés científico dentro de la química orgánica.¹²⁸

En este contexto, de entre todas las moléculas que componen esta familia, cabe destacar los zwitteriones tipo Koshar en los cuales se centra este Capítulo (Figura III.10).

¹²⁸ a) S. Kobayashi, K. A. Jørgensen. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Wiley-VCH, Ed.; Weinheim, Germany, **2002**. b) A. Padwa, W. H. Pearson. *Synthetic Applications of 1,3-dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; John Wiley & sons, Ed.; Chichester, United Kingdom, **2002**.

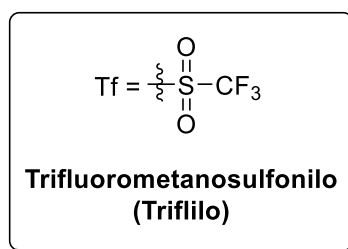
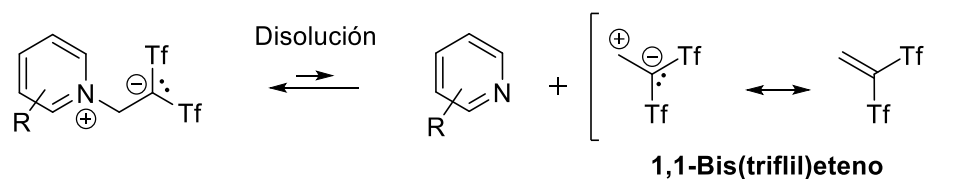


Zwitterión tipo Koshar

Figura III.10

Tales compuestos fueron descubiertos en 1976 por Koshar y col.¹²⁹ Su estructura se puede identificar como una sal de piridinio sustituida por un carbanión estabilizado por dos grupos triflilo (trifluorometanosulfonilo).

Además, este tipo de zwitterión cuenta con una gran relevancia ya que su utilidad sintética permite el acceso a moléculas orgánicas con un alto interés. Esto es debido a que los zwitteriones tipo Koshar en disolución presentan un equilibrio en el cual se libera una molécula de 1,1-bis(trifluorometilsulfonil)eteno que puede reaccionar *in situ* (Esquema III.53).



Esquema III.53

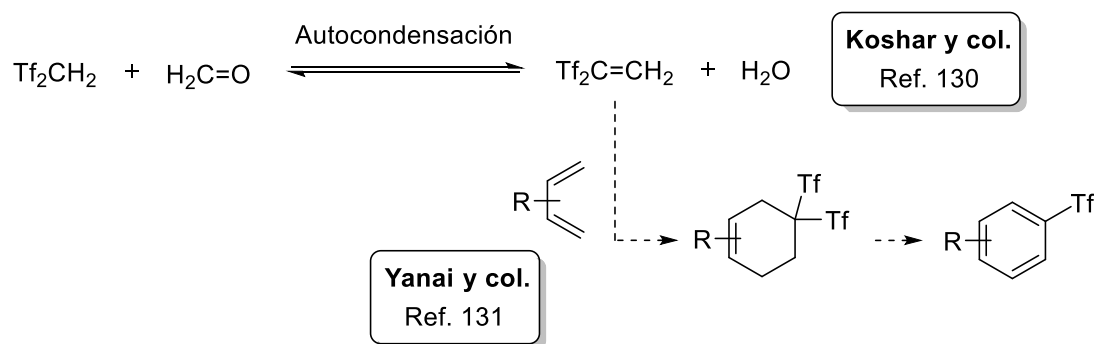
Esta olefina se basa en una molécula de etileno funcionalizada en uno de sus átomos de carbono por dos grupos triflilo. Asimismo, este alqueno liberado en disolución, debe considerarse como un híbrido de resonancia entre la olefina y su forma 1,2-dipolo, en la que se observa la separación de cargas. Esto es debido a la disustitución *gem* de uno de los átomos de carbono por dos grupos

¹²⁹ L. L. Barber Jr, R. J. Koshar, US Pat., 3 962 342, 1976.

trifluorometanosulfonilo, ya que este es uno de los más electroaceptores que se conocen en química orgánica. Por ello, estos grupos Tf provocan una distorsión en la nube π de electrones de la olefina generando una diferencia de densidad electrónica importante en su superficie, lo que da lugar a una alta polarización del doble enlace. Por este motivo, cabe resaltar que la responsabilidad de la reactividad del 1,1-bistrifilieteno radica en su forma resonante 1,2-dipolo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, al igual que otros dipolos, se trata de un compuesto muy reactivo y por lo tanto muy inestable, que se descompone en periodos de tiempo cortos. De acuerdo a ello, es imprescindible llevar a cabo su obtención *in situ* en el medio de reacción en el que este esté implicado a continuación.

En la bibliografía aparecen otros métodos para la obtención *in situ* de la molécula de $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ como los que se recogen a continuación:

En 1977, Koshar y col.¹³⁰ lograron la síntesis de la olefina mediante una reacción de autocondensación entre bis(trifilil)metano (Tf_2CH_2) y formaldehído ($\text{H}_2\text{C}=\text{O}$). Más tarde, Yanai y col.¹³¹ emplearon esta síntesis para llevar a cabo una reacción Diels-Alder tándem entre $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ y 1,3-dienos y generar así ariltriflonas (Esquema III.54).



Esquema III.54

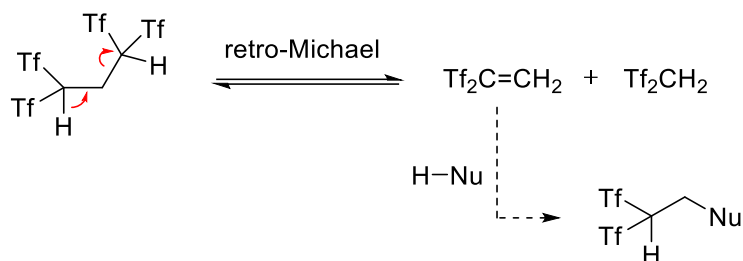
En 2011, este grupo de investigación publicó otro método de síntesis.¹³² En este caso, los autores realizaron una reacción retro-Michael de $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$

¹³⁰ R. J. Koshar, L. L. Barber, Jr., US Patent 4 053 519, **1977**.

¹³¹ H. Yanai, M. Fujita, T. Taguchi, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7245.

¹³² H. Yanai, H. Ogura, H. Fukaya, A. Kotani, F. Kusu, T. Taguchi, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11747.

para la formación *in situ* de $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$. A continuación, aplicaron este procedimiento para llevar a cabo una reacción tándem con nucleófilos neutros, arenos ricos en electrones y compuestos 1,3-dicarbonílicos (Esquema III.55).¹³³



Esquema III.55

No obstante, estos métodos de síntesis presentan serios inconvenientes debido a la presencia, en el medio, de ácidos de carbono fuertes, tales como Tf_2CH_2 y $\text{Tf}_2\text{CHCH}_2\text{CHTf}_2$. Estas sustancias pueden provocar la descomposición de compuestos con grupos funcionales sensibles en estas condiciones (Tf_2CH_2 : $\text{pK}_a = 2.1$ en DMSO y $\text{pK}_a = -1.3$ en H_2O).¹³⁴

Por lo tanto, de esta manera queda demostrada la importancia de los zwitteriones tipo Koshar, los cuales permiten la obtención *in situ* de la olefina altamente polarizada deseada, sin presentar estos inconvenientes.

Como se ha hecho referencia al principio del capítulo, Koshar y col.¹³⁵ fueron los primeros en llevar a cabo la síntesis de estos zwitteriones. Para ello, hicieron reaccionar 1,1-bis(triflil)metano (Tf_2CH_2) con paraformaldehído generando así una mezcla de 1,1-bis(triflil)eteno ($\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$) y su análogo reducido (Tf_2CHCH_3) en una proporción 42:58. A continuación, lograron precipitar la sal de piridinio al tratar la mezcla de reacción con un exceso de piridina. Sin embargo, el rendimiento obtenido fue tan solo de un 40% debido al producto reducido generado en la etapa de condensación.

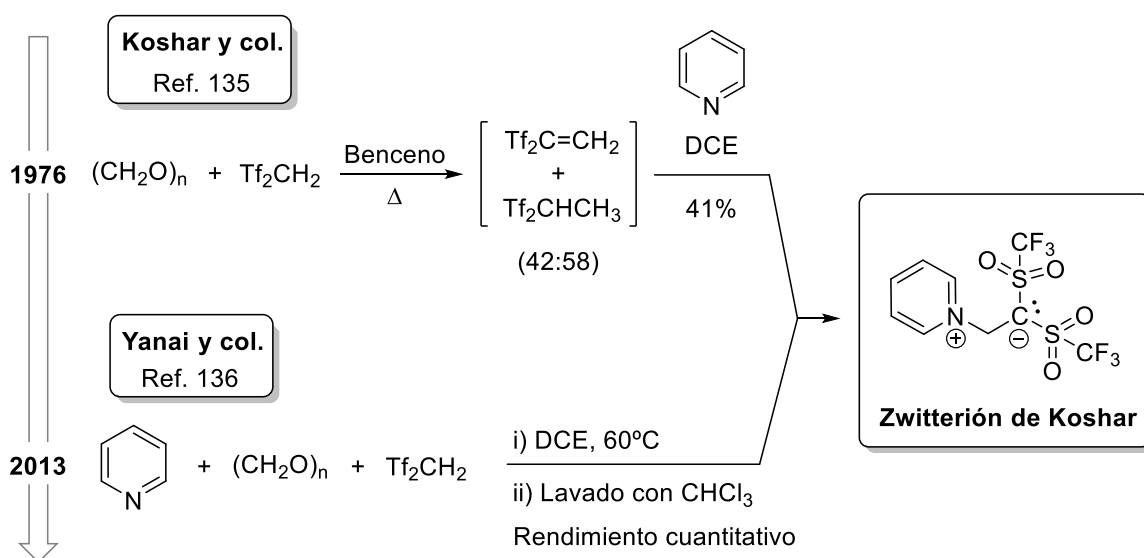
¹³³ a) H. Yanai, T. Yoshino, M. Fujita, H. Fukaya, A. Kotani, F. Kusu, T. Taguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1560. b) H. Yanai, M. Fujita, A. Takahashi, M. Zhang, M. Mishima, A. Kotani, T. Matsumoto, T. Taguchi, *Molecules* **2013**, *18*, 15531. c) H. Yanai, *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 649.

¹³⁴ a) F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456. b) K. E. Gutowski, D. A. Dixon, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12044.

¹³⁵ Véase referencia 129.

Además, a pesar de publicar sus resultados, este grupo de investigación no mostró interés en continuar con el estudio de las propiedades y las posibles aplicaciones sintéticas de esta sal, quedando en el olvido durante numerosos años.

Aun así, afortunadamente, en 2013, Yanai y col.¹³⁶ se interesaron por este zwitterión. En primer lugar, desarrollaron un nuevo método de síntesis que mejoró el rendimiento obtenido anteriormente por el equipo de Koshar. Al examinar las condiciones de reacción, lograron obtener la sal deseada mediante una reacción multicomponente entre Tf_2CH_2 , $(\text{CH}_2\text{O})_n$ y piridina a 60 °C, lavando seguidamente con cloroformo, con un rendimiento cuantitativo (Esquema III.56).



Esquema III.56

Asimismo, el grupo de Yanai empleó el método descrito para la síntesis de nuevas sales derivadas de heterociclos nitrogenados como piridina, benzotiazol, benzimidazol, imidazol y oxazol (Figura III.11).¹³⁷

¹³⁶ a) H. Yanai, Y. Takahashi, H. Fukaya, Y. Dobashi, T. Matsumoto, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10091. b) H. Yanai, R. Takahashi, Y. Takahashi, A. Kotani, H. Hakamata, T. Matsumoto, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 8203.

¹³⁷ Véase referencia 136.

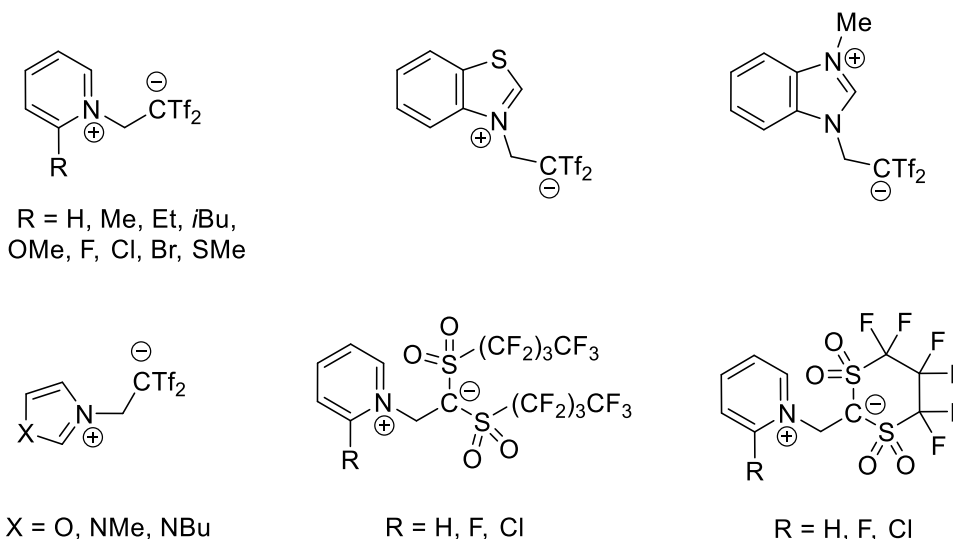


Figura III.11

También, este grupo de investigación continuó con el estudio de la estructura de los zwitteriones tipo Koshar, examinando sus propiedades orbitarias lo que les permitió justificar que sean sólidos no higroscópicos, con elevada estabilidad frente a la atmósfera, la luz y a altas temperaturas.

Por un lado, los efectos estereoelectrónicos se generan por la interacción entre pares de electrones libres de un átomo y orbitales vacíos de otros átomos próximos, dando lugar a una deslocalización electrónica.¹³⁸ En general, en los sistemas X-C-Y, donde X contiene un par de electrones no compartidos, se produce una deslocalización de estos al solapar con el orbital molecular antienlazante (σ^*_{C-Y}). Varios estudios han demostrado el papel fundamental de este efecto en la estabilización de las moléculas, sin embargo, la evidencia experimental de este solapamiento (llamado hiperconjugación negativa) es limitada en los carbaniones sustituidos por heteroátomos en posición β .¹³⁹

Yanai y col. justificaron que excepcionalmente, el carbanión de los zwitteriones tipo Koshar presenta una elevada estabilidad debido al fuerte efecto inductivo y los efectos conjugativos generados por la sustitución de los grupos triflilo. Además, también interviene la hiperconjugación negativa ocasionada por la

¹³⁸ P. Deslongchamps. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press, Ed.; Oxford United Kingdom, **1983**.

¹³⁹ a) P. V. R. Schleyer, A. J. Kos, *Tetrahedron* **1983**, 39, 1141. b) D. A. Dixon, T. Fukunaga, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4027.

interacción entre el par de electrones del C^- , el orbital molecular antienlazante $\sigma^*_{C(H)_2-N}$ y los dos orbitales moleculares antienlazantes $\sigma^*_{S-C(F)_3}$ (uno por cada grupo triflilo).¹⁴⁰

Por otro lado, como se observa en la Figura III.12, la hiperconjugación negativa también demuestra la disminución en las distancias de enlace entre C^- y CH_2 así como en el enlace C^-S y el aumento de la distancia entre $C(H)_2$ y N así como del enlace $S-C(F)_3$. Esto puede justificarse debido a que el efecto permite la deslocalización del par de electrones no enlazado en los tres orbitales σ^* adyacentes.

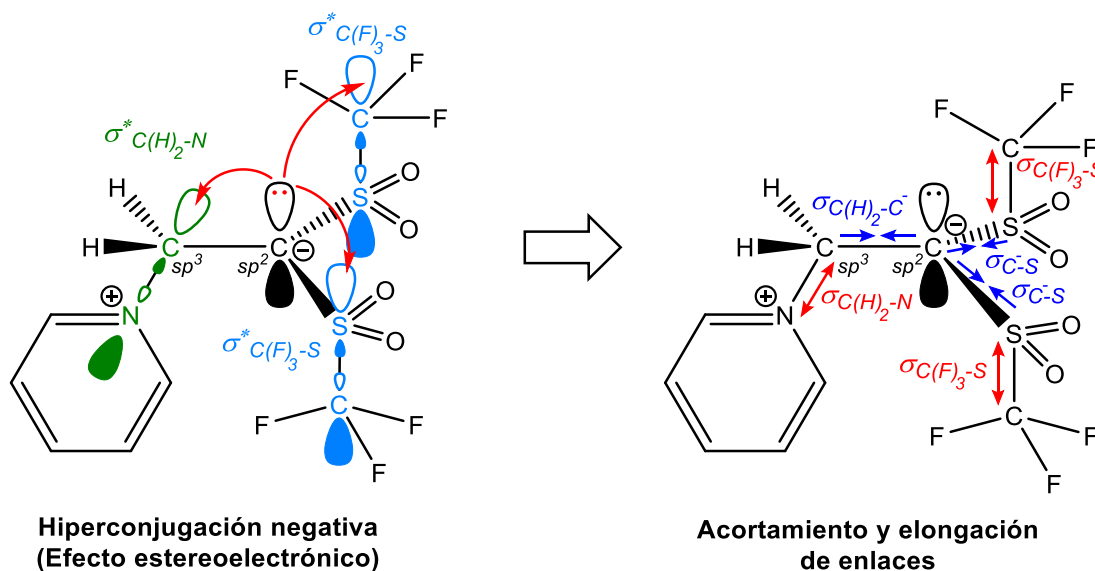


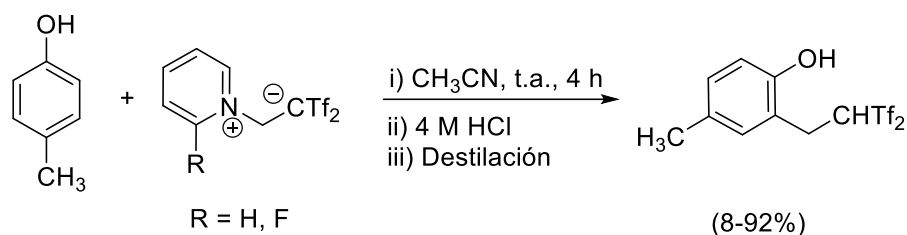
Figura III.12

Asimismo, la elevada estabilidad de estas sales es la responsable de su gran acidez y baja nucleofilia.

Una vez estudiados estos parámetros, el equipo de Yanai se centró en explorar sus posibles aplicaciones en síntesis orgánica, llevando a cabo así, la primera reacción en la que intervenía un zwitterión tipo Koshar. Para ello, lo hicieron reaccionar con *p*-cresol lo que condujo a una C-alkilación de CH_2CHTf_2 en el compuesto fenólico (Esquema III.57). De esta manera demostraron que los

¹⁴⁰ Véase referencia 136a.

zwitteriones tipo Koshar, cuando estaban en disolución, servían como fuente de 1,1-bis(triflil)eteno ($\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$).



Esquema III.57

Este estudio pone de manifiesto que estos compuestos pueden reaccionar con sistemas insaturados o algunos nucleófilos dando lugar a reacciones de cicloadición o fluoroalquilación respectivamente (Figura III.13).

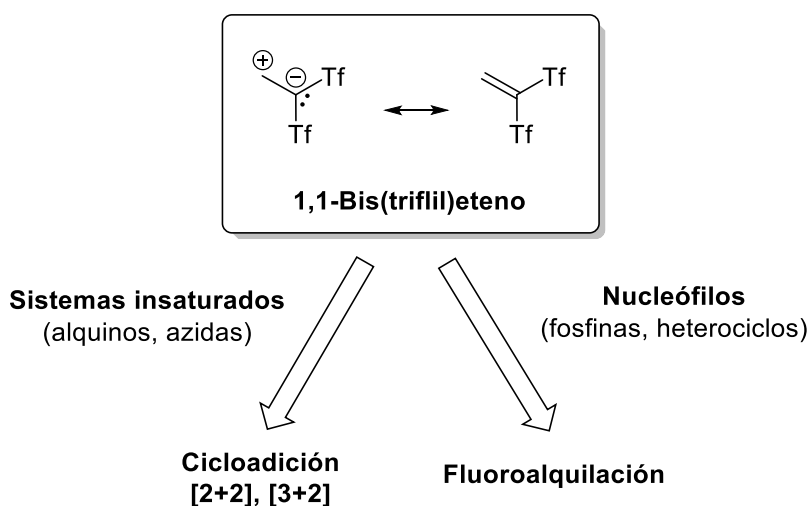


Figura III.13

De este modo, nuestro grupo de investigación decidió investigar dentro de este campo y explorar qué zwitterión tipo Koshar presentaba mejores resultados como precursor de la olefina deficiente en electrones, $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$, frente a reacciones con nucleófilos o sistemas insaturados no desarrollados hasta el momento. Tras varios estudios, se pudo concluir que el derivado de 2-fluoropiridina es la sal óptima para desarrollar dicha reactividad de una manera más eficiente. Esta molécula es conocida también como “reactivo de Yanai” por ser este el primer

científico en describirlo. Además, nuestro grupo de trabajo logró sintetizar el análogo deuterado de este compuesto (Figura III.14).

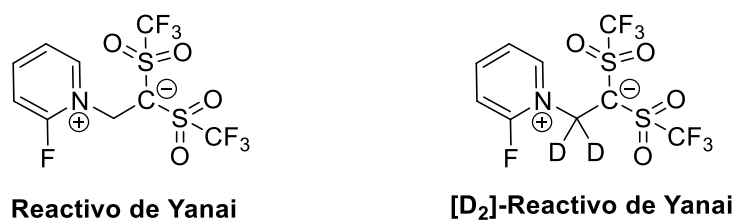


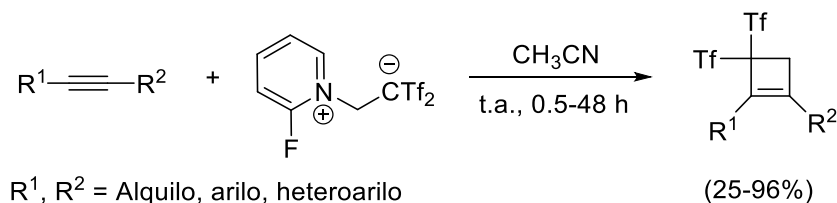
Figura III.14

Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación ha colaborado ampliamente con el equipo de Yanai con el fin de continuar con el desarrollo de esta reactividad. Así se ha demostrado la versatilidad y eficacia del reactivo de Yanai en reacciones de carbociclación y fluoroalquilación al enfrentarlos con diferentes sistemas insaturados. Esta sal reacciona en condiciones suaves, en periodos de tiempo muy cortos para generar moléculas estructuralmente complejas. También, cabe destacar la presencia de los grupos triflilo en estos productos, ya que les aporta propiedades lipofílicas y atractoras de electrones muy interesantes, además de su capacidad de formar enlaces de hidrógeno, importantes para el campo de la química médica.

En 2015, nuestro grupo de trabajo comenzó con el estudio de la reactividad de los zwitteriones tipo Koshar frente a alquinos disustituídos.¹⁴¹ Estos actuaban como dipolarófilos en una cicloadición [2+2] al hacerlos reaccionar con la olefina Tf₂C=CH₂ liberada, para generar diferentes ciclobutenos sustituidos (Esquema III.58). Así, se logró diseñar un método sencillo, empleando condiciones de reacción suaves, para la obtención de moléculas enormemente tensionadas atractivas para la síntesis orgánica.¹⁴² Se observó que la reacción toleraba un gran número de sustituyentes en el alquino, si bien los mejores resultados se obtuvieron al emplear grupos ricos en electrones.

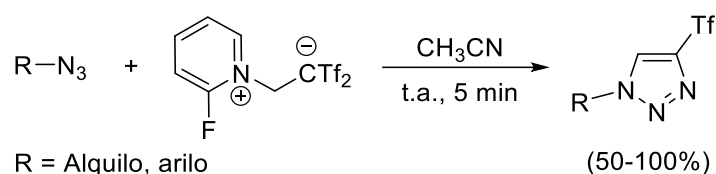
¹⁴¹ B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, C. Lázaro-Milla, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3395.

¹⁴² C. Lázaro-Milla, M. T. Quirós, D. J. Cárdenas, P. Almendros, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 6070.



Esquema III.58

Ese mismo año, se exploró la reactividad del reactivo de Yanai frente a varias azidas.¹⁴³ En este caso, tuvo lugar una cicloadición [3+2] por etapas mediante un proceso rápido y en ausencia de metales que dio lugar a diferentes triazoles de manera regio- y quimioselectiva (Esquema III.59).

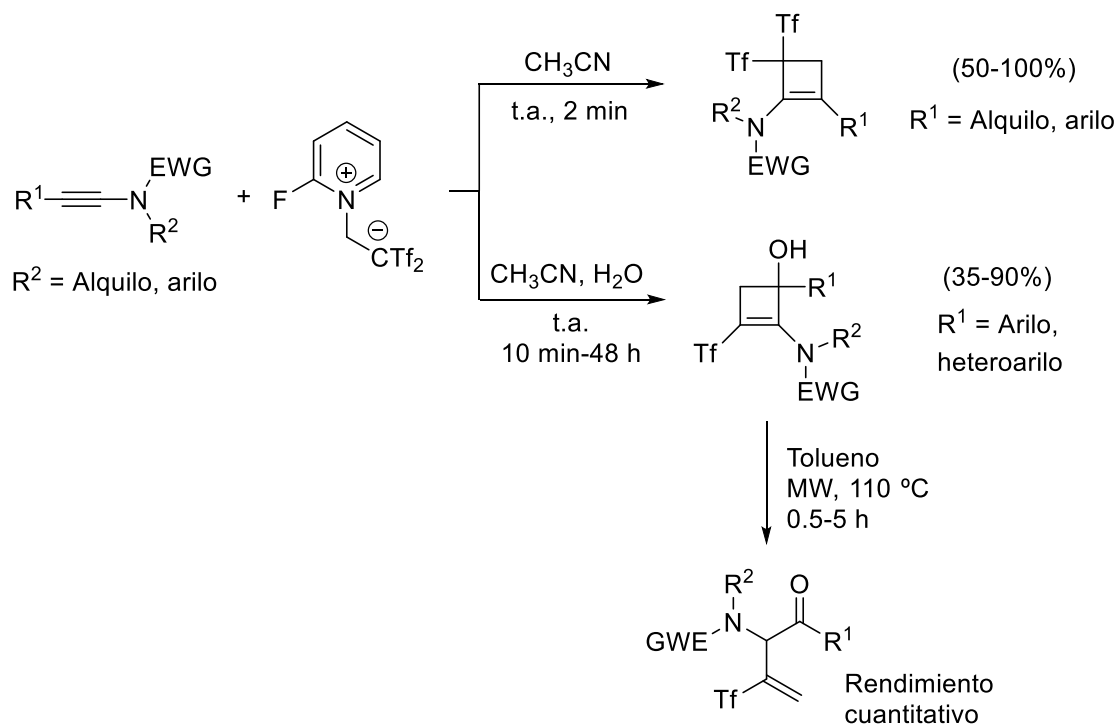


Esquema III.59

En 2016, prosiguiendo con este estudio, se hizo reaccionar la sal de piridinio con diversas inamidas observándose nuevamente una cicloadición [2+2] que condujo a diferentes ciclobutenaminas (Esquema III.60).¹⁴⁴ El método fue muy selectivo, observándose un cambio de reactividad al emplear inamidas cuyo carbono terminal se encontraba sustituido por anillos aromáticos ricos en electrones. En este caso, se produjo una secuencia de ciclación-hidroxilación con la obtención de varios aminociclobutenoles. Además, estos productos se utilizaron como precursores para la síntesis de algunas α -amino-cetonas- β,γ -insaturadas a través de una apertura de anillo, lo que aportó un mayor valor a la metodología.

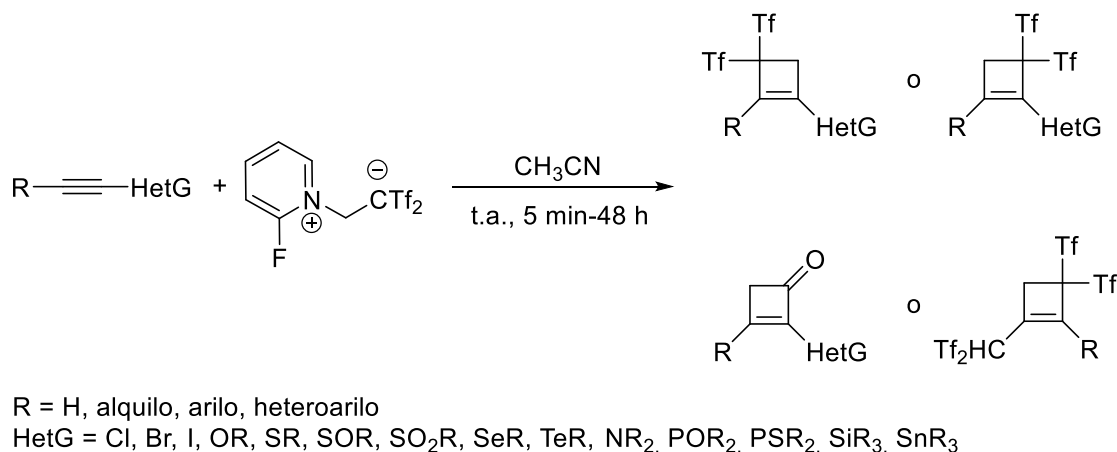
¹⁴³ B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6992.

¹⁴⁴ B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8998.



Esquema III.60

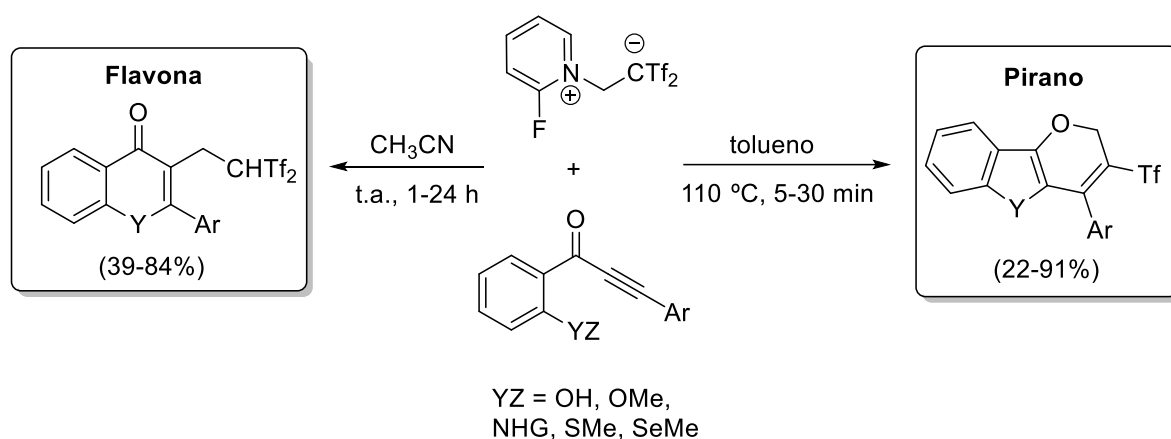
Recientemente, se ha descrito la reactividad del reactivo de Yanai con una amplia variedad de alquinos sustituidos con heteroátomos.¹⁴⁵ Esto permitió acceder a numerosos ciclobutenos funcionalizados con oxígeno, nitrógeno, bromo, cloro, yodo, azufre, selenio, telurio, fósforo y silicio (Esquema III.61).



Esquema III.61

¹⁴⁵ a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2630. b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 7547.

En 2018, nuestro grupo de investigación hizo reaccionar la olefina $\text{CH}_2=\text{CTf}_2$ liberada del zwitterión con una gran variedad de moléculas que contenían un grupo cetona y grupo alquino en su estructura (Esquema III.62).¹⁴⁶ De esta forma, se consiguió la síntesis de triflonas bicíclicas o tricíclicas mediante una ciclación intramolecular. La reactividad podía modularse hacia la formación de uno u otro heterociclo, modificando la temperatura y el disolvente. Así se generaron bis(triflil)flavonas, bis(triflil)tioflavonas, bis(triflil)selenoflavonas, (triflil)benzotienopiranos, (triflil)benzoselenofenopiranos, (triflil)vinilauronas y (triflil)piranoindoles.



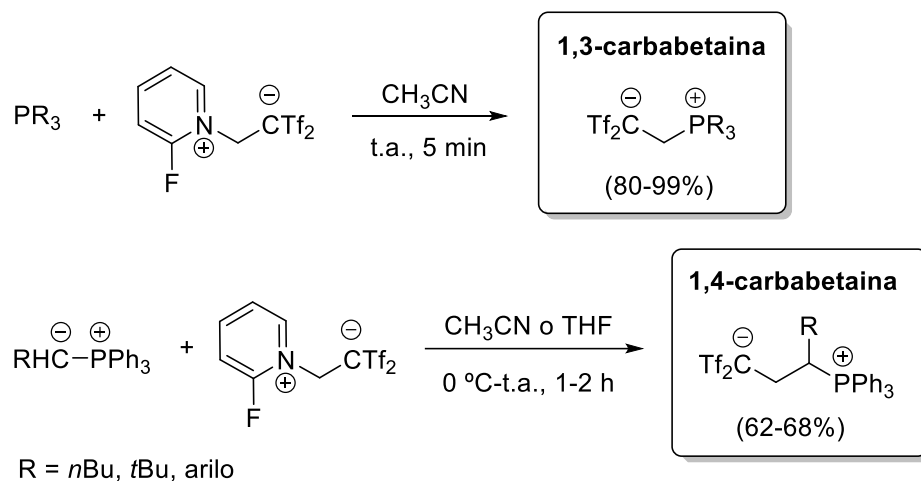
Esquema III.62

A continuación, en colaboración con el equipo de Yanai, nuestro grupo de investigación logró sintetizar con éxito 1,3- y 1,4-carbabetainas a partir de la sal de piridinio y diferentes fosfinas (Esquema III.63).¹⁴⁷ Las oxabetainas de fósforo son unas moléculas importantes por su estructura, propiedades y reactividad, sin embargo, hasta el momento el número de ejemplos descritos era limitado debido a su baja estabilidad.¹⁴⁸ No obstante, a través de esta reacción de alquilación se han obtenido varios ejemplos estables, debido nuevamente al efecto de la hiperconjugación negativa anteriormente comentada.

