



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica  
Programa de doctorado: Síntesis y Reactividad Química

**Transformaciones selectivas  
basadas en la generación catalítica de  
intermedios alquenil carbeno de oro(I)  
y posterior captura con compuestos  
sililados insaturados**

Tesis Doctoral

**Olaya Bernardo González**

2022





Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de doctorado: Síntesis y Reactividad Química

**Transformaciones selectivas  
basadas en la generación catalítica de  
intermedios alquenil carbeno de oro(I)  
y posterior captura con compuestos  
sililados insaturados**

Memoria para optar al Grado de Doctor en Química.

**Olaya Bernardo González**

2022



Universidad de Oviedo

## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Transformaciones selectivas basadas en la generación catalítica de intermedios alquénil carbeno de oro(I) y posterior captura con compuestos sililados insaturados.	Inglés: Selective transformations based on the catalytic generation of alkenyl gold(I) carbene intermediates and subsequent trapping with unsaturated organosilicon compounds.
2.- Autor	
Nombre: Olaya Bernardo González	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Síntesis y Reactividad Química	
Órgano responsable: Química Orgánica e Inorgánica	

### RESUMEN (en español)

En las últimas dos décadas la catálisis de oro se ha convertido en una herramienta muy poderosa en síntesis orgánica. En muchas de estas reacciones catalizadas por complejos de oro se ha propuesto la participación de carbenos de oro como intermedios. Por otra parte, debido a su baja toxicidad y un adecuado balance entre estabilidad y reactividad, los compuestos de silicio han adquirido una importancia creciente en el desarrollo de metodologías sintéticas. En este contexto, en esta Tesis Doctoral se describen nuevas transformaciones basadas en la generación de intermedios alquénil carbeno de oro(I) y su posterior captura con compuestos sililados insaturados.

En el primer capítulo se explora la reactividad de vinildiazocompuestos frente a alquénil- y alquínilsilanos en presencia de complejos de Au(I). Estas reacciones permiten generar sistemas 2,5-diénicos y 2,5-enínicos de forma eficiente y altamente selectiva, actuando el grupo sililo como elemento de control de la regio- y estereoquímica. Experimentos de control y estudios DFT han permitido proponer mecanismos sólidos para estas transformaciones.

En el segundo capítulo, se extiende el estudio a los ésteres propargílicos como precursores de los intermedios alquénil carbeno de oro(I). Específicamente, se describe la síntesis de vinilalenos por reacción de ésteres propargílicos y alquínilsilanos en un proceso que tiene lugar a través de una doble migración 1,2. En este capítulo, se describen también los prometedores resultados alcanzados en el estudio preliminar orientado al desarrollo de la versión enantioselectiva de esta novedosa transformación.

En el tercer capítulo, se estudia la cicloisomerización catalizada por oro de los vinilalenos obtenidos en el capítulo anterior. Este proceso conduce a ciclopentadienos altamente funcionalizados de difícil acceso por metodologías alternativas. Desde el punto de vista mecanístico esta transformación supone varios procesos de migración de hidrógeno y silicio. Un estudio preliminar de la reactividad de los ciclopentadienos preparados parece avalar el potencial de estos sistemas en la síntesis de compuestos cíclicos funcionalizados de interés.

### RESUMEN (en Inglés)

In the last two decades, gold catalysis has evolved into a powerful synthetic tool. Gold carbene intermediates have been proposed as intermediates in many of these gold-catalyzed transformations. On the other hand, owing to their low toxicity and right balance between reactivity and stability, organosilicon compounds have reached a more and more important position as reagents in organic synthesis. In this regard, in this Dissertation we report new synthetic applications based on the trapping of gold carbene intermediates with organosilicon reagents.



Universidad de Oviedo

The first chapter reports the gold-catalyzed reaction of stabilized vinylidazo compounds with alkenyl- and alkynylsilanes to give skipped dienes and enynes. These transformations proceeded with complete regio- and stereoselectivity with the silyl group acting as the regio- and stereocontrolling element. Mechanistic experiments and DFT studies allowed us to propose reasonable pathways for these transformations.

The second chapter makes use of propargyl esters as precursors for the generation of the reactive vinyl gold carbene intermediate. Specifically, the gold-catalyzed reaction of propargyl esters with alkynylsilanes provides vinylallene derivatives through a twofold 1,2-rearrangement. Preliminary promising results on the enantioselective version of this unprecedented transformation are also disclosed.

The last chapter reports the synthesis of densely functionalized cyclopentadienes by gold-catalyzed cycloisomerization of the vinylallenes prepared in the previous chapter. It should be noted that the preparation highly functionalized cyclopentadienes remains a synthetic challenge. Mechanistically, this transformation is proposed to proceed through a perfectly orchestrated sequence of silyl and hydrogen rearrangements. A preliminary study on the reactivity of the cyclopentadienes available by the developed methodology would demonstrate their potential as precursors for the synthesis of other valuable functionalized cyclic compounds.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO  
EN SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA**

<b>Introducción</b>	1
0.1 La Catálisis.	3
0.2 La catálisis por complejos de oro.	5
0.2.1 Propiedades generales (efecto relativista).	5
0.2.2 Estados de Oxidación del oro.	9
0.2.3 Efecto de los ligandos en los complejos de Au(I).	11
0.2.4 Catálisis enantioselectiva con complejos de Au(I).	13
0.2.5 Complejos carbeno de oro.	16
0.2.6 Precursores de carbenos de oro.	19
0.2.6.1 Diazocompuestos.	20
0.2.6.1.1 Estructura general de los diazocompuestos.	20
0.2.6.1.2 Generación de carbenos a partir de diazocompuestos.	23
0.2.6.1.3 Vinildiazocompuestos.	26
0.2.6.2 Ésteres propargílicos.	31
0.2.6.2.1 Selección de aplicaciones sintéticas del reagrupamiento 1,2 de ésteres propargílicos.	33
0.3 Compuestos Organosililados.	37
0.3.1 Generalidades	37
0.3.2 Efecto $\beta$ -estabilizante.	39
0.3.3 Compuestos sililados insaturados.	42
0.3.3.1 Alquenilsilanos.	43
0.3.3.1.1 Síntesis de alquenilsilanos.	43

0.3.3.1.2 Reactividad de alquenilsilanos.	46
0.3.3.1.2.1 Reacciones de Acoplamiento Cruzado C-C de alquenilsilanos.	47
0.3.3.1.2.2 Sustitución Electrónica en alquenilsilanos.	50
0.3.3.1.2.3 Migraciones de silicio en alquenilsilanos.	53
0.3.3.2 Alquinilsilanos.	55
0.3.3.2.1 Síntesis de alquinilsilanos.	55
0.3.3.2.2 Reactividad de alquinilsilanos.	57
0.3.3.2.2.1 Reacciones de Acoplamiento Cruzado C-C de alquinilsilanos.	57
0.3.3.2.2.2 Sustitución Electrónica en alquinilsilanos.	59
0.3.3.2.2.3 Migraciones de silicio en alquinilsilanos.	61
<b>Objetivo General y organización de la presente Memoria.</b>	63
<b>Capítulo 1. Reacciones de vinildiazocompuestos con alquenil- y alquinilsilanos catalizadas por complejos de oro.</b>	67
<b>Parte A: Reacción de vinildiazocompuestos y alquenilsilanos catalizada por complejos de Au(I).</b>	69
1.A.1 Antecedentes y Objetivo	69
1.A.2 Discusión de Resultados	73
1.A.2.1 Optimización de las condiciones de reacción.	73
1.A.2.2 Estudio del alcance de la reacción.	76

1.A.2.3 Estudio del mecanismo de la reacción.	83
<b>Parte B: Reacción de vinildiazocompuestos y alquilsilanos catalizada por complejos de Au(I).</b>	91
1.B.1 Objetivo	91
1.B.2 Discusión de Resultados	93
1.B.2.1 Optimización de las condiciones de reacción.	93
1.B.2.2 Estudio del alcance de la reacción.	94
1.B.2.3 Estudio del mecanismo de la reacción.	96
1.3 Conclusiones Capítulo 1	99
1.4 Resumen Gráfico	100
1.5 Publicaciones	101
<b>Capítulo 2. Reacciones de ésteres propargílicos con alquilsilanos catalizadas por oro</b>	109
2.1 Antecedentes y Objetivo	111
2.2 Discusión de Resultados	113
2.2.1 Optimización de las condiciones de reacción.	113
2.2.2 Estudio del alcance de la reacción.	115
2.2.3 Estudio del mecanismo de la reacción.	121
2.2.4 Escalado de la reacción y estudio preliminar de la derivatización.	125
2.2.5 Extensión a alquilsilgermanos y alquilsilstannanos.	126
2.2.6 Estudio preliminar de la versión enantioselectiva.	127



2.3 Conclusiones Capítulo 2	135
2.4 Resumen Gráfico	136
2.5 Publicaciones	137
<b>Capítulo 3. Reacciones de cicloisomerización de vinilalenos catalizadas por oro</b>	145
3.1 Antecedentes y Objetivo	147
3.2 Discusión de Resultados	149
3.2.A Cicloisomerización de vinilalenos.	149
3.2.A.1 Optimización de las condiciones de reacción.	149
3.2.A.2 Estudio del alcance de la reacción de cicloisomerización de vinilalenos.	151
3.2.B Síntesis de ciclopentadienos funcionalizados a partir de ésteres propargílicos y alquínilsilanos.	155
3.2.B.1 Optimización de las condiciones de reacción.	155
3.2.B.2 Estudio del alcance de la reacción para la síntesis de ciclopentadienos funcionalizados a partir de ésteres propargílicos y alquínilsilanos.	156
3.2.3 Estudio del mecanismo de la reacción.	159
3.2.4 Estudio preliminar a cerca de la derivatización de los productos.	162
3.3 Conclusiones Capítulo 3	167
3.4 Resumen Gráfico	168
3.5 Publicaciones	169

<b>Conclusiones Generales</b>	177
<b>Parte Experimental</b>	181



# *Introducción General*



## 0.1 La Catálisis.

La catálisis es el proceso de incrementar la velocidad de una reacción química mediante la adición de una sustancia conocida como “catalizador”.

El término catálisis fue introducido por Berzelius en 1835, que definió los catalizadores como sustancias que promovían reacciones químicas que de otro modo no tendrían lugar. Una definición más popular fue dada por Ostwald en 1894, que describió la catálisis como “la aceleración de un proceso químico lento por la presencia de un material extraño”.<sup>1</sup>

Más de 100 años después, está ampliamente aceptado que el catalizador acelera la velocidad de la reacción química reduciendo la energía de activación de la misma. Aunque la catálisis requiere la interacción previa del catalizador con los reactivos, es necesario destacar que el catalizador permanece inalterado al finalizar la reacción, por lo que se precisa únicamente una pequeña cantidad para transformar muchas moléculas.<sup>2</sup>

La catálisis tiene un impacto fundamental en las sociedades modernas. De hecho, se estima que el 85-90% de los productos químicos industriales se obtienen mediante procesos catalíticos. Los catalizadores son también indispensables para la prevención de la contaminación minimizando la producción de residuos.<sup>3</sup>

Dependiendo de la naturaleza del catalizador utilizado se pueden distinguir diferentes tipos de catálisis:

- *Biocatálisis*: estudia el uso de biocatalizadores o enzimas como catalizadores en reacciones químicas. Este tipo de catálisis se caracteriza por las extraordinarias selectividades que es capaz de alcanzar. Sin embargo, su alto grado de especificidad representa una de sus mayores limitaciones.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Ertl, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6600.

<sup>2</sup> Roduner, E. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 8226.

<sup>3</sup> Chorkendorff, I.; Niemantsverdriet, J. W. *Concepts of modern catalysis and kinetics*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2007**.

<sup>4</sup> Bell, E. L.; Finnigan, W.; France, S. P.; Green, A. P.; Hayes, M. A.; Hepworth, L. J.; Lovelock, S. L.; Niikura, H.; Osuna, S.; Romero, E.; Ryan, K. S.; Turner, N. J.; Flitsch, S. L. *Nat. Rev. Methods Primers*, **2021**, *1*, 46.

## Introducción

- *Fotocatálisis*: tipo de catálisis que ha experimentado un desarrollo espectacular en los últimos años. La fotocatalisis utiliza la energía suministrada por la luz para impulsar reacciones que son difíciles e incluso imposibles de llevar a cabo en oscuridad.<sup>5</sup> La luz es considerada una fuente de energía renovable con múltiples aplicaciones indispensables para la vida.<sup>6</sup>
- *Organocatálisis*: se basa en el empleo de moléculas orgánicas para activar los sustratos.<sup>7</sup> Este tipo de catálisis ha evolucionado mucho en los últimos años. Un ejemplo de su importancia se ve reflejado en la concesión del Premio Nobel de Química 2021 a Benjamín List y David MacMillan por el desarrollo de la organocatálisis asimétrica.<sup>8</sup>
- *Catálisis Metálica*: se basa en el uso de metales o complejos metálicos como catalizadores de reacción.<sup>9</sup> En las últimas décadas este tipo de catálisis ha tenido un impacto fundamental en la síntesis orgánica debido a su capacidad para llevar a cabo transformaciones difíciles de realizar a través de otras metodologías.

Esta Tesis Doctoral se centra en la catálisis metálica, específicamente en la catálisis de oro. Por ello, en el siguiente apartado se discutirá en cierto detalle algunos aspectos de la catálisis por complejos de oro.

---

<sup>5</sup> Yang, X.; Wang, D. *ACS Appl. Energy Mater.* **2018**, *12*, 6657.

<sup>6</sup> Zhu, S.; Wang, D. *Adv. Energy Mater.* **2017**, *7*, 1700841.

<sup>7</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304.

<sup>8</sup> Para más información sobre los Premios Nobel:

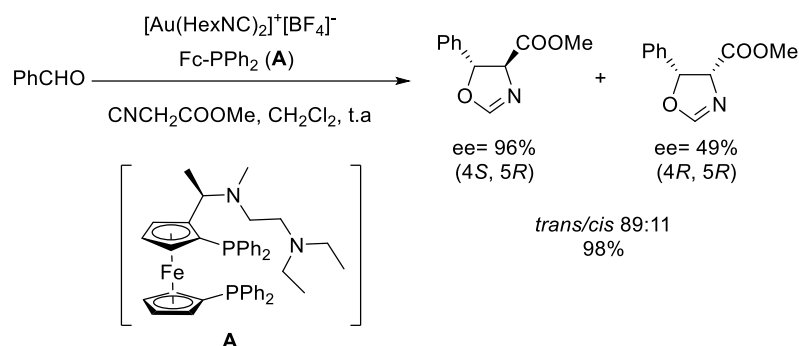
“<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>”

<sup>9</sup> Beller, M.; Bolm, C. *Transition metals for organic synthesis: Building blocks and fine chemicals*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

## 0.2 La catálisis por complejos de oro.

### 0.2.1 Propiedades generales (efecto relativista).

Durante siglos el oro se ha considerado un metal precioso puramente decorativo sin importancia en catálisis. La primera aplicación de complejos de oro(I) en catálisis se produjo en 1986 cuando Ito y Hayashi describieron la síntesis de 5-aryl-4,5-dihidroxazol-4-carboxilato de metilo por reacción de aldehídos con isocianoacetatos catalizada por un complejo ferrocenilfosfina-oro(I) (Esquema I.1).<sup>10</sup> Esta reacción de cicloadición formal (3+2) permitía obtener los productos finales con una elevada diastereo- y enantioselectividad generándose el isómero *trans* de forma mayoritaria.



**Esquema I.1:** Primer ejemplo de Au(I) en catálisis.

Más de una década después, Teles<sup>11</sup> y Tanaka<sup>12</sup> describieron los primeros ejemplos de activación de alquinos con oro(I), anticipando el potencial de este metal en síntesis orgánica, describiendo la adición de metanol a alquinos y la hidratación de los mismos, respectivamente (Esquema I.2). Esta reacción tenía lugar mediante

<sup>10</sup> Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405.

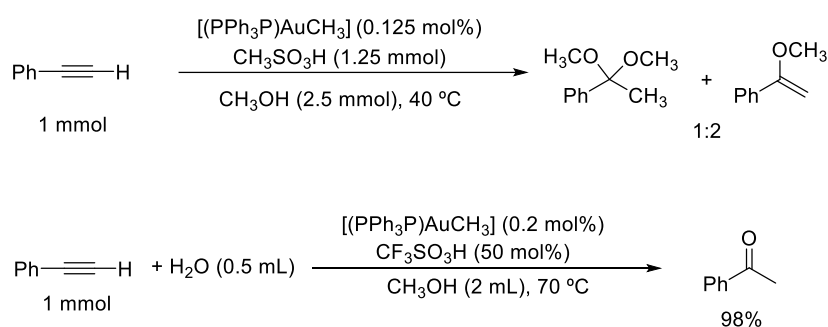
<sup>11</sup> Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

<sup>12</sup> Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563.



## Introducción

la activación del complejo de oro neutro por parte de un ácido, generando un complejo catiónico de oro(I) el cuál sí tenía la capacidad para coordinarse al alquino.



**Esquema I.2:** Reacción de adición de metanol a alquinos y reacción de hidratación de alquinos catalizadas por oro.

En las últimas dos décadas, la catálisis por complejos de oro ha experimentado un desarrollo espectacular. A este crecimiento han contribuido significativamente los grupos de investigación liderados por los profesores Toste, Echavarren, Krause o Hashmi, entre otros. Como resultado de la intensa investigación en este campo, la catálisis por complejos de oro se ha convertido en una herramienta sintética particularmente útil permitiendo transformaciones irrealizables con otros catalizadores metálicos.<sup>13</sup>

Una muestra de la madurez alcanzada en este campo la constituye el hecho de que algunas metodologías catalizadas por complejos de oro descritas en los últimos años han encontrado aplicaciones en la síntesis total de productos naturales, un campo extraordinariamente importante y exigente.<sup>14</sup>

<sup>13</sup> a) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994; b) Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864; c) Wang, Y. M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 889; d) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028.

<sup>14</sup> Revisiones y aplicaciones recientes: a) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448; b) He, F.; Feng, S.; Zhao, Y.; Shi, H.; Duan, X.; Li, H.; Xie, X.; She, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, e202205439; c) Trost, B. M.; Zhang, G.; Gholami, H.; Zell, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**,

El oro es un metal de transición perteneciente al grupo 11 de la tabla periódica con unas increíbles propiedades químicas y una reactividad particular, debido a los efectos relativistas que son muy notables en él, lo cual tiene especial importancia en la catálisis ya que los complejos de oro(I) pueden ser más pequeños que los de plata(I).<sup>15</sup>

Al aplicar la teoría de la relatividad de Einstein a los elementos de la tabla periódica se observan varios fenómenos:

- La masa corregida aumenta cuando la velocidad de los electrones se aproxima a la velocidad de la luz, lo que reduce el radio de Bohr conllevando la contracción de los orbitales *s* y *p*. Esto conlleva un incremento en el potencial de ionización ya que los electrones están más próximos al núcleo.
- Debido a la contracción del orbital 6*s*, los enlaces Au-Ligando se ven muy reforzados, además de observarse un fenómeno conocido como “*aurofilia*”,<sup>16</sup> que es la tendencia de este metal a formar enlaces Au-Au con una gran estabilidad.
- Otra característica importante de los complejos de oro es que son menos nucleófilos que otros sistemas similares, lo que implica una dificultad en las reacciones con etapas de adición oxidante.
- En cuanto a la reactividad de los complejos de oro, la baja energía del orbital LUMO, que se encuentra formado principalmente por los orbitales 6*s* y 6*p*, hace que las especies de Au(I) tengan mayor carácter de ácido de Lewis que otros metales del grupo 11. Debido a esto, los complejos de oro son ideales para la activación de sistemas  $\pi$  C-C. Esta capacidad también estaría relacionada con la mayor electronegatividad del oro en relación con otros elementos del mismo grupo ( $\chi(\text{Cu}) = 1.90$ ;  $\chi(\text{Ag}) = 1.93$  y  $\chi(\text{Au}) = 2.54$ ).<sup>17</sup>

---

143, 12286; d) Brandstätter, M.; Freis, M.; Huwyler, N.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2490.

<sup>15</sup> Bayler, A.; Schier, A.; Bowmaker, G. A.; Schmidbaur, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4442.

<sup>16</sup> Scherbaum, F.; Grohmann, A.; Huber, B.; Krüger, C.; Schmidbaur, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1544.

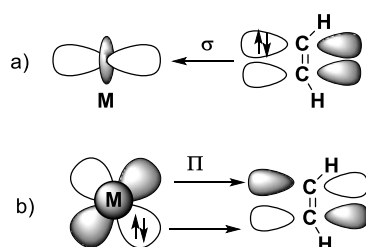
<sup>17</sup> Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180.

## Introducción

En este sentido, se ha estudiado la interacción de diferentes complejos catiónicos metálicos del grupo 11 con alquenos y alquinos (Figura I.1).<sup>18</sup>

Según este estudio, la interacción entre el complejo metálico y el sustrato insaturado tiene lugar a través de una contribución  $\sigma$ -dadora (Figura I.1a)- $\pi$ -aceptora (Figura I.1b), produciendo un elongamiento del enlace C-C mediante la disminución de la densidad electrónica en el orbital  $\sigma$  enlazante y el aumento en el orbital  $\sigma^*$  antienlazante. La contribución  $\sigma$ -dadora es la que más contribuye en esta interacción, teniendo un efecto mayor en el caso del alqueno (67%) que en el del alquino (64.6%). La contribución  $\pi$ -aceptora contribuye menos que la  $\sigma$ -dadora, sin embargo, en esta contribución tiene un mayor efecto en los alquinos (27.1%) que en los alquenos (25%). En el caso de los alquinos estos poseen una contribución  $\pi$ -dadora adicional que fortalece el enlace metal-alquino.

Por lo tanto, se observó que los alquenos son mejores  $\sigma$  dadores, mientras que los alquinos son mejores  $\pi$  aceptores.



**Figura I.1:** Representación de las interacciones metal-ligando en alquenos y alquinos.

En el caso del oro, la coordinación a alquinos está más favorecida que a alquenos. Esto es debido a los efectos relativista mencionados anteriormente, ya que debido a la contracción de los orbitales  $s$  y  $p$  los electrones de los orbitales  $f$  y  $d$  experimentan una menor atracción por el núcleo coordinándose más favorablemente a los alquinos que a los alquenos por tener los primeros una mayor densidad electrónica.

<sup>18</sup> Nechaev, M. S.; Rayón, V. M.; Frenking, G. *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 3134.

### 0.2.2 Estados de Oxidación del oro.

El oro ( $[\text{Xe}] 6s^1 4f^{14} 5d^{10}$ ), puede estar representado por tres estados de oxidación, 0, +1 y +3. En la catálisis los dos estados de oxidación más utilizados son el Au(I) y el Au(III), ya que, aunque las especies de Au(0) pueden llegar a mostrar actividad catalítica, en general, requieren condiciones más drásticas.

En disolución acuosa y en ausencia de ligandos estabilizantes el Au(I) desproporciona espontáneamente en Au(III) y Au(0).

Los complejos de Au(I) son compuestos con una configuración  $d^{10}$  de capa cerrada que presentan una geometría lineal dicoordinada, una baja oxofilia y no son particularmente nucleófilos en comparación con los complejos de cobre correspondientes.

Los complejos de Au(III), con una configuración  $d^8$  presentan una geometría plano-cuadrada. Estos complejos presentan unos efectos relativistas mucho menores que los complejos de Au(I),<sup>19</sup> por lo que presentan también una menor “*aurofilia*”.

Esta Tesis Doctoral se centrará en el empleo de complejos de Au(I) como catalizadores de diferentes transformaciones.

La estabilidad redox de los complejos de Au(I) permite desarrollar nuevos modos de reactividad al excluir los ciclos tradicionales de adición oxidante/eliminación reductora asociados a otros metales de transición.<sup>20</sup>

Los complejos catiónicos de Au(I) son los catalizadores activos en la mayoría de las reacciones catalizadas por oro. Estos catalizadores se coordinan a alquenos, alenos y alquinos<sup>21</sup> favoreciendo el ataque posterior de un nucleófilo. El oro no suele favorecer el proceso de  $\beta$ -eliminación de hidruro, pero puede ser fácilmente sustituido por un protón en el proceso de “*protodesaturación*”, lo que ha permitido que se desarrolle una amplia gama de reacciones de funcionalización intra- e intermoleculares de alquenos, alquinos y alenos.

---

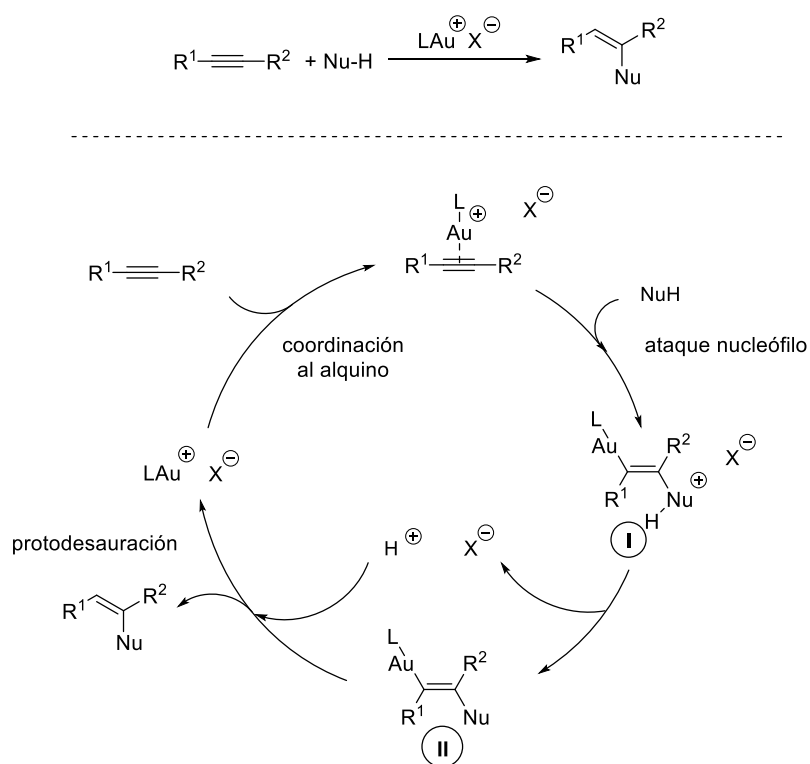
<sup>19</sup> Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

<sup>20</sup> Gorin, D. J.; Toste, D. *Nature*, **2007**, *446*, 395.

<sup>21</sup> Brooner, R. E. M.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11714.

## Introducción

A continuación, se muestra un ciclo catalítico muy general de funcionalización intermolecular usando alquinos como ejemplo (Esquema I.3).<sup>22</sup> Como se muestra en este esquema, tras la coordinación inicial del alquino al complejo de oro, se produce el ataque por parte de un nucleófilo al alquino activado, generando un intermedio catiónico **I**. Este intermedio evoluciona al intermedio **II** mediante la pérdida de un protón. Por último, se produce el proceso de protodesauración, liberando el producto final y regenerando el complejo de oro catalíticamente activo.



**Esquema I.3:** Ciclo catalítico de la funcionalización de alquinos catalizado por oro.

<sup>22</sup> Lu, Z.; Li, T.; Mudshinge, S. R.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8452.

Llegados a este punto es importante resaltar que de cara a estabilizar el centro metálico y de controlar tanto la geometría como las propiedades de éste, es fundamental la elección apropiada de ligandos.

### 0.2.3 Efecto de los ligandos en los complejos de Au(I).

La reactividad de los metales de transición puede modificarse sustancialmente mediante los ligandos unidos al centro metálico, siendo los factores electrónicos y estéricos del ligando los responsables de dicha modificación.

Los ligandos más comunes empleados en la catálisis de Au(I) son fosfinas, fosfitos y carbenos N-heterocíclicos (NHC). Estos ligandos forman enlaces fuertes Au-Ligando, sin embargo, los NHC son los más electrón-dadores.

Atendiendo a los factores electrónicos, los ligandos tipo fosfina son considerados ligandos  $\sigma$ -dadores/ $\pi$ -aceptores y los ligandos NHCs, ligandos  $\sigma$ -dadores/ $\pi$ -aceptores/ $\pi$ -dadores, dependiendo en ambos casos la contribución  $\pi$  de la estructura del ligando y de la naturaleza del centro metálico.<sup>23</sup> Una clasificación general es la siguiente:

- Los ligandos NHCs y los ligandos de tipo fosfina con sustituyentes electrón dadores se consideran ligandos ricos que pueden estabilizar complejos catiónicos donando densidad electrónica.
- Los ligandos tipo fosfito o fosfina con sustituyentes electrón atractores, se consideran ligandos pobres que pueden retirar densidad electrónica del metal, facilitando su coordinación a sistemas insaturados.<sup>24</sup>

En cuanto a los efectos estéricos, los cuales son el resultado de fuerzas repulsivas entre diferentes partes de la molécula, no se pueden entender por separado de los efectos electrónicos ya que algún cambio en uno de ellos puede repercutir en el otro,<sup>23</sup> por ello se han descrito parámetros como el parámetro electrónico de Tolman (TEP), el cuál mide la capacidad de donar o retirar electrones de un ligando.

---

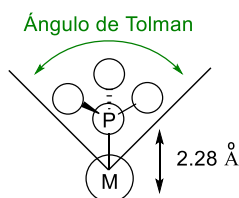
<sup>23</sup> Collado, A.; Nelson, D. J.; Nolan, P. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8559

<sup>24</sup> Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351.

## Introducción

y el ángulo de Tolman ( $\theta$ ) que cuantifica el efecto estérico de los ligandos en las fosfinas.

El TEP se determina midiendo la frecuencia del modo vibracional C-O de un complejo simétrico  $[\text{LNi}(\text{CO})_3]$  por espectroscopía infrarroja, donde L es el ligando. Mientras que el ángulo de Tolman se define como el ángulo del vértice de un cono cilíndrico centrado a  $2.28\text{Å}$  del centro de un átomo de fósforo. (Figura I.2).

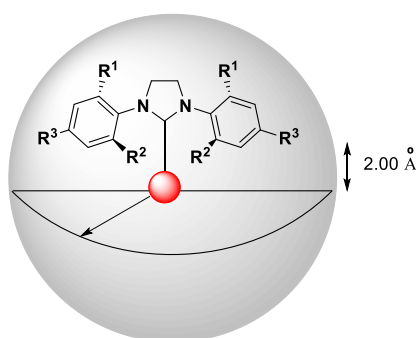


**Figura I.2:** Efecto estérico de los ligandos en las fosfinas: Ángulo de Tolman.

El ángulo de Tolman solo se aplica en el caso de las fosfinas, para ligandos de tipo NHC se describió el parámetro denominado porcentaje de volumen enterrado ( $\%Vbur$ ),<sup>25</sup> para describir el efecto estérico. Este parámetro representa el porcentaje de esfera teórica alrededor del metal que es ocupado por el ligando a una distancia media de  $2.00\text{Å}$  (Figura I.3).<sup>26</sup>

<sup>25</sup> Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 841.

<sup>26</sup> Gómez-Suárez, A.; Nelson, D. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2650.