¹⁴⁶ B. Alcaide, P. Almendros, C. Lázaro-Milla, P. Delgado-Martínez, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8186.

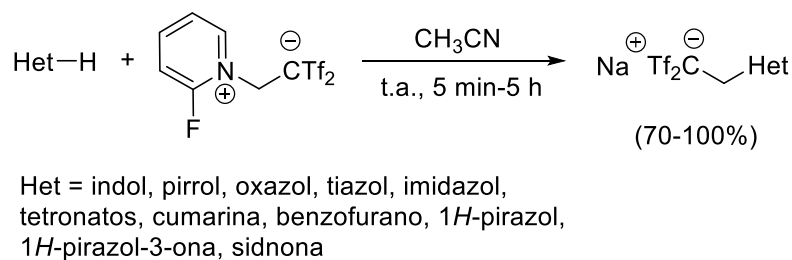
¹⁴⁷ H. Yanai, P. Almendros, S. Takahashi, C. Lázaro-Milla, B. Alcaide, T. Matsumoto, *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 1956.

¹⁴⁸ L. D. Quin, *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, Wiley, New York, **2000**.



Esquema III.63

Asimismo, más tarde, se publicó la alquilación usando bis(trifilil)etano de una enorme variedad de heterociclos al hacer reaccionar estos con el reactivo de Yanai en acetonitrilo y a temperatura ambiente (Esquema III.64).¹⁴⁹ El método mostró una quimio- y regioselectividad completa en la formación de los productos alquilados. Además, este procedimiento se empleó con éxito en la modificación estructural de Phenazone[®] y Edaravone[®], dos fármacos comerciales derivados de pirazolonas.



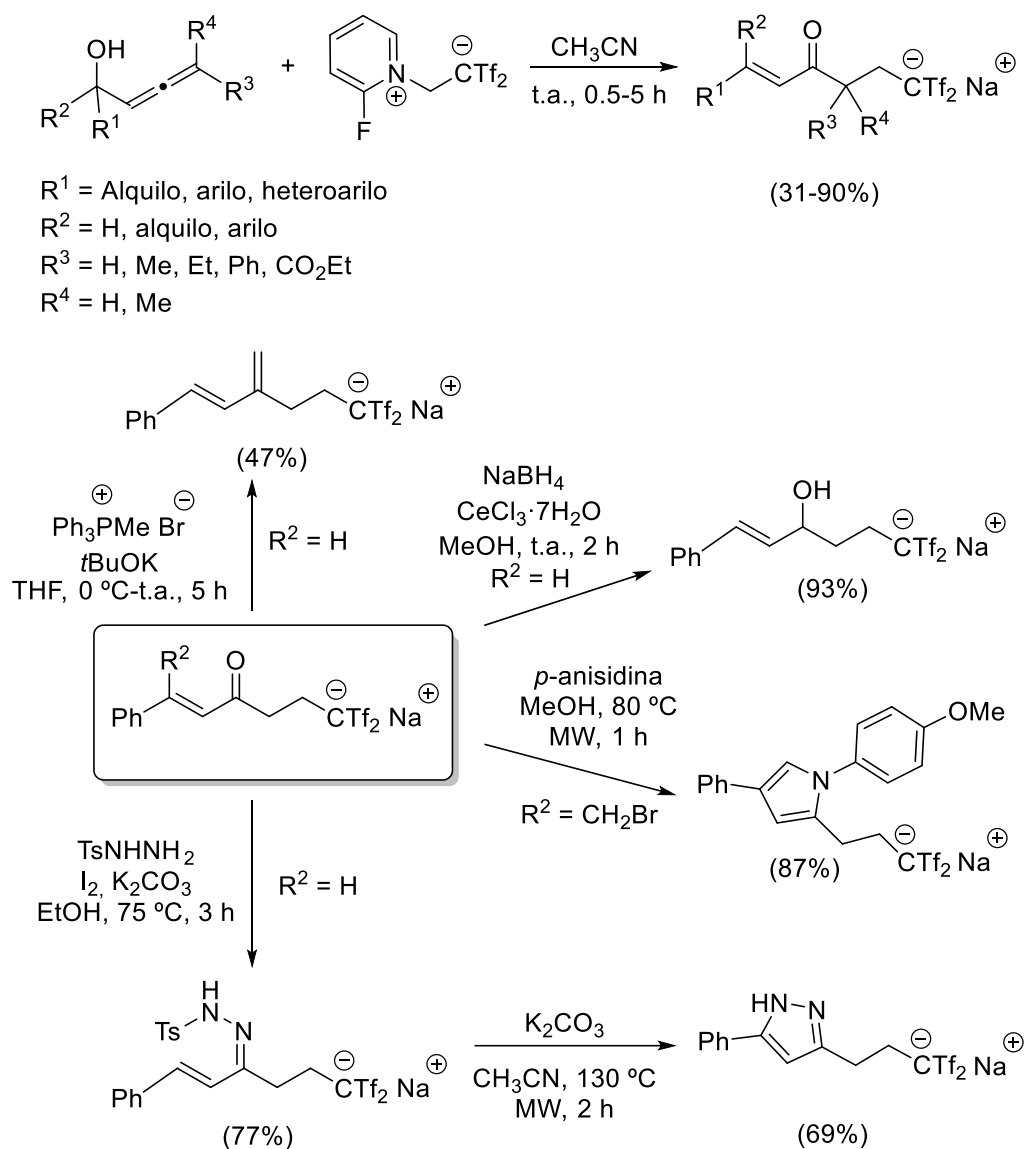
Esquema III.64

En 2020, se desarrolló un protocolo nuevo que implicaba el reordenamiento de α -alenoles con trifluorosulfonilación para la obtención de bis(trifilil)enonas con total quimio- y estereoselectividad (Esquema III.65).¹⁵⁰ Este es el primer ejemplo descrito en la literatura en el que se invierte la regioselectividad de la reacción

¹⁴⁹ P. Almendros, H. Yanai, S. Hoshikawa, C. Aragoncillo, C. Lázaro-Milla, M. Toledano-Pinedo, T. Matsumoto, B. Alcaide, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3163.

¹⁵⁰ C. Lázaro-Milla, J. Macicior, H. Yanai, P. Almendros, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8983.

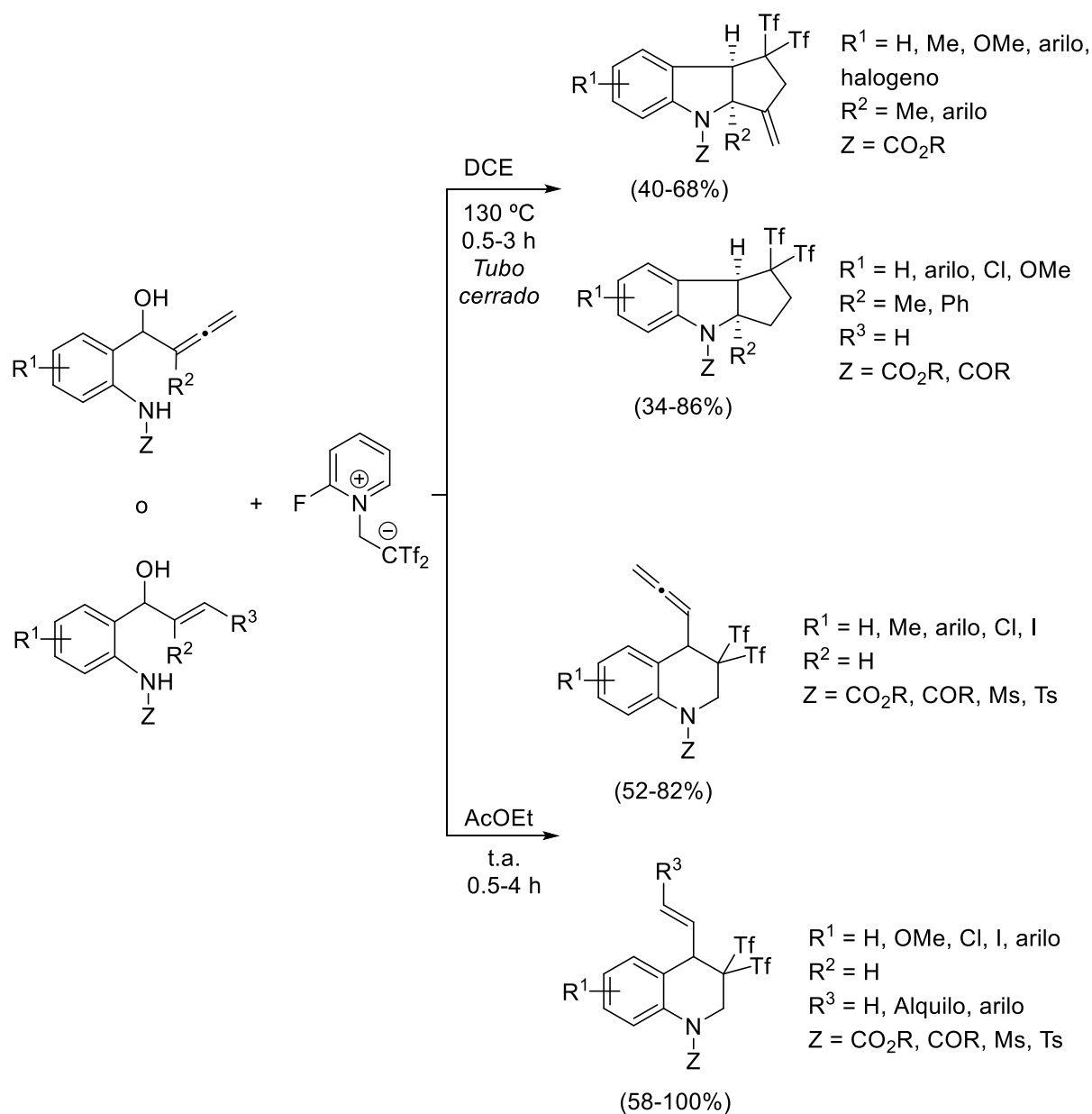
entre α -alenoles y electrófilos. La utilidad del método quedó demostrada al convertir las enonas en moléculas funcionalizadas con grupos triflilo, tales como 1,3-dienos, alcoholes alílicos, pirroles y pirazoles.



Esquema III.65

Recientemente, se han preparado *gem*-bis(triflil)indolinas tricíclicas y tetrahydroquinolinas a partir de una reacción secuencial entre la olefina liberada en disolución ($\text{CH}_2=\text{CTf}_2$ o $\text{CD}_2=\text{CTf}_2$) y diferentes alenoles o alquenoles derivados de

anilina (Esquema III.66).¹⁵¹ Para mostrar la aplicabilidad del protocolo, estos productos pudieron emplearse para la síntesis de algunos heterociclos policíclicos fluorados poco accesibles, como el tetraciclo contenido en el alcaloide poliveolina.

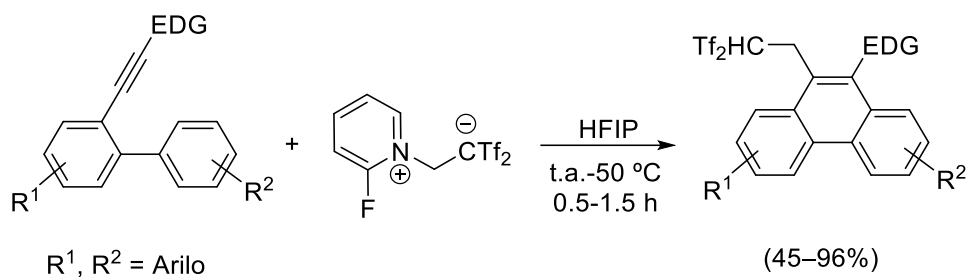


Esquema III.66

Finalmente, se han sintetizado hidrocarburos aromáticos policíclicos con total regioselectividad, a través del ataque electrófilo de $\text{CH}_2=\text{CTf}_2$ frente a

¹⁵¹ a) C. Lázaro-Milla, H. Yanai, P. Almendros, *Org. Lett.* **2021**, 23, 2921. b) C. Lázaro-Milla, P. Almendros, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 13534.

bifenilalquinos (Esquema III.67).¹⁵² Este tipo de productos han mostrado un interés notable debido a sus propiedades electrónicas y fotofísicas, sin embargo, es habitual que muestren problemas de solubilidad. No obstante, los hidrocarburos sintetizados en nuestro grupo de investigación han exhibido mejoras en la solubilidad, tanto en disolventes orgánicos como acuosos, por lo que pueden ser empleados como materiales químicos fáciles de manipular.



Esquema III.67

¹⁵² a) I. Martín-Mejías, C. Aragoncillo, H. Yanai, S. Hoshikawa, Y. Fujimoto, T. Matsumoto, P. Almendros, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1795. b) S. Hoshikawa, H. Yanai, I. Martín-Mejías, C. Lázaro-Milla, C. Aragoncillo, P. Almendros, T. Matsumoto, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 16112.

IV. OBJETIVOS

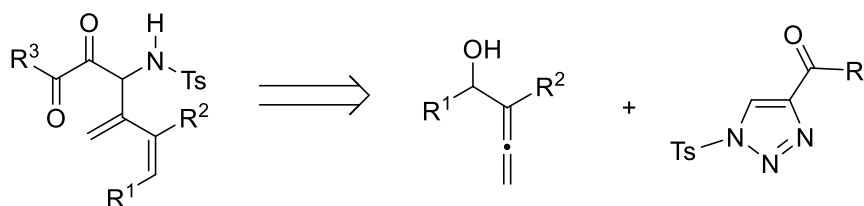
“Haz de tu vida un sueño, y de tu sueño una realidad” Antoine de Saint-Exupéry

IV. OBJETIVOS

La presente Tesis Doctoral tiene como Objetivo General contribuir al desarrollo de nuevas metodologías sintéticas de reordenamiento y funcionalización de alenos, con un alto control de la regio- y estereoselectividad, para la preparación de compuestos estructuralmente novedosos.

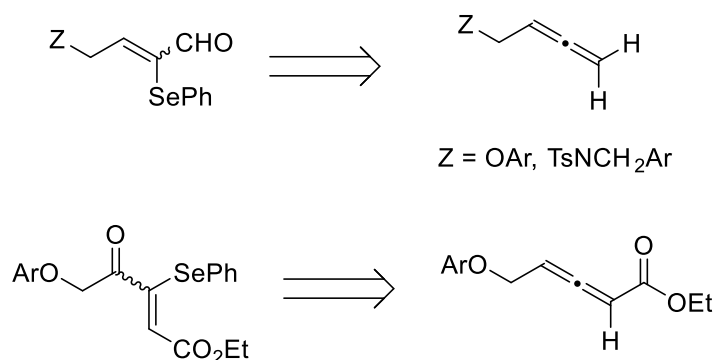
Para alcanzar dicho Objetivo General, la presente Memoria se ha dividido en cuatro Capítulos, en los cuales se desarrollan las cuatro publicaciones a las que han dado lugar los resultados obtenidos, seguidas de una Discusión Integradora de los mismos.

En el Capítulo 1 se estudiará la reactividad que presentan los α -alenoles cuando se hacen reaccionar con *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles sustituidos en la posición C4 del triazol por un resto acilo empleando catálisis de rodio (Esquema IV.1).



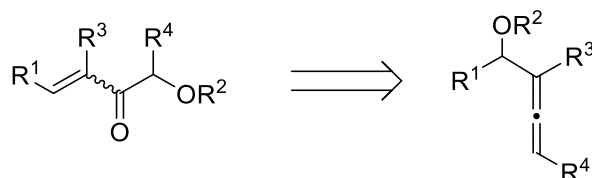
Esquema IV.1

En el Capítulo 2 se explorará la reacción de selenofuncionalización oxidante, en ausencia de metales, en alenos diferentemente sustituidos. Además, se estudiará la divergencia de reactividad generada por la presencia o ausencia de un resto etoxicarbonilo en el extremo del aleno (Esquema IV.2).



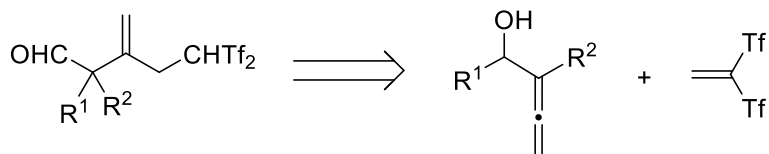
Esquema IV.2

En el Capítulo 3 se abordará el estudio de una nueva metodología catalizada por un compuesto de organoselenio para la síntesis de cetonas α,β -insaturadas a partir de alenoéteres diferentemente sustituidos (Esquema IV.3).



Esquema IV.3

Por último, en el Capítulo 4 se estudiará la reactividad de los zwitteriones de Koshar frente a α -alenoles en presencia de un catalizador de oro que actúa como base π de Lewis (Esquema IV.4).



Esquema IV.4

V. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

“La mayoría de la gente dice que es el intelecto lo que hace a un gran científico. Están equivocados: es el carácter” Albert Einstein

V. CAPÍTULO 1. Chemoselectivity Switching in the Rhodium-Catalyzed Reactions of 4-Substituted-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles with Allenols: Noticeable Differences between 4-Acyl- and 4-Aryl-Triazoles

Chemoselectivity Switching in the Rhodium-Catalyzed Reactions of 4-Substituted-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles with Allenols: Noticeable Differences between 4-Acyl- and 4-Aryl-Triazoles

Benito Alcaide,^{a,*} Pedro Almendros,^{b,*} Israel Fernández,^c
Teresa Martínez del Campo,^a Guillermo Palop,^a Mireia Toledano-Pinedo,^a and
Patricia Delgado-Martínez^{+d}

^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

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

E-mail: palmendros@iqog.csic.es

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

^d CAI Difracción de Rayos X, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

⁺ Responsible for X-ray crystal-structure determination.

Manuscript received: October 24, 2018; Revised manuscript received: December 21, 2018;

Version of record online: January 23, 2019



Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.201801424>

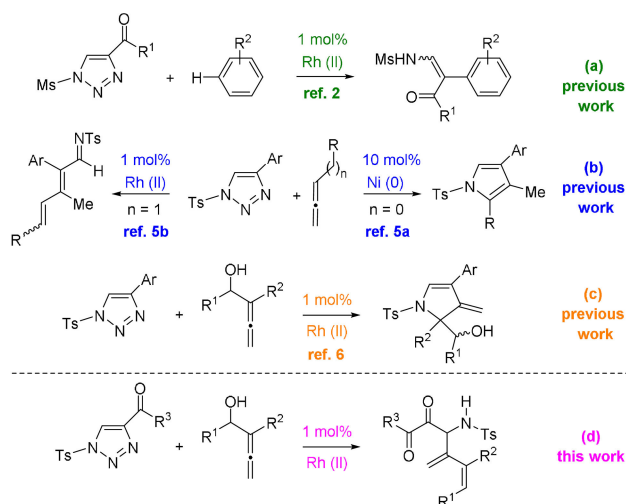
Abstract: Tunable chemoselectivity (*O*- versus *C*-attack) in the rhodium-catalyzed reactions of allenols with 4-substituted-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles has been achieved through the replacement of the 4-aryl substituent by a 4-acetyl moiety.

Keywords: allenols; heterocycles; homogeneous catalysis; ketones; rhodium

1-Sulfonyl-1,2,3-triazole chemistry has merged as an excellent approach for the functionalization of unsaturated moieties and the construction of heterocyclic frameworks.^[1] This strategy has been built through the use of 4-aryl-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles as the source of α -imino metal-carbenes, which may be viewed as donor/acceptor carbenoids. At the end of 2017, Miura and Murakami unveiled the chemistry of acceptor/acceptor carbenoids, which were generated from 4-acyl-1-mesyl-1,2,3-triazoles, for the functionalization of aromatic $C(sp^2)$ -H bonds (Scheme 1a).^[2] Markedly contrasting results were obtained in comparison with donor/acceptor carbenoids.^[3] On the other hand, dramatic growth in the synthetic utility of allenols has been noticed in the last decade.^[4] Recently, Miura and Murakami have described the metal-catalyzed reac-

tion of 4-aryl-1-tosyl-1,2,3-triazoles with simple allenols to form pyrroles or $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated imines (Scheme 1b),^[5] while we reported the transannulation reaction of 4-aryl-1-tosyl-1,2,3-triazoles with allenols to give 2-pyrrolines (Scheme 1c).^[6] Based on these results, we believed that allenols might also act as an *O*-containing nucleophiles able to trap acceptor/acceptor carbenoids. Herein, we describe an unprecedented *O*-attack/reorganization sequence between allenols and 4-acyl-1-tosyl-1,2,3-triazoles leading to 3-methylene-5,6-dioxo-hept-1-enyl-4-amine derivatives (Scheme 1d).

Allenol **1a** was selected as model substrate. Initial experiments were performed through the reaction of **1a** with the previously described 1-[1-(methylsulfonyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethan-1-one, but complex reaction mixtures were obtained. Nicely, 1-(1-tosyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethan-1-one **2**, which was easily prepared following the reported procedure for its methylsulfonyl counterpart,^[2] was shown to be a promising reaction partner. The use of $Rh_2(Oct)_4$ as catalyst (1 mol%) and chloroform as solvent allowed the coupling between **1a** and **2** to progress at 65 °C and gave a reasonable 58% yield of product **3a** (Table 1, entry 3). The efficiency of the process could not be improved by moving to different metallic salts, solvents or reaction conditions. Adduct **3a** is a



Scheme 1. Mode of reaction between 1-sulfonyl-1,2,3-triazoles and allenols: previous work and the present study.

polydecorated molecule^[7] bearing a 1,2-diketone functionality, a sulfonamide group, and a 1,3-diene moiety, which was obtained as single *Z* isomer at the newly formed double bond. Noteworthy, replacing an aryl group by an acetyl group in the metal-catalyzed reactions of 4-substituted-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles with allenols **1** dramatically provokes a chemoselectivity switch (*O*-versus *C*-attack).^[8]

Having in hand the optimized conditions, we then investigated the scope and generality of the transformation by modifying the substitution on the allenol substrate **1**. The observed results are depicted in Scheme 2. Almost all reactions progressed smoothly to provide the desired products **3a–h** in reasonable yields. Various substituents on the aromatic ring (R^1) of different electronic demand such as activating (methyl and methoxy) and weakly deactivating (chlorine) were well accommodated. Different substitution patterns were also tolerated, because when a substituent was placed either at the *ortho*, *meta*, and *para* positions of the phenyl ring, the corresponding products were formed in fair yields as single *Z* isomers. When the methyl group (R^2) of **1a** was replaced by an aryl group such as phenyl and 4- BrC_6H_4 , the required polyfunctionalized adducts **3f–h** were efficiently obtained, without altering the total stereoselectivity. The single crystal XRD structure of adduct **3a** unambiguously confirmed its polyfunctional nature and stereochemistry (Figure 1).^[9] Notably, the methylenedioxy moiety survived under the reactions conditions and no isomerization towards the fully conjugated system occurred. Next, the scope of the reaction with respect to the 4-acyl-triazole reagent was explored using 1-(1-tosyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-one **2-Et** and phenyl(1-tosyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methanone **2-Ph**. Interestingly, triazole derivative **2-Et** was as rewarding

Table 1. Optimization of reaction conditions for the metal-catalyzed coupling of allenol **1a** with acyl-triazole **2**.^[a,b,c]

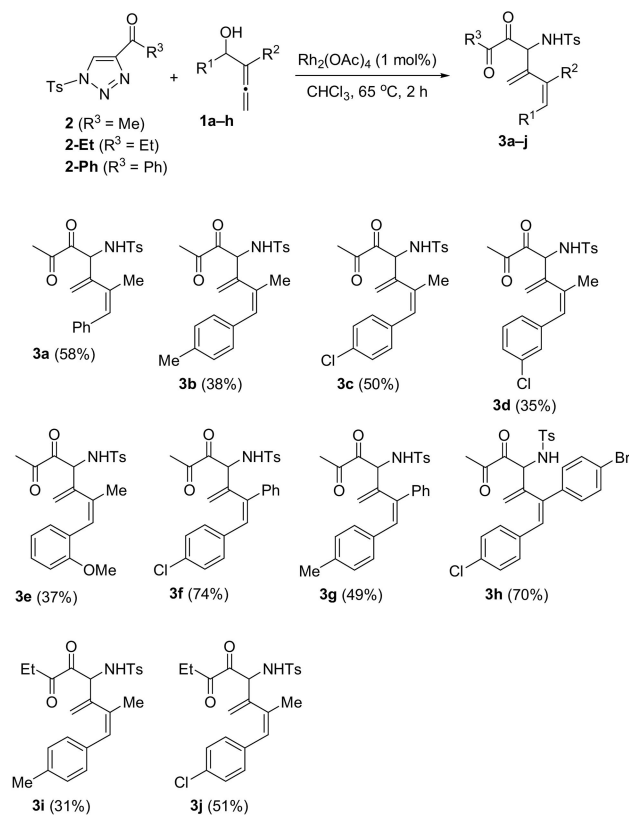
Entry	Catalyst	Solvent	T (°C)	Time (h)	Yield (%) ^[d]
1	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	CHCl_3	65	2	3a (17)
2	$\text{Rh}_2(\text{Esp})_2$	CHCl_3	65	2	3a (30)
3	$\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$	CHCl_3	65	2	3a (58)
4	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	toluene	70	3	–
5	AgNTf_2	toluene	70	4	–
6	$\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$	CHCl_3	20	24	3a (14)
7	$\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$	CHCl_3	40	6	3a (35)
8	$\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$	CHCl_3	65	3	3a (49)
9	$\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$	1,2-DCE	70	2	3a (45)
10	$\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$	toluene	70	8	3a (18)

^[a] Reactions were carried out using **1a** (0.2 mmol), **2** (0.4 mmol), and the catalyst (0.002 mmol) in the corresponding solvent (0.15 M).

^[b] OAc = acetate; Esp = ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetramethyl-1,3-benzene-dipropionate); Oct = octanoate; 1,2-DCE = 1,2-dichloroethane.

^[c] 1,2-DCE = 1,2-dichloroethane.

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



Scheme 2. Synthesis of polydecorated compounds **3a–j**.

as triazole **2**. As depicted in Scheme 2, the reactions of **2-Et** with allenols **1b** and **1c** worked well for the obtention of molecules of type **3**. Unfortunately, the Rh-catalyzed treatment of triazole **2-Ph** with allenols **1b** and **1c** resulted in complicated reaction mixtures and was non-productive for the preparation of adducts **3**.

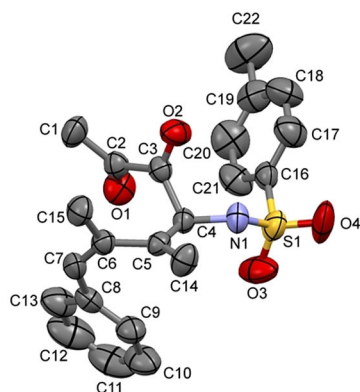


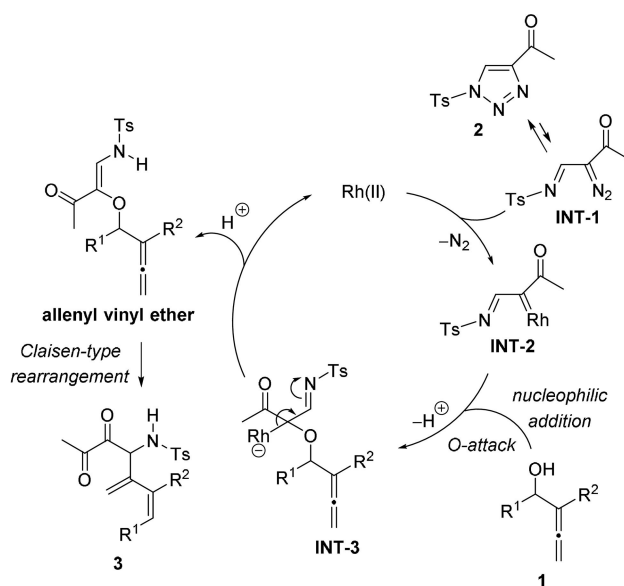
Figure 1. ORTEP drawing of (*Z*)-4-methyl-*N*-(2-methyl-3-methylene-5,6-dioxo-1-phenylhept-1-en-4-yl)benzenesulfonamide **3a**. Thermal ellipsoids shown at 50% probability.

A possible pathway for the rhodium-catalysed generation of polyfunctional compounds **3** is outlined in Scheme 3. Initially, the formation of an α -imino Rh(II)-carbenoid **INT-2** may be involved. **INT-2** should be formed by reaction of the $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ catalyst with 4-acetyl-1-tosyl-1,2,3-triazole **2** through its α -imino tautomer **INT-1**, with concurrent dinitrogen

release, according to the general reaction mechanism proposed by Miura and Murakami.^[2] Next, nucleophilic addition of the hydroxyl functionality of allenols **1** to rhodacarbenoid **INT-2** followed by deprotonation could lead to species **INT-3**. This path must be driven by the highly electrophilic character of the acceptor/acceptor rhodacarbenoid **INT-2**.^[10] Species **INT-3** evolves into an allenyl vinyl ether intermediate after regeneration of the rhodium catalyst and concurrent protonation (Scheme 3). This allenyl vinyl ether intermediate may then undergo an allenic Claisen rearrangement to form 3-methylene-5,6-dioxo-hept-1-enyl-4-amine derivatives **3** (Scheme 3), which resembles that proposed by Miura and Murakami.^[7b]

Density Functional Theory (DFT) calculations at the dispersion-corrected PCM(CHCl_3)-B3LYP-D3/def2-SVP level were carried out to gain more insight into mechanism involved in the transformation.^[11] To this end, the reaction between the experimentally used substrates allenol **1a** and the Rh(II)-carbene **INT-2** was explored.

As shown in Figure 2, which gathers the corresponding free energies (computed at 298 K), the process begins with the formation of complex **INT-4**, where both reagents are linked by a hydrogen bond established between the OH group of the allenol and the nitrogen atom of the Rh(II)-carbenoid. **INT-4** is then readily transformed into **INT-5** by means of the insertion of the OH into the carbene carbon atom. This process is essentially barrierless, which is not surprising considering the highly exergonicity computed for this reaction step ($\Delta G_{\text{R}} = -45.9$ kcal/mol). Indeed, relaxed scans from **INT-4** at different $\text{C}_{\text{carbene}} \cdots \text{OH}$ confirms the barrierless nature of this insertion reaction (see Figure 3). Release of the



Scheme 3. Mechanistic explanation for the Rh(II)-catalyzed synthesis of polyfunctional compounds **3**.

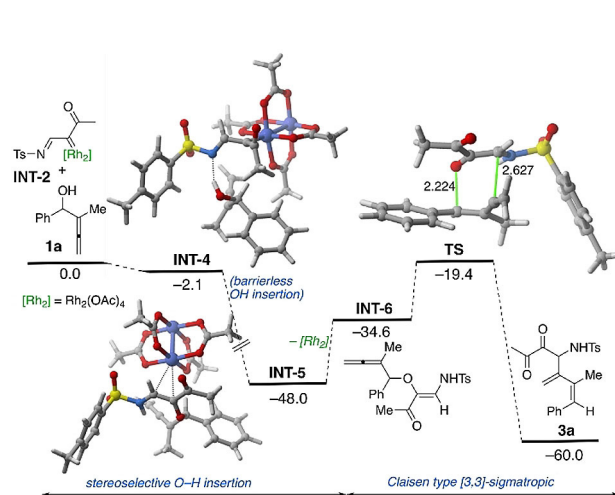


Figure 2. Computed profile for the transformation involving allenol **1a** and Rh(II)-carbene **INT-2**. Bond lengths and relative free energies (ΔG_{298} , computed at 298 K) are given in angstroms and kcal/mol, respectively. All data have been computed at the PCM(CHCl_3)-B3LYP-D3/def2-SVP level.

weakly bonded dirhodium catalyst in **INT-5** leads to zwitterion **INT-6** in an endergonic transformation ($\Delta G_R = 13.4$ kcal/mol), which is compatible with the temperature required experimentally.^[12] As a result of the abstraction of a proton from the OH-moieity by the imine, (*Z*)-allenyl vinyl ether **INT-6** is stereoselectively formed. Finally, **INT-6** can be directly converted into the observed dioxo-hept-1-enyl-4-amine **3a** through the transition state **TS** in a highly exergonic transformation ($\Delta G_R = -40.6$ kcal/mol) and with a relatively low activation barrier of 15.2 kcal/mol. As depicted in Figure 2, this saddle-point is associated with the simultaneous C–O bond rupture and formation of the new C–C bond leading to the observed *Z*-dioxo-amine in a Claisen type [3,3]-sigmatropic rearrangement. Therefore, our calculations are fully consistent with our initial proposal described above (Scheme 3) based on the proposal by Miura and Murakami.^[7b]

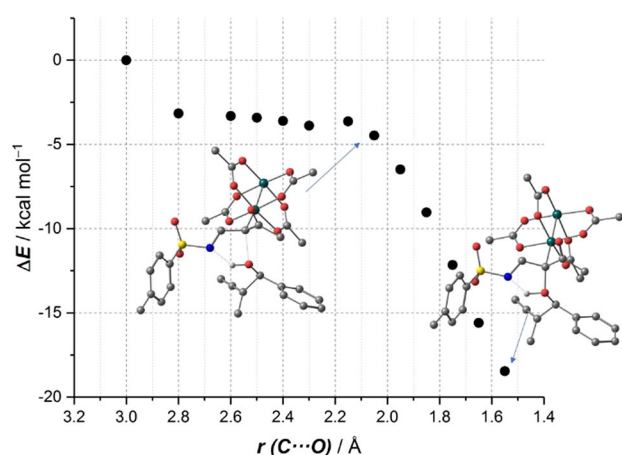


Figure 3. Relaxed scans modifying the key C...O distance for the **INT-4**→**INT-5** transformation. All data have been computed at the PCM(CHCl₃)-B3LYP-D3/def2-SVP level.

In conclusion, we have developed a divergent outcome transformation of the rhodium-catalyzed reactions of allenols with 4-substituted-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles, which has been accomplished through the replacement of the 4-aryl substituent by a 4-acetyl moiety. DFT calculations support the involvement of a Rh(II)-carbenoid produced from the reaction of the initial triazole and the dirhodium catalyst. This species is transformed, by reaction with the allenol, into an (*Z*)-allenyl vinyl ether intermediate which directly evolves into the observed reaction product through a Claisen type [3,3]-sigmatropic rearrangement.

Experimental Section

General methods: ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance-300 or Bruker Avance AMX-700 spectrometers. NMR spectra were recorded in CDCl₃ or C₆D₆, except otherwise stated. Chemical shifts are given in ppm relative to TMS (¹H, 0.0 ppm), CDCl₃ (¹³C, 76.9 ppm) and C₆D₆ (¹³C, 128.4 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. X-Ray crystallographic data were collected on a Bruker Smart CCD diffractometer using graphite-monochromated Mo–K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) operating at 50 Kv and 35 mA with an exposure of 30.18 s in ω . All commercially available compounds were used without further purification.

General Procedure for the Rhodium-Catalyzed Reactions of Allenols **1a–h** with Acyl-triazole **2**. Synthesis of 3-methylene-5,6-dioxo-hept-1-enyl-4-amine Derivatives **3a–h**

Rh₂(Oct)₄ (2.3 mg, 0.003 mmol) and acyl-triazole **2** (159 mg, 0.6 mmol) were added to a stirred solution of the appropriate allenol **1** (0.3 mmol) in chloroform (2.0 mL). The reaction mixture was stirred at 65 °C for 2 h, allowed to cool to rt, and concentrated under reduced pressure. Chromatography of the residue eluting with hexanes/ethyl acetate (8:1) gave analytically pure compounds **3**. Spectroscopic and analytical data for compounds **3** follow.^[13]

(Z)-4-Methyl-N-(2-methyl-3-methylene-5,6-dioxo-1-phenyl-hept-1-en-4-yl)benzenesulfonamide 3a. From 68 mg (0.427 mmol) of allenol **1a**, and after chromatography of the residue, gave compound **3a** (78 mg, 58%) as a green solid; mp 103–105 °C; ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ : 7.65 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.23 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.09 (t, 2H, $J = 10.3$ Hz, ArH), 6.98 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz, ArH), 6.64 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArH), 6.10 (s, 1H, =CH), 5.72 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, CH–NH), 5.59 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, CH–NH), 5.03 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, CHH), 4.91 (s, 1H, CHH), 1.81 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz, Me), 1.78 (s, 3H, Me), 1.64 (s, 3H, Ar); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ : 195.5 (C=O), 194.3 (C=O), 143.4, 143.2, 137.6, 137.1, 135.8, 129.7 (Ar, 2CH), 129.6 (=CH), 128.9 (Ar, 2CH), 128.5 (Ar, 2CH), 127.7 (Ar, 2CH), 127.3 (Ar, CH), 119.1 (=CH₂), 58.08 (CH–NH), 26.08 (Me), 23.4 (Me), 21.1 (Me); IR (C₆H₆, cm⁻¹): ν 3276, 1718, 1596, 1159; HRMS (ES): calcd for C₂₂H₂₄NO₄S [$M + H$]⁺: 398.14206; found: 398.14165.

(Z)-4-Methyl-N-(2-methyl-3-methylene-5,6-dioxo-1-(*p*-tolyl)hept-1-en-4-yl)benzenesulfonamide 3b. From 50 mg (0.315 mmol) of allenol **1b**, and after chromatography of the residue, gave compound **3b** (49 mg, 38%) as a yellow oil; ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ : 7.67 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.20 (s, 2H, ArH), 6.93 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, ArH), 6.65 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, ArH), 6.10 (s, 1H, =CH), 5.77 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, CH–NH), 5.65 (d, 1H, $J = 9.8$ Hz, CH–NH), 5.10 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz, CHH), 4.96 (s, 1H, CHH), 2.06 (s, 3H, Me), 1.81 (d, 3H, $J = 1.4$ Hz, Me), 1.79 (s, 3H, Me), 1.66 (s, 3H, Me); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ : 195.5 (C=O),

194.4 (C=O), 143.4, 143.3, 137.7, 136.9, 134.9, 134.3, 129.7 (Ar, 2CH), 129.6 (Ar, 2CH), 129.3 (=CH), 128.9 (Ar, 2CH), 127.4 (Ar, 2CH) 118.9 (=CH₂), 58.1 (CH–NH), 26.2 (Me), 23.4 (Me), 21.1 (Me), 21.1 (Me); IR (C₆H₆, cm⁻¹): ν 3272, 1718, 1600, 1160; HRMS (ES): calcd for C₂₃H₂₆NO₄S [M + H]⁺: 412.15771; found: 412.15969.

(Z)-N-(1-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-3-methylene-5,6-dioxohept-1-en-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 3c. From 72 mg (0.370 mmol) of allenol **1c**, and after chromatography of the residue, gave compound **3c** (78 mg, 50%) as a green solid; mp 106–108 °C; ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 7.67 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.00 (m, 4H, ArH), 6.69 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 5.94 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, =CH), 5.88 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, CH–NH), 5.61 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, CH–NH), 5.01 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, CHH), 4.85 (s, 1H, CHH), 1.84 (s, 3H, Me), 1.79 (d, 3H, *J* = 1.5 Hz, Me), 1.71 (s, 3H, Me); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 195.6 (C=O), 194.3 (C=O), 143.6, 142.9, 137.3, 136.5, 135.5, 133.0, 130.2 (Ar, 2CH), 129.8 (Ar, 2CH), 128.7 (Ar, 2CH), 128.3 (=CH), 127.7 (Ar, 2CH), 119.1 (=CH₂), 57.9 (CH–NH), 26.0 (Me), 23.5 (Me), 21.1 (Me); IR (C₆H₆, cm⁻¹): ν 3276, 1717, 1595, 1159; HRMS (ES): calcd for C₂₂H₂₃ClNO₄S [M + H]⁺: 432.10308; found: 432.10452.

(Z)-N-(1-(3-Chlorophenyl)-2-methyl-3-methylene-5,6-dioxohept-1-en-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 3d. From 78 mg (0.40 mmol) of allenol **1d**, and after chromatography of the residue, gave compound **3d** (58 mg, 35%) as a green oil; ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 7.60 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.17 (s, 1H, ArH), 7.02 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, ArH), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, ArH), 6.80 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz, ArH), 6.64 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 5.89 (s, 1H, =CH), 5.58 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, CH–NH), 5.36 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz, CH–NH), 4.85 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, CHH), 4.78 (s, 1H, CHH), 1.80 (s, 3H, Me), 1.77 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, Me), 1.68 (s, 3H, Me); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 195.5 (C=O), 194.0 (C=O), 143.5, 142.8, 139.0, 137.6, 137.5, 134.4, 129.8 (Ar, 2CH), 129.0 (Ar, CH), 128.1 (Ar, CH), 127.8 (Ar, CH), 127.7 (Ar, CH), 127.3 (Ar, 2CH), 126.9 (Ar, CH), 119.4 (=CH₂), 58.0 (CH–NH), 25.8 (Me), 23.4 (Me), 21.1 (Me); IR (C₆H₆, cm⁻¹): ν 3273, 1718, 1596, 1160; HRMS (ES): calcd for C₂₂H₂₆ClN₂O₄S [M + NH₄]⁺: 449.12963; found: 449.13153.

(Z)-N-(1-(2-Methoxyphenyl)-2-methyl-3-methylene-5,6-dioxohept-1-en-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 3e. From 72 mg (0.378 mmol) of allenol **1e**, and after chromatography of the residue, gave compound **3e** (61 mg, 37%) as a green oil; ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 7.65 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.32 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.1 Hz, ArH), 7.01 (t, 1H, *J* = 12.5 Hz, ArH), 6.80 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, ArH), 6.65 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.50 (m, 2H, ArH + =CH), 5.64 (q, 2H, *J* = 4.3 Hz, CH–NH), 4.97 (s, 1H, CHH), 4.93 (s, 1H, CHH), 3.41 (s, 3H, OMe), 1.78 (s, 3H, Me), 1.77 (d, 3H, *J* = 1.5 Hz, Me), 1.73 (s, 3H, Me); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 195.8 (C=O), 194.4 (C=O), 157.2, 143.2, 143.1, 137.9, 136.1, 130.4 (Ar, CH), 129.7 (Ar, 2CH), 128.8 (=CH), 127.3 (Ar, 2CH), 126.5, 125.8 (Ar, CH), 120.7 (Ar, CH), 119.2 (=CH₂), 110.9 (Ar, CH), 58.2 (CH–NH), 55.0 (OMe), 25.3 (Me), 23.5 (Me), 21.1 (Me); IR (C₆H₆, cm⁻¹): ν 3270, 1718, 1597, 1160; HRMS (ES): calcd for C₂₃H₂₆NO₅S [M + H]⁺: 428.15262; found: 428.15404.

(Z)-N-(1-(4-Chlorophenyl)-3-methylene-5,6-dioxo-2-phenylhept-1-en-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 3f. From 60 mg (0.234 mmol) of allenol **1f**, and after chromatography of the residue, gave compound **3f** (85 mg, 74%) as a yellow oil; ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 7.58 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.23 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, ArH), 7.09 (m, 4H, ArH), 7.01 (m, 3H), 6.61 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.45 (s, 1H, =CH), 5.78 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, CH–NH), 5.69 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, CH–NH), 5.46 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz, CHH), 5.05 (s, 1H, CHH), 1.81 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 194.8 (C=O), 194.4 (C=O), 143.5, 140.4, 140.1, 139.9, 137.3, 135.1, 133.8, 130.9 (Ar, 2CH), 130.5 (Ar, 2CH), 129.8 (Ar, 2CH), 128.9 (Ar, 2CH), 128.1 (Ar, CH), 128.0 (=CH), 127.7 (Ar, 2CH), 127.4 (Ar, 2CH), 121.6 (=CH₂), 58.9 (CH–NH), 23.1 (Me), 21.1 (Me); IR (C₆H₆, cm⁻¹): ν 3263, 1719, 1596, 1159; HRMS (ES): calcd for C₂₇H₂₈ClN₂O₄S [M + NH₄]⁺: 511.14528; found: 511.14537.

(Z)-4-Methyl-N-(3-methylene-5,6-dioxo-2-phenyl-1-(*p*-tolyl)hept-1-en-4-yl)benzenesulfonamide 3g. From 66 mg (0.279 mmol) of allenol **1g**, and after chromatography of the residue, gave compound **3g** (64 mg, 49%) as a yellow oil; ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 7.58 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, ArH), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.19 (s, 1H, ArH), 7.02 (dd, 6H, *J* = 9.5, 7.9 Hz, ArH), 6.66 (s, 1H, =CH), 6.58 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 5.82 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, CH–NH), 5.59 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz, CH–NH), 5.52 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz, CHH), 5.17 (s, 1H, CHH), 2.09 (s, 3H, Me), 1.77 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 194.8 (C=O), 194.7 (C=O), 143.2, 140.7, 140.5, 138.4, 137.9, 137.5, 133.8, 131.9 (Ar, 2CH), 129.7 (Ar, 2CH), 129.6 (Ar, 2CH), 129.5 (Ar, 2CH), 128.8 (=CH), 128.3 (Ar, CH), 127.7 (Ar, 2CH), 127.6 (Ar, 2CH), 121.4 (=CH₂), 59.2 (CH–NH), 23.1 (Me), 21.2 (Me), 21.0 (Me); IR (C₆H₆, cm⁻¹): ν 3279, 1718, 1598, 1159; HRMS (ES): calcd for C₂₈H₃₁N₂O₄S [M + NH₄]⁺: 491.19990; found: 491.19980.

(Z)-N-(2-(4-Bromophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-3-methylene-5,6-dioxohept-1-en-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 3h. From 64 mg (0.19 mmol) of allenol **1h**, and after chromatography of the residue, gave compound **3h** (69 mg, 70%) as a yellow oil; ¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 7.54 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, ArH), 7.19 (dd, 4H, *J* = 5.8, 2.8 Hz, ArH), 7.09 (m, 2H, ArH), 6.85 (m, 2H), 6.65 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.34 (s, 1H, =CH), 5.87 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, NH–CH), 5.50 (d, *J* = 9.6 Hz, NH–CH), 5.37 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, CHH), 5.00 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, CHH), 1.88 (s, 3H, Me), 1.61 (s, 3H, Me); ¹³C-NMR (75 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 195.1 (C=O), 194.5 (C=O), 143.7, 139.9, 139.1, 138.9, 136.9, 134.7, 133.9, 131.9 (Ar, 2CH), 130.9 (Ar, 2CH), 130.8 (=CH), 129.8 (Ar, 2CH), 129.2 (Ar, 2CH), 128.9 (Ar, 2CH), 127.65 (Ar, 2CH), 122.7, 122.0 (=CH₂), 58.7 (CH–NH), 23.2 (Me), 21.2 (Me); IR (C₆H₆, cm⁻¹): ν 3264, 1718, 2280, 1596, 1159; HRMS (ES): calcd for C₂₇H₂₇BrClN₂O₄S [M + NH₄]⁺: 591.05379; found: 591.05528.

(Z)-4-Methyl-N-(2-methyl-3-methylene-5,6-dioxo-1-(*p*-tolyl)oct-1-en-4-yl)benzenesulfonamide 3i. From 30 mg (0.172 mmol) of allenol **1b**, and after chromatography of the residue, gave compound **3i** (22 mg, 31%) as a yellow oil; ¹H-NMR (700 MHz, C₆D₆, 25 °C) δ: 7.63 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, ArH), 6.92 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 6.61 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, ArH), 6.09 (s, 1H, =CH), 5.76

(d, 1H, $J=9.8$ Hz, CH–NH), 5.41 (d, 1H, $J=9.7$ Hz, CH–NH), 5.07 (s, 1H, =CHH), 4.94 (s, 1H, =CHH), 2.23 (m, 1H, CHH), 2.05 (s, 3H, Me), 1.97 (m, 1H, CHH), 1.80 (m, 3H, Me), 1.76 (s, 3H, Me), 0.67 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, Me); ^{13}C -NMR (175 MHz, C_6D_6 , 25 °C) δ : 198.2 (C=O), 194.5 (C=O), 143.4, 143.2, 137.7, 136.9, 134.9, 134.3, 129.7 (Ar, 2CH), 129.6 (Ar, 2CH), 129.3 (=CH), 129.0 (Ar, 2CH), 127.7 (Ar, 2CH), 118.9 (=CH₂), 58.4 (CH–NH), 29.9 (CH₂), 26.2 (Me), 21.1 (Me), 21.0 (Me), 6.7 (Me); IR (C_6H_6 , cm^{-1}): ν 3662, 2923, 1721, 1164; HRMS (ES): calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ [$M+H$]⁺: 426.17336; found: 426.17256.

(Z)-N-(1-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-3-methylene-5,6-dioxooct-1-en-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 3j. From 30 mg (0.154 mmol) of allenol **1c** and after chromatography of the residue, gave compound **3j** (35 mg, 51%) as a yellow oil; ^1H -NMR (700 MHz, C_6D_6 , 25 °C) δ : 7.62 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, ArH), 7.03 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, ArH), 6.98 (d, 2H, $J=8.5$ Hz, ArH), 6.64 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, ArH), 5.91 (s, 1H, =CH), 5.60 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, CH–NH), 5.56 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, CH–NH), 4.96 (s, 1H, =CHH), 4.82 (s, 1H, =CHH), 2.26 (m, 1H, CHH), 2.03 (m, 1H, CHH), 1.80 (s, 3H, Me), 1.77 (d, 3H, $J=1.4$ Hz, Me), 0.68 (t, 3H, $J=7.2$ Hz, Me); ^{13}C -NMR (175 MHz, C_6D_6 , 25 °C) δ : 198.3 (C=O), 194.4 (C=O), 143.5, 143.0, 137.4, 136.6, 135.5, 133.0, 130.2 (Ar, 2CH), 129.8 (Ar, 2CH), 128.7 (=CH), 128.4 (Ar, 2CH), 127.7 (Ar, 2CH), 119.1 (=CH₂), 58.1 (CH–NH), 30.0 (CH₂), 26.1 (Me), 21.1 (Me), 6.7 (Me); IR (C_6H_6 , cm^{-1}): ν 3272, 1721, 1598, 1163; HRMS (ES): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ [$M+\text{NH}_4$]⁺: 463.14528; found: 463.14539.

Acknowledgements

Support for this work by the MINECO and FEDER (Projects CTQ2015-65060-C2-1-P, CTQ2015-65060-C2-2-P, and CTQ2016-78205-P and CTQ2016-81797-REDC) is gratefully acknowledged. G. P. and M. T.-P. thank CAM and FEDER (YEI) for predoctoral contracts.

References

- [1] For representative reviews, see: a) Y. Li, H. Yang, H. Zhai, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12757; b) Y. Jiang, R. Sun, X.-Y. Tang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 17910; c) Y. Wang, X. Lei, Y. Tang, *Synlett* **2015**, *26*, 2051; d) H. M. L. Davies, J. S. Alford, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5151; e) P. Anbarasan, D. Yadagiri, S. Rajasekar, *Synthesis* **2014**, *46*, 3004; f) A. V. Gulevich, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1371.
- [2] T. Miura, Q. Zhao, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16645.
- [3] Li *et al.* recently reported the Rh(III)-catalyzed C–C coupling of arenes and 4-acyl-1-sulfonyltriazoles: M. Tian, B. Liu, Ji. Sun, X. Li, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4946.
- [4] a) B. Yang, Y. Qiu, J.-E. Backvall, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1520; b) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Synthesis* **2017**, *49*, 3291; c) A. Lledó, A. Pla-Quintana, A. Roglans, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2010; d) J. M. Alonso, M. T. Quirós, M. P. Muñoz, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1186; e) W. Yang, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2941; f) S. Kitagaki, F. Inagaki, C. Mukai, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2956; g) S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074.
- [5] a) T. Miura, K. Hiraga, T. Biyajima, T. Nakamuro, M. Murakami, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3298; b) T. Miura, T. Nakamuro, T. Biyajima, M. Murakami, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 700.
- [6] B. Alcaide, P. Almendros, S. Cembellín, T. Martínez del Campo, G. Palop, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13754.
- [7] For the synthesis of 2-substituted 2-amino ketones by rhodium-catalyzed reaction of *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles with 2-alkenols, see: a) T. Miura, T. Tanaka, Q. Zhao, S. G. Stewart, M. Murakami, *Helv. Chem. Acta* **2017**, *100*, e1600320. For the one-pot introduction of three different bonds onto terminal alkynes through *N*-sulfonyl-1,2,3-triazole intermediates, see: b) T. Miura, T. Tanaka, T. Biyajima, A. Yada, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3883.
- [8] The preparation of different cores through divergent reactivity is normally catalyst- or ligand-directed. For selected reviews, see: a) V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268; b) J. Mahatthananchai, A. M. Dumas, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10954; c) Y.-C. Lee, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5212.
- [9] CCDC-1839876 contains the supplementary crystallographic data for this paper.
- [10] In contrast, the donor/acceptor rhodacarbenoid formed under otherwise identical conditions from 4-aryl-1-tosyl-1,2,3-triazoles reacted with allenols through C-attack. Please, see reference 6.
- [11] See Computational Details in the Supporting Information.
- [12] Similar early dissociated of the dirhodium catalyst has been reported, see: a) Y. Liang, H. Zhou, Z.-X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17783; b) S. C. Schmid, I. A. Guzei, I. Fernández, J. M. Schomaker, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7907.
- [13] Experimental procedures as well as full spectroscopic and analytical data for compounds not included in this Experimental Section are described in the Supporting Information. It contains computational details, experimental procedures, characterization data, and copies of NMR spectra for all new compounds.

**V. CAPÍTULO 2. Oxidative selenofunctionalization of allenes:
convenient access to 2-(phenylselanyl)-but-2-enals and 4-oxo-
3-(phenylselanyl)pent-2-enoates**

RESEARCH ARTICLE



Cite this: *Org. Chem. Front.*, 2019, 6, 2447

Received 26th April 2019,
Accepted 23rd May 2019

DOI: 10.1039/c9qo00561g

rsc.li/frontiers-organic

Oxidative selenofunctionalization of allenes: convenient access to 2-(phenylselanyl)-but-2-enals and 4-oxo-3-(phenylselanyl)pent-2-enoates†‡

Benito Alcaide,^{id}*^a Pedro Almendros,^{id}*^b Teresa Martínez del Campo,^{id}^a Laura Martín,^a Guillermo Palop^a and Mireia Toledano-Pinedo^a

The controlled preparation of two types of α -seleno- α,β -unsaturated carbonyls, namely, α -selenoenals and α -selenoenones, has been accomplished directly from allenes through metal-free oxidative selenofunctionalization reactions. The decisive role of organoselenium and 1-fluoropyridinium reagents has been disclosed. The divergent reactivity due to the presence or absence of an ethoxycarbonyl moiety at the allene end has also been studied. A tentative pathway implying selective electrophilic addition of the selenium reagent to the allene moiety followed by adventitious water attack and concomitant oxidation has been proposed.

Introduction

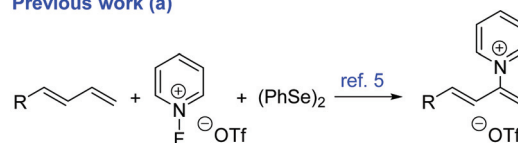
Allenes (1,2-dienes) have attracted considerable interest in chemistry research due to their availability and unique reactivity, which allows for the selective synthesis of different functionalized organic molecules.¹ On the other hand, the organoselenium motif is the central structural element of a variety of biologically active molecules.² Besides, selenium-containing organic compounds are attractive to medicinal chemists because organic molecules bearing selenated moieties can enhance their pharmacological properties.³ As a result, several synthesis protocols toward organoselenium derivatives have been described starting from allenes.⁴ Inspired by the recently described organoselenium-mediated C–H pyridination of 1,3-dienes using 1-fluoropyridinium reagents (Scheme 1a),⁵ we decided to test the related C–H functionalization of 1,2-dienes. However, we did observe the selective formation of α -selenoenals and α -selenoenones (Scheme 1b),⁶ probably *via* the controlled electrophilic addition of the selenium reagent to the allene moiety followed by adventitious water attack and concomitant oxidation.

1-Fluoropyridinium compounds⁷ as oxidative functionalization reagents have several advantages over classical oxidants based on heavy metals, such as low toxicity and high functional group tolerance. Herein we report this appealing reactivity which allows one to obtain two different types of α -seleno- α,β -unsaturated carbonyls from allenes.

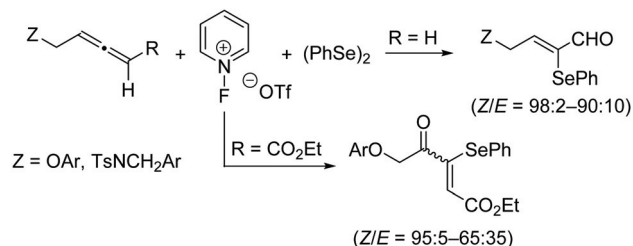
Results and discussion

Starting materials, allenes **1a–h** unsubstituted at the proximal C=C double bond and allenates **2a–f**, were prepared from

Previous work (a)



Current work (b)



Scheme 1 Previous report and the current study of the reactivity of dienes with the 1-fluoropyridinium/1,2-diphenyldiselenane system.

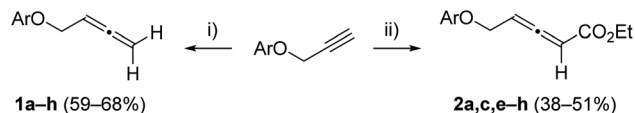
^aGrupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica I, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain. E-mail: alcaideb@quim.ucm.es

^bInstituto 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

† In memory of Prof. Ángel Vidal.

‡ Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, compound characterization data, and copies of NMR spectra for all new compounds. See DOI: 10.1039/c9qo00561g

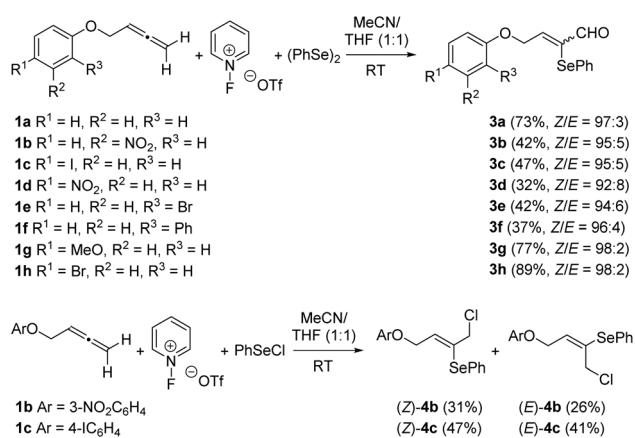


Scheme 2 Synthesis of allene precursors. (i) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, $i\text{Pr}_2\text{NH}$, CuBr , dioxane, reflux, 2 h. (ii) $\text{N}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$, Et_3N , CuI , CH_3CN , rt.

common terminal alkyne precursors using the Crabbé reaction⁸ or treatment with ethyl diazoacetate,⁹ respectively (Scheme 2 and see the ESI for details[†]).

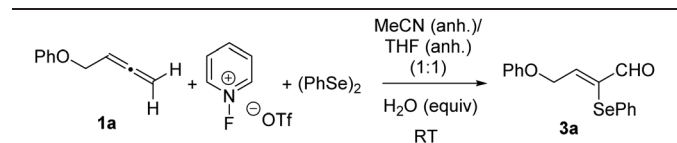
To screen the reactivity of the allene moiety towards C–H pyridination, terminal allene **1a** was selected as the model substrate. In the event, the incorporation of the pyridine nucleus did not occur and α -phenylseleno- α,β -unsaturated aldehyde **3a** was formed instead regio- and stereoselectively in 73% yield (Scheme 3). Next, we examined the reaction scope by varying the substitution of the arene moiety. Several substituents of different electronic demands were well tolerated. All the reactions progressed satisfactorily to provide the required α -selenoenals **3b–h** as almost single (*Z*)-isomers in fair yields (Scheme 3).¹⁰ However, electron-withdrawing substituents at the arene moiety were counterproductive for the process, as 3- and 4-nitrobenzene provided the required products **3b** and **3d** in diminished yields. The presence of bulky substituents at the *ortho*-position such as in **3e** and **3f** was also unfavourable for the reaction yields. Taking into account the presence of both a PhSe group and a carbaldehyde functionality in adducts **3**,¹¹ we decided to modify the reaction conditions. The replacement of $(\text{PhSe})_2$ with PhSeCl yielded a chromatographically separable 1:1 mixture of (*Z*)- and (*E*)-(1-chloro-4-aryloxybut-2-en-2-yl)(phenyl)selenes **4** (Scheme 3). The use of alternative oxidants such as Oxone or Selectfluor resulted in complicated reaction mixtures, thus highlighting the important role of the 1-fluoropyridinium reagent.

Owing to the structure of adducts **3**, we suspect the involvement of adventitious water. Aiming to evaluate the effect of water on this transformation, strictly dehydrated acetonitrile



Scheme 3 Synthesis of α -phenylseleno- α,β -unsaturated aldehydes **3** through the oxidative selenofunctionalization of allenes **1**.

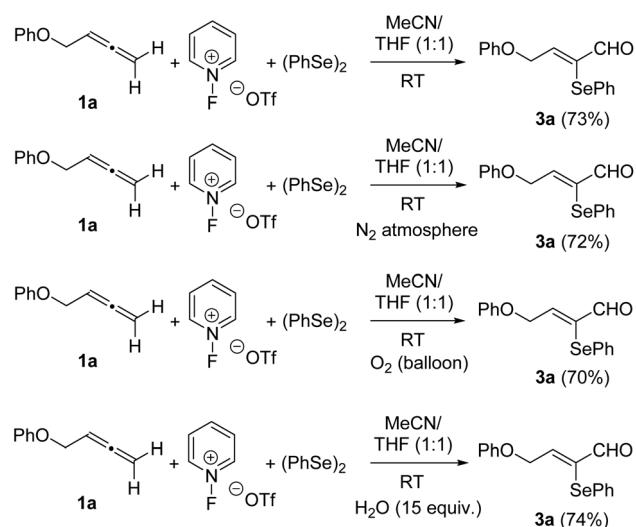
Table 1 Effect of water addition on the selenofunctionalization reaction of allene **1a**^a



Entry	H ₂ O (equiv.)	Yield 3a ^b (%)
1	0	8
2	1	26
3	2	51
4	5	70
5	10	73

^a Unless otherwise noted, all reactions were carried out using 0.3 mmol of allene **1a**, 0.3 mmol of $(\text{PhSe})_2$, and 0.36 mmol of $[\text{PyF}]^+[\text{OTf}]^-$. ^b Yield of the pure, isolated product.

and tetrahydrofuran were used as solvents followed by the controlled addition of water (Table 1). The use of rigorously anhydrous solvents resulted in almost the absence of reaction (entry 1, Table 1), while the addition of 1 equiv. of water produced a diminished yield (26%) of **3a** (entry 2, Table 1). The addition of the high amounts of water was beneficial and gave rise to product **3a** in reasonable yields (entries 3–5, Table 1). However, the alternative participation of oxygen from the air could not be discarded. To gain some insights into the reaction mechanism, control experiments were carried out. When the reaction of allene **1a** was conducted under a N_2 atmosphere under otherwise identical conditions, the yield remained almost unchanged (Scheme 4). Similar yields were obtained with the inclusion of an O_2 balloon. The addition of 15 equivalents of water to the standard reaction resulted in almost no variation in the isolated yield of **3a** (Scheme 4), which unquestionably proved that the amount of water available in regular solvents¹² was enough for the reaction to

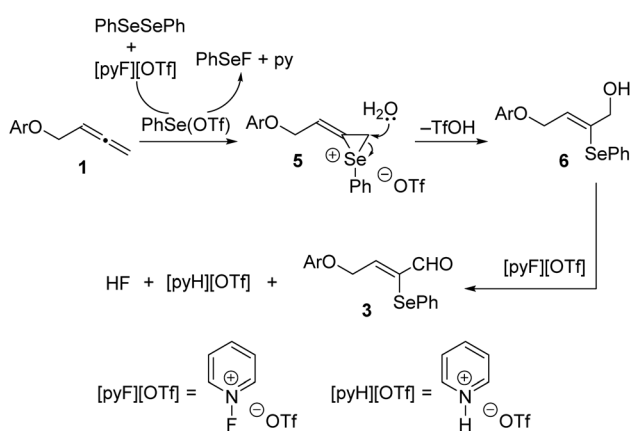


Scheme 4 Control experiments for the formation of α -selenoenal **3a**.

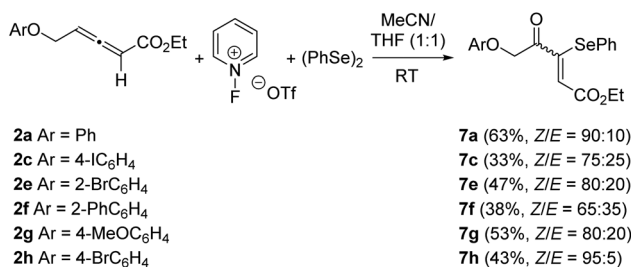
proceed efficiently. From the above results, it is apparent that the carbaldehyde oxygen of **3a** came from water.

A possible mechanistic pathway for the formation of α -selenoenals **3** from allenes **1** is depicted in Scheme 5. Initially, the generation of the electrophilic species PhSe(OTf) takes place through the oxidation of (PhSe)₂ promoted by 1-fluoropyridinium triflate. Next, the discriminating reaction with the terminal double bond of the allene moiety of allenes **1** provides intermediate 1-phenylseleniran-1-iums **5**, which after regioselective nucleophilic water attack are converted into 2-(phenylselenanyl)but-2-en-1-ols **6**. Although merely speculative at this time, the origin of the detected stereoselectivity may be due to the favourable *syn* arrangement of the PhSe and CH₂OAr moieties with the latter acting as a directing group. The final oxidation of the hydroxyl functionality assisted by the 1-fluoropyridinium reagent provides α -phenylseleno- α,β -unsaturated aldehydes **3**.

The oxidative selenofunctionalization of ethoxycarbonyl-allenes **2** was then surveyed under the optimized reaction conditions for the formation of α -selenoenals **3**. In the event, the regioselectivity was totally reverted. The reactions proceeded to form the corresponding 4-oxo-3-(phenylselenanyl)pent-2-enoates **7** in fair yields and good to moderate stereoselectivities (Scheme 6). In every single case, a ketone group was formed and placed at the former carbon(sp²) of the distal allene C=C



Scheme 5 Proposed reaction pathway for the 1-fluoropyridinium triflate-assisted formation of α -selenoenals **3**.

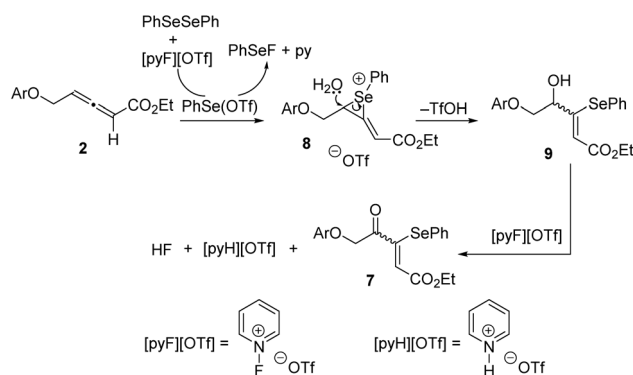


Scheme 6 Synthesis of α -selenoenones **7** through the oxidative selenofunctionalization of allenes **2**.

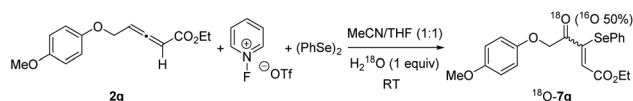
double bond.¹³ Contrary to α -selenoenals **3**, products **7** were not formed as almost single (*Z*)-geometrical isomers.¹⁰ We suspected that the presence of the ethoxycarbonyl moiety brings about a different stereoelectronic environment which makes the selenofunctionalization and further water attack difficult, resulting in a lower stereoselectivity.