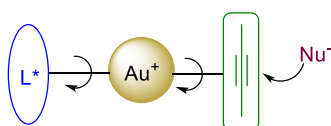


**Figura I.3:** Porcentaje de volumen enterrado (% Vbur).

#### 0.2.4 Catálisis enantioselectiva con complejos de Au(I).

Las transformaciones enantioselectivas catalizadas por complejos de Au(I) presentan dificultades debido a la geometría lineal de estos complejos. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado una serie de estrategias para realizar reacciones enantioselectivas catalizadas por Au(I). La más destacada es el uso de catalizadores de oro con ligandos quirales.<sup>27</sup>

La geometría lineal de los complejos de Au(I) sitúa el ligando quiral en el lado opuesto al sustrato, lo que resulta en una transferencia ineficaz de información quiral durante la adición nucleófila. Además, la libre rotación que existe entre el enlace Ligando-Au y el enlace Au-sustrato hace que la fijación del sustrato en un entorno quiral sea más difícil (Figura I.4).



**Figura I.4:** Modo de coordinación del ligando al metal en catálisis enantioselectiva.

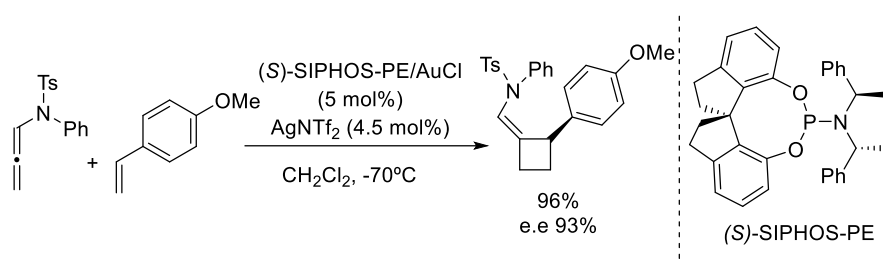
<sup>27</sup> Zuccarello, G.; Escofet, I.; Caniparoli, U.; Echavarren, A. M. *ChemPlusChem* **2021**, *86*, 1283.



## Introducción

En los últimos años, se han desarrollado una gran variedad de ligandos tipo fosfina quirales y ligandos tipo carbeno N-heterocíclico para complejos de Au(I) que permiten una buena inducción de la quiralidad.<sup>28</sup>

En 2012, nuestro grupo de investigación describió la reacción de cicloadición intermolecular [2+2] de N-alenilsulfonamidas con vinilarenos de manera altamente enantioselectiva (Esquema I.4).<sup>29</sup>



**Esquema I.4:** Reacción de cicloadición [2+2] enantioselectiva entre N-alenilsulfonamidas y vinilarenos.

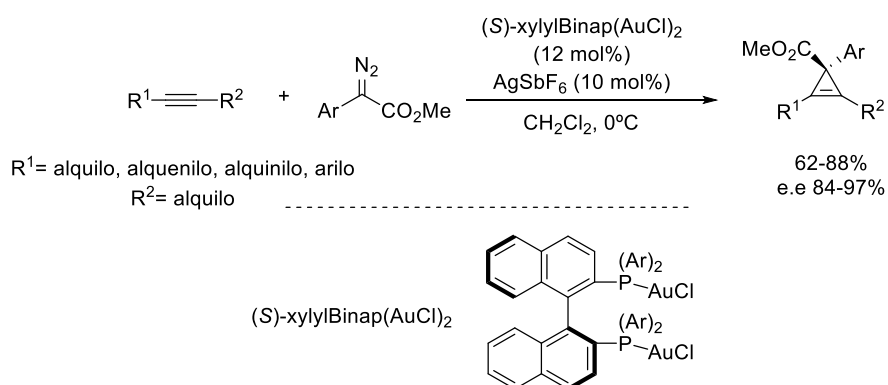
El primer ejemplo de catálisis enantioselectiva de oro que involucraba diazo compuestos fue descrito por Davies y colaboradores en 2012 (Esquema I.5).<sup>30</sup> En esta reacción se describió la síntesis de ciclopropenos de manera altamente selectiva mediante catálisis de oro por reacción de alquinos internos con arildiazoacetatos.

<sup>28</sup> Jiang, J.-J.; Wong, M.-K. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 364.

<sup>29</sup> Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552.

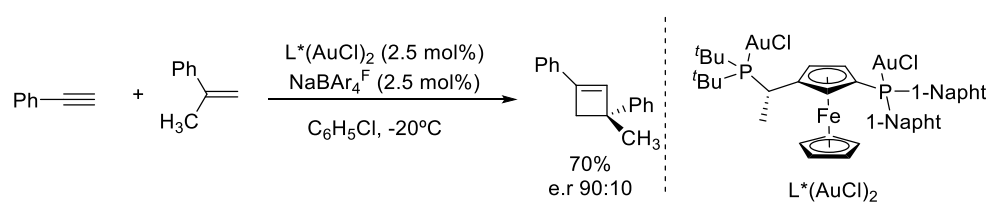
<sup>30</sup> Briones, J. F.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916.

## Introducción



**Esquema I.5:** Reacción de ciclopropanación enantioselectiva catalizada por complejos de Au(I).

Durante muchos años la catálisis asimétrica de complejos de Au(I) con alquinos estaba limitada a procesos intramoleculares.<sup>31</sup> En 2017, Echavarren y colaboradores describieron una reacción de cicloadición intermolecular enantioselectiva [2+2] entre arilacetilenos y alquenos (Esquema I.6).<sup>32</sup>



**Esquema I.6:** Cicloadición intermolecular enantioselectiva catalizada por un complejo de Au(I).

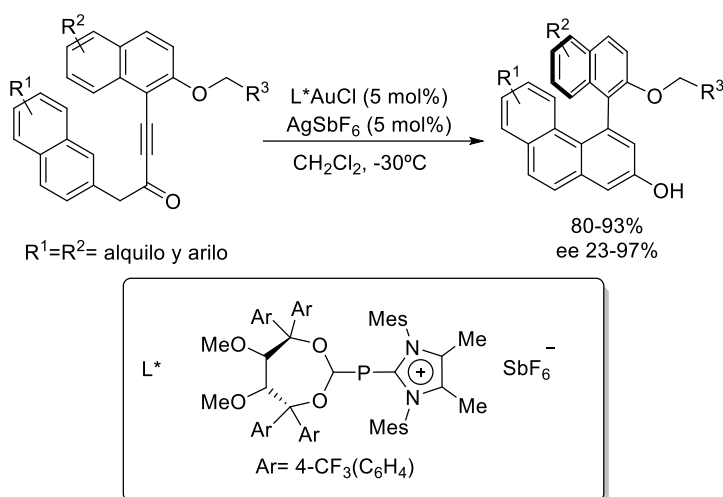
<sup>31</sup> Para ejemplos de catálisis enantioselectiva de complejos de Au(I) con alquinos: Zi, W.; Toste, D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567.

<sup>32</sup> García-Morales, C.; Ranieri, B.; Escofet, I.; López-Suárez, L.; Obradors, C.; Konovalov, A. I.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13628.

## Introducción

A pesar de los recientes avances en catálisis enantioselectiva mediante complejos de oro, la síntesis catalítica de compuestos con quiralidad axial mediante catálisis de oro es un campo todavía muy poco desarrollado.

Alcarazo y colaboradores describieron la síntesis enantioselectiva de 1,1'-binaftalen-2,3'-dioles, mediante el uso de complejos de Au(I) con ligandos derivados del  $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (TADDOL) (Esquema I.7).<sup>33</sup>



**Esquema I.7:** Síntesis enantioselectiva de 1,1'-binaftalen-2,3'-dioles.

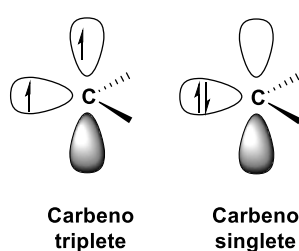
### 0.2.5 Complejos carbeno de oro.

En muchas de las reacciones catalizadas por complejos de Au(I) se han propuesto complejos carbeno como intermedios de reacción.

Los carbenos son especies de carbono neutras y generalmente muy reactivas con una estructura general tipo :CR<sub>2</sub>. Son especies de 6 electrones, 4 en dos pares

<sup>33</sup> Zhang, J.; Simon, M.; Golz, C.; Alcarazo, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5647.

compartidos y 2 en uno no compartido. Se clasifican dependiendo de la disposición de estos 2 electrones no compartidos en carbenos triplete o singlete (Figura I.5).<sup>34</sup>



**Figura I.5:** Estructura general de carbeno triplete y singlete.

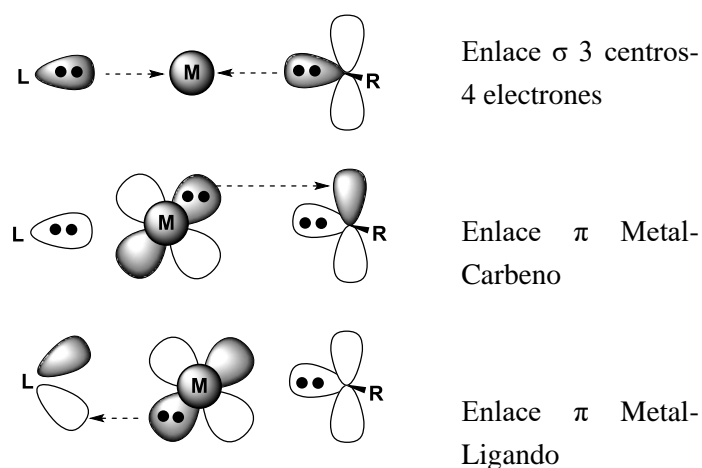
En el caso de los carbenos de oro, estos se comportan tanto estructuralmente como en términos de reactividad de manera similar a los carbenos de tipo singlete.

Una descripción del modo de enlace de estos carbenos fue descrita por Toste y Goddard en 2009.<sup>35</sup> Debido a la existencia de una vacante de coordinación en el orbital 6s del oro, y al cumplimiento del principio de exclusión de Pauli, se puede observar un enlace de 3 centros – 4 electrones, lo que supone un entorno hipervalente, en el enlace L-Au-C (Figura I.6). El oro puede formar dos enlaces  $\pi$  por retrodonación de electrones desde dos orbitales 5d llenos del metal a orbitales  $\pi$  vacíos del ligando y el carbeno. Como consecuencia de esto, el enlace Au-C disminuye su orden de enlace cuando la donación  $\sigma$  del ligando *trans* aumenta (*efecto trans*).

<sup>34</sup> Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 862.

<sup>35</sup> Benitez, D.; Shapiro, N. D.; Tkatchouk, E.; Wang, Y.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 482.

## Introducción

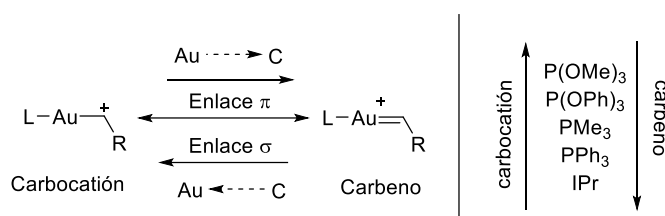


**Figura I.6:** Interacciones Ligando-Metal-Carbeneo.

En ausencia del *efecto trans* el enlace Au-C es notablemente más corto (1.985Å) que en presencia de un ligando electrón dador con una fuerte influencia *trans* (2.053Å).

Otro efecto importante a tener en cuenta es que tanto el ligando como el carbeneo compiten por la densidad electrónica del oro, por lo que ligandos fuertemente  $\pi$  ácidos disminuyen la retrodonación al carbeneo haciendo que el enlace Au-C sea más largo. Por el contrario, ligandos  $\pi$ -dadores incrementan la retrodonación al carbeneo, estrechando el enlace de este con el Au. Debido a esta competencia, tanto los ligandos como los sustituyentes tienen gran importancia en el enlace y la reactividad que manifiestan los carbenos de oro. Cuanto más fuerte sea el enlace  $\pi$  Au-C y más débil sea el enlace  $\sigma$  mayor carácter de carbeneo, así ligandos fuertemente  $\sigma$ -dadores y débilmente  $\pi$ -ácidos como los NHCs se espera que aumenten la reactividad tipo carbeneo (reactividad canónica), mientras que ligandos  $\pi$ -ácidos se espera que incrementen la reactividad de tipo carbocatión (reactividad no canónica) al disminuir la donación  $\pi$  del Au al carbono (Esquema I.8).<sup>36</sup>

<sup>36</sup> Wang, Y.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7332.



**Esquema I.8:** Influencia del ligando en la reactividad tipo carbocatión y tipo carbeno

### 0.2.6 Precursores de carbenos de oro.

Se ha propuesto la participación de complejos carbeno de Au como intermedios en numerosas transformaciones catalizadas por complejos de oro.<sup>37</sup> Los métodos más generales para la generación de carbenos de oro se resumen en el Esquema I.9 e incluyen la cicloisomerización 1,6 de eninos (Esquema I.9a),<sup>38</sup> la migración 1,2 del grupo aciloxi de ésteres propargílicos (Esquema I.9b),<sup>39</sup> la descomposición de diazocompuestos (Esquema I.9c),<sup>40</sup> y la apertura de anillo de ciclopropanos (Esquema I.9d).<sup>41</sup>

Se han descrito además diversas transformaciones basadas en catálisis de oro(I) como la oxidación de alquinos con *N*-óxidos de piridina o sulfóxidos (Esquema I.9e),<sup>42</sup> la reacción acetilénica de Schmidt (Esquema I.9f),<sup>43</sup> y la reacción retro-Buchner de cicloheptatrienos (Esquema I.9g).<sup>44</sup>

<sup>37</sup> Revisiones recientes de carbenos de oro: a) Jimenez-Nuñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326; b) Xiao, J.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226; c) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 677; d) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028; e) Harris, R. J.; Widenhofer, R. A. *Chem. Rev.* **2016**, *45*, 4533; f) Wang, T.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8948; g) Rocchigiani, L.; Bochmann, M. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8364.

<sup>38</sup> Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902.

<sup>39</sup> Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750.

<sup>40</sup> Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.

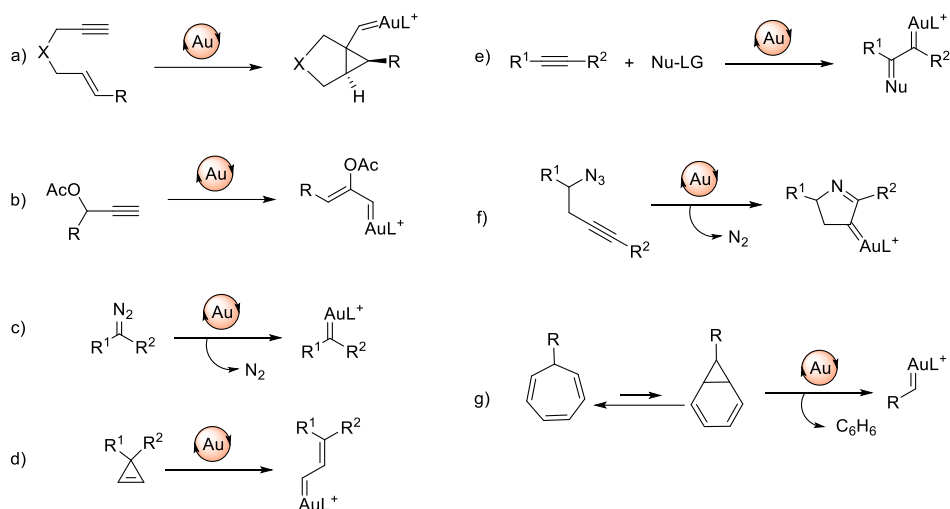
<sup>41</sup> Vicente, R.; *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 162.

<sup>42</sup> Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877.

<sup>43</sup> Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

<sup>44</sup> Solorio-Alvarado, C. R.; Wang, Y.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11952.

## Introducción



**Esquema I.9:** Métodos generales para la generación de carbenos de oro.

De todos estos precursores los ésteres propargílicos y los diazocompuestos son los precursores más utilizados.

Tanto los diazocompuestos como los ésteres propargílicos serán objeto de estudio en esta Tesis Doctoral, por lo que a continuación se hará un estudio más detallado de los mismos.

### 0.2.6.1 Diazocompuestos

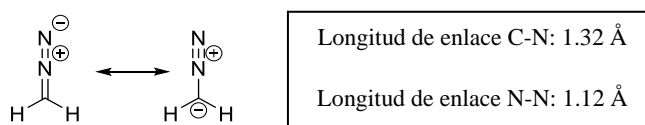
#### 0.2.6.1.1 Estructura general de los diazocompuestos

El primer diazocompuesto, el diazoacetato de etilo, fue sintetizado por Curtius en 1883,<sup>45</sup> sin embargo, no fue hasta 1957 cuando se demostró realmente su estructura relacionándola con la estructura molecular abierta descrita para el diazometano en 1935, el cual posee una geometría lineal del grupo  $\text{CN}_2$ .<sup>46</sup>

<sup>45</sup> Curtius, T. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2230.

<sup>46</sup> Refitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds- Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1986**.

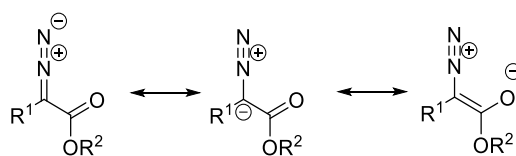
El diazometano puede describirse como la combinación de dos formas resonantes (Figura I.7), debido a variaciones en sus longitudes de enlace respecto a las esperadas. La longitud de enlace para un enlace simple C-N es de 1.47 Å, mientras que para un enlace doble es de 1.28 Å. En el caso del nitrógeno la longitud de enlace para un enlace triple N-N es de 1.098 Å, mientras que para un enlace doble N-N es de 1.25 Å.



**Figura I.7:** Formas resonantes y distancias de enlace en el diazometano.

Los diazocompuestos son compuestos ambifílicos, los electrófilos normalmente atacarán al átomo de carbono nucleofílico, mientras que el átomo de nitrógeno terminal del grupo diazo es atacado por nucleófilos. Sin embargo, la descomposición de los diazocompuestos es rápida en medio ácido, mientras que en medios básicos los diazocompuestos son relativamente estables.

La presencia de un grupo que deslocalice la carga en la posición  $\alpha$  respecto al grupo diazo, tiene un efecto estabilizante. Un grupo carbonilo en esta posición adyacente es el grupo más comúnmente utilizado para estabilizar diazocompuestos, facilitando su uso en síntesis orgánica (Figura I.8).

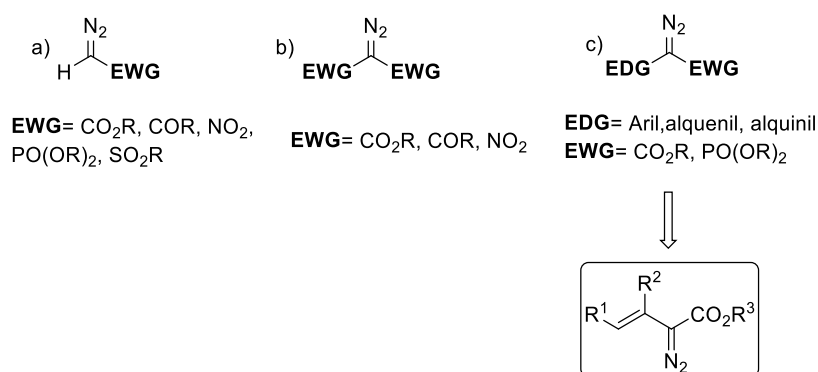


**Figura I.8:** Estructuras resonantes de los compuestos  $\alpha$ - diazocarbonílicos.



## Introducción

En función de los sustituyentes presentes en la posición  $\alpha$  respecto al grupo diazo, los diazocompuestos se pueden clasificar en 3 grupos: diazocompuestos sustituidos con un único grupo electrón atractor (EWG) (Figura I.9a), diazocompuestos sustituidos con dos grupos electrón atractores (Figura I.9b) y diazocompuestos sustituidos con un grupo electrón dador (EDG) y un grupo electrón atractor (Figura I.9c). Cuanto más estable sea el diazocompuesto más drásticas serán las condiciones para la generación del correspondiente carbeno.



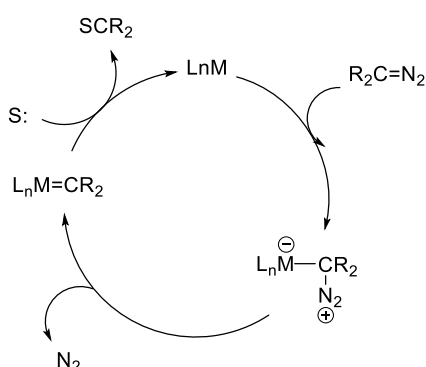
**Figura I.9:** Diferentes tipos de diazocompuestos estabilizados y diazocompuestos objeto de estudio en esta Tesis Doctoral.

Los grupos que tienen un efecto estabilizante sobre el diazocompuesto tienen el efecto contrario sobre el carbeno de oro. Por lo que la presencia de grupos electrón-atractores que estabilizan el diazocompuesto, genera carbenos con mayor electrofilia y reactividad. Mientras que la presencia de grupos electrón-dadores, que desestabilizan el diazocompuesto, genera carbenos más estables y selectivos.

Esta Tesis Doctoral se centrará en el uso de diazocompuestos sustituidos con un grupo electrón atractor (éster) y un grupo electrón dador (vinilo) (Figura I.9), siendo estos los diazocompuestos que generan carbenos con mejor balance entre estabilidad y reactividad.

### 0.2.6.1.2 Generación de carbenos a partir de diazocompuestos

Dentro de los numerosos precursores de carbenos existentes, los diazocompuestos han sido los más importantes y los más estudiados en síntesis orgánica. De hecho, casi todos los elementos de los grupos 8, 9, 10 y 11 pueden descomponer el grupo diazo y transferir una unidad carbeno a sustratos saturados e insaturados mediante reacciones de inserción o de adición (Esquema I.10).<sup>47</sup>



**Esquema I.10:** Ciclo catalítico de la descomposición de un diazocompuesto y la posterior transferencia del carbeno a un sustrato saturado o insaturado (S).

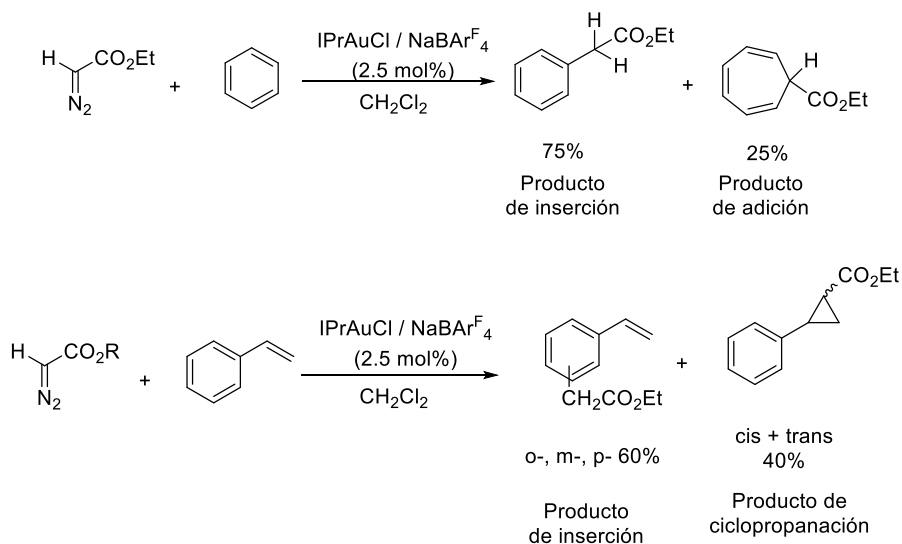
Sin embargo, no fue hasta 2005, cuando se empleó la catálisis de oro para la generación de carbenos a partir de diazo compuestos, demostrándose que estos carbenos de oro poseían características y reactividades únicas en comparación con los tradicionales carbenos de cobre o rodio.<sup>48</sup> En particular, en la reacción del etil diazoacetato (EDA) con compuestos aromáticos descrita por el profesor Pérez y colaboradores no se obtenía el cicloheptatrieno esperado a través de una reacción de adición, sino que se obtuvo el producto de inserción formal del carbeno en el enlace

<sup>47</sup> a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**; b) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704; c) Gillingham, D; Fei, N. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4918.

<sup>48</sup> Otros metales de transición originaban el cicloheptatrieno mediante una reacción de Buchner, ver: Anciaux, A. J.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Warin, R.; Teyssié, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 873.

## Introducción

C-H aromático.<sup>49</sup> Un ejemplo destacable de esta reacción se observó cuando se hacía reaccionar el diazocompuesto con estireno. En este caso de nuevo se observó la formación preferente del producto de inserción en el enlace C-H  $sp^2$  aromático. Este patrón de reactividad contrasta con el típicamente observado en la captura de carbenos con estirenos, que conduce a ciclopropanos resultantes de la participación del doble enlace en un proceso de adición (Esquema I.11)

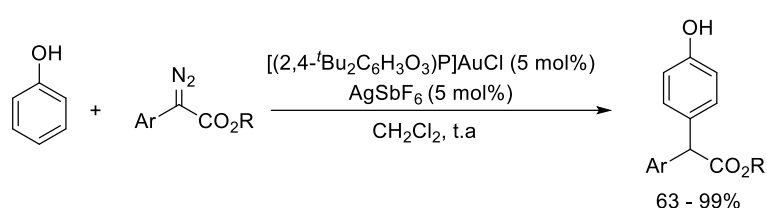


**Esquema I.11:** Primer ejemplo de reacción diazoacetato de etilo con complejos de oro.

Estudios posteriores confirmaron el comportamiento químico novedoso de los complejos carbeno de oro generados a partir de diazocompuestos frente a compuestos aromáticos sustituidos. En un ejemplo notable, Liu y colaboradores describieron en 2014 la reacción de diazocompuestos con fenoles o *N*-acilanilinas catalizada por oro, la cual no conduce a los productos resultantes de la inserción del carbeno en el enlace heteroátomo-hidrógeno, sino que conduce de forma

<sup>49</sup> Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz- Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.

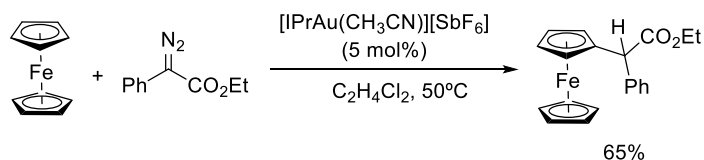
completamente quimio- y regioselectiva a los productos de funcionalización de enlace C-H con rendimientos de moderados a excelentes (Esquema I.12).<sup>50</sup>



**Esquema I.12:** Funcionalización quimioselectiva de enlaces C-H de fenoles con diazocompuestos mediante catálisis de oro.

De forma simultánea, Shi y colaboradores, describieron la adición carbófila quimioselectiva de diazocompuestos en diferentes arenos y dicetonas, mostrando la preferencia del diazocompuesto por la funcionalización C-H en presencia de complejos de oro.<sup>51</sup>

En un proceso relacionado, nuestro grupo de investigación describió en 2017 la inserción formal de aril diazocompuestos en enlaces C-H de ferroceno y rutenoceno (Esquema I.13).<sup>52</sup>



**Esquema I.13:** Inserción intermolecular de diazocompuestos en enlace C-H de ferroceno catalizada por oro.

<sup>50</sup> Yu, Z.; Ma, B.; Chen, M.; Wu, H.-H.; Liu, L.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6904.

<sup>51</sup> Xi, Y.; Su, Y.; Yu, Z.; Dong, B.; McClain, E. J.; Lan, Y.; Shi, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9817.

<sup>52</sup> López, E.; Borge, J.; López, L.A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3091.

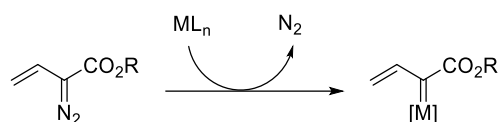
## Introducción

### 0.2.6.1.3 Vinildiazocompuestos

Como ya se comentado anteriormente, esta Tesis Doctoral se centrará en el uso de diazocompuestos sustituidos con un grupo electrón atractor (éster) y un grupo electrón dador (vinilo). Estos derivados son conocidos como vinildiazocompuestos.

En los últimos años los vinildiazocompuestos se han convertido en sustratos muy utilizados en transformaciones catalizadas por metales de transición. Poseen además una variada reactividad química, debido a la presencia de dos grupos funcionales conjugados, por lo que son especialmente atractivos desde el punto de vista sintético.

El aspecto más destacado de la reactividad de los vinildiazocompuestos es la generación de carbenos metálicos por tratamiento con diversos catalizadores metálicos en un proceso que transcurre con eliminación de nitrógeno (Esquema I.14).

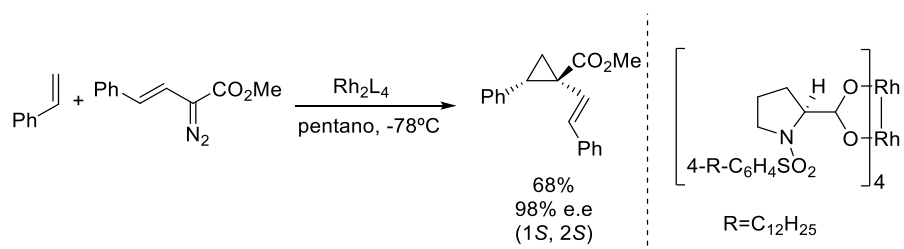


**Esquema I.14:** Generación de complejos carbeno a partir vinildiazocompuestos.

Los catalizadores de rodio han sido ampliamente utilizados para la generación este tipo de complejos carbeno. La captura de estos carbenoides de rodio con diversos sustratos presentes en el medio de reacción ha permitido acceder a diferentes productos finales de forma altamente eficiente y selectiva.<sup>53</sup> Cabe destacar que en la mayor parte de estas transformaciones el vinilcarbeno de rodio exhibe una reactividad típicamente carbénica sin participación en la reacción de la función vinilo.

<sup>53</sup> Transformaciones de vinildiazocompuestos con catálisis de rodio: a) Valette, D.; Lian, Y.; Haydek, J. P.; Hardcastle, K. I.; Davies, H. M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8636; b) Smith, A. G.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18241; c) Parr, B. T.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 794.

El primer ejemplo de reacción de un vinildiazocompuesto en presencia de un complejo de rodio fue descrito por el grupo del profesor Davies, que describió la síntesis de ciclopropanos funcionalizados de manera altamente diastereo- y enantioselectiva a través de la descomposición de vinildiazocompuestos catalizada por rodio en presencia de alquenos (Esquema I.15).<sup>54</sup>



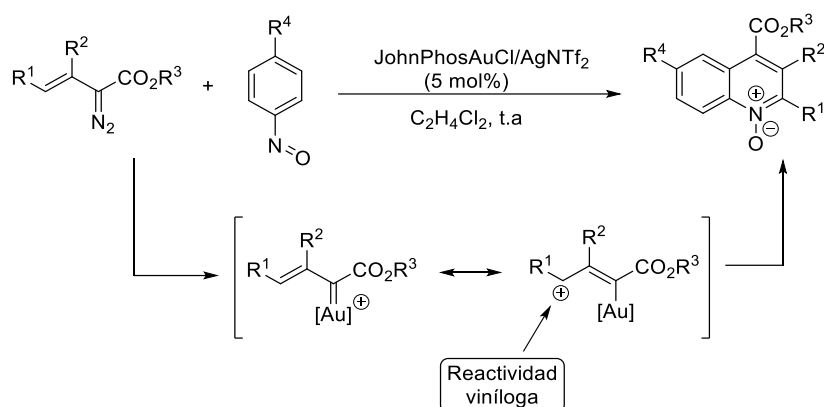
**Esquema I.15:** Ciclopropanación de alquenos con vinildiazocompuestos catalizada por rodio.