Based on the mechanistic proposal of Scheme 5, a plausible pathway for the formation of adducts **7** is depicted in Scheme 7. Initially, the electrophilic attack of the benzeneselenenyl species to the more electron-rich allene C=C double bond takes place regioselectively to generate phenylseleniran-1-iums **8**. A subsequent nucleophilic water attack can be produced at either carbon of the cations **8**, but the site-selectivity is total and seleno-functionalized allylic alcohols **9** are exclusively formed. Probably, the formation of intermediates **9** is also the (*Z*)/(*E*)-stereodetermining step. Oxidation of the hydroxyl group at intermediates **9** provides final products **7** and releases pyridin-1-ium triflate and hydrogen fluoride. Alternatively, the hydroxy group of intermediates **9** may arise not from external water, but from the ester group of starting allenes **2** based on the proposal by Fu and Ma.^{4f} To clarify the effective engagement of external water in the selenofunctionalization of ethoxycarbonyl-allenes, an ¹⁸O-labeling experiment was performed (Scheme 8). Hence, the reaction of allene **2g** was carried out under otherwise optimal conditions, but in the presence of one equivalent of H₂¹⁸O with an isotope abundance of 97%. In the event, the resulting 4-oxo-3-(phenylselenanyl)pent-2-enoate **7g** was ¹⁸O-labeled (*ca.* 50%) as detected by mass spectrometry (see the ESI[†]), suggesting the involvement of adventitious water in this transformation.

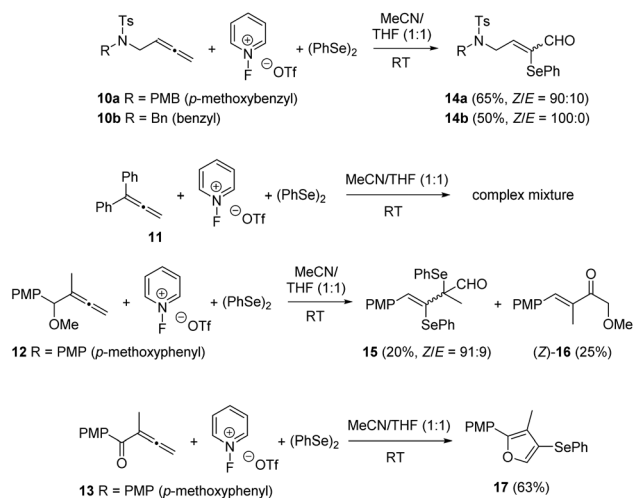
To further expand the study of the 1,2-diene skeleton under these metal-free oxidative selenofunctionalization conditions, differently functionalized allenes **10–13** were surveyed



Scheme 7 Proposed reaction pathway for the 1-fluoropyridinium triflate-assisted formation of α -selenoenones **7**.



Scheme 8 ¹⁸O-Labeling experiment.



Scheme 9 Reactivity of functionalized allenes **10–13** under oxidative selenofunctionalization conditions.

(Scheme 9). Interestingly, allenamides **10a** and **10b** reacted smoothly to furnish the appropriate α -selenoenals **14a** and **14b** in reasonable yields with good *Z*-stereoselectivity. The behaviour of *gem*-disubstituted allenes **11** and **12** was less rewarding. The added steric bulk resulted in a complex reaction mixture for diphenyl allene **11**, while allene **12** was suitable for this transformation. Surprisingly, the reaction of 1-methoxy-4-(1-methoxy-2-methylbuta-2,3-dien-1-yl)benzene **12** resulted in a separable mixture of selenoenal **15** and non-selenated enone **16**. By contrast, allenone **13** failed to provide the corresponding α -selenoenone, giving instead selenated furan **17**.

Conclusions

In conclusion, we present the controlled preparation of two types of α -seleno- α,β -unsaturated carbonyls, namely, α -selenoenals and α -selenoenones, directly from allenes through metal-free oxidative selenofunctionalization reactions by a subtle variation of the substituents at the allene end. Consequently, the effect of the presence of an ethoxycarbonyl moiety at the allene end on the outcome of the process has been established. The decisive role of the organoselenium and 1-fluoropyridinium reagents has also been disclosed.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest to declare.

Acknowledgements

Financial support for this work from MINECO and FEDER (projects CTQ2015-65060-C2-1-P and CTQ2015-65060-C2-2-P) is gratefully acknowledged. M. T.-P. thanks CAM and FEDER (YEI) for a predoctoral contract.

Notes and references

- For a thematic issue on allene chemistry, see: (a) *Progress in Allene Chemistry*, ed. B. Alcaide and P. Almendros, Chem. Soc. Rev., 2014, 43, 2879–3205 (issue 9, themed collections). For representative reviews, see: (b) B. Yang, Y. Qiu and J.-E. Backvall, *Acc. Chem. Res.*, 2018, 51, 1520; (c) H.-U. Reissig and R. Zimmer, *Synthesis*, 2017, 49, 3291; (d) A. Lledó, A. Pla-Quintana and A. Roglans, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, 45, 2010; (e) J. M. Alonso, M. T. Quirós and M. P. Muñoz, *Org. Chem. Front.*, 2016, 3, 1186; (f) W. Yang and A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43, 2941; (g) S. Kitagaki, F. Inagaki and C. Mukai, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, 43, 2956; (h) B. Alcaide and P. Almendros, *Acc. Chem. Res.*, 2014, 47, 939; (i) S. Yu and S. Ma, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, 51, 3074.
- (a) K. N. Sands, T. A. Tuck and T. G. Back, *Chem. – Eur. J.*, 2018, 24, 971; (b) J. Kil, E. Lobarinas, C. Spankovich, S. K. Griffiths, P. J. Antonelli, E. D. Lynch and C. G. Le Prell, *Lancet*, 2017, 390, 969; (c) E. A. Wilhelm, C. R. Jesse, C. F. Bortoletto, C. W. Nogueira and L. Savegnago, *Pharmacol., Biochem. Behav.*, 2009, 93, 419; (d) R. Asaf, S. Blum, R. Miller-Lotan and A. P. Levy, *Lett. Drug Des. Discovery*, 2007, 4, 160; (e) C. W. Nogueira, G. Zeni and J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.*, 2004, 104, 6255; (f) M. Soriano-García, *Curr. Med. Chem.*, 2004, 11, 1657.
- S. Shabaan, L. A. Ba, M. Abbas, T. Burkholz, A. Denkert, A. Gohr, L. A. Wessjohann, F. Sasse, W. Weber and C. Jacob, *Chem. Commun.*, 2009, 4702.
- (a) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, G. Gómez-Campillos and M. R. Torres, *J. Org. Chem.*, 2012, 77, 3549; (b) G. He, Y. Yu, C. Fu and S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 101; (c) S. Ma, *Pure Appl. Chem.*, 2007, 79, 261; (d) S. Ma, *Acc. Chem. Res.*, 2009, 42, 1679; (e) G. He, H. Guo, R. Qian, Y. Guo, C. Fu and S. Ma, *Tetrahedron*, 2009, 65, 4877; (f) G. Chen, C. Fu and S. Ma, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 9877; (g) G. Chen, C. Fu and S. Ma, *Tetrahedron*, 2006, 62, 4444; (h) A. Ogawa, R. Obayashi, M. Doi, N. Sonoda and T. Hirao, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 4277.
- L. Liao, R. Guo and X. Zhao, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, 56, 3201.
- The α,β -unsaturated carbonyl moiety is a very useful building block in organic synthesis because it has led to many synthetically useful transformations. For selected reviews, see: (a) V. Marcos and J. Alemán, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, 45, 6812; (b) H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2012, 68, 2197; (c) A. Moyano and R. Ríos, *Chem. Rev.*, 2011, 111, 4703; (d) T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard and B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 1039; (e) A. Alexakis, J. E. Backvall, N. Krause, O. Pámies and M. Diéguez, *Chem. Rev.*, 2008, 108, 2796; (f) I. Escher and F. Glorius, in *Science of Synthesis, Vol. 25*, ed. R. Brückner and E. Schaumann, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, pp. 733–777 For a selected recent report on the usefulness of α -selenoenones, see: T. Kano, H. Maruyama, C. Homma and K. Maruoka, *Chem. Commun.*, 2018, 54, 176.

- 7 For selected reviews, see: (a) R. Guo, L. Liao and X. Zhao, *Molecules*, 2017, **22**, 835; (b) A. S. Kiselyov, *Chem. Soc. Rev.*, 2005, **34**, 1031.
- 8 P. Crabbé, H. Fillion, D. André and J. L. Luche, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 860.
- 9 V. R. Sabbasani, P. Mamidipalli, H. Lu, Y. Xia and D. Lee, *Org. Lett.*, 2013, **7**, 1552.
- 10 The (*Z*)-stereochemistry of α -selenoenals **3** and α -selenoenones **7** was unambiguously determined by the NOESY analysis of adducts **3e** and **7h** (see the ESI† for details).
- 11 The metal-catalyzed hydroformylation reaction of allenes yields β,γ -unsaturated aldehydes: (a) J. Eshon, C. R. Landis and J. M. Schomaker, *J. Org. Chem.*, 2017, **82**, 9270; (b) A. Koepfer and B. Breit, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**, 6913; (c) C. F. Huo, Y. W. Li, M. Beller and H. Jiao, *Chem. – Eur. J.*, 2005, **11**, 889.
- 12 HPLC grade solvents were used: MeCN (99.9% purity; 0.03% water) and THF (99.9% purity; 0.02% water).
- 13 For the rhodium-catalyzed preparation of β,γ -unsaturated carbonyl compounds from allenes and malononitrile, see: (a) C. P. Grugel and B. Breit, *Chem. – Eur. J.*, 2018, **24**, 15223 For the silver-catalyzed preparation of α -trifluoromethylated enones from allenes and Langlois's salt, see: (b) M. Brochetta, T. Borsari, A. Gandini, S. Porey, A. Deb, E. Casali, A. Chakraborty, G. Zanoni and D. Maiti, *Chem. – Eur. J.*, 2019, **25**, 750.

V. CAPÍTULO 3. Organoseleno-Catalyzed Synthesis of α,β -Unsaturated α' -Alkoxy Ketones from Allenes Enabled by Se...O Interactions

Organoseleno-Catalyzed Synthesis of α,β -Unsaturated α' -Alkoxy Ketones from Allenes Enabled by $\text{Se}\cdots\text{O}$ Interactions

Mireia Toledano-Pinedo, Teresa Martínez del Campo,* Marta Tiemblo, Israel Fernández,* and Pedro Almendros*

Cite This: *Org. Lett.* 2020, 22, 3979–3984

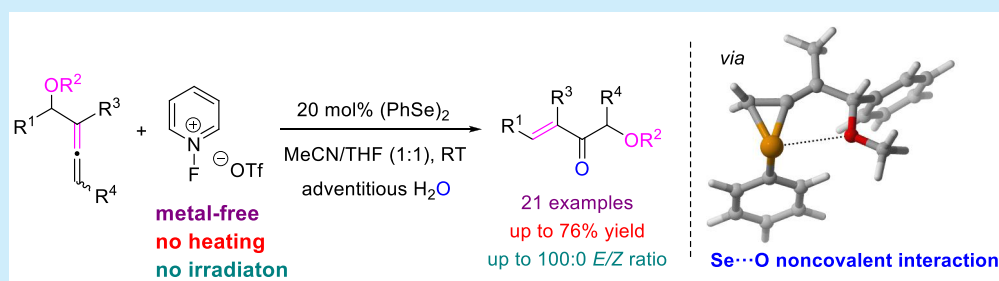
Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information



ABSTRACT: α,β -Unsaturated α' -alkoxy ketones have been prepared under mild conditions from allenyl ethers using water as the oxygen source and without the necessity of metals. The organocatalytic oxygenation–rearrangement sequence displays an exquisite chemo-, stereo-, and site-selectivity as well as good functional group compatibility. DFT calculations suggest that stabilizing noncovalent $\text{Se}\cdots\text{O}$ interactions may be responsible for the observed reactivity.

The α,β -unsaturated α' -alkoxy ketone moiety is a recurrent structural motif in natural products and bioactive molecules which has been also identified as a valuable platform for the preparation of more complex products.¹ Despite the synthesis of the naked α -hydroxy ketone moiety can be smoothly accomplished from alkenes,² the preparation of the more functionalized α,β -unsaturated α' -alkoxy ketone scaffold is not an easy task.³ Consequently, alternative protocols for this framework are highly desirable.

One subject in the continuously growing field of organo-catalyzed reactions is the appearance of organoselenium catalysis as a versatile synthetic tool.⁴ In particular, electrophilic transformations of isolated alkenes through selenium-based π -acid-type catalysis have been developed (Scheme 1a).⁵ Other π -systems have rarely been studied; only Zhao et al. have recently reported the organoseleno-catalyzed functionalization of alkynes (Scheme 1b) and the pyridination of 1,3-dienes (Scheme 1c).⁶ Although many efforts have been made in the preparation of seleno derivatives by the stoichiometric reaction of allenyl ethers with selenenylating reagents,⁷ the use of selenium catalysis in allene chemistry remains unexplored. We wish to report herein the oxygenative rearrangement of the allene skeleton via organoselenium catalysis (Scheme 1d).

During our program focused on studying the reactivity of the allene moiety, an unanticipated observation captured our interest. The reaction of allenyl methyl ether **1a** with stoichiometric amounts of diphenyl diselenide in the presence of 1-fluoropyridinium triflate formed the unexpected α' -alkoxy enone **2a** as the major product (25% yield) along with

selenated adducts (Scheme 2a).⁷ⁱ Control experiments revealed that both the organoselenium compound and the oxidant were crucial for this transformation. Aimed at exploiting this accidental result in connection with a general synthetic protocol, we speculated that a selenium-catalyzed rearrangement–functionalization sequence of allenyl ethers could be established. For this proposal, we initially decided to reduce the stoichiometric quantity of $(\text{PhSe})_2$ to catalytic amounts. Disappointingly, the use of 10 mol % of $(\text{PhSe})_2$ yielded α' -alkoxy enone **2a** in a diminished 12% yield. The major product (82% yield) of this reaction was enone **3a**, a Meyer–Schuster-type product lacking the methoxy moiety (Scheme 2b). We suspect that the catalytic version using 10 mol % is kinetically slow and higher catalyst loading is required. Noteworthy, when the reaction of allenyl methyl ether **1a** was catalyzed by 20 mol % of $(\text{PhSe})_2$, α,β -unsaturated α' -alkoxy ketone **2a** was obtained in a good 69% yield as a single (*E*)-isomer (Scheme 2c). Similar figures, with just a slight improvement in yield, were obtained using 50 mol % of $(\text{PhSe})_2$ (Scheme 2d). Consequently, we decided that 20 mol % of the organoselenium catalyst should be used as

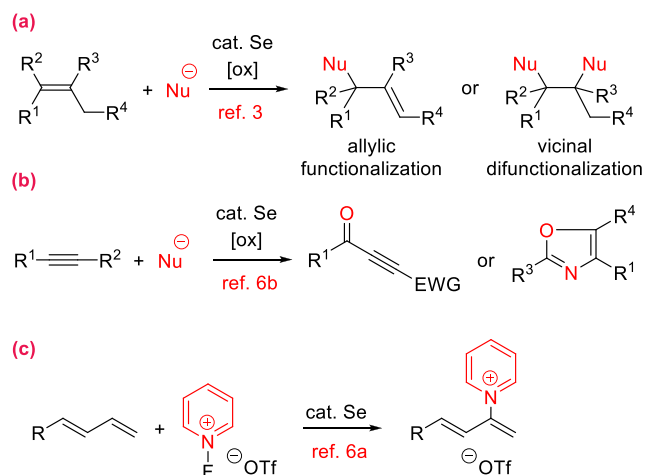
Received: April 13, 2020

Published: April 27, 2020

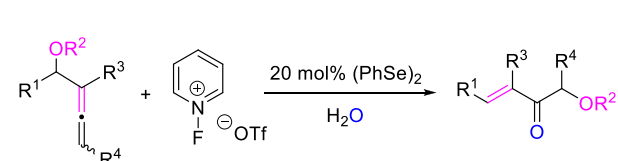
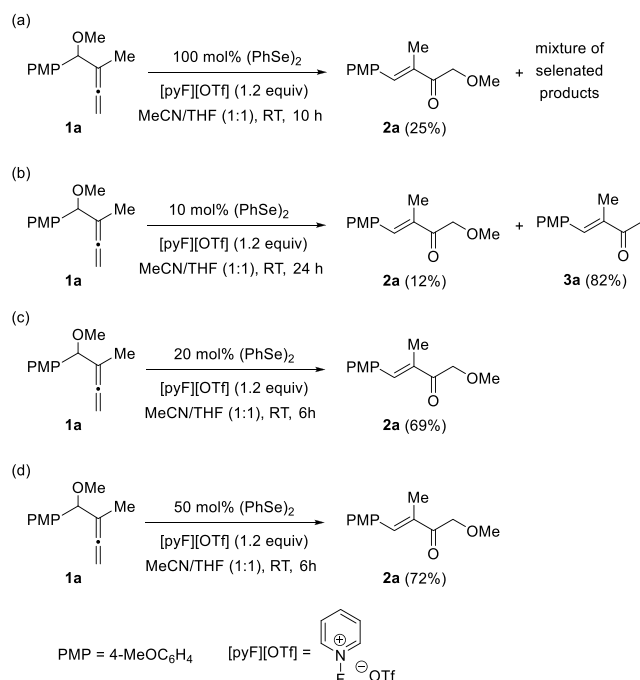


Scheme 1. State-of-the-Art and Current Work

Previous work



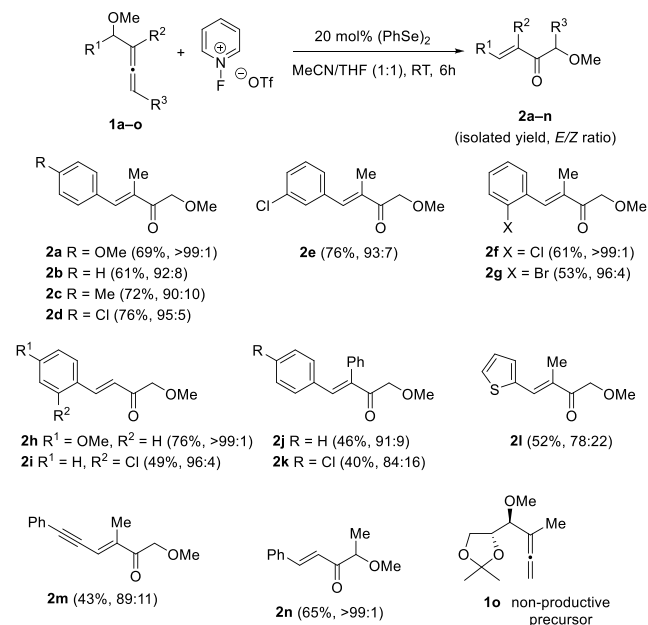
Current study (d)

Scheme 2. Impact of the Diphenyl Diselenide Amount on the Selenium-Catalyzed Rearrangement–Functionalization Sequence of Allenyl Methyl Ether **1a**

optimized amount for studying the scope of the organoselenium-catalyzed reaction of allenes. When the reaction of precursor **1a** was carried out replacing (PhSe)₂ by PhSeCl (20 mol %), a complicated mixture was obtained and product **2a** was obtained in a poor 14% yield.

After fixing a productive catalyst system, different tests were conducted to inspect the substrate scope of the above

transformation. The generality of the reaction was first studied using differently substituted allenyl methyl ethers **1**. The corresponding products **2a–m** were achieved in reasonable yields (40–76%) and good or great (*E*)-diastereoselectivity (Scheme 3). The reaction proved to be general because both

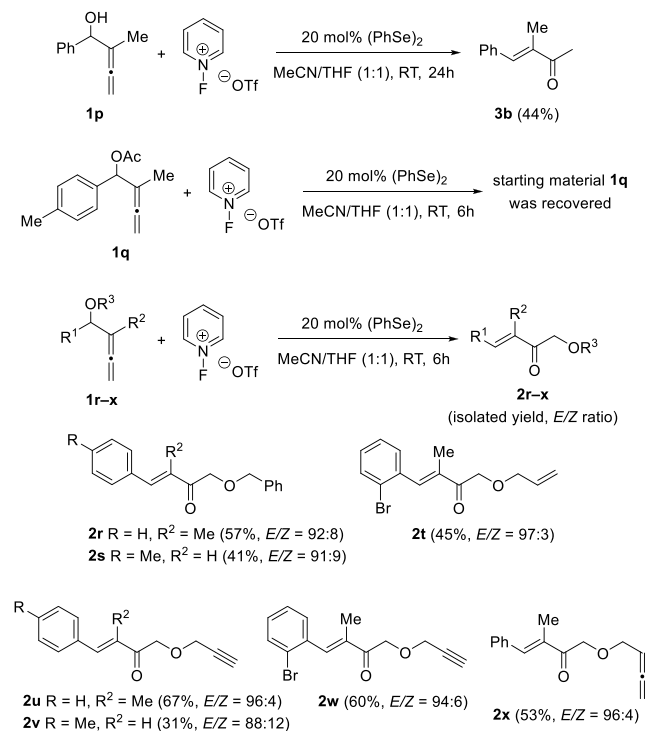
Scheme 3. Controlled Synthesis of α,β -Unsaturated α' -Alkoxy Ketones **2a–n**

electron-donating (4-MeO and 4-Me) and electron-withdrawing groups (Cl and Br) were well accommodated. Interestingly, the bromine and chlorine moieties on the arene are compatible with enone formation conditions, which may offer further functionalization through selective cross-coupling protocols. Reactions of derivatives **1** bearing substituents on the phenyl nucleus at the *ortho*, *meta*, and *para* positions proceeded smoothly. Heteraryl moieties such as 2-thienyl were also well suited, albeit the *E/Z* ratio of **2l** (78:22) was lower compared to other examples. Next, substitution at the allene moiety was examined. Replacement of the methyl group by hydrogen also provided the desired α' -alkoxy enones **2h,i** in fair yields. To judge by the reactions of (1-methoxybuta-2,3-dien-2-yl)benzenes **1j,k**, the steric hindrance imparted by the phenyl group on the cumulene moiety did exert unquestionable influence on enone formation; the reaction of phenyl allenes **1j,k** afforded adducts **2j,k** in a diminished yield (Scheme 3; **2b,d** vs **2j,k**). Noteworthy, the alkyne portion may also be tolerated and methyl ether **1m** provided α' -methoxy conjugated enynone **2m** with exquisite chemoselectivity (allene vs alkyne). Noteworthy, when allenyl methyl ether **1n** decorated with a methyl substituent at the terminal allene carbon was used as the starting material, the reaction also worked well to provide the α' -methyl α' -methoxy *gem*-substituted enone **2n** (Scheme 3). However, when the protocol was applied to alkyl-substituted allenyl methyl ether **1o**, enone formation could not be achieved (Scheme 3). The (*E*)-stereochemistry of enones **2** was established by means of NOE experiments performed in compound **2c** (see the Supporting Information).

Next, we sought to develop a more general protocol by replacing the methyl ether framework by different oxygenated

functionalities. Initial efforts were a little bit frustrating because the reaction of allenol **1p** yielded enone **3b**, while allenyl acetate **1q** was unreactive.⁹ Fortunately, allenyl ethers **1r–x** bearing extra benzyl, allyl, propargyl, and cumulenyl moieties provided the desired rearranged functionalized adducts **2r–x** in synthetically useful yields (Scheme 4). It should be noted

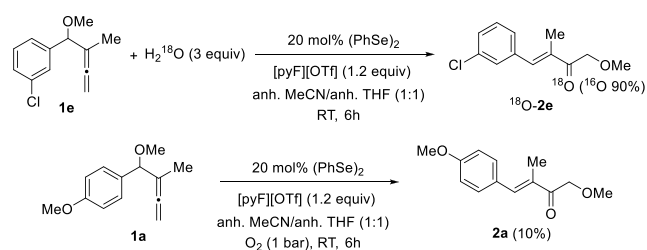
Scheme 4. Controlled Synthesis of α,β -Unsaturated α' -Alkoxy Ketones **2r–x**



that the mild reaction conditions allow for a complete chemoselectivity, with the unsaturated allyloxy, propargyloxy, and allenloxy components present in allenyl precursors **1** being transferred unaltered to the final rearranged products **2**. Simultaneously, functionalized α' -alkoxy enones (*E*)-**2r–x** were stereoselectively formed in a high *E/Z* ratio (up to 97:3) comparable to methyl ethers **2a–n**.

The accessible water of regular (HPLC grade) acetonitrile and THF was adequate for the reaction to progress profitably. In order to confirm the participation of adventitious water in the formation of polyfunctional adducts **2**, an ¹⁸O-labeling experiment was conducted (Scheme 5). Indeed, the use of H₂¹⁸O in the reaction of **1e** in anhydrous solvents resulted in the formation of ¹⁸O-labeled **2e**, as observed by high-resolution mass spectrometry (see the Supporting Information). Besides,

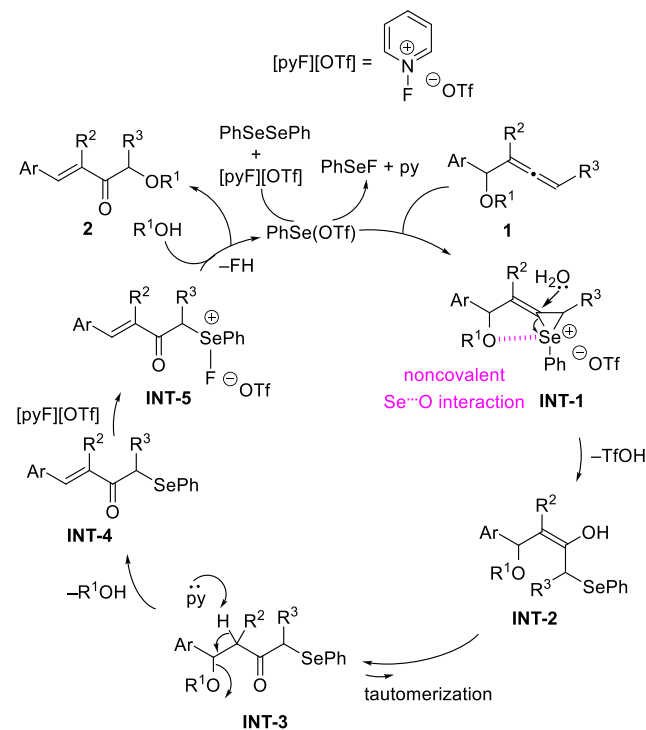
Scheme 5. Labeling and Control Studies



the possible participation of atmospheric oxygen in the formation of the carbonyl group can be ruled out in view of the observed drastic reduction of the yield of enone **2a** when conducting a control reaction in dehydrated solvents in the presence of an O₂ balloon (Scheme 5).

A possible pathway for the generation of functionalized enones **2** from allenes **1** through organoselenium catalysis is outlined in Scheme 6. First, and similar to the pathway

Scheme 6. Rationalization for the Formation of α,β -Unsaturated α' -Alkoxy Ketones **2 by Organoselenium Catalysis**



proposed by Zhao and co-workers,^{6a} the selenium-based π -acid species PhSe(OTf) is originated from PhSeSePh by way of the oxidative reagent [pyF][OTf]. Subsequently, an alkenyl seleniranium INT-1 may be formed through regioselective carbophilic interaction to the terminal allene double bond. The proposed formation of the cyclic selenium intermediate INT-1 in a *syn* manner toward the OR¹ group is in agreement with recent reports on stabilizing noncovalent Se \cdots O interactions.^{8,9} Then, controlled water attack to the three-membered heterocyclic species with concomitant release of ring strain and triflic acid liberation should afford enol INT-2, which is in equilibrium with its more stable keto-tautomer INT-3. The presence of free pyridine in the reaction medium should provoke the abstraction of the acidic hydrogen, that is associated with alcohol elimination and formation of selenoenone INT-4. Further [pyF][OTf]-mediated oxidation of the PhSe group in INT-4 should give rise to selenonium species INT-5.¹⁰ α,β -Unsaturated α' -alkoxy ketones **2** would be finally formed by S_N2 displacement of the phenyl-selenonium moiety by the in situ generated alcohol, with concurrent loss of FH and regeneration of the selenium- π -acid catalyst.

Density functional theory (DFT) calculations at the dispersion-corrected PCM(MeCN)-B3LYP-D3/def2-

TZVPP//PCM(MeCN)-B3LYP-D3/def2-SVP level¹¹ were carried out to gain more insight into the suggested occurrence of a Se...O noncovalent interaction in the initial stages of the formation. To this end, we computed the reaction involving allene **1b** and PhSeOTf which leads to the corresponding seleniranium **INT-1b** (see Figure 1). Our

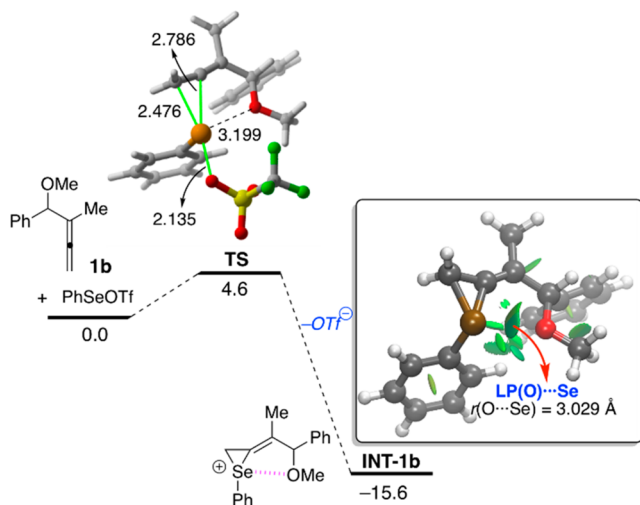


Figure 1. Computed reaction profile for the formation of intermediate **INT-1b** from **1b** and PhSeOTf. Relative free energies and bond lengths are given in kcal/mol and angstroms, respectively. All data have been computed at the PCM(MeCN)-B3LYP-D3/def2-TZVPP//PCM(MeCN)-B3LYP-D3/def2-SVP level. Inset: Contour plots of the reduced density gradient isosurfaces (density cutoff of 0.03 au) for compound **INT-1b**. The green surfaces indicate attractive noncovalent interactions.

calculations indicate that the formation of **INT-1b** occurs concertedly via **TS**, a saddle point associated with the simultaneous (yet asynchronous) formation of the new C–Se bonds and the rupture of the Se–OTf bond. The low barrier ($\Delta G^\ddagger = 4.6$ kcal/mol) and the high exergonicity ($\Delta G_R = -15.6$ kcal/mol) computed for this reaction is fully compatible with a process occurring at room temperature. Interestingly, the Se...O distance in either **TS** or intermediate **INT-1b** (3.199 and 3.029 Å, respectively) are shorter than the sum of their respective van der Waals radii (3.42 Å), therefore suggesting a significant noncovalent interaction involving these atoms. The occurrence of this stabilizing intramolecular interaction can be computationally visualized and confirmed by means of the NCIPLOT method.¹² As clearly shown in the inset of Figure 1, there exists a significant noncovalent attractive interaction (green surface) between the oxygen and selenium atoms in **INT-1b**.¹³

Moreover, the crucial role of this LP(O)...Se noncovalent interaction in the process is supported by comparing the reaction profile involving the OAc counterpart of **1b** (see Figure S1). For this system, the Se...O distance of the corresponding transition state is much longer (3.333 Å) therefore indicating a weaker Se...O interaction as a consequence of the reduced donor ability of the oxygen atom. As a result, the computed barrier for this transformation is significantly higher ($\Delta G^\ddagger = 7.4$ kcal/mol) and the process becomes much less exergonic ($\Delta G_R = -8.5$ kcal/mol) than the reaction involving its OMe counterpart **1b**.

To summarize, an organocatalyzed direct synthesis of α' -alkoxy enones from allenyl ethers under mild conditions with

adventitious water as the oxygen source and without the involvement of metals has been satisfactorily accomplished. This chemo-, stereo-, and site-selective oxygenative rearrangement process involves an organoselenium-based π -acid-type catalysis. DFT calculations provide further support to the occurrence of a stabilizing LP(O)...Se noncovalent interaction which significantly facilitates the transformation.¹⁴

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c01288>.

Experimental procedures, characterization data of new compounds, copies of NMR spectra, computational details, and alternative reaction pathway (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Teresa Martínez del Campo – 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: tmcampo@quim.ucm.es

Israel Fernández – Departamento de Química Orgánica and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO–CINQA), Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; orcid.org/0000-0002-0186-9774; Email: israel@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

Authors

Mireia Toledano-Pinedo – Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

Marta Tiemblo – 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.0c01288>

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 (Projects PGC2018-095025-B-I00, CTQ2016-78205-P, and CTQ2016-81797-REDC). We are grateful to Prof. B. Alcaide for continued support.

■ DEDICATION

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

■ REFERENCES

(1) For occurrence in natural products, see: (a) Stierle, D. B.; Stierle, A. A.; Ganser, B. New Phomopsolides from a *Penicillium* sp. *J. Nat.*

Prod. **1997**, *60*, 1207–1209. (b) Clericuzio, M.; Mella, M.; Vita-Finzi, P.; Zema, M.; Vidari, G. Cucurbitane Triterpenoids from *Leucopaxillus gentianus*. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1823–1828. (c) Jang, K. H.; Lee, B. H.; Choi, B. W.; Lee, H. S.; Shin, J. Chromenes from the Brown Alga *Sargassum siliquastrum*. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 716–723 For synthetic utility, see: (d) Fujita, M.; Hiyama, T. Fluoride Ion Catalyzed Reduction of Aldehydes and Ketones with Hydrosilanes. Synthetic and Mechanistic Aspects and an Application to the Three-Directed Reduction of α -Substituted Alkanones. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5405–5415. (e) Mulzer, J.; List, B.; Bats, J. W. Stereocontrolled Synthesis of a Nonracemic Vitamin B12 A-B-Semicorrin. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5512–5518. (f) Harada, S.; Taguchi, T.; Tabuchi, N.; Narita, K.; Hanzawa, Y. Acylzirconocene Chloride as an Unmasked Acyl Anion. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1696–1698. (g) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M.; González, A.; Lecumberri, A.; Linden, A. A Chiral Acrylate Equivalent for Metal-Free Diels-Alder Reactions: endo-2-Acryloylisoborneol. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10288–10289. (h) Rodriguez, M.; Terracciano, S.; Cini, E.; Settembrini, G.; Bruno, I.; Bifulco, G.; Taddei, M.; Gomez-Paloma, L. Total Synthesis, NMR Solution Structure, and Binding Model of the Potent Histone Deacetylase Inhibitor FR235222. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 423–427. (i) Ichikawa, Y.; Egawa, H.; Ito, T.; Isobe, M.; Nakano, K.; Kotsuki, H. Stereocontrolled Route to Vicinal Diamines by [3.3] Sigmatropic Rearrangement of Allyl Cyanate: Asymmetric Synthesis of *anti*-(2R,3R)- and *syn*-(2R,3S)-2,3-Diaminobutanoic Acids. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5737–5740. (j) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. α -Hydroxy Ketones as Useful Templates in Asymmetric Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4150–4164.