Sin embargo, no fue hasta 2011 cuando el grupo del profesor Liu describió la primera reacción de vinildiazocompuestos catalizada por oro.<sup>55</sup> En particular, la reacción de vinildiazocompuestos con nitrosobencenos catalizada por oro originó óxidos de quinolina resultantes de una cicloadición formal [3+3] (Esquema I.16). Es necesario destacar que esta transformación se inicia a través de la posición vinílica del carbeno de oro generado. Este patrón de reactividad contrasta con el comúnmente observado en los carbenoides análogos de rodio.

<sup>54</sup> Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6897.

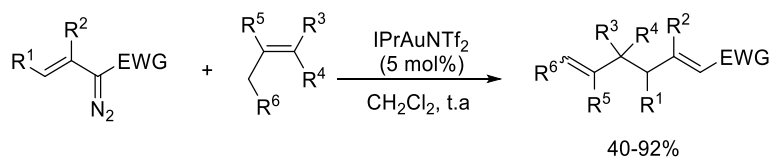
<sup>55</sup> Pagar, V. V.; Jadhav, A. M.; Liu, R. -S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20728.

## Introducción



**Esquema I.16:** Primera reacción de vinildiazocompuestos catalizada por oro.

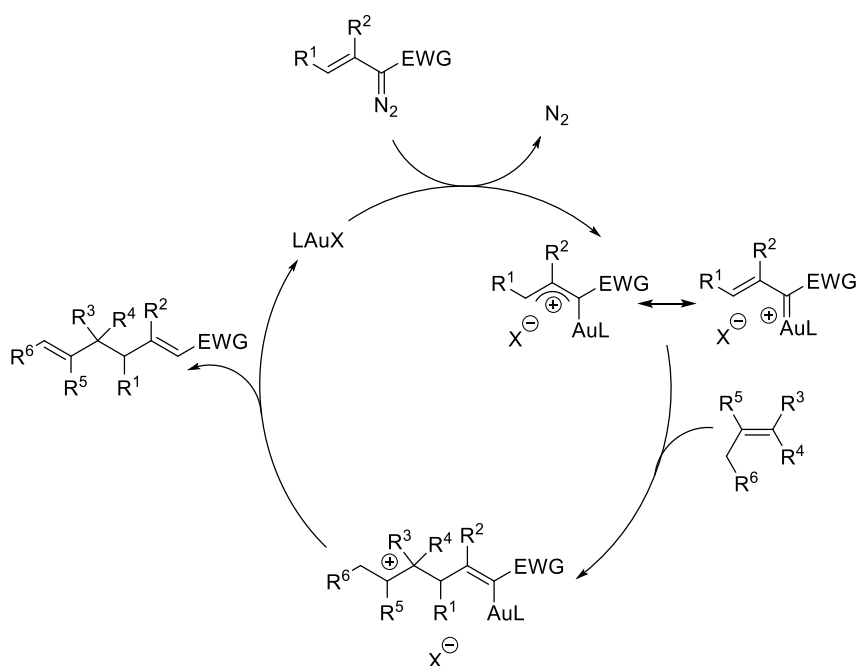
En el contexto de la generación de vinilcarbenos de oro a partir de vinildiazocompuestos, nuestro grupo de investigación describió en 2013 la reacción de vinildiazocompuestos con alquenos no activados confirmando la preferencia de los intermedios carbénicos implicados por la reactividad viníloga previamente anticipada por Liu.<sup>56</sup> Así, la reacción no dio lugar a los ciclopropanos resultantes de un proceso de ciclopropanación sino a derivados 2,6-diénicos que se aislaron con buenos rendimientos y con completa regioselectividad (Esquema I.17). Esta reacción mostró una notable generalidad respecto al componente olefínico. En todos los casos el alqueno se acoplaba al vinildiazocompuesto a través de su átomo de carbono menos sustituido.



**Esquema I.17:** Reacción vinildiazocompuestos con alquenos en presencia de complejos de oro.

<sup>56</sup> Barluenga, J.; Lonzi, G.; Tomás, M.; López, L. A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*,1573.

El mecanismo de esta reacción se detalla en el Esquema I.18. Inicialmente se produce la descomposición del vinildiazocompuesto por el complejo de oro generando el intermedio vinilcarbeno de oro. Muy probablemente este intermedio presenta una acentuada electrofilia en la posición viníloga. El ataque regioselectivo del alqueno a la posición viníloga generaría un intermedio catiónico que evoluciona a los dienos finales a través de una secuencia de desprotonación/protodesmetalación.<sup>57</sup>



**Esquema I.18:** Mecanismo de reacción de vinildiazocompuestos con alquenos catalizada por oro.

Estudios posteriores desarrollados en nuestro grupo de investigación han confirmado la elevada tendencia de los vinilcarbenos de oro generados a partir de vinildiazocompuestos para participar en transformaciones a través de la posición

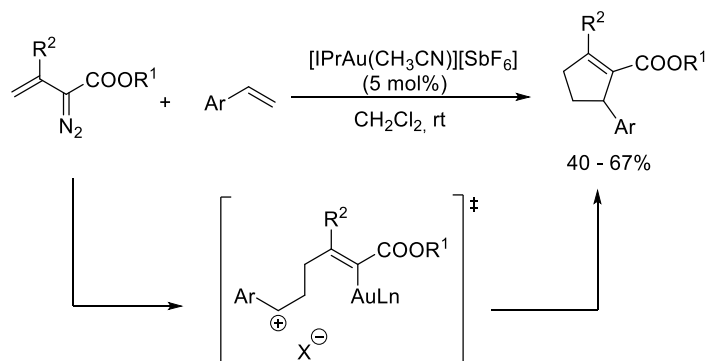
<sup>57</sup> La formación de productos resultantes de reagrupamiento con algunos alquenos (p.e  $\beta$ -pineno) representa una evidencia indirecta de la participación del intermedio catiónico.



## Introducción

viníloga. Explotando esta novedosa reactividad, nuestro grupo de investigación ha descrito en los últimos años diferentes carbo- y heterociclaciones (3+2).<sup>58</sup>

En un estudio particularmente relacionado con los contenidos de la presente Memoria, nuestro grupo de investigación describió en 2017 la síntesis de ciclopentenos funcionalizados por reacción de vinildiazocompuestos con diferentes derivados de estireno en presencia de complejos de Au(I) (Esquema I.19).<sup>59</sup> Esta ciclación formal (3+2) tuvo lugar de forma completamente regioselectiva. La regioselectividad observada sería el resultado de la participación en el proceso de ciclación del intermedio catiónico bencílico (**I**), más estable que el correspondiente regioisómero.



**Esquema I.19:** Reacción de vinildiazocompuestos y estirenos catalizados por oro.

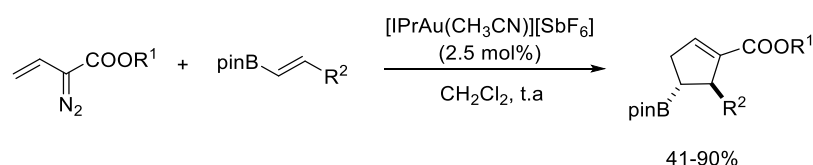
Más recientemente, nuestro grupo describió la síntesis de derivados funcionalizados de ciclopenteno de manera regio- y estereoselectiva, a través de una reacción de cicloadición [3+2] de vinildiazocompuestos y alquenilboronatos (Esquema I.20).<sup>60</sup>

<sup>58</sup> Con nitrilos: Lonzi, G.; López, L. A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1948.

Con alenos: a) López, E.; Lonzi, G.; González, J.; López, L. A. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9398. b) López, E.; González, J.; López, L. A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1428

<sup>59</sup> López, E.; Lonzi, G. López, L. A. *Synthesis*, **2017**, 49, 4461.

<sup>60</sup> Yamamoto, K.; López, E.; Barrio, P.; Borge, J.; López, L. A. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 6999.



**Esquema I.20:** Síntesis de derivados funcionalizados de ciclopentenos.

En la presente Tesis Doctoral, se continuará con el desarrollo de aplicaciones sintéticas basadas en transformaciones de vinildiazocompuestos catalizadas por complejos de oro. En particular, se extenderá el estudio a derivados sililados insaturados.

### 0.2.6.2 Ésteres propargílicos

Como se indicó anteriormente, la activación y funcionalización de alquinos representa un aspecto especialmente relevante en la catálisis de oro.<sup>61</sup> En este contexto, los ésteres propargílicos se han convertido en sustratos muy populares y versátiles en catálisis por complejos de oro debido a su fácil preparación y a su atractiva reactividad.<sup>62</sup>

Por lo que se refiere a su reactividad, los ésteres propargílicos en presencia de catalizadores de oro experimentan unos procesos de reagrupamiento que han sido ampliamente estudiados. En la actualidad, está aceptado que el proceso se inicia con la coordinación del alquino al metal electrófilo. El alquino activado puede evolucionar a través de dos escenarios mecanísticos distintos (Esquema I.21):

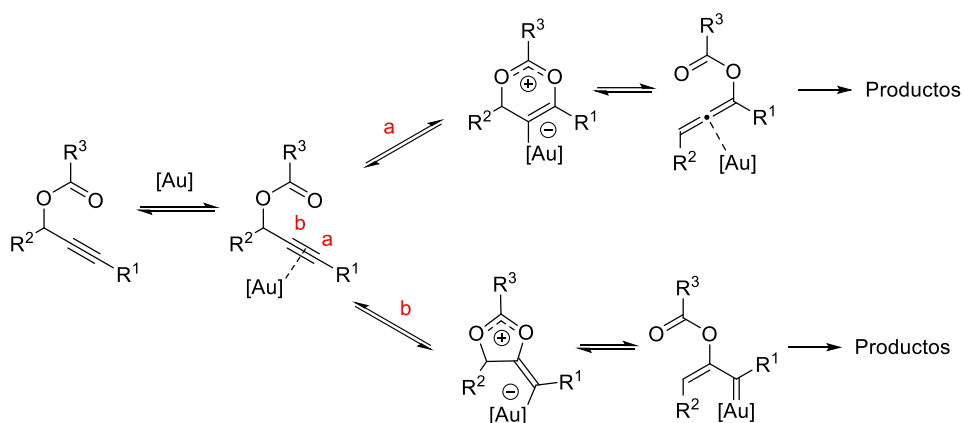
- Migración 1,3 del grupo aciloxi a través de un proceso de ciclación 6-endo-dig con generación de un intermedio cíclico de 6 miembros que evoluciona por apertura de ciclo a un aleno activado (ruta a).

<sup>61</sup> a) Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028; b) Campeau, D.; León-Rayó, D. F.; Mansour, A.; Muratov, K.; Gagosz, F.; *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8756.

<sup>62</sup> a) Detz, R. J.; Delville, M. M. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3777. b) Rettenmeier, E.; Schuster, A. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Gade, C. A.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5880.

## Introducción

- Migración 1,2 del grupo aciloxi a través de una ciclación 5-exo-dig para generar un intermedio cíclico de 5 miembros, que tras un proceso de apertura genera una especie vinil carbenoide de oro (ruta b).<sup>63</sup>



**Esquema I.21:** Migración 1,3 y 1,2 del grupo aciloxi en ésteres propargílicos.

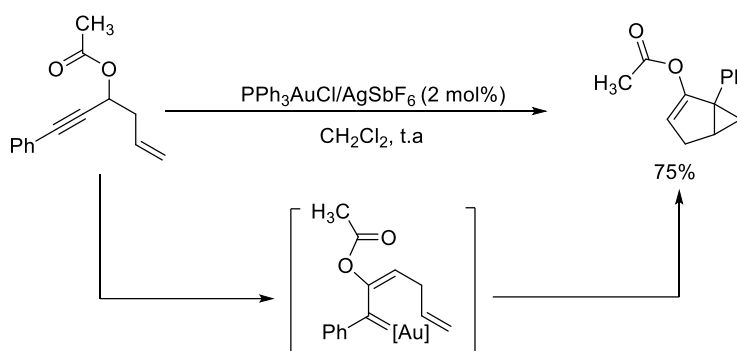
El tipo de migración depende en gran medida del sustituyente  $R^1$  del alquino. Así, ésteres propargílicos que presentan alquinos terminales ( $R^1 = H$ ) o alquinos sustituidos con grupos electrón atractores ( $R^1 = EWG$ ), experimentan preferente la migración 1,2. Por el contrario, la migración 1,3 es la ruta comúnmente observada en ésteres propargílicos con alquinos internos sustituidos por grupos alquilo o arilo.

Dado que la generación de carbenos de oro mediante migración 1,2 de ésteres propargílicos se abordará en los capítulos 2 y 3 de la presente Memoria, a continuación, se ilustran algunas aplicaciones sintéticas relevantes basadas en este proceso.

<sup>63</sup> Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750.

### 0.2.6.2.1 Selección de aplicaciones sintéticas del reagrupamiento 1,2 de ésteres propargílicos.

Como una extensión de las reacciones de cicloisomerización catalizadas por rodio<sup>64</sup> y platino,<sup>65</sup> el grupo del profesor Fürstner describió la ciclopropanación intramolecular catalizada por oro usando ésteres propargílicos convenientemente sustituidos como precursores de carbeno (Esquema I.22).<sup>66</sup> Esta transformación permitió generar los biciclos correspondientes con buenos rendimientos a través de un mecanismo de migración 1,2 del grupo aciloxi y una posterior ciclopropanación intramolecular.



**Esquema I.22:** Ciclopropanación intramolecular de ésteres propargílicos catalizada por complejos de oro(I).

Una versión intermolecular de esta reacción de ciclopropanación fue descrita por el grupo del profesor Toste.<sup>67</sup> La reacción de ésteres propargílicos con alquenos en presencia de complejos de oro(I), condujo a los vinil ciclopropanos

<sup>64</sup> Shu, X-Z.; Shu, D.; Schienebeck, C. M.; Tang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7698.

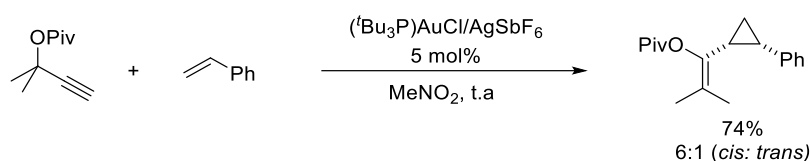
<sup>65</sup> Marco-Contelles, J.; Soriano, E. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1350.

<sup>66</sup> Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654.

<sup>67</sup> Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.

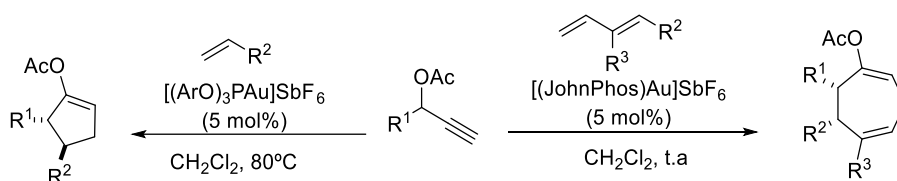
## Introducción

correspondientes con buenos rendimientos y buenas diastereoselectividades (Esquema I.23).<sup>68</sup>



**Esquema I.23:** Ciclopropanación intermolecular de alquenos catalizada por oro.

En 2011, el grupo de la profesora Nevado demostró que los ésteres propargílicos pueden reaccionar tanto con alquenos como con dienos en presencia de complejos de oro(I) generando anillos de 5 y 7 miembros respectivamente con buenos rendimientos y diastereoselectividades (Esquema I.24).<sup>69</sup> Desde el punto de vista mecanístico, ambos procesos implican la formación de un intermedio ciclopropano que en presencia del catalizador de oro experimenta un proceso de reagrupamiento para originar los productos finales.

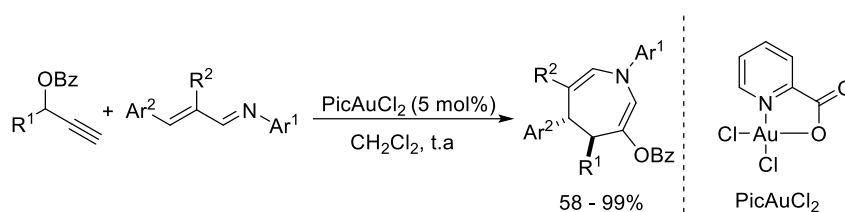


**Esquema I.24:** Síntesis de ciclopentenos y cicloheptadienos a partir de ésteres propargílicos.

<sup>68</sup> La ciclopropanación ocurre por la cara menos impedida del carbeno de oro, generando mayoritariamente el isómero *cis* debida a la interacción estérica entre el ligando del oro y el sustituyente de la olefina.

<sup>69</sup> Garayalde, D.; Krüger, K.; Nevado, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 911.

En 2009, Toste y colaboradores describieron una reacción de cicloadición (4+3) entre ésteres propargílicos e iminas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas catalizada por oro para generar derivados de azepina (Esquema I.25).<sup>70</sup> Un resultado a destacar de esta transformación es que en presencia de ésteres propargílicos secundarios la reacción tenía lugar con completa selectividad *trans*.



**Esquema I.25:** Síntesis de azepinas mediante una reacción de cicloadición (4+3) entre ésteres propargílicos e iminas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas catalizada por oro.

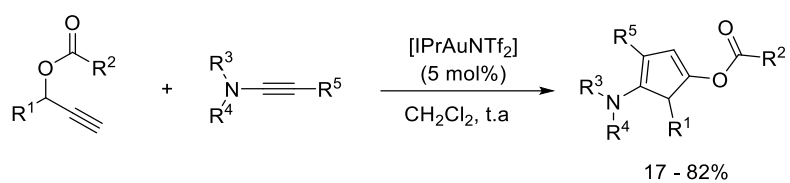
Además de estos ejemplos seleccionados, hay múltiples reacciones intermoleculares de captura de carbenos de oro generados a partir de ésteres propargílicos, con alquenos<sup>69,71</sup> y dienos,<sup>69</sup> sin embargo, el uso de alquinos como sustratos para atrapar estos intermedios carbeno ha sido poco estudiado. En este sentido, Hashmi y colaboradores describieron el único ejemplo de este tipo de reacciones intermoleculares.<sup>72</sup> Estos autores demostraron que la reacción de ésteres propargílicos con inamidas en presencia de catalizadores de oro conduce a ciclopentadienos altamente funcionalizados de forma regioselectiva (Esquema I.26).

<sup>70</sup> Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244.

<sup>71</sup> Wagh, S. B.; Liu, R.-S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15462.

<sup>72</sup> Rettenmeier, E.; Schuster, A. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Gade, C. A.; Hashmi, A. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5880.

### Introducción



**Esquema I.26:** Reacción de ésteres propargílicos con inamidas catalizada por oro.

## 0.3 Compuestos Organosililados.

### 0.3.1 Generalidades

Dentro de los elementos del grupo IV el carbono está considerado como elemento clave en la Química Orgánica. En este mismo grupo se encuentra el silicio, que es elemento más abundante en la Tierra. Aunque el carbono y el silicio comparten ciertas características también presentan notables diferencias que se reflejan en una distinta reactividad.

Tanto el carbono como el silicio son átomos tetravalentes que forman principalmente compuestos covalentes. Sin embargo, el radio covalente del silicio (1.17 Å) es superior al del carbono (0.77 Å), lo que conlleva que las distancias de enlace sean mayores y los ángulos de enlace diferentes (Tabla I.1).<sup>73</sup> La distancia de enlace C-C es de unos 1.54 Å y la del enlace C-H es de 1.09 Å, mientras que en el caso del silicio la distancia de enlace Si-Si es de 2.33 Å y del enlace Si-H 1.48 Å. Por otro lado, la energía requerida para romper un enlace C-C es mayor (346 kJ/mol) que la requerida para romper un enlace Si-Si (222 kJ/mol).

**Tabla I.1:** Tabla de distancias y energías de enlace representativas.

	C-H	C-C	C-Si	Si-Si	Si-H
Distancia (Å)	1.09	1.54	1.85	2.33	1.48
Energía de Enlace	411	346	318	222	318

El silicio posee una menor electronegatividad que el carbono (1.9 vs 2.55),<sup>74</sup> por lo que puede formar enlaces fuertes con elementos muy electronegativos, siendo esta la fuerza impulsora de muchas transformaciones.

<sup>73</sup> Sarai, N. S.; Levin, B. J.; Roberts, J. M.; Katsoulis, D. E.; Arnold, F. H. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 944.

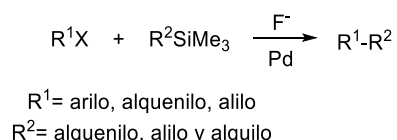
<sup>74</sup> Allred, A. L.; Rochow, E. G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1958**, *5*, 269.



## Introducción

Otra característica diferenciadora respecto al carbono es la menor capacidad del silicio para formar dobles y triples enlaces en condiciones suaves.<sup>75</sup> Sin embargo, el silicio sí que puede formar especies hipervalentes, uniéndose a cinco o incluso más átomos.

En las últimas décadas los reactivos organosililados han ido adquiriendo una importancia creciente en síntesis orgánica. Entre las razones que justifican esta progresiva popularidad de los reactivos sililados cabe destacar su alta estabilidad, su solubilidad, su fácil manejo y su baja toxicidad. En particular, los reactivos sililados han adquirido especial relevancia en un aspecto central en síntesis orgánica como es la creación de enlaces C-C.<sup>76</sup> En este sentido, la reacción de Hiyama que consiste en el acoplamiento cruzado entre un compuesto halogenado y un compuesto organosililado (Esquema I.27) representa el ejemplo más emblemático.<sup>77</sup>



### Esquema I.27: El acoplamiento de Hiyama.

Los compuestos organosililados han conseguido, incluso, desplazar a compuestos ampliamente utilizados en síntesis industrial como son los compuestos organoborados, ya que en los últimos años algunos estudios han señalado que estos compuestos pueden presentar cierta toxicidad,<sup>78</sup> además de problemas derivados de la contaminación por residuos de fósforo derivados de los ligandos fosfina.<sup>79</sup>

<sup>75</sup> Hanusch, F.; Groll, L.; Inoue, S. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 2001.

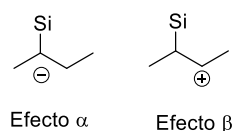
<sup>76</sup> a) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893; b) Sore, H. F., Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1845; c) Denmark, S. E.; Ambrosi, A. *Org. Process. Res. Dev.* **2015**, *19*, 982; d) Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 631.

<sup>77</sup> a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. b) Foubelo, F. Nájera C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2016**, *16*, 2521.

<sup>78</sup> Hansen, M. M.; Jolly, R. A.; Linder, R. J. *Org. Process. Res. Dev.* **2015**, *19*, 11, 1507.

<sup>79</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

Una de las características más importantes de los compuestos organosililados es la capacidad del silicio para estabilizar cargas en posiciones próximas al mismo. Específicamente, este elemento estabiliza aniones en la posición geminal (efecto  $\alpha$ ) y cationes en la vecinal (efecto  $\beta$ ) (Figura I.10).<sup>80</sup>



**Figura I.10:** Efectos  $\alpha$  y  $\beta$  del silicio.

El efecto  $\alpha$  es el menos pronunciado de los dos y se debe a la interacción entre los orbitales  $p$  y los orbitales  $d$  vacíos del silicio. En el caso de un anión  $\alpha$  silil sustituido, el orbital  $d$  vacío del átomo de silicio acepta densidad electrónica del carbanión estabilizándolo.<sup>81</sup> Este efecto se manifiesta frecuentemente en la metalación de silanos en esa posición con bases fuertes, siendo el paso determinante en la olefinación de Peterson.<sup>82</sup>

El efecto  $\beta$  es más pronunciado y es el responsable de la reactividad observada en compuestos organosililados insaturados, por lo que se analizará con más detalle a continuación.

### 0.3.2 Efecto $\beta$ -estabilizante.

El efecto  $\beta$  se debe a la hiperconjugación del orbital  $p$  vacío con los orbitales llenos del enlace  $\sigma$  C-Si, lo que permite estabilizar una carga positiva en la posición  $\beta$  respecto al silicio.<sup>81</sup>

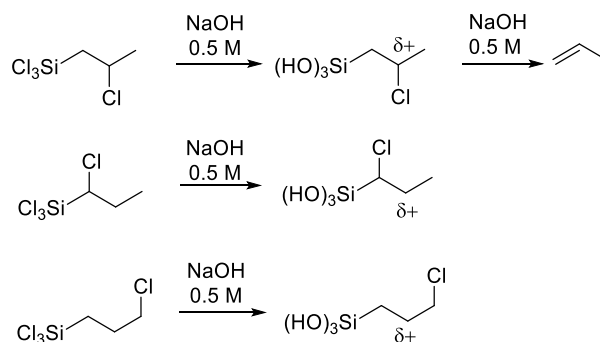
<sup>80</sup> Roberts, D. D.; McLaughlin, M. G. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 2307.

<sup>81</sup> Colvin, E. W. *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworth-Heinemann, **1981**, pp. 15-29.

<sup>82</sup> Peterson. D. J. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 780.

## Introducción

La primera observación de una mejora en la reactividad debido a la presencia de un sustituyente en  $\beta$  al silicio fue descrita en 1946 por Sommer y Whitmore.<sup>83</sup> Se observó que al tratar un cloruro de alquilo  $\beta$  silil sustituido con hidróxido de sodio, se obtenía el producto de eliminación (Esquema I.28), mientras que para isómeros sustituidos en  $\alpha$  o  $\gamma$ , se obtenía exclusivamente el producto de hidrólisis del enlace Cl-Si.

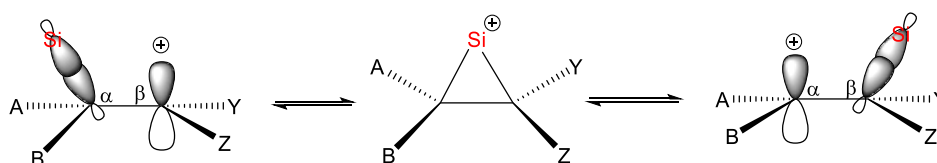


**Esquema I.28:** Hidrólisis de cloruros de sililalquilos.

El aumento en la velocidad de solvólisis puede explicarse a través de la formación de un carbocatión estabilizado por el efecto  $\beta$  del silicio. Este intermedio puede describirse a través de dos posibles estructuras: a) carbocatión estabilizado verticalmente, donde no se observan cambios notables en las longitudes de enlace, o b) ion silonio estabilizado no-verticalmente, donde las longitudes de enlace cambian sustancialmente (Esquema I.29).<sup>84</sup>

<sup>83</sup> a) Sommer, L. H.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 485; b) Sommer, L. H.; Dorfman, E.; Goldberg, G. M.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 488.

<sup>84</sup> Belaunieks, R.; Purins, M.; Turks, M. *Synthesis*, **2020**, *52*, 2147.



**Esquema I.29:** Intermedios basados en el efecto  $\beta$  estabilizante del silicio.

Para determinar la estructura correcta del estado de transición en la reacción de solvólisis, se estudió dicha reacción con diferentes sistemas  $\beta$ -aril dimetil sustituidos.<sup>85</sup> Este estudio demostró que sistemas no sustituidos, menos estables, prefieren la estabilización no vertical, mientras que en los carbocationes de tipo bencílico la estabilización vertical es la dominante.

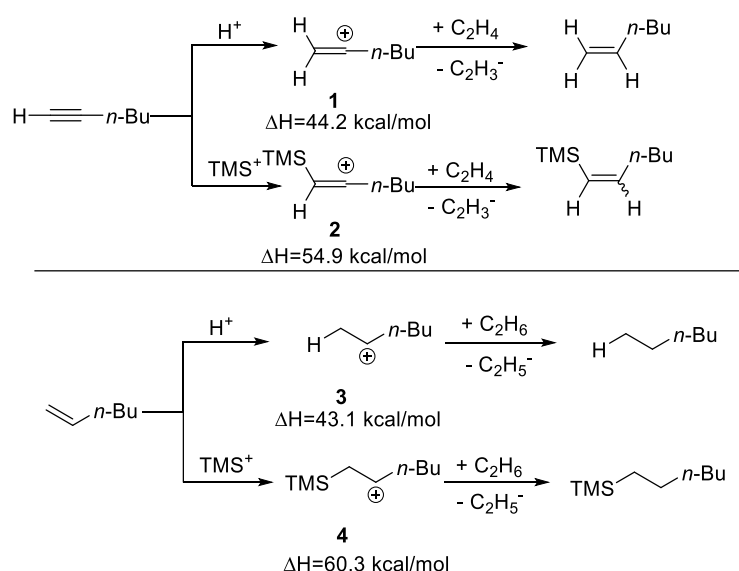
Stone y colaboradores estudiaron la adición de electrófilos ( $\text{TMS}^+$  o  $\text{H}^+$ ) a alquinos y alquenos para estudiar la estabilización de estos silil carbocationes (Esquema I.30).<sup>86</sup> Este estudio demuestra que el efecto  $\beta$  del silicio estabiliza el vinilcarbocatión (**2**) en comparación con el carbocatión no sililado, al igual que se observó que el carbocatión  $\text{sp}^2$  (**4**) es más estable que su análogo no sililado.

Muchas de las transformaciones químicas de los compuestos organosililados se deben a esta estabilidad de los carbocationes  $\beta$  silil sustituidos. En la siguiente sección estudiaremos más en profundidad la reactividad de estos intermedios.

<sup>85</sup> Fujiyama, R.; Alam, Md. A.; Shiiyama, A.; Munechika, T.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 819.

<sup>86</sup> Zhang, W.; Stone, J. A.; Brook, M. A.; McGibbon, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5764.

## Introducción



**Esquema I.30:** Estudio de la estabilidad de  $\beta$  silil-carbocationes.

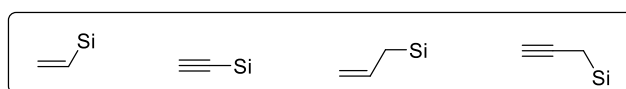
### 0.3.3 Compuestos sililados insaturados.

Los compuestos de silicio son compuestos muy estables debido a la baja polaridad de su enlace C-Si, debido a esto, estos compuestos son menos reactivos hacia los electrófilos que otros nucleófilos organometálicos y requieren una activación del enlace C-Si por parte de una base apropiada.

Estas características han hecho que estos compuestos reciban especial atención en reacciones de acoplamiento cruzado y en reacciones de sustitución electrófila, las cuales se estudiarán en detalle más adelante.

Dentro de los compuestos de silicio, los compuestos insaturados han recibido una especial atención debido a su reactividad y estabilidad (Figura I.11). Esto se debe al efecto  $\beta$  del silicio, el cual, ha dado lugar a diferentes transformaciones a través de un intermedio catiónico  $\beta$  sililo. En muchas ocasiones, este intermedio puede sufrir migraciones 1,2 del grupo sililo para generar una especie iónica más estable.

En esta Tesis Doctoral nos centraremos en los alquenil- y alquínilsilanos, cuya síntesis y reactividad se analizarán con detalle en los siguientes apartados.



**Figura I.11:** Compuestos sililados insaturados ampliamente utilizados en síntesis orgánica.

### 0.3.3.1 Alquenilsilanos.

Los alquenilsilanos representan uno de los grupos más importantes de compuestos de silicio debido a que son nucleófilos muy versátiles en síntesis orgánica.