(2) (a) Plietker, B. Alkenes as Ketol Surrogates—A New Approach toward Enantiopure Acyloins. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 289–291. (b) Plietker, B. The RuO₄-Catalyzed Ketohydroxylation. Part I. Development, Scope, and Limitation. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8287–8296. (c) Plietker, B. The RuO₄-Catalyzed Ketohydroxylation, Part II: A Regio-, Chemo- and Stereoselectivity Study. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 1919–1929.

(3) (a) Pierre, F.; Enders, D. Nucleophilic Alkynylation of Aldehydes with Metalated α -Aminonitriles: Regioselective Synthesis of α -Hydroxyenones. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5301–5305. (b) Ishikawa, T.; Aikawa, T.; Ohata, E.; Iseki, T.; Maeda, S.; Matsuo, T.; Fujino, T.; Saito, S. Two-Directional Elaboration of Hydroxyacetone under Thermodynamically Controlled Conditions: Allylation or 2-Propynylation and Aldol Reaction. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 435–441. (c) Christoffers, J.; Werner, T.; Frey, W.; Baro, A. Straightforward Synthesis of (R)-(-)-Kjellmanianone. *Chem. - Eur. J.* **2004**, *10*, 1042–1045. (d) Cosp, A.; Dresen, C.; Pohl, M.; Walter, L.; Röhr, C.; Müller, M. α , β -Unsaturated Aldehydes as Substrates for Asymmetric C–C Bond Forming Reactions with Thiamin Diphosphate (ThDP)-Dependent Enzymes. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 759–771.

(4) For reviews, see: (a) Shao, L.; Li, Y.; Lu, J.; Jiang, X. Recent Progress in Selenium-Catalyzed Organic Reactions. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2999–3041. (b) Guo, R.; Liao, L.; Zhao, X. Electrophilic Selenium Catalysis with Electrophilic N-F Reagents as the Oxidants. *Molecules* **2017**, *22*, 835 DOI: 10.3390/molecules22050835.

(5) For a review, see: (a) Ortgies, S.; Breder, A. Oxidative Alkene Functionalizations via Selenium- π -Acid Catalysis. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5828–5840 For selected recent references, see: (b) Cresswell, A.; Eey, J. S. T.-C.; Denmark, S. E. Catalytic, Stereospecific *syn*-Dichlorination of Alkenes. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 146–152. (c) Kawamata, Y.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. A Chiral Electrophilic Selenium Catalyst for Highly Enantioselective Oxidative Cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5206–5209. (d) Guo, R.; Huang, J.; Zhao, X. Organoselenium-Catalyzed Oxidative Allylic Fluorination with Electrophilic N–F Reagent. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 926–930. (e) Rode, K.; Palomba, M.; Ortgies, S.; Rieger, R.; Breder, A. Aerobic Allylation of Alcohols with Non-Activated Alkenes Enabled by Light-Driven Selenium- π -Acid Catalysis. *Synthesis* **2018**, *50*, 3875–3885. (f) Gilbert, B. B.; Eey, S. T.-C.; Ryabchuk, P.; Garry, O.; Denmark, S. E. Organoselenium-Catalyzed Enantioselective *syn*-Dichlorination of

Unbiased Alkenes. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 4086–4098. (g) Otsuka, Y.; Shimazaki, Y.; Nagaoka, H.; Maruoka, K.; Hashimoto, T. Scalable Synthesis of a Chiral Selenium π -Acid Catalyst and Its Use in Enantioselective Iminolactonization of β,γ -Unsaturated Amides. *Synlett* **2019**, *30*, 1679–1682. (h) Tao, Z.; Gilbert, B. B.; Denmark, S. E. Catalytic, Enantioselective *syn*-Diamination of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19161–19170. (i) Krätzschmar, F.; Ortgies, S.; Willing, Y. N.; Breder, A. Rational Design of Chiral Selenium- π -Acid Catalysts. *Catalysts* **2019**, *9*, 153. (j) Tabor, R.; Obenshain, D. C.; Michael, F. E. Selenophosphoramidate-Catalyzed Diamination and Oxyamination of Alkenes. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1677–1682. (k) Wang, X.; Wang, Q.; Xue, Y.; Sun, K.; Wub, L.; Zhang, B. An organoselenium-Catalyzed N1- and N2-Selective Aza-Wacker Reaction of Alkenes with Benzotriazoles. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 4436.

(6) (a) Liao, L.; Guo, R.; Zhao, X. Organoselenium-Catalyzed Regioselective C–H Pyridination of 1,3-Dienes and Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3201–3205. (b) Liao, L.; Guo, R.; Zhao, X. Selenium- π -Acid Catalyzed Oxidative Functionalization of Alkynes: Facile Access to Ynones and Multisubstituted Oxazoles. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6745–6750.

(7) For selected references, see: (a) Ogawa, A.; Obayashi, R.; Doi, M.; Sonoda, N.; Hirao, T. A Novel Photoinduced Thioselenation of Allenes by Use of a Disulfide–Diselenide Binary System. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4277–4281. (b) Chen, G.; Fu, C.; Ma, S. Studies on Electrophilic Addition Reaction of 2,3-Allenates with PhSeCl. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4444–4452. (c) Chen, G.; Fu, C.; Ma, S. Electrophilic Interaction of 2,3-Allenates with PhSeCl. An Unexpected Highly Stereoselective Synthesis of 3-Phenylseleno-4-oxo-2(*E*)-alkenoates. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9877–9879. (d) He, G.; Guo, H.; Qian, R.; Guo, Y.; Fu, C.; Ma, S. Studies on Highly Regio- and Stereoselective Selenohydroxylation Reaction of 1,2-Allenyl Phosphine Oxides with PhSeCl. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4877–4889. (e) Ma, S. Control of Regio- and Stereoselectivity in Electrophilic Addition Reactions of Allenes. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 261–267. (f) He, G.; Yu, Y.; Fu, C.; Ma, S. Highly Selective Synthesis of [(*Z*)-3-Chloro-2-(phenylselenyl)-1-alkenyl]phosphonates and 2-Ethoxy-4-(phenylselenyl)-2,5-dihydro-1,2-oxaphosphole 2-Oxides by Electrophilic Reaction of 1,2-Alkadienylphosphonates with PhSeCl. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 101–110. (g) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Gómez-Campillos, G.; Torres, M. R. Ring Enlargement versus Selenoetherification on the Reaction of Allenyl Oxindoles with Selenenylating Reagents. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3549–3556. (h) Wang, J.; Wei, C.; Li, X.; Zhao, P.; Shan, C.; Wojtas, L.; Chen, H.; Shi, X. Gold Redox Catalysis with a Selenium Cation as Mild Oxidant. *Chem. - Eur. J.* **2020**, DOI: 10.1002/chem.202000166. (i) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Martín, L.; Palop, G.; Toledano-Pinedo, M. Oxidative Selenofunctionalization of Allenes: Convenient Access to 2-(Phenylselenyl)-but-2-enals and 4-Oxo-3-(phenylselenyl)pent-2-enoates. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2447–2451.

(8) (a) Wang, W.; Zhu, H.; Liu, S.; Zhao, Z.; Zhang, L.; Hao, J.; Wang, Y. Chalcogen–Chalcogen Bonding Catalysis Enables Assembly of Discrete Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9175–9179. (b) Ungati, Govindaraj, V.; Narayanan, M.; Mughesh, G. Probing the Formation of a Seleninic Acid in Living Cells by the Fluorescence Switching of a Glutathione Peroxidase Mimetic. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8156–8160. (c) Wonner, P.; Steinke, T.; Vogel, L.; Huber, S. M. Carbonyl Activation by Selenium- and Tellurium-Based Chalcogen Bonding in a Michael Addition Reaction. *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 1258–1262. (d) Wang, W.; Zhu, H.; Feng, L.; Yu, Q.; Hao, J.; Zhu, R.; Wang, Y. Dual Chalcogen–Chalcogen Bonding Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3117–3124. (e) Young, H. C. M.; Elmi, A.; Pascoe, D. J.; Morris, R. K.; McLaughlin, C.; Woods, A. M.; Frost, A. B.; de la Houpliere, A.; Ling, K. B.; Smith, T. K.; Slawin, A. M. Z.; Willoughby, P. H.; Cockroft, S. L.; Smith, A. D. The Importance of 1,5-Oxygen–Chalcogen Interactions in Enantioselective Isochalcogenourea Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3705–3710.

(9) The failure of allene **1q**, bearing an AcO group instead of an alkoxy moiety, may be tentatively explained through a weaker Se \cdots O interaction, which should not impart stabilization enough to the putative phenylseleniranium intermediate INT-**1q**.

(10) The application of selenonium cations as Lewis acids in organocatalytic reactions has been recently documented: He, X.; Wang, X.; Tse, Y.-L.; Ke, Z.; Yeung, Y.-Y. Applications of Selenonium Cations as Lewis Acids in Organocatalytic Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12869–12873.

(11) See the Computational Details in the [Supporting Information](#).

(12) Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. Revealing Noncovalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498–6506.

(13) A similar interaction is found by the NCIPLLOT method for the saddle point TS.

(14) Taking into account both that electrophiles are usually added to the internal double bond of the allene moiety¹⁵ as well as the possibility of isomerization of 2,3-allenols to 2-oxy-1,3-diene under certain conditions,¹⁶ another possible mechanism (see Scheme S1 in the [Supporting Information](#)) may be contemplated: Precursors **1** should be converted under acidic conditions to allene-type allyl cations **I** through OP release. Next, π -bond migration followed by water attack should form 2-oxy-1,3-dienes **II**, which can isomerize to enones **3**. Next, PhSe⁺ can react with intermediates **II** to form α -PhSe-ketones INT-**4**, which followed by oxidation and displacement should generate α,β -unsaturated α' -alkoxy ketones **2**. The formation of compounds **3a,b** might go through the picture depicted in [Scheme S1](#). However, we think that this alternative path is not operative for the formation of compounds **2a–n** and **2r–x**, because it may not account for the different reactivity observed for AcO-allene **1q** and alkoxyallenes **1a–n** and **1r–x**.

(15) (a) Fu, C.; Li, J.; Ma, S. Efficient Two-Step Synthesis of 3-Halo-3-enals or 2-Halo-2-alkenyl ketones from Propargylic Bromides via a Unique Cationic 1,2-Aryl or Proton Shift in Electrophilic Addition Reaction of 2,3-Allenols with X⁺. *Chem. Commun.* **2005**, 4119–4121. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Cembellín, S.; Arnó, M.; Domingo, L. R. Controlled Rearrangement of Lactam-Tethered Allenols with Brominating Reagents. A Combined Experimental and Theoretical Study on the α -Keto- versus β -Keto Lactam Formation. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 11559–11566. (c) Murai, K.; Shimizu, N.; Fujioka, H. Enantioselective Iodolactonization of Allenolic Acids. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12530–12533.

(16) (a) Zhang, X.; Fu, C.; Ma, S. Highly Stereoselective Facile Synthesis of 2-Acetoxy-1,3(*E*)-alkadienes via a Rh(I)-Catalyzed Isomerization of 2,3-Allenyl Carboxylates. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1920–1923. (b) Jin, Z.; Hidinger, R. S.; Xu, B.; Hammond, G. B. Stereoselective Synthesis of Monofluoroalkyl α,β -Unsaturated Ketones From Allenyl Carbinol Esters Mediated by Gold and Selectfluor. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7725–7729.

V. CAPÍTULO 4. Au(I) as a π -Lewis Base Catalyst: Controlled Synthesis of Sterically Congested Bis(triflyl)enals from α -Allenols

Au(I) as a π -Lewis Base Catalyst: Controlled Synthesis of Sterically Congested Bis(triflyl)enals from α -Allenols

Mireia Toledano-Pinedo, Teresa Martínez del Campo,* Hikaru Yanai, and Pedro Almendros*



Cite This: *ACS Catal.* 2022, 12, 11675–11681



Read Online

ACCESS |

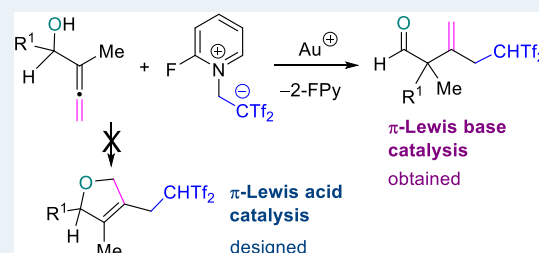
Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

ABSTRACT: A gold-catalyzed bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]ethylation of α -allenols, which allows the preparation of sterically congested bis(triflyl)enals bearing quaternary carbon centers, is presented. This sequence differs from the conventional reaction pathway of α -allenols under π -acid catalysis, because in our case Au(I) functions as a π -Lewis base catalyst rather than a π -Lewis acid to activate the allene, facilitating the unusual addition of a carbon nucleophile of the gold complex belonging to the allenol moiety. Density functional theory calculations were carried out to understand this uncommon pathway.

KEYWORDS: allenes, gold, π -Lewis base catalyst, quaternary center, selectivity



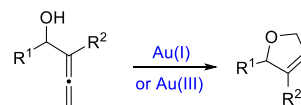
Strict regulation of selectivity in chemical reactions is crucial in organic synthesis because it enables the preparation of distinct molecules in a controlled manner.¹ Attaining useful levels of chemo-, regio-, and/or stereoselectivity in precursors bearing different reactive centers is even more complicated. However, metal catalysis may provide some opportunities in this regard.² The allenol moiety is a special type of allene that exhibits a rich and fruitful reactivity.³ In particular, gold catalysis⁴ has been used for the cycloisomerization (Scheme 1a) or oxycyclization-functionalization (Scheme 1b) of α -allenols.⁵ On the other hand, we have recently described the synthesis of α,β -unsaturated ketones from α -allenols by a metal-free [(trifluoromethyl)sulfonyl]ethylation–hydration–dehydration cascade (Scheme 1c).⁶ Taking into account that the strongly electron-withdrawing (trifluoromethyl)sulfonyl (triflyl, Tf = SO₂CF₃) group confers a positive effect on the metabolic stability and lipophilicity of potential drugs and dyes,⁷ we decided to accomplish the gold-catalyzed cycloetherification–bis(triflyl)ethylation of the α -allenol moiety. It is worth noting that the cyclization path was suppressed in favor of a bis(triflyl)ethylation–semipinacol rearrangement sequence (Scheme 1d). This sequence differs from the conventional reaction pathway of α -allenols under π -Lewis acid catalysis, where the metal can promote the oxycyclization reaction through activation of the allene moiety followed by intramolecular addition of the OH group and final protodeauration. We describe herein a divergence in the usual mechanistic pathway of gold-catalyzed reactions that leads to the generation of sterically congested β -methylene- δ,δ -bis(triflyl)pentanals from α -allenols under unveiled π -Lewis base activation.⁸

With the assumption of a cycloetherification–bis(triflyl)ethylation sequence, α -allenol **1a** and 2-(2-fluoropyridin-1-yl)-1,1-bis(triflyl)ethan-1-ide **2**, which serves as an

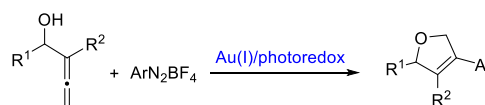
Scheme 1. Context of Works in (a–c) and Current Study (d)

Previous work

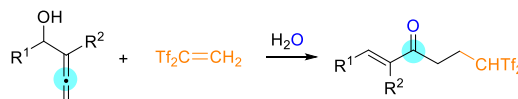
(a)



(b)

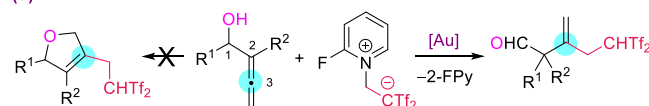


(c)



Current study

(d)

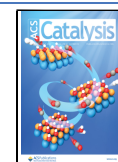


effective source for highly electrophilic Tf₂C=CH₂,⁹ were mixed in the presence of a cationic gold complex. The reaction

Received: August 5, 2022

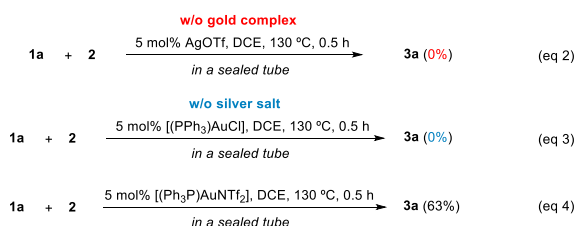
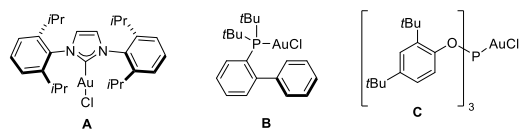
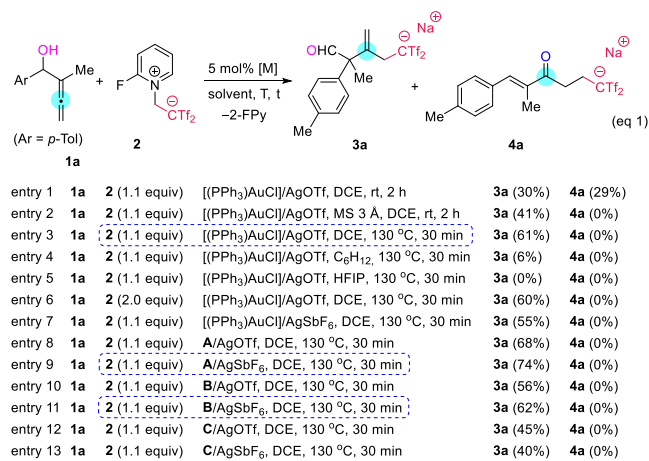
Revised: September 5, 2022

Published: September 12, 2022



works; however, the expected functionalized oxacycle was not detected at all. Focusing on the implementation of this fortuitous reaction outcome, our initial efforts were directed to study the model reaction between α -allenol **1a** and betaine reagent **2** using different catalysts and reaction conditions (Scheme 2). When we used a catalytic system comprised of

Scheme 2. Impact of the Reaction Conditions on the Formation of Sterically Congested β -Methylene- δ,δ -bis(triflyl)pentanal **3a**

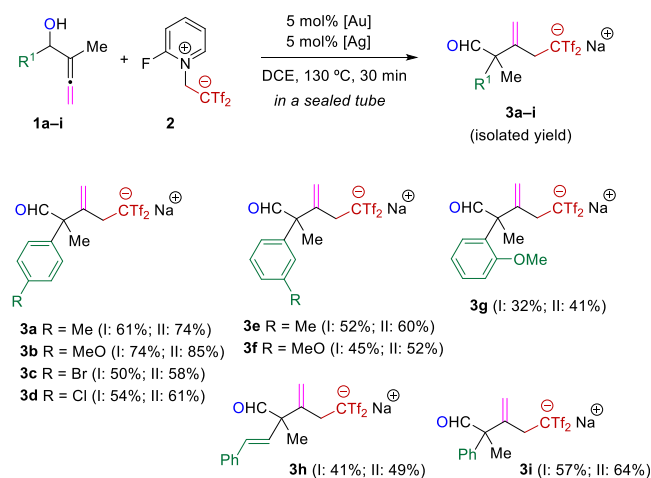


[(PPh₃)AuCl]/AgOTf and performed the reaction at room temperature, the new product **3a** along with enone **4a** were isolated as an inseparable mixture (ratio **3a**:(*E*)-**4a**:(*Z*)-**4a** = 51:35:14) (Scheme 2, eq 1, entry 1). In order to favor the formation of aldehyde **3a** versus ketone **4a** at room temperature, we carried out the gold-catalyzed reaction of **1a** and **2** at rt but with the incorporation of 3 Å molecular sieves (MS) as a water-trapping agent. In this case, aldehyde **3a** was achieved in 41% yield but from a more complex reaction mixture in which the formation of ketone **4a** was avoided (Scheme 2, eq 1, entry 2). The gold-catalyzed reaction performed at higher temperature (130 °C, in a sealed tube) in the same solvent (DCE) gave a remarkable result: namely, the formation of enone **4a** was suppressed and sterically congested β -methylene- δ,δ -bis(triflyl)pentanal **3a** bearing an all-carbon-quaternary center was selectively obtained in 61% isolated yield (Scheme 2, eq 1, entry 3). We further examined the reaction of **1a** with **2** in different solvents but found that the desired α,α -disubstituted aldehyde **3a** was generated in very poor yield (6%) in cyclohexane and was not formed in HFIP (Scheme 2, eq 1, entries 4 and 5). An increase in the loading of reagent **2** from 1.1 to 2.0 equiv did not contribute to improving the yield of **3a** (Scheme 2, eq 1, entry 6). We decided to see if

changing the nature of the ligand on gold may affect the process. In this event, the N-heterocyclic carbene (NHC) gold precatalyst [AuClIPr] (IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene; **A**) led to a better efficiency (74% yield of **3a**) (Scheme 2, eq 1, entries 8 and 9) while just a slight improvement was observed with biaryl phosphine (Buchwald-type ligand) gold(I) complex **B** (Scheme 2, eq 1, entries 10 and 11). In contrast, phosphite gold salt **C** provided a diminished catalytic activity in comparison with NHC-*o*-phosphine-based gold complexes (Scheme 2, eq 1, entries 12 and 13). From the above results, it may be apparent that the more σ -donating ligand NHC is better accommodated in our gold-catalyzed transformation than the π -acidic phosphite moiety. The crucial role of both the gold complex and the silver salt was proved when the generation of product **3a** did not take place in the absence of any of the above metallic salts under otherwise identical conditions (Scheme 2, eqs 2 and 3). Besides, the identification of the activated Gagosz catalyst [(Ph₃P)AuNTf₂] as a suitable promoter (63% of **3a**; Scheme 2, eq 4) should demonstrate that is not the silver salt that plays a role but the cationic nature of the gold complex. It should be noted that product **3a** was isolated as a sodium salt after chromatographic purification on silica gel, which denotes the strongly acidic nature of the Tf₂CH moiety.¹⁰

After having the optimum reaction conditions in hand, we decided to study the substrate scope. Therefore, the reactions of differently substituted allenols **1** were screened (Scheme 3).

Scheme 3. Gold-Catalyzed Controlled Synthesis of Bis(triflyl)enals **3a-i**^a



Method I: [Au] = [(PPh₃)AuCl], [Ag] = AgOTf; Method II: [Au] = [AuClIPr], [Ag] = AgSbF₆

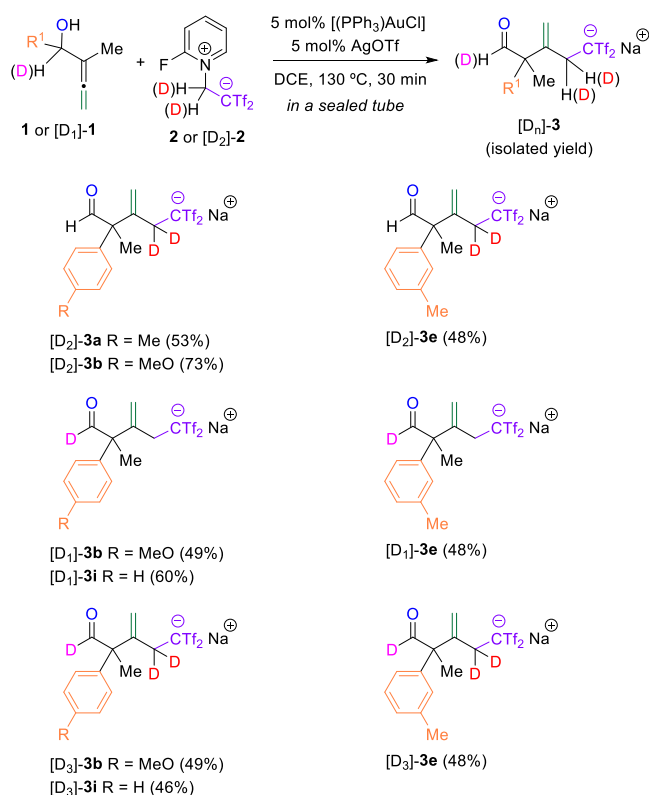
^aYield of pure, isolated product with correct analytical and spectral data.

It was clear that electron-donating groups such as methoxy or methyl on the benzene nucleus were well accommodated. Besides, halogen atoms (Br and Cl) were also suitable substituents for this sequence, including migration of the aryl group. It should be also noted that some steric effect was seen, because even though substituents of the benzene ring at different positions (*ortho*-, *meta*-, and *para*-) were tolerated, the reaction of *ortho*-substituted allenol **1g** took place with diminished efficiency, judging by the slightly lower yield of product **3g**. Interestingly, enallenol **1h** having an extra alkene moiety proved to be a good reaction partner when it was

coupled with betaine **2** under the above reaction conditions (Scheme 3). It should be mentioned that the α,α -disubstituted aldehyde moiety bearing a quaternary α -carbon atom is a key motif in several natural products such as aldosterone, sordaricin, tubiferal F, and saundersioside A, but its preparation is laborious and persists as being highly desirable.¹¹ In order to pinpoint further electrophiles reacting with the allenol moiety, we conducted the gold-catalyzed reaction between **1a** and other electron-deficient alkenes such as (ethene-1,1-diyl-disulfonyl)dibenzene and ethenesulfonyl fluoride. A messy reaction was observed in both cases, indicating that the presence of both Tf groups in the alkene is necessary for the reaction to occur.

Taking into account that deuterated compounds are widely utilized in the mechanistic study of organic reactions,¹² in order to gain a better understanding of the bis(triflyl)-ethylation process we decided to apply our protocol to the synthesis of sterically congested bis(triflyl)enals bearing deuterium atom(s). Under the previously identified most favorable reaction conditions, the reaction between α -allenol **1a** and Tf₂C=CD₂ generated *in situ* from deuterated betaine [D₂]-**2**⁶ in the presence of [(PPh₃)AuCl]/AgOTf afforded the desired deuterium-labeled enal product [D₂]-**3a** in a moderate 53% yield (Scheme 4). In order to illustrate the capability of monodeuterated α -allenols [D₁]-**1** as successful coupling partners, we examined the reaction of [D₁]-**1a** with non-deuterated betaine **2**. In a similar way to α -allenol **1a**, the bis(triflyl)ethylation–semipinacol rearrangement cascade provided the required quaternary α -aryl aldehyde [D₁]-**3b** bearing

Scheme 4. Gold-Catalyzed Controlled Synthesis of Deuterated Bis(triflyl)enals [D_n]-**3**^a

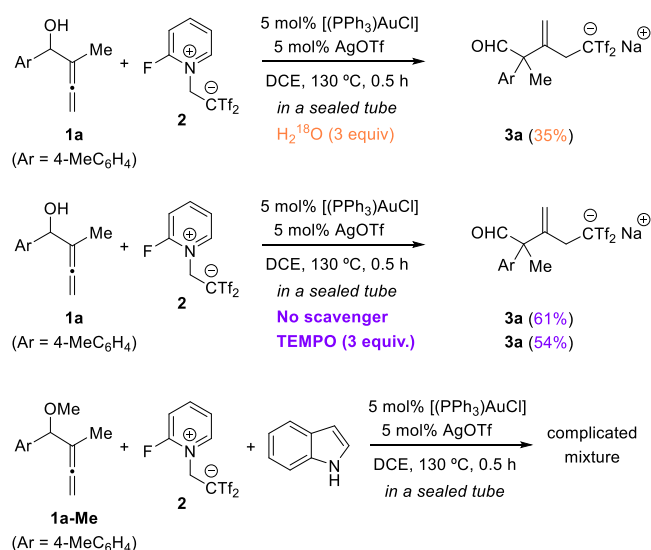


^aYield of pure, isolated product with correct analytical and spectral data.

the CDO functionality. In this manner, several monodeuterated aldehydes [D₁]-**3** having all-carbon-quaternary centers were selectively formed (Scheme 4). To increase the introduction of deuterium in the final product as much as possible, the reaction was conducted by mixing deuterated allenols [D₁]-**1** and deuterated betaine [D₂]-**2** in the presence of the cationic gold catalyst. In this event, our methodology triggered by bis(triflyl)ethylation was conveniently extended to the production of highly deuterated enals [D₃]-**3**, further probing the synthetic versatility of our protocol for the preparation of sterically congested aldehydes containing a quaternary carbon.

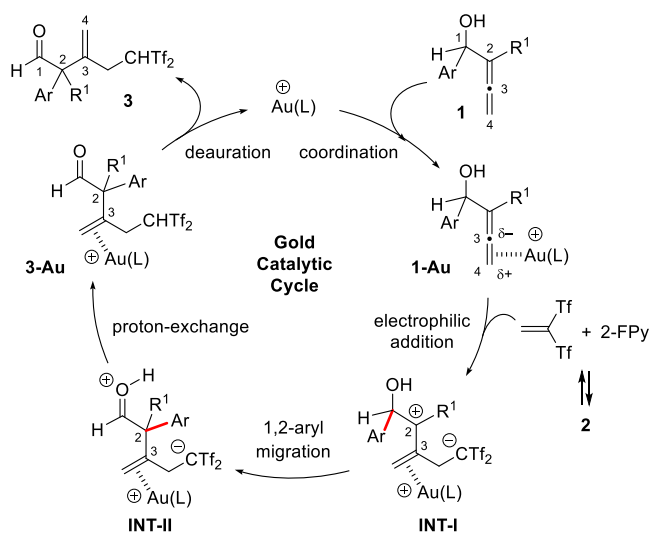
To shed light on the reaction pathway, several control experiments were carried out. With regard to discarding the involvement of adventitious water in the formation of 3-methylene-5,5-bis(triflyl)pentanals, we explored the model reaction between α -allenol **1a** and betaine **2** in anhydrous solvent but with the inclusion of H₂¹⁸O (3 equiv) (Scheme 5).

Scheme 5. Control Experiments



The reaction proceeded with poor conversion and, as expected, ¹⁸O-labeled **3a** was not formed. On the other hand, the reaction between **1** and **2a** was not inhibited when TEMPO as a radical scavenger was added to the reaction medium under otherwise standard conditions (Scheme 5), indicating that radicals might not be involved. In order to trap intermediate INT-I, we tested the reaction between *O*-protected α -allenol **1a-Me**, in which aryl migration to create an aldehyde is not possible, and betaine **2** in the presence of indole (external weak nucleophile that may replace the aryl migration as the key carbocation-trapping step). Unfortunately, the above experiment resulted in a complicated reaction mixture (Scheme 5).

A possible pathway for the formation of bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]ethylated enals **3** from allenols **1** through gold catalysis is depicted in Scheme 6. Initially, allenols **1** regioselectively form π -activated allenes **1-Au**.^{13–15} In the presence of betaine **2** (latent source of Tf₂C=CH₂), allene-gold complexes **1-Au** undergo addition of the proximal allenol double bond toward the highly electrophilic bis(triflyl)-alkene to give metalated zwitterions INT-I. Noteworthy, Au(I) should function as a π -Lewis base catalyst rather than a π -Lewis acid to activate the allene in η^2 -coordinated complexes **1-Au**, facilitating the unusual addition of a carbon nucleophile

Scheme 6. Catalytic Cycle for the Formation of β -Methylene- δ,δ -bis(triflyl)pentanals **3**


of the allenol moiety. 1,2-Aryl migration in intermediates **INT-I** should generate cations **INT-II**, which should suffer initial deprotonation of the aldehyde moiety followed by subsequent carbanion protonation and should give gold complexes **3-Au**. Species **3-Au** should evolve to final products **3** after deauration, with concurrent regeneration of the gold catalyst. Although most of the single steps of the catalytic cycle are familiar, the activation mode of the allene moiety by the gold complex is rare, and to the best of our knowledge it is unprecedented in gold chemistry. A reviewer suggested an alternative mechanistic hypothesis implying initial activation of the C2–C3 allene double bond by the Au(I) complex, which should trigger the 1,2-migration of the aryl group leading to the classical vinylgold species that would react with the electrophile through a deauration reaction (instead of protodeauration). However, in a blank test using **1a** we were not able to identify a similar rearranged product that would result from protodeauration in the absence of the electrophile and just the dihydrofuran arising from cycloisomerization was observed.

This plausible mechanism is fully supported by DFT computation of the reaction of **1a** with $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$ systems under PCM(DCE)-M06/Lan12DZ (Au) and 6-31G(d,p) (others) level of theory. Here, as models of cationic Au(L) species, both AuIme (Ime = 1,3-dimethylimidazol-2-ylidene) and AuPMe₃ have been adopted (for full reaction profiles, see the Supporting Information). Coordination between the C3–C4 double bond of **1a** with a cationic AuIme species is more

favorable than complexation using the C2–C3 double bond (+3.6 kcal mol⁻¹) to yield the η^2 -complex **1a-AuIme**, which can hold $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$ through H-bonding with a sulfonic oxygen atom (**1a-AuIme** + $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$). Electrophilic attack of $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$ on C3 atom smoothly proceeds with a relatively low activation barrier (*TS-1a*, $\Delta\Delta G = +9.6$ kcal mol⁻¹). In contrast, the reaction path through the C4-attack and the cycloetherification path require much higher activation energies (*TS-2*, $\Delta\Delta G = +17.0$ kcal mol⁻¹; *TS-3*, $\Delta\Delta G = +15.2$ kcal mol⁻¹). Electrophilic activation of $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$ through complexation with the cationic Au species has been ruled out, because this path required a much higher activation energy (+23.3 kcal mol⁻¹). To obtain theoretical insights into the observed unusual C3 selectivity, we analyzed wave functions of ground states **1a**, **1a-AuIme**, and a transition state of the reaction with $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$ (PCM(DCE)-M06/SDD (Au), 6-311+G(d,p) (others)) by the Fukui function¹⁶ $f^-(\mathbf{r})$, which corresponds to the softness of nucleophilic sites during electrophilic reaction. As shown in Figure 1A–C, $[\text{AuIme}]^+$ and $[\text{AuPMe}_3]^+$ suppress the nucleophilicity of the C4 atom through the coordination using C3–C4 π -electrons (the π -Lewis acidic character). On the other hand, the Fukui functions successfully represent that the C2–C3 π -electrons still survive and are used for σ -bond formation between C3 atom and $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$. Further analysis of the wavefunctions using a natural bond orbital (NBO) analysis¹⁷ revealed the Lewis basic character of the Au species. In the ground state **1a-AuIme**, back-donation⁸ of d electrons on the Au atom to the π^* orbital of the C3–C4 double bond with 21.6 kcal mol⁻¹ for the second perturbation energy $E(2)$ is computed. Interestingly, the $E(2)$ value increases to 25.4 kcal mol⁻¹ in the transition state of the electrophilic addition with $\text{TF}_2\text{C}=\text{CH}_2$. This result implies that, by decreasing the electron density of the C3 atom during the reaction, the Au center partially offsets the electronic depletion of the C3 atom (Lewis basic character). Both increasing the natural population analysis (NPA) charge of the central C3 atom and slightly shortening the C3–Au bond observed in calculations of the transition state also support our conclusion. Although similar back-donation has been computed in the case of Au-phosphine species as well, the $E(2)$ values in both the ground state (16.0 kcal mol⁻¹) and transition state (18.9 kcal mol⁻¹) are notably decreased (see the Supporting Information). Additionally, the oxyauration path (cycloisomerization and trapping of the vinylgold species by the electrophile) has been studied by DFT, using as models of cationic Au(L) species both AuIme and AuPMe₃ (see the Supporting Information).