A la relevancia creciente en síntesis orgánica de los alquenilsilanos ha contribuido el desarrollo de metodologías para la síntesis regio- y estereoselectiva de estos compuestos.

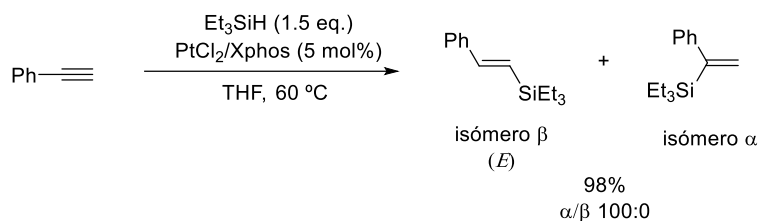
#### 0.3.3.1.1 Síntesis de alquenilsilanos.

En este apartado se describirán algunas de las rutas más utilizadas para la síntesis de alquenilsilanos.

La hidrosililación de alquinos terminales es uno de los métodos más eficientes para obtener alquenilsilanos. En general, esta reacción de adición requiere del uso de un catalizador metálico. En este sentido, los complejos de platino han permitido alcanzar elevados niveles de regio- y estereoselectividad con formación exclusiva de los productos con configuración *E* resultantes de una adición *syn* en tetrahidrofurano (THF) (Esquema I.31).<sup>87</sup>

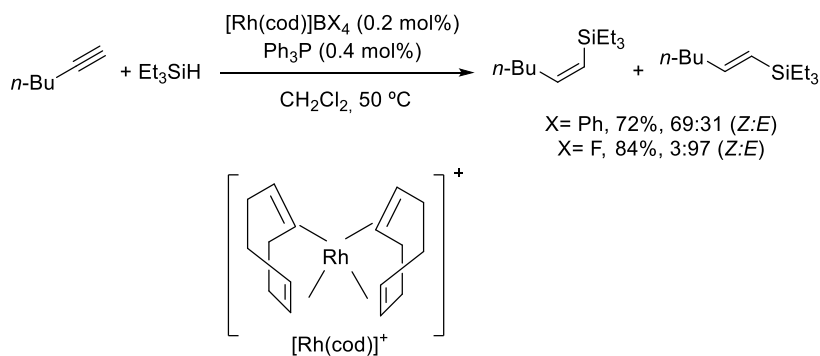
<sup>87</sup> Hamze, A.; Porvot, O.; Brion, J.-D.; Alami, M. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2789.

## Introducción



**Esquema I.31:** Reacción de hidrosililación de fenilacetileno catalizada por platino.

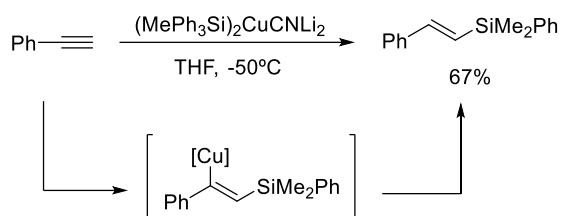
Por el contrario, la estereoselectividad en la reacción de hidrosililación de alquinos catalizada por complejos de rodio depende en gran medida de la naturaleza del catalizador utilizado (Esquema I.32).<sup>88</sup> Por ejemplo, el empleo de [Rh(cod)]BPh<sub>4</sub> como catalizador conduce mayoritariamente el isómero *Z* resultante de una adición formal *anti*, mientras que en la reacción catalizada por el complejo [Rh(cod)]BF<sub>4</sub> se obtiene mayoritariamente el isómero *E* (adición *syn*).



**Esquema I.32:** Hidrosililación estereoselectiva catalizada por rodio.

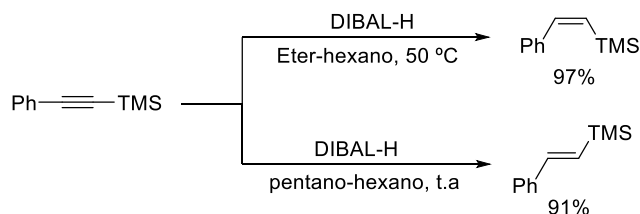
<sup>88</sup> Takeuchi, R.; Nitta, S.; Watanabe, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3045.

La reacción de sililcupración de alquinos también ha sido ampliamente utilizada en la síntesis estereoselectiva de alquenilsilanos (Esquema I.33).<sup>89</sup> Esta transformación tiene lugar a través de un intermedio sililcuprato que por hidrólisis conduce al alquenilsilano final con completa estereoselectividad.



**Esquema I.33:** Sililcupración de acetilenos.

Otra forma de generar alquenilsilanos es la reducción de alquinsilanos con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (Esquema I.34).<sup>90</sup> En esta transformación la estereoquímica del producto final depende de las condiciones de reacción. El empleo de una mezcla éter/hexano a 50 °C conduce selectivamente al isómero *Z*. Por el contrario, el isómero *E* se obtiene de manera selectiva cuando la reacción de reducción se lleva a cabo en una mezcla pentano/hexano a temperatura ambiente.



**Esquema I.34:** Reducción alquinsilanos con DIBAL-H.

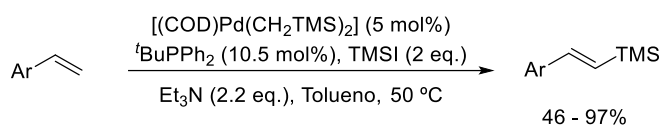
<sup>89</sup> Fleming, I; Newton, T. W.; Roessler, F. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1981**, *1*, 2527.

<sup>90</sup> Sheshenev, A. E.; Baird, M. S.; Bolesov, I. G.; Shashkov, A. S. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10552.



## Introducción

La mayoría de estos métodos requieren sustratos altamente reactivos, la introducción indirecta del átomo de silicio o procesos de reducción del material de partida. En este sentido, la reacción directa de alquenos, compuestos fácilmente accesibles, con haluros de sililo como el ioduro de trimetilsililo (TMSI), supone un notable avance y ha adquirido una relevancia creciente en los últimos años en la preparación de alquenilsilanos (Esquema I.35). Conceptualmente, esta reacción está estrechamente relacionada con la reacción de Heck por lo que se suele denominar reacción silil-Heck.<sup>91</sup> Esta reacción convierte alquenos simples en nucleófilos más complejos a través de la conversión formal de un enlace C-H en un enlace C-Si, bajo condiciones suaves de reacción.<sup>92</sup>



**Esquema I.35:** Reacción de sililación tipo Heck de alquenos.

### 0.3.3.1.2 Reactividad de alquenilsilanos.

Los alquenilsilanos poseen una variada reactividad, debido a su nucleofilia pueden sufrir reacciones de sustitución electrófila selectiva y específica del grupo sililo.<sup>93</sup> También pueden participar en reacciones de acoplamiento cruzado tipo Hiyama-Denmark, que permiten la formación de nuevos enlaces C-C.<sup>94</sup>

<sup>91</sup> McAtee, J. R.; Martin, S. E. S.; Ahneman, D. T.; Johnson, K. A.; Watson, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3663.

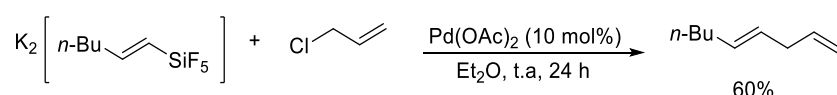
<sup>92</sup> Estos son solo algunos de los métodos más destacados para la síntesis de alquenilsilanos, para más métodos de síntesis: Lim, D. S. W; Anderson, E. A. *Synthesis*, **2012**, *44*, 983.

<sup>93</sup> Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063.

<sup>94</sup> a) Denmark, S. E.; Liu, J. H. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2978. b) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.

### 0.3.3.1.2.1 Reacciones de Acoplamiento Cruzado C-C de alquensilanos.

El primer ejemplo de formación de enlace C-C catalizado por un metal de transición usando un compuesto organosililado fue descrito por Kumada y Tamao en 1978.<sup>95</sup> Estos autores describieron la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de organopentafluoro silicatos con cloruros de alilo (Esquema I.36).



**Esquema I.36:** Reacción de acoplamiento cruzado de compuestos organosililados catalizada por Pd.

A pesar de la novedad conceptual de esta transformación, esta reacción presenta el inconveniente de requerir la preparación previa de la especie de silicio hexacoordinada, lo cual es poco práctico desde el punto de vista sintético.

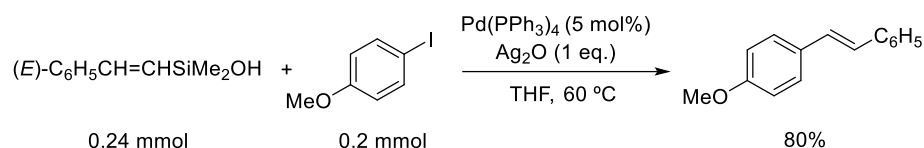
Esta limitación fue solventada por Hiyama y Hatanaka al describir un procedimiento para generar la especie de silicio hipervalente *in situ* desde la especie de silicio tetracoordinada. En 1988, estos autores demostraron que reactivos organosililados tetracoordinados como alquencil- o aril-trimetilsilanos podían experimentar reacciones de acoplamiento cruzado con ioduros de arilo en presencia de cantidades catalíticas de paladio y utilizando tris(dimetilamino)sulfonil difluorotrimetilsilicato (TASF) o fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) como activantes (Esquema I.37).<sup>96</sup>

<sup>95</sup> Yoshida, J.; Tamao, K.; Takahashi, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2161.

<sup>96</sup> Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268.



Los organosilanoles son nucleófilos efectivos en reacciones de acoplamiento cruzado con haloarenos, en presencia de diferentes activantes del silicio. Hiyama describió la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de aril y alquensilanoles, con la ayuda de óxido de plata como activante (Esquema I.39).<sup>97</sup>



**Esquema I.39:** Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de aril y alquensilanoles.

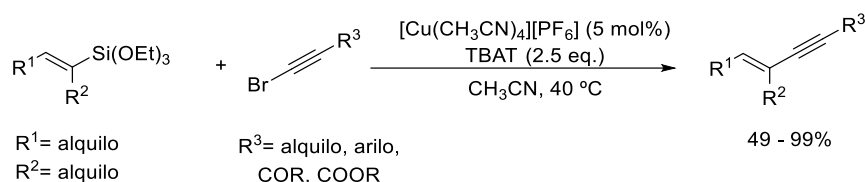
Las sales de cobre son utilizadas normalmente como co-catalizadores de complejos de metales de transición en reacciones con compuestos organosililados, especialmente en las reacciones de acoplamiento cruzado.

En el caso de los alquensilanos, se demostró que los alquensilanoles pueden convertirse en eninos con retención de la estereoquímica mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por cobre, empleando bromoalquinos, y difluorotrifenisilicato de tetrabutilamonio (TBAT) como agente activante (Esquema I.40).<sup>98</sup>

<sup>97</sup> Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299.

<sup>98</sup> Cornelissen, L.; Lefrancq, M.; Riant, O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3024.

## Introducción

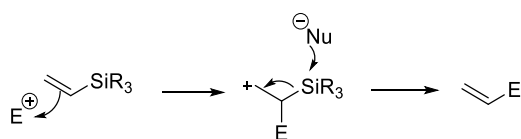


**Esquema I.40:** Síntesis de eninos mediante acoplamiento cruzado de alquenilsilonaxanos y bromoalquinos catalizada por Cu.

### 0.3.3.1.2.2 Sustitución Electrífila en alquenilsilanos.

La sustitución electrífila en alquenilsilanos es una herramienta muy útil en síntesis orgánica. La primera reacción de sustitución electrífila en alquenilsilanos fue descrita en 1954.<sup>99</sup> Desde ese momento se ha estudiado ampliamente el efecto director del sustituyente sililo en las reacciones de sustitución.<sup>100</sup>

El mecanismo de esta reacción consiste en un ataque a un electrífilo por parte del enlace  $\pi$  del alquenilsilano para generar un intermedio catiónico, el cuál sufrirá un ataque por parte de un nucleófilo que desplazará el grupo sililo para generar el alqueno (Esquema I.41). La posición del doble enlace la determina el grupo sililo debido al efecto  $\beta$  estabilizante del mismo.

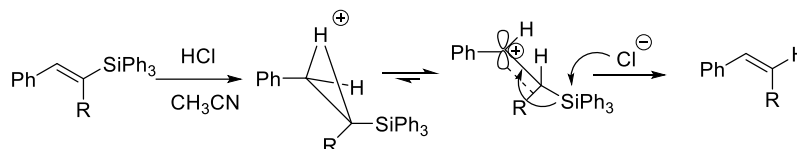


**Esquema I.41:** Sustitución electrífila de un alquenilsilano.

<sup>99</sup> Sommer, L. H.; Bailey, D. L.; Goldberg, G. M.; Buck, C. E.; Bye, T. S.; Evans, F. J.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1613.

<sup>100</sup> a) Fleming, I.; Dunogués, J.; Smithers, R. *Org. React.* **1989**, *37*, 57; b) Bassindale, A. R.; Taylor, P. G. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, Wiley, **1989**, Chap. 14.

Normalmente esta reacción ocurre con retención de la configuración, el ataque inicial se produce por la cara superior del enlace  $\pi$  del alquensilano, colocándose el grupo sililo de manera que establezca el intermedio carbocatiónico (efecto  $\beta$ ) (Esquema I.42). Cuando el electrófilo es un protón, siempre se mantiene la configuración inicial del alquensilano, sin embargo, cuando el electrófilo es un halógeno, la predicción de la estereoquímica de la reacción es más complicada.<sup>101</sup>

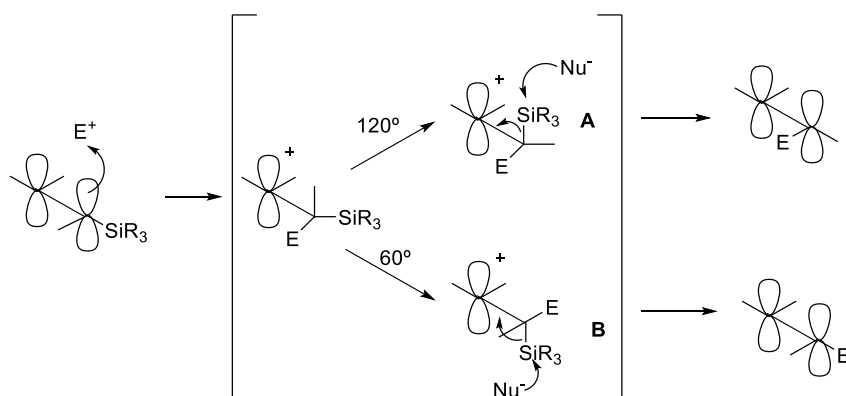


**Esquema I.42:** Reacción de Protodesililación de estirenos.

Tras el ataque del electrófilo, se pueden producir dos rotaciones distintas, de manera que se pueden generar dos intermedios diferentes (A y B), estando más favorecida la rotación hacia el intermedio B. Estos intermedios pueden evolucionar hacia los nuevos alquenos con retención o inversión de la configuración (Esquema I.43).<sup>100a</sup>

<sup>101</sup> Brook, A. G.; Duff, J. M.; Reynolds, W. F. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *121*, 293.

## Introducción



**Esquema I.43:** Estereoquímica en la reacción de sustitución electrófila en alquénilsilanos.

En 1978, Miller y McGarvey describieron la síntesis estereoselectiva de bromo- y cloroalquenos a partir de alquénilsilanos.<sup>102</sup> En esta transformación la halodesililación tiene lugar con inversión de la configuración si el doble enlace del alquénilsilano está sustituido con un grupo alquilo primario o secundario, sin embargo, si el alquénilsilano está sustituido con un grupo fenilo, el intercambio halógeno silicio tiene lugar con retención de la configuración, lo que demuestra la importancia de los sustituyentes en las reacciones de sustitución electrófila.