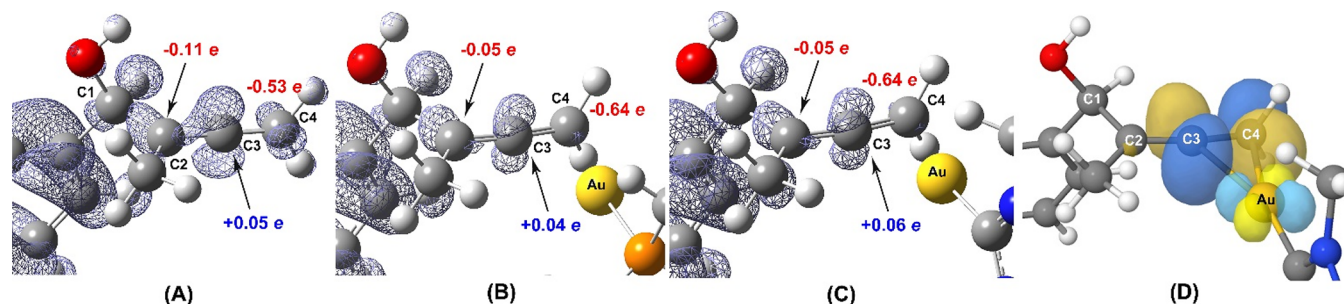


Figure 1. Projections of Fukui function $f^-(\mathbf{r})$ (isovalue 0.002) of (A) **1a**, (B) **1a-AuIme**, (C) **1a-AuPMe₃**, and (D) LP_{Au}/ π^* C3–C4 donor–acceptor interaction of **1a-AuIme** in NBO analysis. NPA charges for allenic carbon atoms are shown in (A–C).

To sum up, we revealed that a cationic gold complex could atypically activate the allenol moiety in the presence of $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$ to trigger the nucleophilic attack of the initially formed allene gold complex to the electron-deficient olefin. Several bis(triflyl)enals,¹⁸ both deuterated and nondeuterated, having all-carbon-quaternary centers have been selectively formed by taking advantage of this gold-based π -Lewis base catalysis. A DFT computational study was carried out to throw light on this uncommon non π -Lewis acidic role of gold salts in catalysis.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.2c03858>.

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

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Teresa Martínez del Campo – 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: tmcampo@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

Authors

Mireia Toledano-Pinedo – Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos, Departamento de Química Orgánica, Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; Instituto de Química Orgánica General, IQOG, CSIC, 28006 Madrid, Spain

Hikaru Yanai – School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan; orcid.org/0000-0003-4638-5113

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/10.1021/acscatal.2c03858>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in part by the MCIN/AEI/10.13039/501100011033/FEDER (Project PGC2018-095025-B-I00) and KAKENHI (20K06947). We are grateful to Beatriz Peñín for preliminary studies.

REFERENCES

- (1) For reviews, see: (a) Afagh, N. A.; Yudin, A. K. Chemoselectivity and the Curious Reactivity Preferences of Functional Groups. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 262–310. (b) Huang, Z.; Dong, G. Site Selectivity Control in Organic Reactions: A Quest to Differentiate Reactivity among the Same Kind of Functional Groups. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 465–471. (c) Beletskaya, I. P.; Najera, C.; Yus, M. Stereodivergent Catalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5080–5200. (d) Beletskaya, I. P.; Najera, C.; Yus, M. Chemodivergent Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 7101–7166.
- (2) For selected reviews, see: (a) Nakamura, A. Selectivity Control in Homogeneous Catalysis. In *Fundamental Research in Homogeneous Catalysis*; Tsutsui, M., Ed.; Springer: 1979; pp 41–54. (b) Hashmi, A. S. K. New and Selective Transition Metal Catalyzed Reactions of Allenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3590–3593. (c) Xu, L. W.; Li, L.; Lai, G. Q. Recent Examples of Divergent Catalysis in Organic Reactions: Unexpected Findings or Rational Design? *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 217–230. (d) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. Controlling Site Selectivity in Palladium-Catalyzed C-H Bond Functionalization. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946. (f) Yang, B.; Qiu, Y.; Bäckvall, J.-E. Control of Selectivity in Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Transformations of Allenes. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1520–1531. (g) Nájera, C.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Metal-Catalyzed Regiodivergent Organic Reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4515–4618. (h) Blicke, R.; Taillefer, M.; Monnier, F. Metal-Catalyzed Intermolecular Hydrofunctionalization of Allenes: Easy Access to Allylic Structures via the Selective Formation of C-N, C-C, and C-O Bonds. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 13545–13598. (e) Kawabata, T. Site-Selective Catalysis. *Topics in Current Chemistry* **2016**, *372*, 236.
- (3) For a recent review, see: Alonso, J. M.; Almendros, P. Deciphering the Chameleonic Chemistry of Allenols: Breaking the Taboo of a Onetime Esoteric Functionality. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4193–4252.
- (4) For recent reviews, see: (a) Hendrich, C. M.; Sekine, K.; Koshikawa, T.; Tanaka, K.; Hashmi, A. S. K. Homogeneous and Heterogeneous Gold Catalysis for Materials Science. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 9113–9163. (b) Ye, L.-W.; Zhu, X.-Q.; Sahani, R. L.; Xu, Y.; Qian, P.-C.; Liu, R.-S. Nitrene Transfer and Carbene Transfer in Gold Catalysis. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 9039–9112. (c) Rocchigiani, L.; Bochmann, M. Recent Advances in Gold(III) Chemistry: Structure, Bonding, Reactivity, and Role in Homogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8364–8451. (d) Reyes, R. L.; Iwai, T.; Sawamura, M. Construction of Medium-Sized Rings by Gold Catalysis. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8926–8947. (e) Wang, T.; Hashmi, A. S. K. 1,2-Migrations onto Gold Carbene Centers. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8948–8978. (f) Mato, M.; Franchino, A.; García-Morales, C.; Echavarren, A. M. Gold-Catalyzed Synthesis of Small Rings. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8613–8684. (g) Li, D.; Zang, W.; Bird, M. J.; Hyland, C. J. T.; Shi, M. Gold-Catalyzed Conversion of Highly Strained Compounds. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8685–8755. (h) Campeau, D.; León Rayo, D. F.; Mansour, A.; Muratov, K.; Gagosz, F. Gold-Catalyzed Reactions of Specially Activated Alkynes, Allenes, and Alkenes. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8756–8867. (i) Lu, Z.; Li, T.; Mudshinge, S. R.; Xu, B.; Hammond, G. B. Optimization of Catalysts and Conditions in Gold(I) Catalysis-Counterion and Additive Effects. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8452–8477. (j) Witzel, S.; Hashmi, A. S. K.; Xie, J. Light in Gold Catalysis. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8868–8925. (k) Chintawar, C. C.; Yadav, A. K.; Kumar, A.; Sancheti, S. P.; Patil, N. T. Divergent Gold Catalysis: Unlocking Molecular Diversity through Catalyst Control. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8478–8558. (l) Zheng, Z.; Ma, X.; Cheng, X.; Zhao, K.; Gutman, K.; Li, T.; Zhang, L. Homogeneous Gold-Catalyzed Oxidation Reactions. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8979–9038. (m) Praveen, C. Cycloisomerization of π -Coupled Heteroatom Nucleophiles by Gold Catalysis: En Route to Regiochemically defined Heterocycles. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1697–1737. (n) Bhojare, V. W.; Athre, A. G.; Das, A.; Patil, N. T. The Interplay of Carophilic Activation and Au(I)/Au(III) Catalysis: An Emerging Technique for 1,2-Difunctionalization of C–C Multiple Bonds. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 10422–10450.
- (5) (a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Gold(III) Chloride Catalyzed Cyclization of α -Hydroxyallenes to 2,5-Dihydrofurans. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538. (b) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. Alkyne versus Allene Activation in Platinum- and Gold-Catalyzed Cycloisomerization of Hydroxylated 1,5-Allenynes. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 1482–1491. (c) Eom, D.; Kang, D.; Lee, P. H. Synthesis of 2-Alkyl- and Aryl-3-ethoxycarbonyl-2,5-dihydrofurans through Gold-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7447–7450. (d) Asikainen, M.; Krause, N. Tandem Enzyme/Gold-Catalysis: From Racemic α -Allenic

Acetates to Enantiomerically Enriched 2,5-Dihydrofurans in One Pot. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2305–2309. (e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Fernández, I. Fascinating Reactivity in Gold Catalysis: Synthesis of Oxetanes through Rare 4-*exo-dig* Allene Cyclization and Infrequent β -Hydride Elimination. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9054–9056. (f) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aparicio, B.; Lázaro-Milla, C.; Luna, A.; Faza, O. N. Gold-Photoredox-Cocatalyzed Tandem Oxycyclization/Coupling Sequence of Allenols and Diazonium Salts with Visible Light Mediation. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2789–2800. For the first gold-catalyzed reactions of allenes bearing pendant oxygen nucleophiles, see: (g) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J. H.; Frost, T. M. A New Gold-Catalyzed C–C Bond Formation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285–2288.

(6) Lázaro-Milla, C.; Macicior, J.; Yanai, H.; Almendros, P. Trifluorosulfonylation Cascade in Allenols: Stereocontrolled Synthesis of Bis(triflyl)enones. *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 8983–8989.

(7) (a) Xu, X.-H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. Synthetic Methods for Compounds Having CF₃-S Units on Carbon by Trifluoromethylation, Trifluoromethylthiolation, Triflylation, and Related Reactions. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731–764. (b) Ni, J.; Jiang, Y.; An, Z.; Lan, J.; Yan, R. A Convenient Access to Allylic Triflones with Allenes and Triflyl Chloride in the Presence of (EtO)₂P(O)H. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7343–7345 and references therein. (c) Krishnamurti, V.; Barrett, C.; Prakash, G. K. S. Synthesis and Applications of Fluorinated Sulfoxides (RSORF) and Sulfones (RSO₂RF). In *Emerging Fluorinated Motifs. Synthesis, Properties, and Applications*; Cahard, D., Ma, J.-A., Eds.; Wiley-VCH: 2020; Vol. II, pp 477–550. (d) Marč, M. A.; Kincses, A.; Rác, B.; Nasim, M. J.; Sarfraz, M.; Lázaro-Milla, C.; Domínguez-Álvarez, E.; Jacob, C.; Spengler, G.; Almendros, P. Antimicrobial, Anticancer and Multidrug-Resistant Reversing Activity of Novel Oxygen-, Sulfur- and Selenium-Substituted Flavonoids. *Pharmaceuticals* **2020**, *13*, No. 453. (e) Yanai, H.; Hoshikawa, S.; Moriwa, Y.; Shoji, A.; Yanagida, A.; Matsumoto, T. A Fluorinated Carbanionic Substituent for Improving Water Solubility and Lipophilicity of Fluorescent Dyes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 5168–5172. (f) Hoshikawa, S.; Yanai, H.; Martín-Mejías, I.; Lázaro-Milla, C.; Aragoncillo, C.; Almendros, P.; Matsumoto, T. Synthesis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Decorated by Fluorinated Carbon Acid/Carbanions. *Chem. -Eur. J.* **2021**, *27*, 16112–16116.

(8) For the recently discovered π -Lewis base activation of alkenes in palladium catalysis, see: (a) Xiao, B.-X.; Jiang, B.; Yan, R.-J.; Zhu, J.-X.; Xie, K.; Gao, X.-Y.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. A Palladium Complex as an Asymmetric π -Lewis Base Catalyst for Activating 1,3-Dienes. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4809–4816. (b) He, Q.; Zhu, L.; Yang, Z.-H.; Zhu, B.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. Palladium-Catalyzed Modular and Enantioselective *cis*-Difunctionalization of 1,3-Enynes with Imines and Boronic Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 17989–17994. (c) Zhu, J.-X.; Chen, Z.-C.; Du, W.; Chen, Y.-C. Asymmetric Auto-Tandem Palladium Catalysis for 2,4-Dienyl Carbonates: Ligand-Controlled Divergent Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, No. e202200880.

(9) (a) Yanai, H.; Takahashi, Y.; Fukaya, H.; Dobashi, Y.; Matsumoto, T. 2-(Pyridinium-1-yl)-1,1-bis(triflyl)ethanides: Structural Behaviour and Availability as Bis(triflyl)ethylating Reagents. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10091–10093. (b) Yanai, H.; Takahashi, R.; Takahashi, Y.; Kotani, A.; Hakamata, H.; Matsumoto, T. 2-(Pyridinium-1-yl)-1,1-bis(perfluoroalkylsulfonyl)ethan-1-ide: A Practical Reagent for Synthesis of Strongly Acidic 1,1-Bis(perfluoroalkylsulfonyl)alkanes. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 8203–8211.

(10) (a) Yanai, H.; Taguchi, T. Synthesis of Superacidic Carbon Acid and its Derivatives. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *174*, 108–119. (b) Akiyama, T.; Mori, K. Stronger Brønsted Acids: Recent Progress. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277–9306. (c) Yamamoto, H.; Nakashima, D. In *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ishihara, K., Eds.; Wiley-VCH: 2008; Vol. 1, pp 35–62.

(11) (a) Zhang, W.-Q.; Shen, H.-C. Nickel/Enamine Cooperative Catalysis Enables Highly Enantioselective Allylic Alkylation of α -Branched Aldehydes. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 11849–11854. (b) Zhu,

X.; Li, R.; Yao, H.; Lin, A. Palladium-Catalyzed Allenamide Carbopalladation/Allylation with Active Methine Compounds. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4630–4634. (c) 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. (d) Talele, T. T. Opportunities for Tapping into Three-Dimensional Chemical Space through a Quaternary Carbon. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13291–13315. (e) Li, C.; Ragab, S. S.; Liu, G.; Tang, W. Enantioselective Formation of Quaternary Carbon Stereocenters in Natural Product Synthesis: A Recent Update. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 276–292. (f) 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. (g) Masson-Makdissi, J.; Jang, Y. J.; Prieto, L.; Taylor, M. S.; Lautens, M. Rhodium-Catalyzed Tandem Isomerization-Allylation: From Diallyl Carbonates to α -Quaternary Aldehydes. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11808–11812. (h) Ling, T. T.; Rivas, F. All-Carbon Quaternary Centers in Natural Products and Medicinal Chemistry: Recent Advances. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6729–6777.

(12) For selected reviews on labeling methods, see: (a) Yang, X.; Ben, H.; Ragauskas, A. J. Recent Advances in the Synthesis of Deuterium-Labeled Compounds. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2473–2485. (b) Liu, J.; Chen, Z.; Koh, M. J.; Loh, K. P. Deuterium Labelling by Electrochemical Splitting of Heavy Water. *Energy Mater.* **2022**, *1*, No. 100016. (c) Vang, Z. P.; Hintzsche, S. J.; Clark, J. R. Catalytic Transfer Deuteration and Hydrodeuteration: Emerging Techniques to Selectively Transform Alkenes and Alkynes to Deuterated Alkanes. *Chem. - Eur. J.* **2021**, *27*, 9988–10000. For selected reviews on medicinal chemistry interest, see: (d) Atzrodt, J.; Deraud, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. Deuterium- and Tritium-Labeled Compounds: Applications in the Life Sciences. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1758–1784. (e) Pirali, T.; Serafini, M.; Cargnini, S.; Genazzani, A. A. Applications of Deuterium in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276–5297. For selected reviews on mechanistic probes, see: (f) Sattler, A. Hydrogen/Deuterium (H/D) Exchange Catalysis in Alkanes. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2296–2312. (g) Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. On the Interpretation of Deuterium Kinetic Isotope Effects in C–H Bond Functionalizations by Transition-Metal Complexes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066–3072. (h) Giagou, T.; Meyer, M. P. Kinetic Isotope Effects in Asymmetric Reactions. *Chem. -Eur. J.* **2010**, *16*, 10616–10628.

(13) A rapid, endergonic equilibrium between regioisomeric gold π -C1,C2-allene and gold π -C2,C3-allene complexes has been proposed for the gold-catalyzed hydroamination of 1,1-dimethylallene: Harris, R. J.; Nakafuku, K.; Duncan, A. N.; Carden, R. G.; Timmerman, J. C.; Widenhoefer, R. A. Kinetics and Mechanism of the Gold-Catalyzed Hydroamination of 1,1-Dimethylallene with *N*-Methylaniline. *Chem. - Eur. J.* **2021**, *27*, 10377–10386.

(14) For the interaction ways of the allene moiety with the gold center, see: Sun, Q.; Deng, T.-Y.; Chen, J.-J.; Liu, J.-Y.; Lu, X.; Zhang, Z.-X.; Li, J.-H. Insights into the Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Annulations of Alkynes with *N*-Allenamides: A Mechanistic DFT Study. *Dalton Trans.* **2022**, *51*, 3734–3739 and references therein.

(15) For the analysis of coordination modes of gold(I) species with cyclobutadienes, see: Wong, Z. R.; Schramm, T. K.; Loipersberger, M.; Head-Gordon, M.; Toste, F. D. Revisiting the Bonding Model for Gold(I) Species: The Importance of Pauli Repulsion Revealed in a Gold(I)-Cyclobutadiene Complex. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, No. e202202019.

(16) The Fukui function $f^-(\mathbf{r})$ describes a difference between the electron density $\rho_N(\mathbf{r})$ of target species and that of $\rho_{N-1}(\mathbf{r})$ after removing one electron. The plotting of $f^-(\mathbf{r})$ visualizes where the nucleophilic atom in the molecule is. See: (a) Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: 1989; pp 1–333. (b) Melin, J.; Ayers, P. W.; Ortiz, J. V. Removing Electrons Can Increase the Electron Density: A Computational Study of Negative Fukui Functions. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 10017–10019.

(17) Weinhold, F.; Landis, C. R. *Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*; Cambridge University Press: 2004; pp 1–760.

(18) TF_2CH -containing compounds **3** easily dissociated the acidic hydrogen and eluted as the corresponding Na^+ salts after silica gel column chromatography. Sodium was identified in products $[\text{D}_1]$ -**3b** and $[\text{D}_3]$ -**3b** through the use of ^{23}Na NMR (see [Supporting Information](#)). Besides, we previously assigned the metal cation as sodium in a related cyclobutene having the $[\text{TF}_2\text{CCH}_2]^- \text{Na}^+$ moiety, on the basis of its X-ray crystallographic structure: (a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Lázaro-Milla, C. Regioselective Synthesis of Heteroatom-Functionalized Cyclobutene-Triflones and Cyclobutenones. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2630–2639. One of us has reported that related bis(triflyl) alkenes can be isolated in the protonated form after acidification. (b) Yanai, H.; Egawa, S.; Yamada, K.; Ono, J.; Aoki, M.; Matsumoto, T.; Taguchi, T. 1,1-Bis(triflyl)alkadienes: Easy-To-Handle Building Blocks for Strongly Acidic Carbon Acids. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 556–563. However, the acidification of enals **3** was troublesome (see [Supporting Information](#)).

VI. DISCUSIÓN INTEGRADORA

“No hay que temer en la vida, solo hay que comprender” Marie Curie

VI. DISCUSIÓN INTEGRADORA

Los alenos son hidrocarburos formados por tres átomos de carbono, dos con hibridación sp^2 en los extremos y uno sp en el centro debido a la presencia de dos dobles enlaces acumulados contenidos en la molécula (Figura VI.1). Estos se caracterizan por la perpendicularidad que presentan los enlaces π ya que permite que el ángulo entre los sustituyentes de los extremos sea de 90° generando un eje de quiralidad en el aleno mediante el cual se impide la superposición de las imágenes especulares.

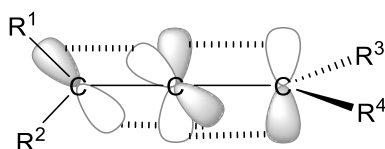


Figura VI.1

En las últimas décadas, los alenos han experimentado un gran crecimiento en el campo de la síntesis orgánica debido a su interesante estructura capaz de albergar hasta cuatro sustituyentes. Este hecho les permite modular la reactividad de cada átomo de carbono formando así un sustrato muy reactivo con una gran variedad de transformaciones posibles. Asimismo, su inherente quiralidad axial permite sintetizar estereoselectivamente alenos ópticamente activos y transferir su quiralidad al producto final.

Esta versatilidad típica de los alenos se ha reflejado en el crecimiento exponencial del número de publicaciones encontradas en la literatura en las que estos compuestos participan como punto de partida de un gran número de rutas sintéticas. Algunas de estas pueden ser: reacciones de adición nucleófila y electrófila, cicloadiciones 1,3-dipolares, cicloadiciones [2+2], reacciones radicalarias, de ciclación, de oxidación, de cicloisomerización o de acoplamiento catalizadas por metales de transición.

En particular, nuestro grupo de investigación ha estudiado en profundidad la síntesis y reactividad de estos compuestos lo que ha permitido desarrollar un gran número de transformaciones para la síntesis de nuevas moléculas.

En este contexto, el objetivo planteado para este trabajo se ha basado en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas de reagrupamiento y funcionalización de alenos a través de la reactividad de estos con α -iminocarbenos de rodio, especies de organoselenio y un zwitterión tipo Koshar.

CAPÍTULO 1. Chemoselectivity Switching in the Rhodium-Catalyzed Reactions of 4-Substituted-1-sulfonyl-1,2,3-triazoles with Allenols: Noticeable Differences between 4-Acyl- and 4-Aryl-Triazoles

Los *N*-sulfonyl-1,2,3-triazoles son un tipo de triazoles muy importante que se ha empleado en multitud de reacciones químicas.¹⁵³ Su interés reside en su fácil síntesis y especial reactividad debido a que actúan como precursores de α -iminocarbeno estabilizado, capaz de experimentar multitud de transformaciones debido a su elevada reactividad.

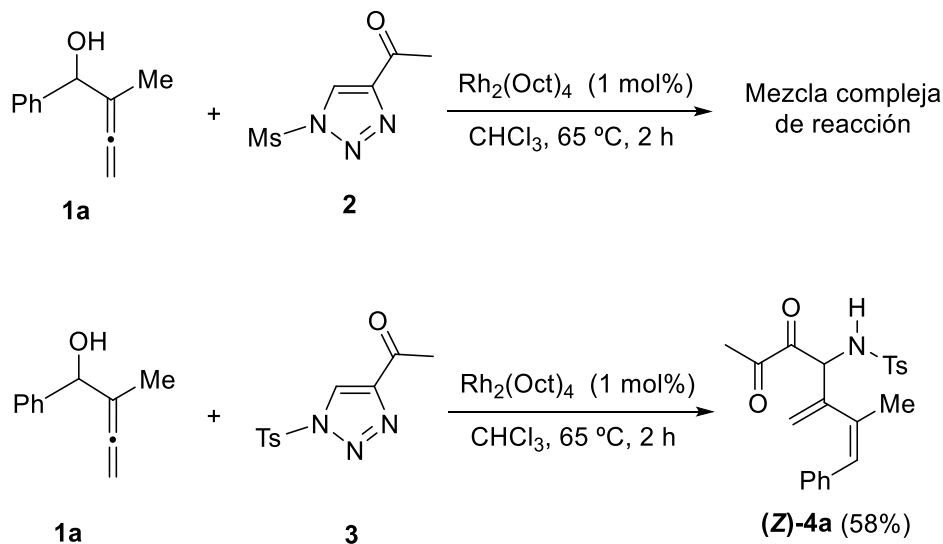
Continuando con nuestro interés por la química de alenos, decidimos emplear como materiales de partida α -alenoles, un grupo particular de alenos que alberga en su estructura un grupo OH. Sospechamos que los α -alenoles podrían actuar como nucleófilos capaces de reaccionar con iminocarbenos del tipo aceptor-aceptor debido a su elevado carácter electrófilo.

En primer lugar, se seleccionaron el α -aleno **1a** y el triazol **2** como materiales de partida modelo para llevar a cabo los primeros experimentos. Estos sustratos se sintetizaron mediante el desarrollo de métodos descritos en la literatura.¹⁵⁴ Al hacer reaccionar estos compuestos con 1 mol% de Rh₂(Oct)₄, en cloroformo, a 65 °C, durante 2 h se obtuvo una mezcla de productos compleja. De acuerdo con este resultado, decidimos modificar la sustitución N1 del triazol. Al llevar a cabo la reacción con su análogo **3**, sustituido con un grupo tosilo, en las mismas condiciones,

¹⁵³ Véase referencia 13.

¹⁵⁴ a) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4501. b) T. Miura, Q. Zhao, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16645.

se logró el acoplamiento entre los compuestos **1a** y **3**, obteniéndose el producto **4a** con un 58% de rendimiento como único producto de reacción (Esquema VI.1).



Esquema VI.1

Cabe destacar que el producto **4a** es una molécula bastante interesante debido a que en su estructura contiene una funcionalidad 1,2-dicetona, un grupo sulfonamida y un resto 1,3-dieno, que se obtuvo únicamente con una estereoquímica Z. La determinación estructural se logró a partir de la técnica de difracción de rayos X, realizada en colaboración con la Dra. Patricia Delgado Martínez de la Universidad Complutense de Madrid (Figura VI.2).

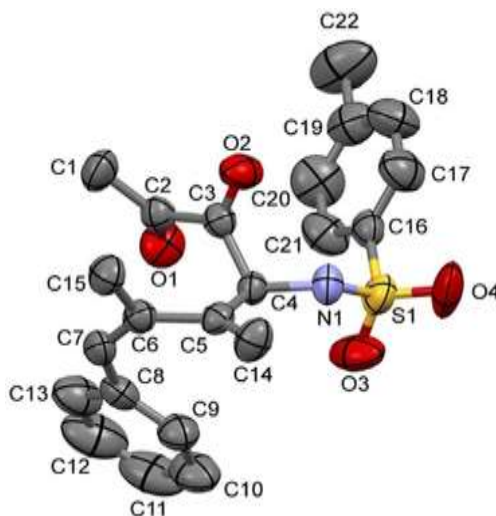
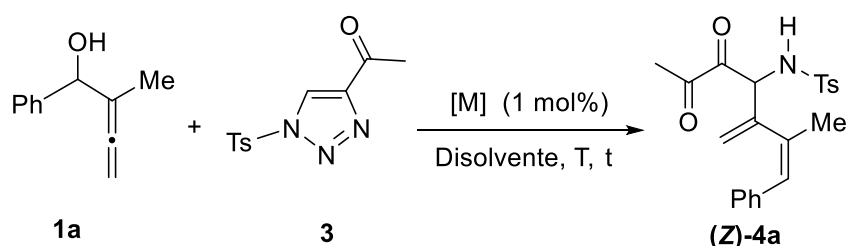


Figura VI.2

A continuación, como se muestra en el Esquema VI.2 se realizaron nuevos ensayos con el fin de optimizar las condiciones de reacción. Para ello, se modificó el sistema catalítico, el disolvente, la temperatura y el tiempo de reacción. Sin embargo, el rendimiento de **4a** no mejoró con estos cambios. Por tanto, las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción se consiguen mediante el empleo de 1 equiv. del *N*-tosil-1,2,3-triazol **3**, 1.1 equiv. del alenol **1a**, 1 mol% de Rh₂(Oct)₄, en cloroformo, a 65 °C, durante 2 horas (entrada 3).



Entrada 1	Rh ₂ (OAc), CHCl ₃ , 65 °C, 2 h	(Z)-4a (17%)
Entrada 2	Rh ₂ (Esp), CHCl ₃ , 65 °C, 2 h	(Z)-4a (30%)
Entrada 3	Rh ₂ (Oct) ₄ , CHCl ₃ , 65 °C, 2 h	(Z)-4a (58%)
Entrada 4	Cu(OTf) ₂ , tolueno, 70 °C, 3 h	(Z)-4a (0%)
Entrada 5	AgNTf ₂ , tolueno, 70 °C, 4 h	(Z)-4a (0%)
Entrada 6	Rh ₂ (Oct) ₄ , CHCl ₃ , 20 °C, 24 h	(Z)-4a (14%)
Entrada 7	Rh ₂ (Oct) ₄ , CHCl ₃ , 40 °C, 6 h	(Z)-4a (35%)
Entrada 8	Rh ₂ (Oct) ₄ , CHCl ₃ , 65 °C, 3 h	(Z)-4a (49%)
Entrada 9	Rh ₂ (Oct) ₄ , DCE, 70 °C, 2 h	(Z)-4a (45%)
Entrada 10	Rh ₂ (Oct) ₄ , tolueno, 70 °C, 8 h	(Z)-4a (18%)

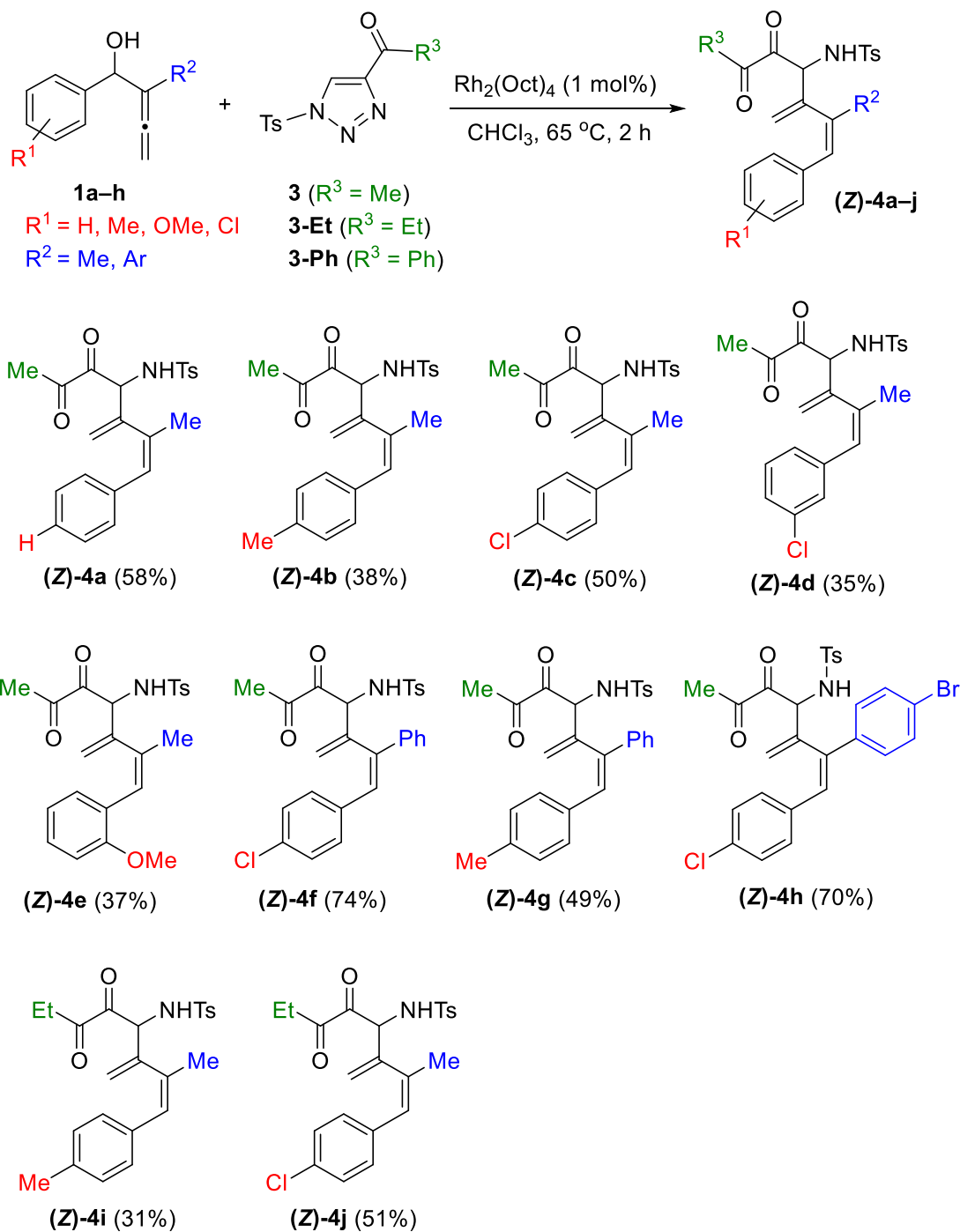
Esquema VI.2

Posteriormente, con el fin de explorar el alcance de la metodología se realizaron nuevos ensayos empleando los α -alenos **1** diferentemente sustituidos en la posición interna del aleno por restos metilo o arilo, así como en las distintas posiciones del anillo aromático (orto, meta, para) por grupos metilo, metoxilo o cloro. Los resultados obtenidos se recogen en el Esquema VI.3, donde se puede observar la variabilidad de las dicetonas **4** obtenidas con rendimientos razonables. Se debe mencionar que la sustitución del anillo aromático (R¹) fue ampliamente tolerada tanto por grupos activantes (Me, MeO) como por grupos desactivantes (Cl).

También, al reemplazar el grupo metilo en la posición interna del aleno por grupos arilo se conseguía la síntesis de los productos polifuncionalizados **4** (Esquema VI.3).¹⁵⁵

Además, se estudió el efecto del sustituyente R³ del triazol **3**. Así se pudo observar que al presentar en esa posición un grupo etilo, se obtenían resultados tan gratificantes como en la síntesis de **4a**, con un grupo metilo. No obstante, al llevar a cabo la reacción con el triazol **3-Ph** se obtuvieron mezclas complejas de reacción que no permitieron el aislamiento de los productos correspondientes **4** (Esquema VI.3).

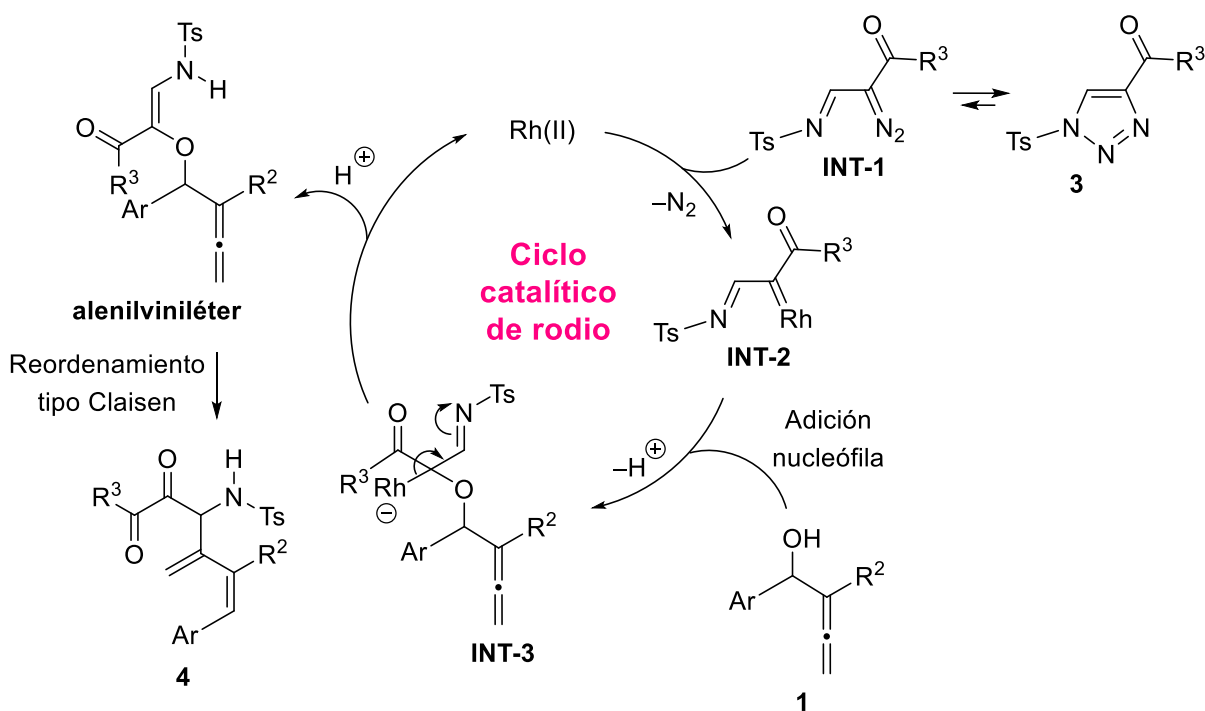
¹⁵⁵ Dicho cambio (alquilo frente arilo) no es evidente, ya que está descrito en nuestro grupo de trabajo que el cambio en la sustitución interna del aleno puede conducir a un cambio de reactividad. Véase:
a) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2496.
b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, I. Fernández, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9054.



Esquema VI.3

Por otro lado, en el Esquema VI.4, se describe un posible ciclo catalítico de rodio que justifica la formación de las 1,2-dicetonas **4**. Inicialmente, se produce una apertura de anillo del *N*-tosil-1,2,3-triazol **3**, generando así su tautómero α -diazoinmina **INT-1**. Posteriormente, en presencia del catalizador $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$, se experimenta la pérdida de una molécula de N_2 dando lugar a una especie α -

iminocarbeno metálico estable **INT-2**. A continuación, se lleva a cabo un ataque nucleófilo del grupo hidroxilo del α -aleno **1** a la especie carbenoide **INT-2**, seguida de una desprotonación que da lugar al intermedio **INT-3**. Esta adición puede estar impulsada por el elevado carácter electrófilo que presentan los carbenos del tipo aceptor-aceptor. Más tarde, se produce la regeneración del catalizador de Rh permitiendo la evolución de **INT-3** en un intermedio alenilviniléter. Finalmente, esta especie experimenta un reordenamiento tipo Claisen para lograr la síntesis de los productos **4**. Además, esta propuesta mecanística está soportada por cálculos DFT, realizados por el Prof. Israel Fernández de la Universidad Complutense de Madrid.



Esquema VI.4

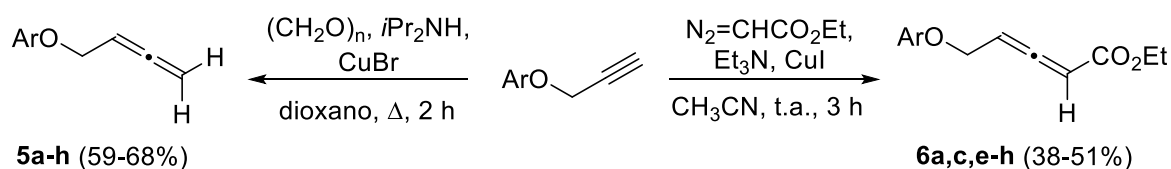
CAPÍTULO 2: Oxidative Selenofunctionalization of Allenes: Convenient Access to 2-(Phenylselanyl)-but-2-enals and 4-Oxo-3-(phenylselanyl)pent-2-enoates

Los compuestos orgánicos que contienen en su estructura al menos un átomo de selenio son muy atractivos en el campo de la química médica, debido a que el motivo de organoselenio es el elemento central de numerosas moléculas biológicamente activas.¹⁵⁶ Además, se ha demostrado que la incorporación de un átomo de selenio puede mejorar de manera significativa las propiedades farmacológicas de los compuestos.

Por ello, durante los últimos años se ha investigado ampliamente el diseño y la síntesis de moléculas orgánicas que contengan átomos de selenio en su estructura empleando reactivos de organoselenio sencillos. De esta manera, se ha logrado la síntesis de multitud de compuestos selenofuncionalizados útiles como intermedios de reacción, así como para la industria química y farmacéutica.

En este Capítulo proponemos desarrollar nuevas metodologías sintéticas, que permitan obtener moléculas selenofuncionalizadas, a partir de alenos diferentemente sustituidos y reactivos de organoselenio sencillos.

En primer lugar, se sintetizaron los alenos de partida **5** y **6** necesarios para estudiar la metodología propuesta. Los alenos terminales **5** se llevaron a cabo mediante una reacción de Crabbé a partir de los alquinos correspondientes y paraformaldehído, mientras que los alenoatos **6** se sintetizaron a través de un tratamiento con diazoacetato de etilo a partir de alquinos terminales sencillos (Esquema VI.5).¹⁵⁷



Esquema VI.5

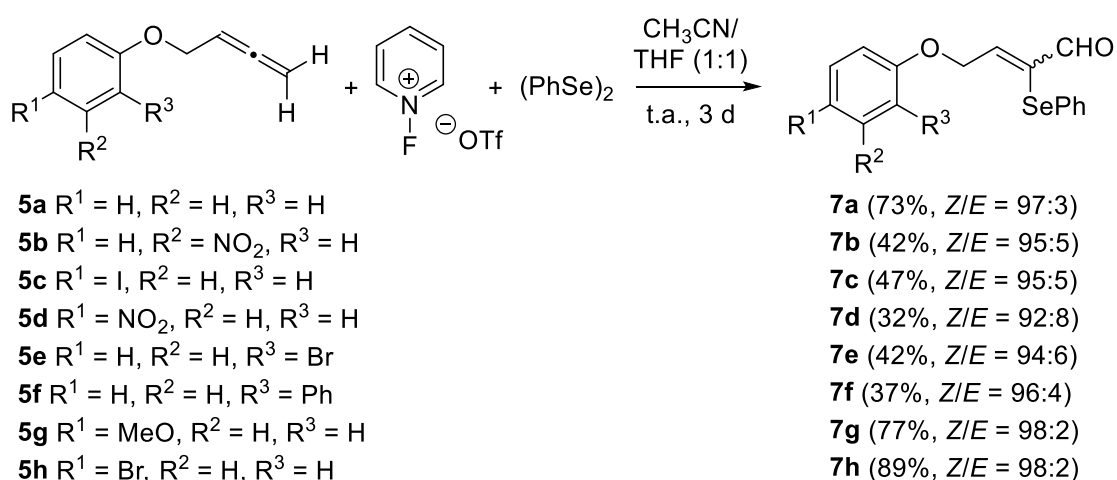
¹⁵⁶ Véase referencia 72.

¹⁵⁷ a) M. H. Lin, W. S. Tsai, L. Z. Lin, S. F. Hung, T. H. Chuang, Y. J. Su, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8518. b) H. Luo, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3041. c) V. R. Sabbasani, P. Mamidipalli, H. Lu, Y. Xia, D. Lee, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1552.

A continuación, se seleccionó el aleno terminal **5a** como sustrato modelo para realizar los primeros ensayos. El tratamiento de **5a** con 0.5 equiv. de $(\text{PhSe})_2$ en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y tetrahidrofurano como disolvente y a temperatura ambiente durante 3 días, condujo al aldehído α -selenofuncionalizado **7a** de forma regioselectiva, con buena estereoselectividad *Z/E* y un rendimiento del 73% (Esquema VI.6).

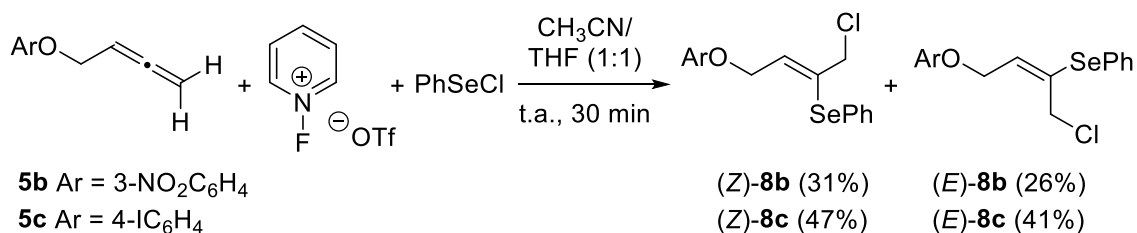
Su formación puede justificarse a través de una adición electrófila de $(\text{PhSe})_2$ al doble enlace terminal del aleno, seguida de una adición nucleófila de agua presente en el medio de reacción y una oxidación posterior producida por la sal de 1-fluoropiridinio.

Animados por este resultado, el siguiente paso fue examinar el alcance de la metodología mediante la variación de la sustitución en el anillo aromático del compuesto alénico por grupos nitro, metoxilo, halógeno y fenilo (Esquema VI.6). Cabe destacar que en todos los casos se obtuvieron los α -selenoenales **7** mayoritariamente como isómeros *Z*, aunque aquellos ejemplos con sustituyentes dadores de electrones en el anillo aromático resultaron más eficaces, logrando **7** con mejores rendimientos. El empleo de sustituyentes aceptores de electrones en el resto aromático del compuesto alénico condujo a los productos esperados **7b** y **7d** pero con rendimientos moderados. Además, la presencia de sustituyentes voluminosos en la posición orto del aleno de partida condujo a los selenoenales **7e** y **7f** con bajos rendimientos debido probablemente al impedimento estérico.



Esquema VI.6

Asimismo, con la finalidad de mejorar el rendimiento de la reacción, se decidió reemplazar el reactivo de organoselenio $(\text{PhSe})_2$ por PhSeCl . El cambio del reactivo de selenio condujo a una mezcla separable (1:1) de (*Z*)- y (*E*)-4-ariloxi-1-cloro-2-fenilselenio-2-buteno **8** (Esquema VI.7). También, decidimos reemplazar el oxidante por otros reactivos comerciales como Oxone[®] y Selectfluor[®], pero en ambos casos se obtenían mezclas complejas de reacción.



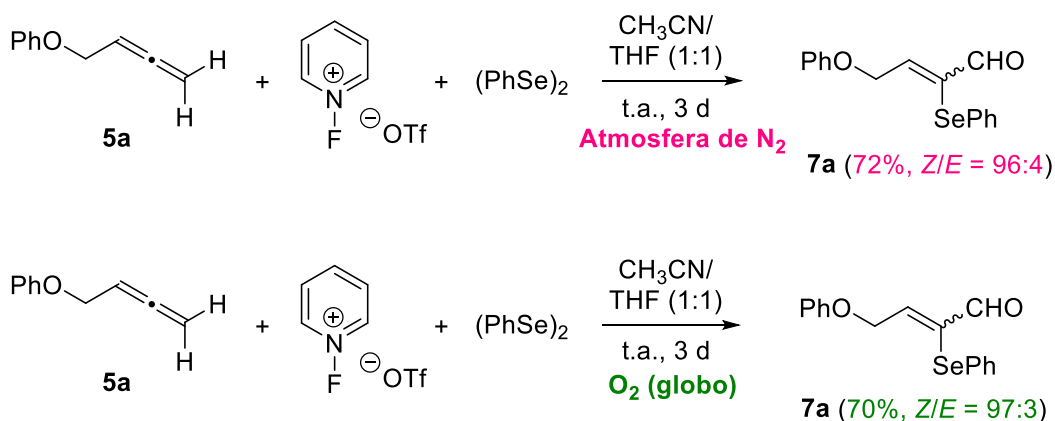
Esquema VI.7

Posteriormente, para justificar el posible mecanismo de reacción, decidimos llevar a cabo varios experimentos de control que contribuyeran a la elucidación del mismo. Debido a la presencia del carbaldehído, sospechamos que el agua presente en el medio podría estar interviniendo en la transformación, por lo que se llevaron a cabo experimentos controlando de manera exhaustiva la presencia de H₂O. Como se muestra en la Tabla VI.1, el uso exclusivo de acetonitrilo y tetrahidrofurano anhidros generó el producto **7a** con tan solo un 8% de rendimiento (entrada 1), mientras que la adición de 1 equiv. de agua produjo un aumento en el rendimiento al 26% (entrada 2). A raíz de este experimento, se observó que la adición de mayores cantidades de agua conducía a un aumento en el rendimiento, lo que ponía de manifiesto la hipótesis inicial (entradas 3-6). Además, se observó que la cantidad de agua contenida en los disolventes empleados era suficiente para que la reacción tuviera lugar de manera eficiente, ya que grandes cantidades de agua no producían un aumento significativo en el rendimiento de la reacción.

Tabla VI.1

Entrada	Disolvente	Rto 7a (%)
1	CH ₃ CN anh., THF anh.	8
2	CH ₃ CN anh., THF anh., H ₂ O (1 equiv.)	26
3	CH ₃ CN anh., THF anh., H ₂ O (2 equiv.)	51
4	CH ₃ CN anh., THF anh., H ₂ O (5 equiv.)	70
5	CH ₃ CN anh., THF anh., H ₂ O (10 equiv.)	73
6	CH ₃ CN anh., THF anh., H ₂ O (15 equiv.)	74

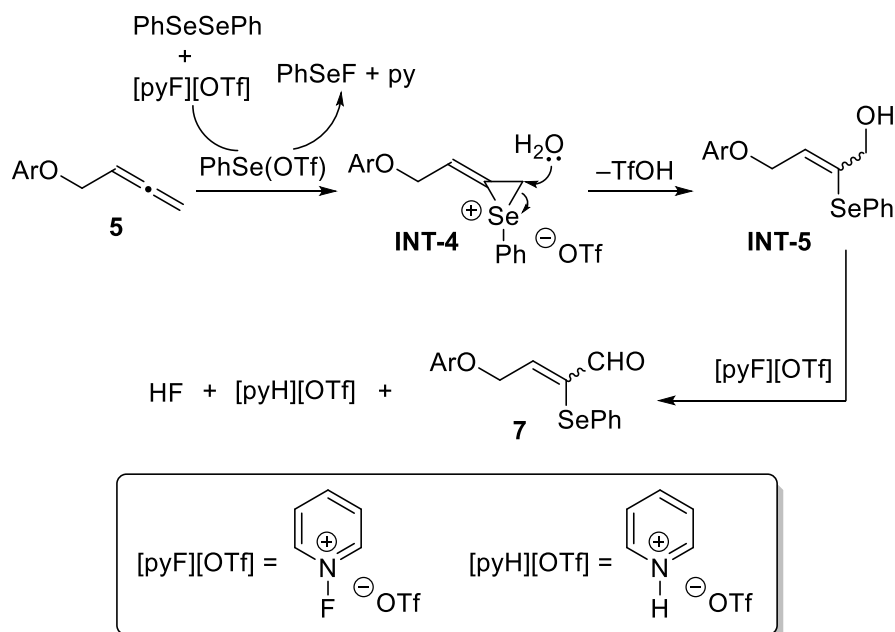
A continuación, para descartar la participación de oxígeno atmosférico en el curso de la reacción se llevó a cabo la reacción en atmósfera de N₂ obteniendo el producto de interés con un rendimiento similar (Esquema VI.8). Además, cuando sustituimos la atmósfera de N₂ por O₂, el rendimiento no varió, lo que pone de manifiesto que el oxígeno del carbaldehído de los α-selenoenales **7** procedía del agua.



Esquema VI.8

A la luz de los resultados obtenidos, se plantea como posible mecanismo para la formación de los α-selenoenales **7** el mostrado en el Esquema VI.9. En primer lugar, el reactivo (PhSe)₂ es oxidado por el triflato de 1-fluoropiridinio dando lugar a la especie electrófila PhSe(OTf). Después, la reacción de esta con el doble enlace terminal del aleno **5** proporciona el catión seleniranio **INT-4**. A continuación, se

produce un ataque nucleófilo del agua de forma regioselectiva a este intermedio formando la especie **INT-5**. Finalmente, se lleva a cabo una oxidación del grupo hidroxilo por parte de la sal de 1-fluoropiridinio para lograr el aldehído α -selenofuncionalizado **7**.



Esquema VI.9

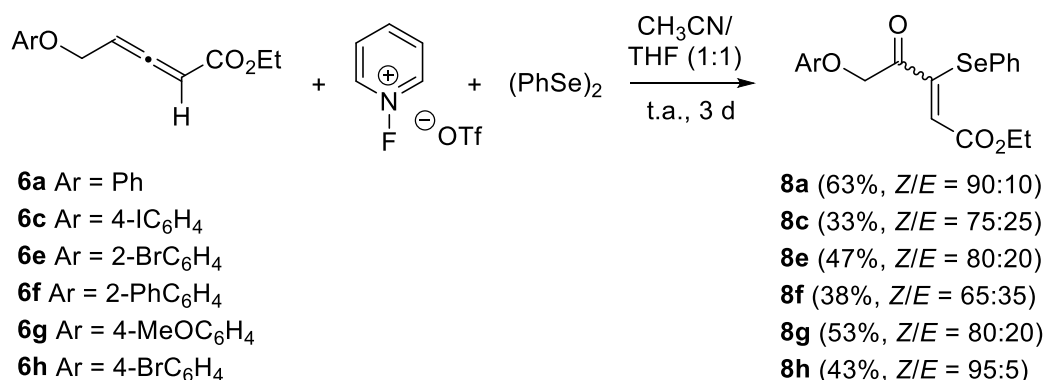
Se debe mencionar que la estereoquímica *Z* mayoritaria observada en los productos **7** puede justificarse a través de la formación del intermedio **INT-4** (Esquema VI.9), ya que una adición *sin* de la especie de organoselenio electrófila al doble enlace externo del aleno provoca que el oxígeno del CH_2OAr interactúe con el catión selenonio, ayudando a compensar la carga y por lo tanto, estabilizándolo (Figura VI.3).

Formación de INT-4



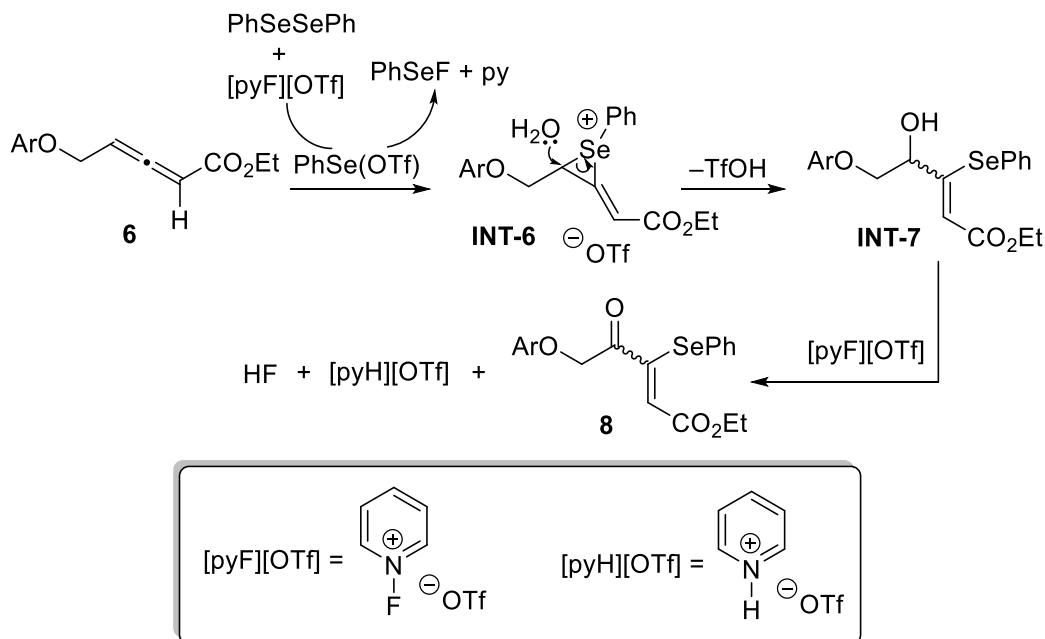
Figura VI.3

Explorada esta reactividad, se decidió extender dicha metodología a los α -alenoatos **6**. En este caso, sorprendentemente la regioselectividad de la reacción se invirtió dando lugar a las cetonas α -selenofuncionalizadas **8** con rendimientos razonables y estereoselectividades de moderadas a buenas (Esquema VI.10). Nuevamente, la estereoquímica de las cetonas **8** obtenidas fue mayoritariamente *Z* al igual que ocurría en la formación de los aldehídos **7**.



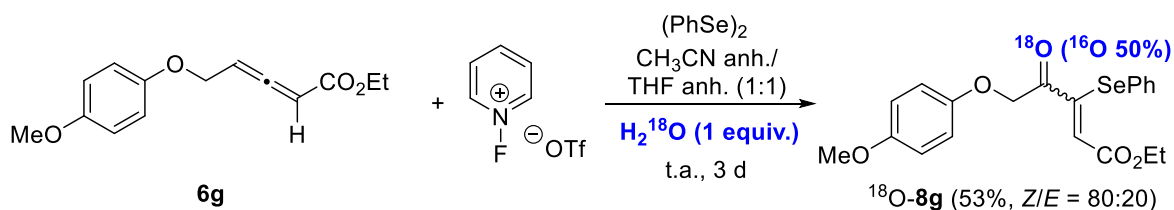
Esquema VI.10

El mecanismo que proponemos para justificar la formación de los productos **8** es el que se muestra en el Esquema VI.11. El ataque electrófilo del reactivo PhSe(OTf) al doble enlace más rico en electrones del aleno genera el catión seleniranio **INT-6**. Después, el ataque nucleófilo del agua del medio de reacción da lugar a los alcoholes alílicos α -selenofuncionalizados **INT-7**. Hay que tener en cuenta que, probablemente, en este caso, la formación del intermedio **INT-7** es el paso que determina la estereoquímica de la reacción. Por último, la oxidación del alcohol de estos por parte del triflato de 1-fluoropiridino, permite obtener los productos finales **8**.



Esquema VI.11

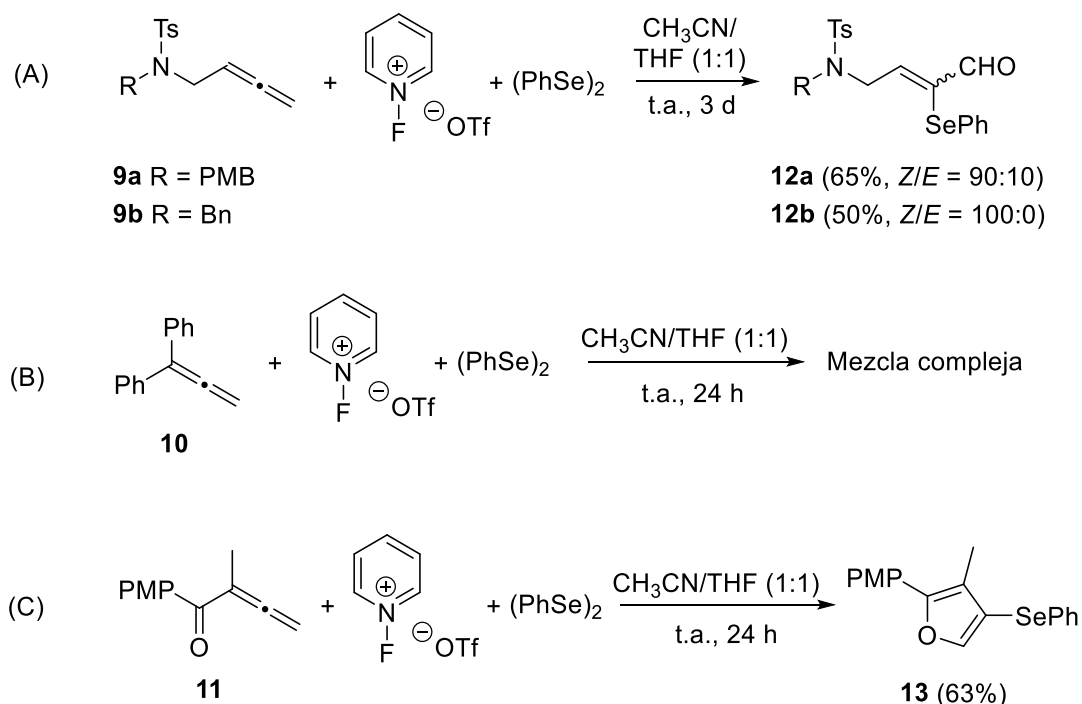
Para corroborar nuestra hipótesis de que el grupo hidroxilo de los intermedios **INT-7** provenía de agua del medio y no del éster de los alenoatos de partida **6**, la reacción se llevó a cabo en las condiciones optimizadas, utilizando acetonitrilo y tetrahidrofurano anhidros y adicionando 1 equiv. de agua marcada con ^{18}O . Así se obtuvo el producto **8g** marcado con ^{18}O (aproximadamente un 50%), lo que confirma la participación de agua en el curso de la reacción (Esquema VI.12). Cabe señalar que el producto marcado pudo ser detectado por la técnica de espectrometría de masas.



Esquema VI.12

Finalmente, decidimos extender dicha metodología a otros alenos funcionalizados **9-11** (Esquema VI.13). Las alenamidas **9a** y **9b** evolucionaron igual que los alenoéteres terminales **4**, dando lugar a los α -selenoenales esperados **12a** y **12b** con rendimientos razonables y buena estereoselectividad. Sin embargo, el

aleno *gem*-diarilado **10** no condujo a los productos deseados, obteniéndose una mezcla de reacción compleja. Por último, la α -aleno **11** no proporcionó la correspondiente α -selenoenona, generando en su lugar el furano selenado **13**.



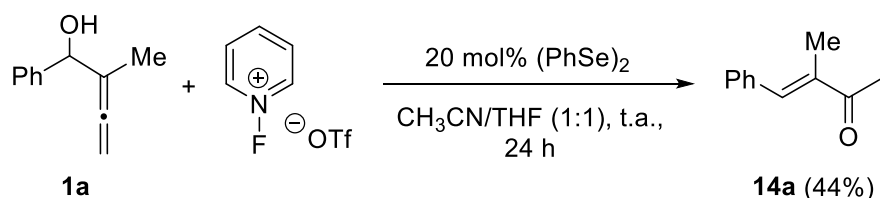
Esquema VI.13

CAPÍTULO 3: Organoseleno-Catalyzed Synthesis of α,β -Unsaturated α' -Alkoxy Ketones from Allenes Enabled by Se...O interactions

Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados son moléculas con elevada relevancia dentro de la química orgánica ya que se pueden encontrar tanto en productos naturales como en moléculas biológicamente activas y además, pueden ser empleados como precursores para la preparación de otros productos más complejos.

Por otro lado, dados los buenos resultados obtenidos previamente (Capítulo 2), decidimos profundizar en la reactividad del organoselenio. A lo largo de los últimos años, se ha observado un notable aumento en el número de publicaciones que emplean catálisis de organoselenio. En concreto, estas especies están siendo utilizadas en aplicaciones tales como oxidaciones catalíticas de alquenos simples. Debido a su reactividad excepcional hacia los enlaces π permiten la funcionalización electrófila altamente quimioselectiva de los alquenos. No obstante, este tipo de reactividad no ha sido muy estudiada en otros sistemas π . Por ello, en este Capítulo de Tesis se ha abordado el estudio de la organocatálisis en alenos.

En primer lugar, se seleccionaron el α -aleno **1a** y la especie $(\text{PhSe})_2$ como reactivos iniciales para comenzar el estudio. El tratamiento del α -aleno **1a** con 20 mol% del reactivo $(\text{PhSe})_2$ en presencia de triflato de 1-fluoropiridinio, en una mezcla 1:1 de acetonitrilo y tetrahidrofurano como disolvente y a temperatura ambiente condujo a la enona **14a** con un 44% de rendimiento (Esquema VI.14). Su formación se puede justificar a través de una transposición Meyer-Schuster ya descrita previamente por nuestro grupo de trabajo.¹⁵⁸



Esquema VI.14

Por tanto, decidimos proteger el grupo hidroxilo como acetato, para evitar dicha transformación. Cuando se llevó a cabo la reacción con el aleno protegido **15a**, se recuperó el material de partida inalterado (Esquema VI.15).

¹⁵⁸ B. Alcaide, P. Almendros, S. Cembellín, T. Martínez del Campo, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1070.

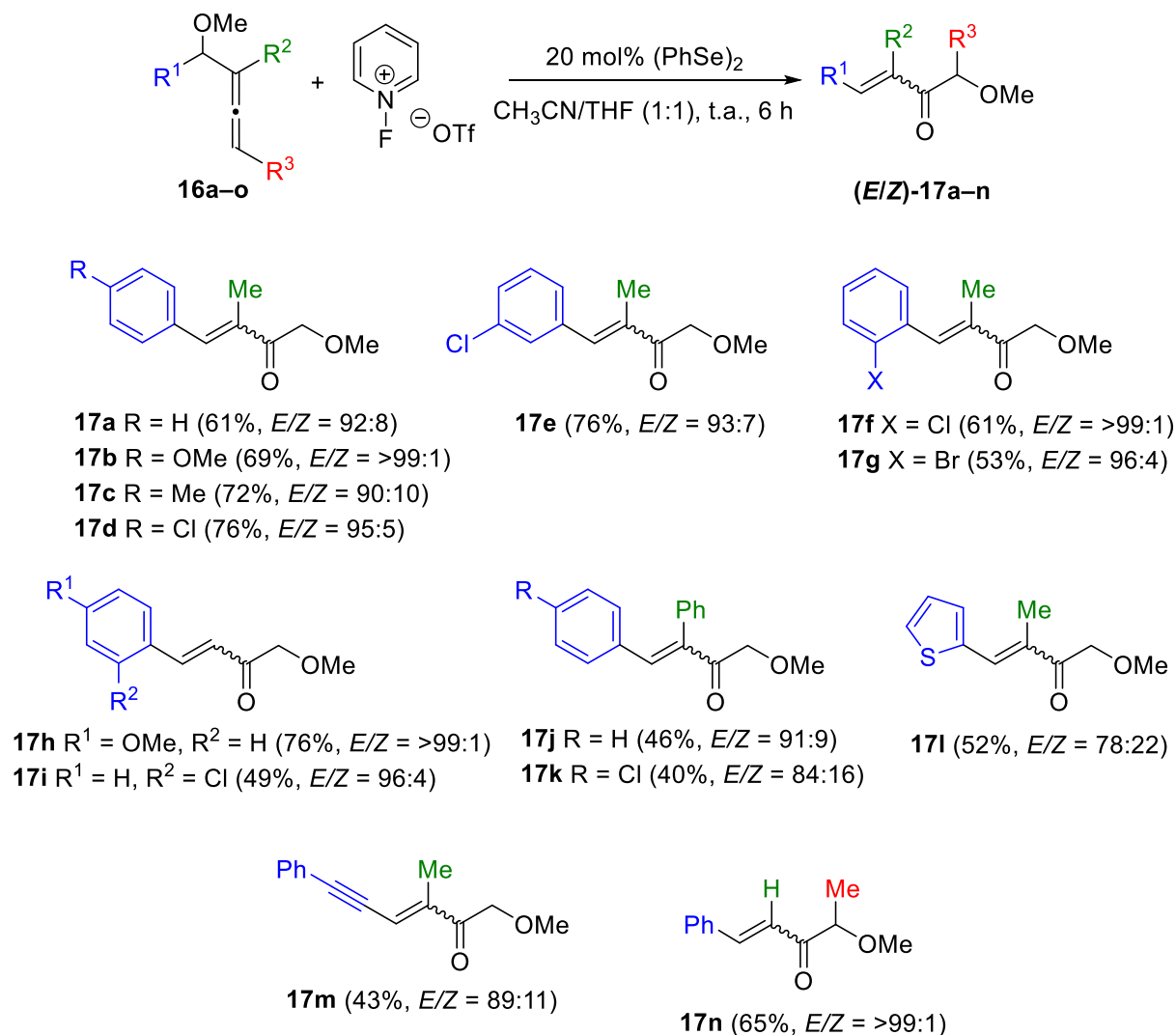
sustituidos en el anillo aromático por grupos metilo, metoxilo y halógeno dando lugar a los productos **17** correspondientes, con rendimientos razonables (40-76%) y buena o excelente estereoselectividad hacia la enona *E* (Esquema VI.17). Según se puede observar, la reacción es compatible tanto con grupos dadores de electrones (MeO y Me) como grupos aceptores (Cl y Br) en las distintas posiciones del anillo aromático.

Además, decidimos cambiar el anillo aromático del aleno de partida por un resto heteroaromático, como el 2-tiofenilo, obteniéndose la cetona deseada **17l**, con un 52% de rendimiento.

Con el fin de estudiar la quimioselectividad de la reacción, se sintetizó el alenino **16m** que posee en su estructura un resto aleno y alquino. Así, se obtuvo la α -eninona **17m** con un rendimiento razonable, una buena estereoselectividad y una quimioselectividad completa.

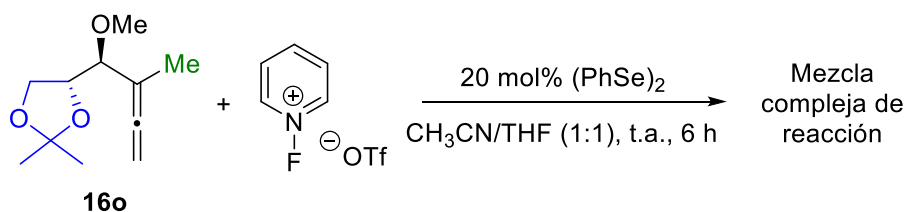
A continuación, se examinó la sustitución en la posición interna del aleno reemplazando el grupo metilo por hidrógeno o fenilo, lo que dio lugar nuevamente a las α -enonas deseadas **17** con buenos rendimientos. No obstante, el impedimento estérico provocado por el grupo fenilo en los sustratos **16j** y **16k**, condujo a las α -enonas **17j** y **17k** con peores rendimientos.

Además, se estudió la sustitución en la posición externa del aleno introduciendo un grupo metilo lo que produjo nuevamente la síntesis de la cetona **17n** con buen rendimiento y excelente estereoselectividad.



Esquema VI.17

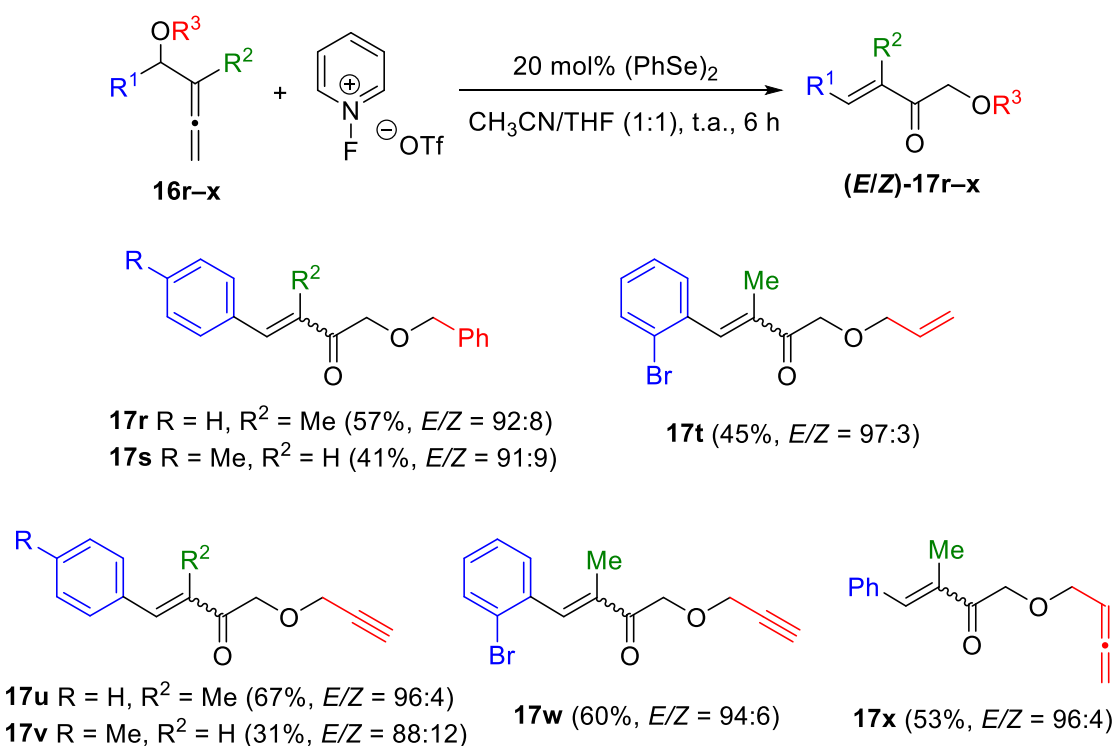
No obstante, el intento de extender la metodología estudiada a un alenoéter unido a un grupo alifático **16o** no dio lugar a la cetona deseada, obteniéndose una mezcla compleja de reacción (Esquema VI.18).



Esquema VI.18

Asimismo, cabe destacar que la determinación de la configuración de los productos finales se llevó a cabo a través de experimentos 1D NOE.

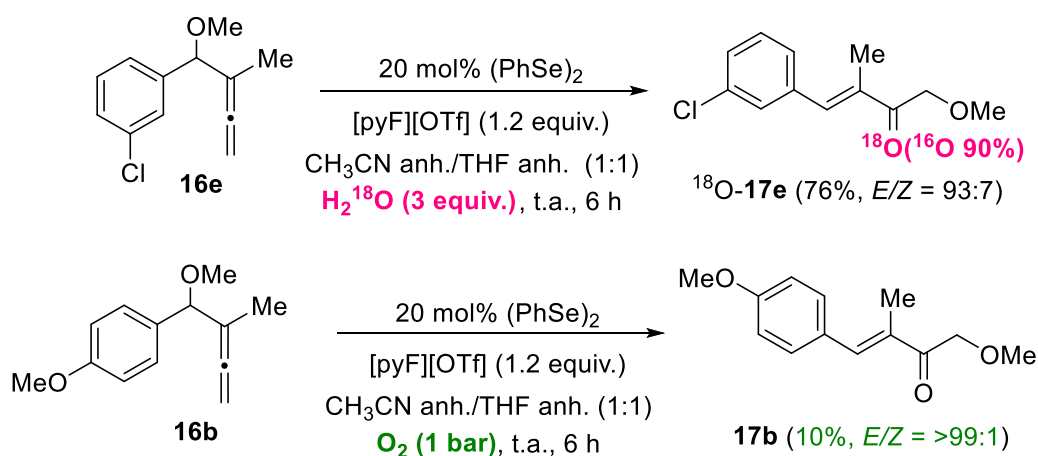
Posteriormente, con el fin de lograr una mayor versatilidad sintética se sustituyeron los metiléteres **16** por éteres de diferente naturaleza con restos bencilo, alilo, propargilo y alenilo. Así, se logró obtener las cetonas α,β -insaturadas **17r-x** con buenos rendimientos. El Esquema VI.19 muestra como las condiciones suaves empleadas en la reacción permiten la formación quimio- y regioselectiva de las α -enonas con grupos aliloxi, propargiloxi y aleniloxi, que se mantuvieron inalterados desde los sustratos **16** hasta los productos finales **17**.



Esquema VI.19

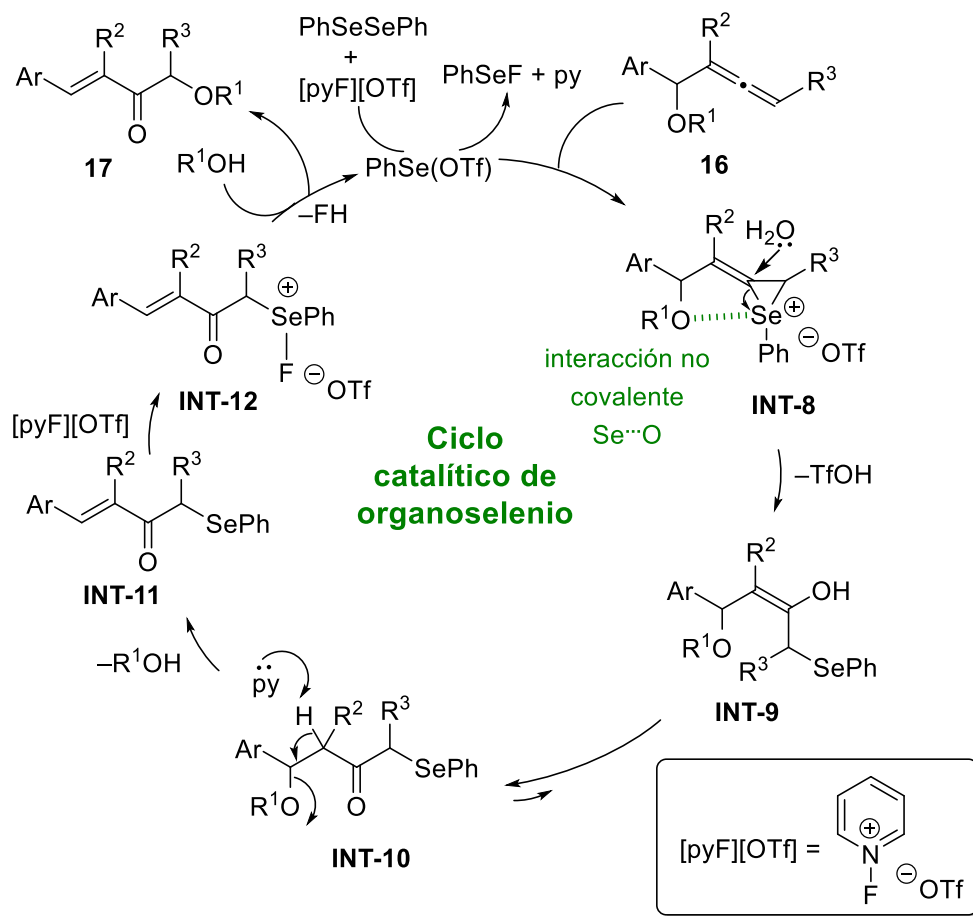
Además, para conocer la procedencia del oxígeno de las cetonas **17**, se realizaron dos nuevos ensayos (Esquema VI.20). El primero de ellos se llevó a cabo empleando disolventes anhidros y agua marcada con ¹⁸O, lo que condujo a la α -enona **17e** marcada en un 10%. Sin embargo, al realizar la reacción con disolventes anhidros, en presencia de un globo de O₂ se observó una disminución drástica del rendimiento de la reacción. De acuerdo a estos resultados, se puede deducir que es

el agua del medio de reacción la responsable de la incorporación del átomo de oxígeno.



Esquema VI.20

De acuerdo con los resultados obtenidos, en el Esquema VI.21 se ha propuesto un posible mecanismo que justificaría la formación de las α -enonas funcionalizadas **17** a partir de los aleniléteres **16** mediante catálisis de organoselenio. En primer lugar, la especie PhSe(OTf) generada *in situ* actúa como electrófilo adicionándose al doble enlace externo del aleno, originando el intermedio catiónico selenirano **INT-8**. Es importante destacar que en este paso se produce una interacción no covalente $\text{O}\cdots\text{Se}$ que estabiliza el intermedio **INT-8**. A continuación, la adición de agua a la especie heterocíclica, seguido de la liberación de ácido tríflico, proporciona el enol **INT-9**, que se encuentra en equilibrio con su ceto-tautómero más estable **INT-10**. Asimismo, la presencia de piridina libre en el medio de reacción provoca la extracción del hidrógeno ácido, que junto con la eliminación del alcohol forma la selenoenona **INT-11**. Posteriormente, la oxidación mediada por triflato de 1-fluoropiridinio del grupo PhSe genera el intermedio **INT-12**. Finalmente, esta especie a través de una $\text{S}_{\text{N}}2$ por reacción con el alcohol generado anteriormente, da lugar al producto **17**, regenerándose así la especie catalítica de selenio. Este camino de reacción está avalado por cálculos DFT realizados en colaboración con el Prof. Israel Fernández de la Universidad Complutense de Madrid.



Esquema VI.21

CAPÍTULO 4. Au(I) as π -Lewis Base Catalyst: Controlled Synthesis of Sterically Congested Bis(triflyl)enals from α -Allenols

En síntesis orgánica, la catálisis basada en metales de transición puede mejorar la selectividad de las reacciones para lograr la preparación de moléculas de una manera controlada.

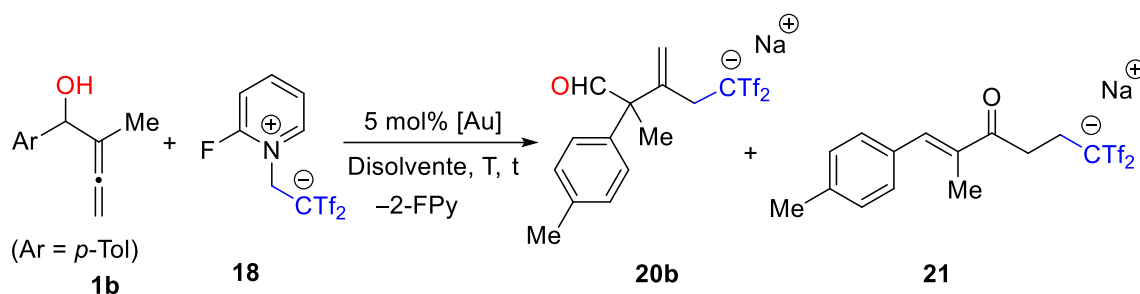
Por otro lado, los compuestos que poseen en su estructura un grupo triflilo (Tf) generan un aumento en la estabilidad metabólica y la lipofilia de posibles fármacos, debido a su gran capacidad de atracción de electrones. Por ello, nuestro grupo de investigación, en los últimos años, ha utilizado ampliamente una sal de 2-fluoropiridinio desarrollada por Yanai, que genera *in situ* $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$, una molécula

Cabe destacar que en nuestro grupo de trabajo se ha demostrado que la cetona **21** es el producto de reacción de α -alenoles y la betaina **18** en ausencia de metales.¹⁶⁰

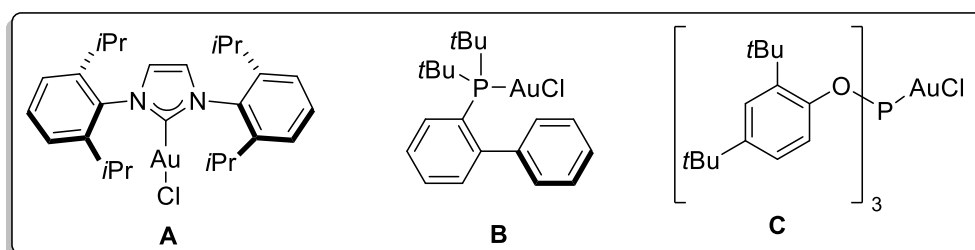
Por lo tanto, con el fin de obtener como único producto de reacción el aldehído **20**, decidimos optimizar las condiciones de reacción. Para ello, se probaron diferentes catalizadores, disolventes, temperatura y tiempo de reacción. De estos ensayos, se deduce que al llevar a cabo la reacción a 130 °C, en 1,2-dicloroetano, en un tubo cerrado durante 30 minutos se obtiene únicamente el bis(trifilil)pentanal **20b** con un buen rendimiento (Esquema VI.23, entrada 3).

Posteriormente, examinamos como podría afectar la naturaleza del catalizador al curso de la reacción. De esta manera, se observó que con el empleo del precatalizador de oro de tipo carbeno *N*-heterocíclico (NHC) [AuClIPr] (**A**) se obtenía un mayor rendimiento de **20b** (Esquema VI.23, entrada 9).

¹⁶⁰ Véase referencia 150.



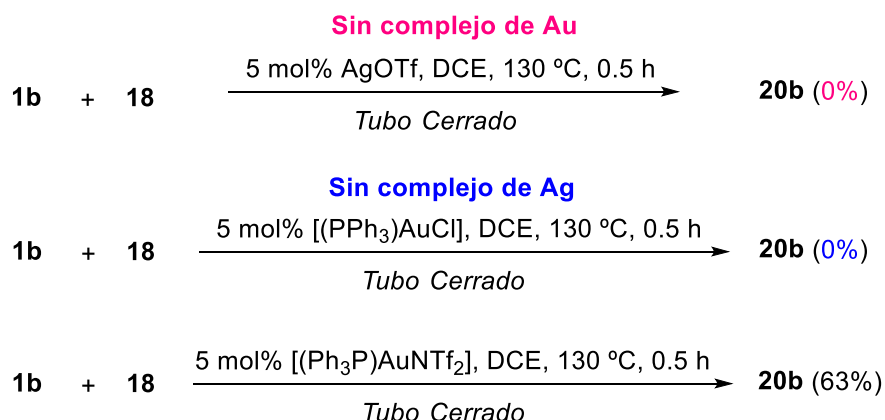
Entrada 1	1b	18 (1.1 equiv.)	[(PPh ₃)AuCl]/AgOTf, DCE, t.a., 2 h	20b (30%)	21 (29%)
Entrada 2	1b	18 (1.1 equiv.)	[(PPh ₃)AuCl]/AgOTf, MS 3 Å, DCE, t.a., 2 h	20b (41%)	21 (0%)
Entrada 3	1b	18 (1.1 equiv.)	[(PPh ₃)AuCl]/AgOTf, DCE, 130 °C, 30 min	20b (61%)	21 (0%)
Entrada 4	1b	18 (1.1 equiv.)	[(PPh ₃)AuCl]/AgOTf, C ₆ H ₁₂ , 130 °C, 30 min	20b (6%)	21 (0%)
Entrada 5	1b	18 (1.1 equiv.)	[(PPh ₃)AuCl]/AgOTf, HFIP, 130 °C, 30 min	20b (0%)	21 (0%)
Entrada 6	1b	18 (2.0 equiv.)	[(PPh ₃)AuCl]/AgOTf, DCE, 130 °C, 30 min	20b (60%)	21 (0%)
Entrada 7	1b	18 (1.1 equiv.)	[(PPh ₃)AuCl]/AgSbF ₆ , DCE, 130 °C, 30 min	20b (55%)	21 (0%)
Entrada 8	1b	18 (1.1 equiv.)	A /AgOTf, DCE, 130 °C, 30 min	20b (68%)	21 (0%)
Entrada 9	1b	18 (1.1 equiv.)	A /AgSbF ₆ , DCE, 130 °C, 30 min	20b (74%)	21 (0%)
Entrada 10	1b	18 (1.1 equiv.)	B /AgOTf, DCE, 130 °C, 30 min	20b (56%)	21 (0%)
Entrada 11	1b	18 (1.1 equiv.)	B /AgSbF ₆ , DCE, 130 °C, 30 min	20b (62%)	21 (0%)
Entrada 12	1b	18 (1.1 equiv.)	C /AgOTf, DCE, 130 °C, 30 min	20b (45%)	21 (0%)
Entrada 13	1b	18 (1.1 equiv.)	C /AgSbF ₆ , DCE, 130 °C, 30 min	20b (40%)	21 (0%)



Esquema VI.23

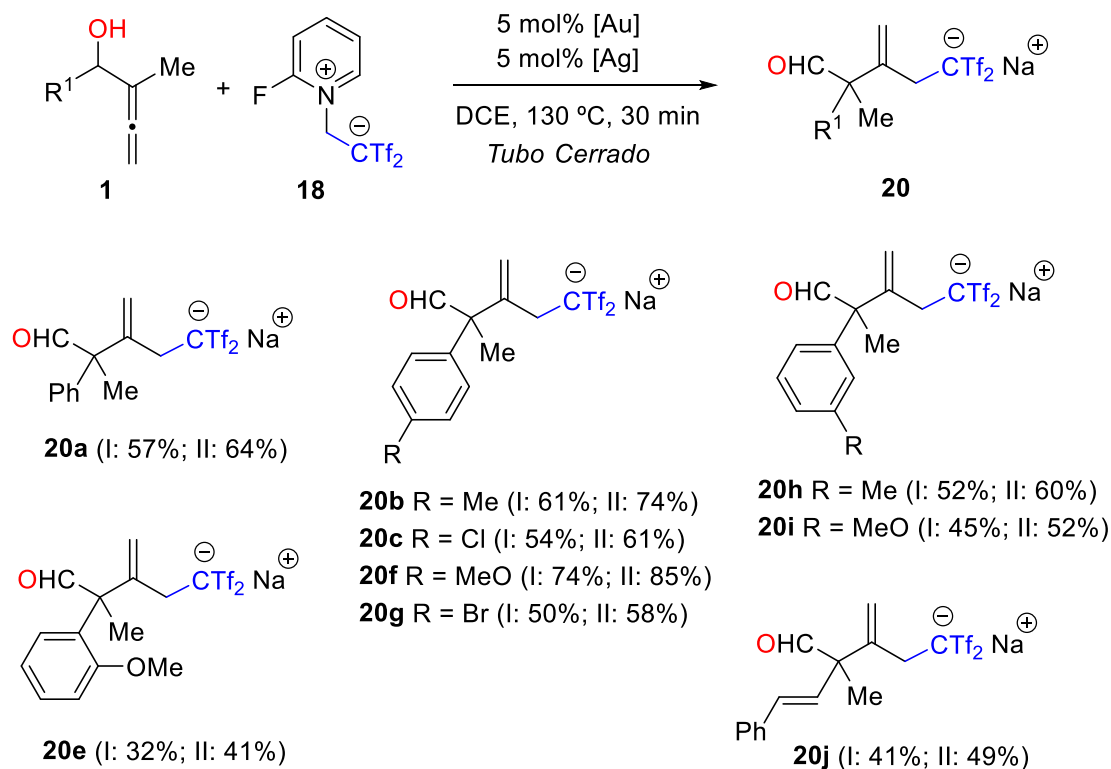
También, se demostró el papel crucial tanto del complejo de oro como de la sal de plata ya que en ausencia de las sales metálicas anteriores, no se logró la síntesis del producto **20b** (Esquema VI.24). Además, el empleo del catalizador de Gagosz [(Ph₃P)AuNTf₂] como promotor adecuado, evidenció que no es la sal de plata la que interviene en la reacción sino la naturaleza catiónica del complejo de oro. A partir de ello, decidimos ensayar las condiciones de reacción correspondientes a la entrada 3 (método I) y la entrada 9 (método II).

Cabe destacar que el producto **20a** se aisló como una sal de sodio después de la purificación cromatográfica en gel de sílice, lo que manifiesta la naturaleza fuertemente ácida del resto Tf₂CH.



Esquema VI.24

A continuación, se exploró el alcance de la metodología empleando los α -alenoles **1** diferentemente sustituidos en las distintas posiciones del anillo aromático (orto, meta, para) por grupos metilo, metoxilo y halógeno, lo que condujo a los productos **20** correspondientes con buenos rendimientos (Esquema VI.25). Es importante señalar que la metodología descrita es muy robusta, ya que fueron tolerados tanto grupos dadores de electrones (MeO y Me) como grupos aceptores (Cl y Br). Sin embargo, en el caso del alenol **1e**, sustituido en la posición orto del anillo aromático, se observó el efecto del impedimento estérico debido a que el producto **20e** se obtuvo con un rendimiento inferior (32%). Además, se demostró que la reacción es quimio- y regioselectiva ya que el α -alenol **1j**, sustituido por un resto alqueno, también condujo al aldehído **20j** deseado con un rendimiento razonable (41%).

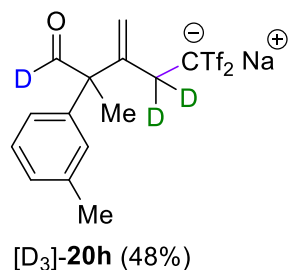
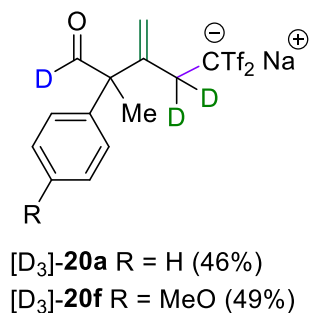
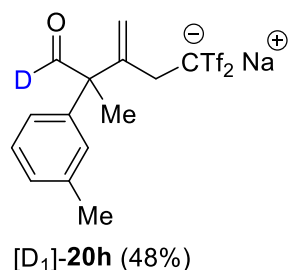
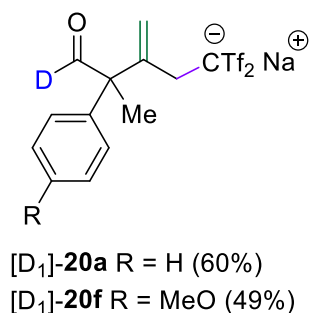
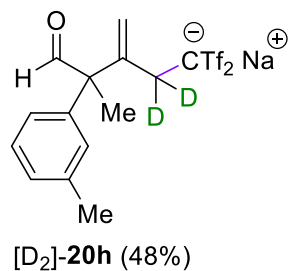
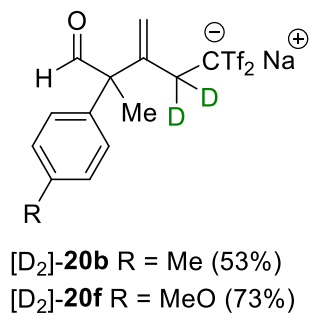
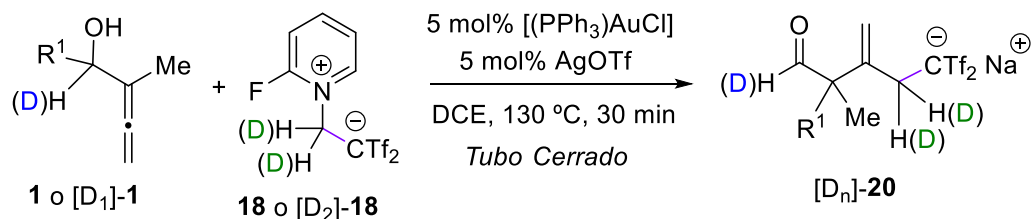


Método I: [Au] = [(PPh₃)AuCl], [Ag] = AgOTf; Método II: [Au] = [AuClIPr], [Ag] = AgSbF₆

Esquema VI.25

Posteriormente, con el fin de explorar la versatilidad sintética se decidió extender la metodología para la obtención de los aldehídos deseados con átomos de deuterio (Esquema VI.26). Así, la reacción entre el α -aleno **1b** y Tf₂C=CD₂, generado *in situ* a partir del zwitterión deuterado [D₂]-**18**, en presencia de [(PPh₃)AuCl]/AgOTf y aplicando las condiciones del método I, condujo al aldehído [D₂]-**20b** con un rendimiento razonable (53%). Por otro lado, la reacción entre los α -alenoles deuterados [D₁]-**1** con el zwitterión **18** no deuterado, condujo a los productos monodeuterados correspondientes [D₁]-**20**, con la funcionalidad CDO. Igualmente, la reacción entre los α -alenoles deuterados [D₁]-**1** con el zwitterión deuterado [D₂]-**18** proporcionó los aldehídos [D₃]-**20**.

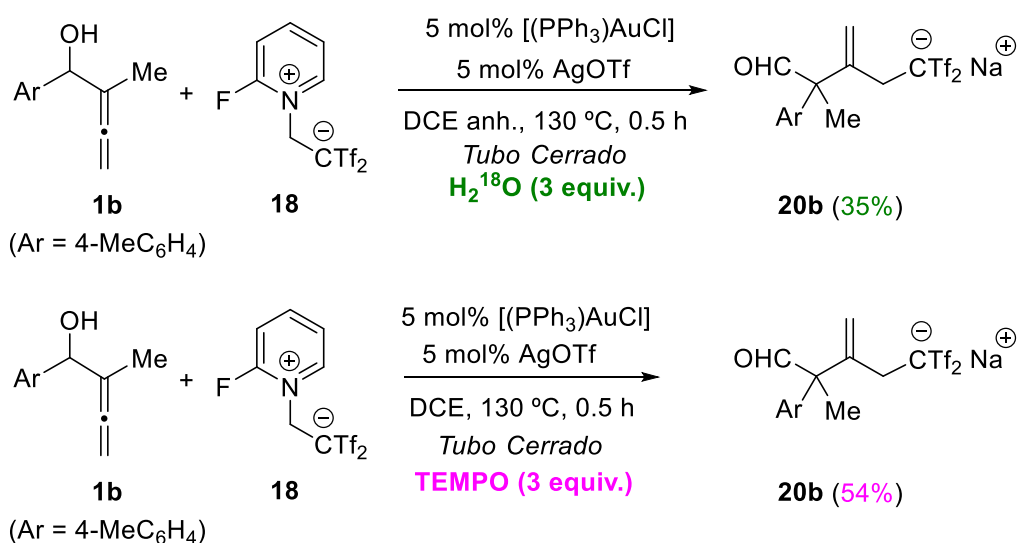
Se debe mencionar que todos estos ensayos ponen de manifiesto la amplia versatilidad del método descrito para la síntesis de los aldehídos α,β -insaturados tipo **20**.



Esquema VI.26

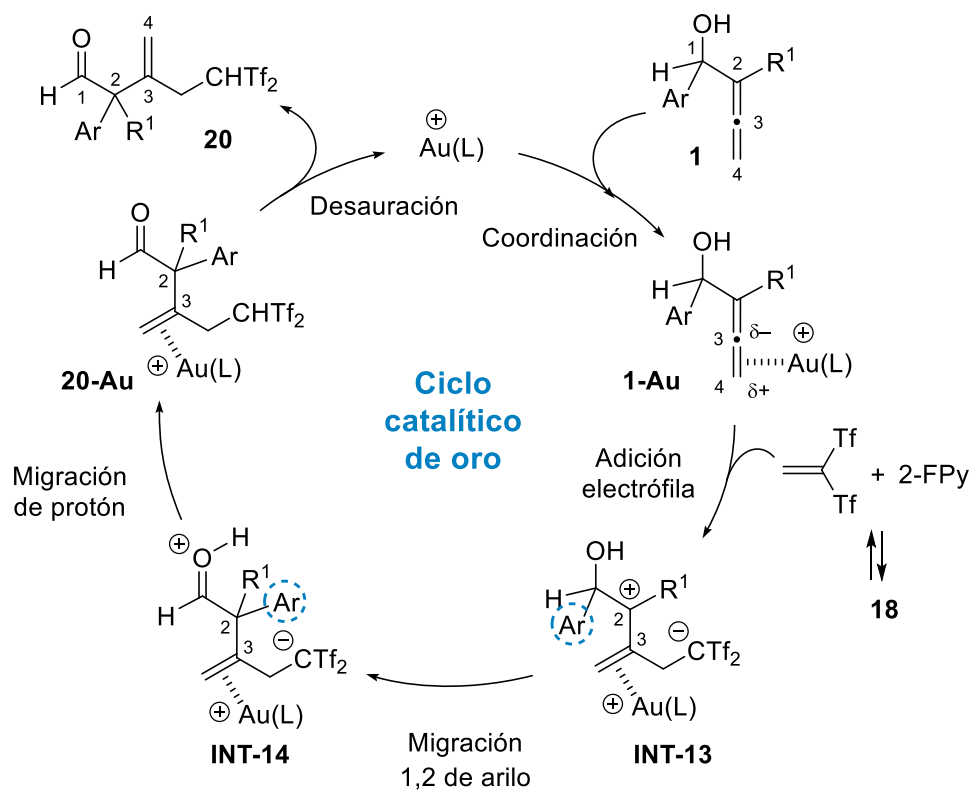
A continuación, se llevaron a cabo dos experimentos con la finalidad de obtener más información sobre el mecanismo de reacción (Esquema VI.27). Al llevar a cabo un ensayo de marcaje isotópico empleando 1,2-dicloroetano anhidro y agua marcada con ^{18}O se logró el aldehído **20a** con un menor rendimiento (35%). Como se esperaba, su análogo marcado no fue detectado por lo que se descartó la participación de agua en el mecanismo de la reacción. Además, se realizó otro experimento en presencia de TEMPO, un captador de radicales. En este caso la

reacción progresó a los aldehídos **20** con rendimientos similares, lo que demuestra la no participación de radicales en el mecanismo de reacción.



Esquema VI.27

De acuerdo con los resultados obtenidos, en el Esquema VI.28 se ha propuesto un posible mecanismo que justifica la formación de los aldehídos bis(triflil)etilados **20** a partir de los α -alenoles **1** mediante catálisis de oro. Inicialmente, el catalizador de Au(I) a través de una coordinación de tipo π con el enlace terminal del aleno genera el complejo **1-Au**. A continuación, en presencia del zwitterión **18**, fuente de Tf₂C=CH₂, el complejo **1-Au** sufre una adición electrófila de la olefina altamente polarizada para dar lugar al intermedio **INT-13**, actuando el Au(I) como base de Lewis. La posterior migración 1,2 de arilo favorece la formación del intermedio **INT-14**. Posteriormente, la liberación de un protón y la protonólisis del carbanión, genera el complejo de oro **20-Au**. Finalmente, esa especie evoluciona a través de una desaturación para dar acceso a los productos finales **20**, con la regeneración simultánea del catalizador de oro. Esta propuesta queda contrastada mediante los cálculos DFT llevados a cabo por el Dr. Hikaru Yanai de la Universidad de Tokio.



Esquema VI.28

VII. CONCLUSIONES

“Confía en el tiempo, que suele dar dulces salidas a muchas amargas dificultades”
Miguel de Cervantes

VI. CONCLUSIONES

El trabajo de investigación recogido en la presente Tesis Doctoral ha pretendido contribuir al desarrollo de nuevas estrategias sintéticas de reagrupamiento y funcionalización de diferentes alenos. Así, se ha logrado el acceso a moléculas polifuncionalizadas con potencial actividad biológica y aplicaciones en distintos campos. Las principales conclusiones de este estudio se resumen a continuación:

1. Se ha estudiado la reactividad de α -alenoles frente a *N*-sulfonil-1,2,3-triazoles mediante catálisis de rodio dando lugar a un reordenamiento sigmatrópico [3,3] tipo Claisen. La metodología optimizada ha permitido la síntesis de 1,2-dicetonas que contienen un grupo sulfonamida y un resto 1,3-dieno en su estructura.

2. Se ha llevado a cabo una reacción de selenofuncionalización oxidante en ausencia de metales, a partir de alenos diferentemente sustituidos. El proceso ha permitido obtener dos tipos de compuestos carbonílicos α,β -insaturados de manera controlada, α -selenoenales y α -selenoenonas.

3. Se ha desarrollado una síntesis de cetonas α,β -insaturadas a través de catálisis de organoselenio a partir directamente de alenoéteres. Las condiciones empleadas fueron suaves y no se requirió la presencia de metales. El proceso es quimio- y regioselectivo e implica una catálisis de tipo π ácida basada en organoselenio con ataque controlado de agua como fuente de oxígeno.

4. Se ha estudiado la reactividad de α -alenoles frente a la molécula altamente polarizada $\text{Tf}_2\text{C}=\text{CH}_2$, generada *in situ* a partir de un zwitterión tipo Koshar. La novedosa transformación se llevó a cabo a través de una catálisis de tipo π básica basada en un complejo catiónico de oro, lo que condujo a la síntesis de diferentes bis(triflil)enales.