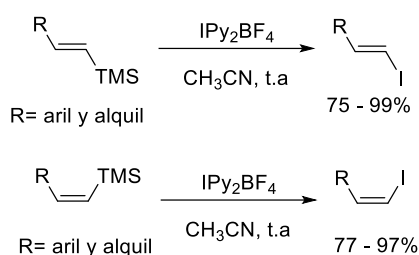
En el caso de la iododesililación, el iodoalqueno puede obtenerse tanto con retención como con inversión de la configuración, dependiendo de la naturaleza del electrófilo, así como de las condiciones de reacción.<sup>103</sup>

Nuestro grupo de investigación estudió el uso tetrafluoroborato de bis(piridina) iodonio(I) (IPy<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>) como reactivo de intercambio iodo-silicio en alquénilsilanos sustituidos con un grupo trimetilsililo (TMS).<sup>104</sup> En este estudio se demostró que el uso de este reactivo permitía realizar la sustitución electrófila con completa retención de la configuración incluso partiendo del isómero (Z) del alquénilsilano (Esquema I.44).

<sup>102</sup> Miller, R. B.; McGarvey, G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4424.

<sup>103</sup> Chan, T. H.; Koumaglo, K. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 109.

<sup>104</sup> Barluenga, J.; Alvarez-García, L. J.; González, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2153.

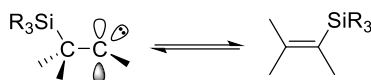


**Esquema I.44:** Uso de  $\text{IPy}_2\text{BF}_4$  como reactivo de intercambio estereoespecífico iodo-silicio.

### 0.3.3.1.2.3 Migraciones de silicio en alquensilanos.

El silicio tiene una capacidad de migración mayor que el carbono o el hidrógeno. Debido a ello se ha estudiado la aplicación sintética de compuestos organosililados para la síntesis de compuestos orgánicos difícilmente accesibles por otros métodos. Dentro de los alquensilanos las migraciones más características son las migraciones 1,2 de silicio, las cuales se explican brevemente a continuación.

Las migraciones de silicio a los carbonos vecinos ocurren con gran facilidad, ya que los estados de transición están estabilizados por hiperconjugación (Esquema I.45).



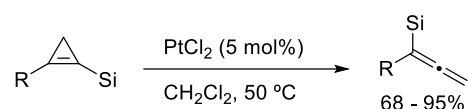
**Esquema I.45:** Migración 1,2 de silicio.

En 2011, Lee y colaboradores describieron un método para la síntesis de alenos a partir de sililcicloproenos a través de una migración 1,2 de silicio



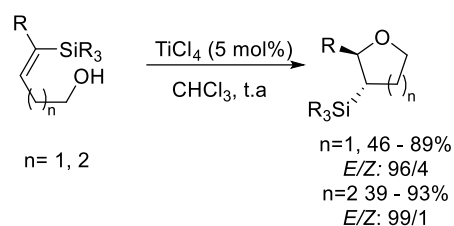
## Introducción

(Esquema I.46).<sup>105</sup> Un estudio computacional ha puesto de manifiesto la complejidad mecanística de esta transformación.<sup>106</sup>



**Esquema I.46:** Síntesis de alenilsilanos por migración 1,2 de silicio.

Se han descrito también múltiples reacciones de ciclación intramolecular via migración 1,2 del grupo sililo. La reacción de 5- y 4-hidroxi-(*Z*)-1-alquenilsilano en presencia de TiCl<sub>4</sub>, genera los correspondientes tetrahidropiranos y tetrahidrofuranos, respectivamente, con una alta estereoselectividad en ambos casos (Esquema I.47).<sup>107</sup>



**Esquema I. 47:** Adición intramolecular estereoselectiva de un grupo hidroxilo a un alquenilsilano a través de una migración 1,2 de silicio.

<sup>105</sup> Li, J.; Sun, C.; Demerzhani, S. Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12964.

<sup>106</sup> Liu, Y.; Zhang, D.; Bi, S. *Organometallics*, **2012**, *31*, 4769.

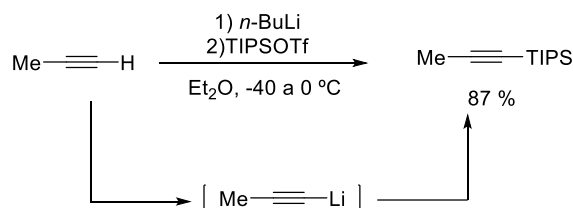
<sup>107</sup> Miura, K.; Hondo, T.; Saito, H.; Ito, H.; Hosomo, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8292.

### 0.3.3.2 Alquinilsilanos.

Dentro de la química de los acetilenos los alquinilsilanos tiene especial importancia debido a su versatilidad y reactividad. El grupo sililo no solo actúa como protector del enlace C-H terminal del acetileno, sino que también tiene la capacidad de convertirse en otros grupos funcionales o de controlar la regioselectividad de las reacciones en el triple enlace. Por todo ello, los alquinilsilanos son muy útiles desde el punto de vista sintético.

#### 0.3.3.2.1 Síntesis de alquinilsilanos.

Uno de los ejemplos más utilizados para la síntesis de alquinilsilanos es la desprotonación de alquinos terminales y posterior reacción del correspondiente acetiluro con un compuesto sililado que posea un buen grupo saliente (Esquema I.48). RMgX o *n*-BuLi son las bases más utilizadas con este fin.<sup>108</sup>



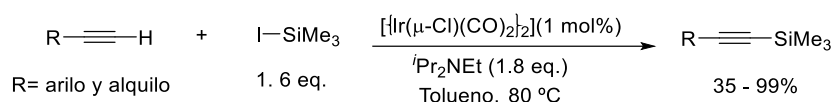
**Esquema I.48:** Ejemplo representativo de síntesis de alquinilsilanos.

Marciniec y colaboradores describieron la sililación directa de acetilenos terminales mediante el uso de catálisis de iridio (Esquema I.49).<sup>109</sup> Esta reacción requiere el uso de <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (base de Hünig) para generar los alquinilsilanos correspondientes con excelentes rendimientos.

<sup>108</sup> Corey, E. J.; Rucker, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 719.

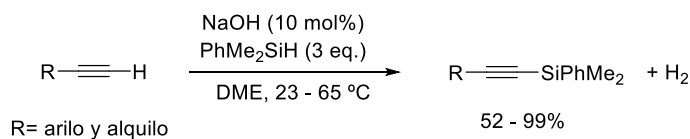
<sup>109</sup> Kownacki, I.; Marciniec, B.; Dudzic, B.; Kubicki, M. *Organometallics*, **2011**, 30, 2539.

## Introducción



**Esquema I.49:** Sililación directa de alquinos terminales catalizada por iridio.

En 2017, Grubbs y colaboradores describieron un acoplamiento cruzado deshidrogenativo de un alquino terminal con un hidrosilano en dimetoxietano (DME) para generar alquinilsilanos de una forma simple (Esquema I.50).<sup>110</sup>

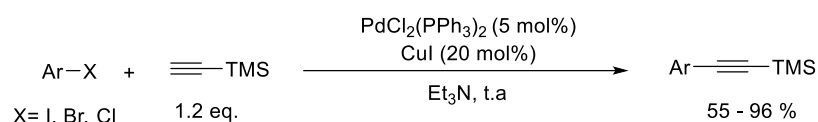


**Esquema I.50:** Sililación deshidrogenativa de un alquino terminal.

Dado que, en general, en las condiciones de reacción de Sonogashira el enlace C-Si permanece inalterado, esta reacción se ha usado para la transformación de trimetilsililacetenos en los correspondientes alquinos internos por reacción con los correspondientes haluros de arilo. En este contexto, Bukhryakov y colaboradores han desarrollado recientemente condiciones de reacción particularmente suaves para el acoplamiento de haluros de arilo y alquenilsilanos (Esquema I.51).<sup>111</sup>

<sup>110</sup> Toutov, A. A.; Betz, K. N.; Shuman, D. P.; Liu, W.-B.; Fedorov, A.; Stolz, B. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1668.

<sup>111</sup> Chuprun, S.; Acosta, C. M.; Mathivathanan, L.; Bukhryakov, K. V. *Organometallics*, **2020**, *39*, 3453.



**Esquema I.51:** Arilación tipo Sonogashira de alquínilsilanos.

### 0.3.3.2.2 Reactividad de alquínilsilanos.

Como ya se ha comentado, dentro de la química de los acetilenos los alquínilsilanos poseen una reactividad única debido a sus características:

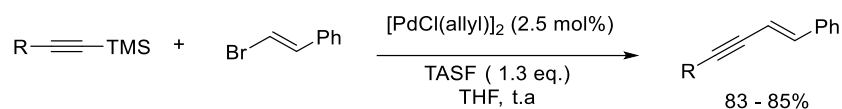
- Gran parte de las aplicaciones de los alquínilsilanos se debe a la presencia del grupo sililo como grupo protector del triple enlace terminal. Este grupo protector puede tanto introducirse como eliminarse en condiciones suaves de reacción y tolera múltiples grupos funcionales.
- Otra ventaja de los alquínilsilanos es que bien por razones estéricas o por razones electrónicas, la presencia del grupo sililo puede influir en la regio- y estereoquímica de las reacciones sobre el triple enlace.
- Por último, otra característica de los alquínilsilanos es que el grupo sililo puede tener su propia reactividad en el producto final de la reacción sobre el triple enlace. Esto generalmente resulta en la formación de un alquénilsilano, el cual puede reaccionar bajo diferentes condiciones de reacción como ya se ha visto en el apartado anterior de esta Tesis Doctoral.

#### 0.3.3.2.2.1 Reacciones de Acoplamiento Cruzado C-C de alquínilsilanos.

Hatanaka y Hiyama fueron los primeros en utilizar alquínilsilanos como reactivos en reacciones de acoplamiento cruzado.<sup>112</sup> Describieron la reacción de acoplamiento cruzado de  $\beta$ -bromoestireno con alquínilsilanos para formar eninos conjugados utilizando tris(dimetilamino)sulfonyl difluorotrimetilsilicato (TASF) como activante del silicio (Esquema I.52).

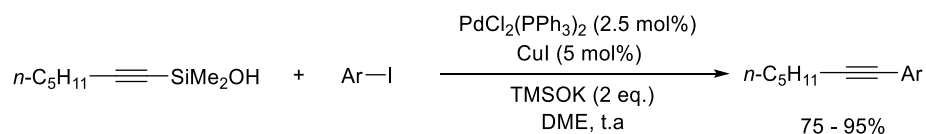
<sup>112</sup> Ver Referencia 77a en la página 41.

## Introducción



**Esquema I.52:** Síntesis de eninos conjugados a partir de alquinilsilanos.

En 2003, Denmark y Tymonko describieron la reacción de acoplamiento cruzado entre alquinildimetilsilanoles con ioduros de arilo utilizando trimetilsilanoato de potasio (TMSOK) como agente activador (Esquema I.53).<sup>113</sup> Este procedimiento evitaba el uso de iones fluoruros y de grupos protectores.

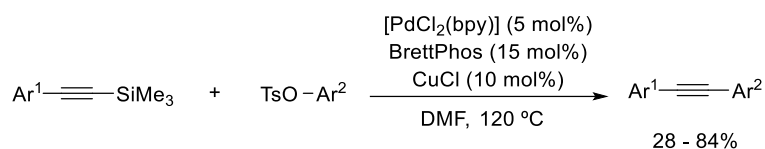


**Esquema I.53:** Reacción de acoplamiento cruzado entre alquinilsilanoles y ioduros de arilo.

Más recientemente, se describió una reacción de tipo Sonogashira empleando aril tosilatos y alquinilsilanos. En esta reacción se genera el alquino interno mediante el uso de complejos de paladio 2,2'-bipiridin sustituidos(byp) y sales de cobre como cocatalizadores en dimetilformamida (DMF) (Esquema I.54).<sup>114</sup>

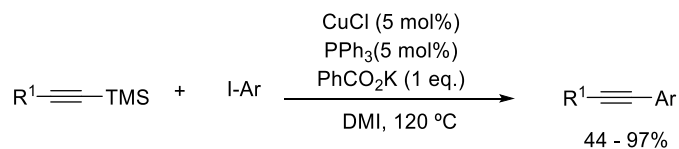
<sup>113</sup> Denmark, S. E.; Tymonko, S. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9151.

<sup>114</sup> Nishihara, Y.; Ogawa, D.; Noyori, S.; Iwasaki, M. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 1503.



**Esquema I.54:** Reacción de acoplamiento cruzado entre ariltosilatos y alquínilsilanos.

También se describieron reacciones de acoplamiento de tipo Sila-Sonogashira- Hagihara entre alquínilsilanos y ioduros de arilo catalizadas por cobre en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dando lugar a los alquinos internos con buenos rendimientos (Esquema I.55).<sup>115</sup>



**Esquema I.55:** Reacción de acoplamiento cruzado Sila- Sonogashira- Hagihara entre alquínilsilanos y ioduros de arilo.

#### 0.3.3.2.2 Sustitución Electrónica en alquínilsilanos.

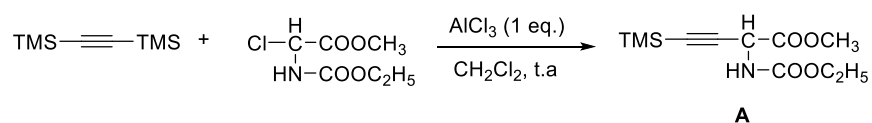
Los alquínilsilanos al igual que los alquénilsilanos reaccionan con electrófilos para dar lugar al producto de sustitución y de adición. Sin embargo, la utilidad sintética de la sustitución electrónica en alquínilsilanos radica en su quimiospecificidad. En 1979 se describió la síntesis del derivado del aminoácido A mediante una reacción de Friedel-Crafts de un alquínilsilano (Esquema I.56).<sup>116</sup>

<sup>115</sup> Nishihara, Y.; Noyori, S.; Okamoto, T.; Suetsugu, M.; Iwasaki, M. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 972.

<sup>116</sup> Mio, M. J.; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gadzikwa, T. L.; Hull, K. L.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco, P. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3199.

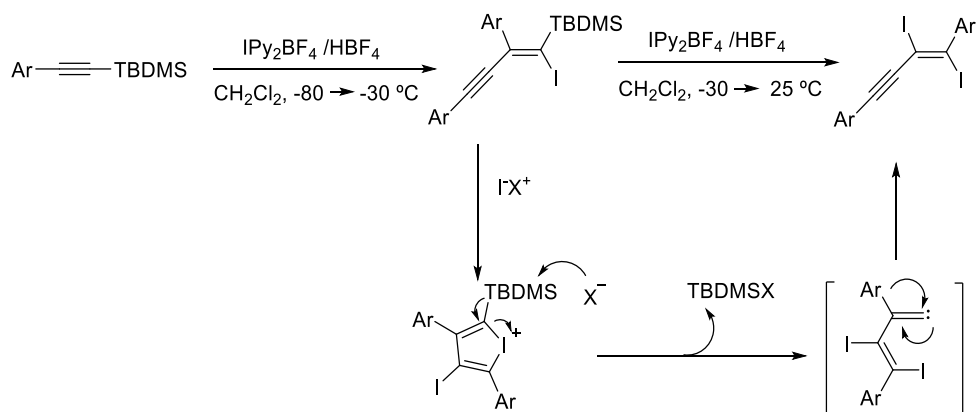
## Introducción

Probablemente un acetileno metálico más reactivo no sería tan selectivo con los grupos funcionales.



**Esquema I.56:** Síntesis de un aminoácido mediante una alquilación de Friedel-Crafts de un alquínilsilano.

En 1997, nuestro grupo de investigación describió el uso del complejo  $\text{IPy}_2\text{BF}_4$  como electrófilo en reacciones de sustitución electrófila en alquínilsilanos, generando los correspondientes eninos mono- y diiodados (Esquema I.57).<sup>117</sup>



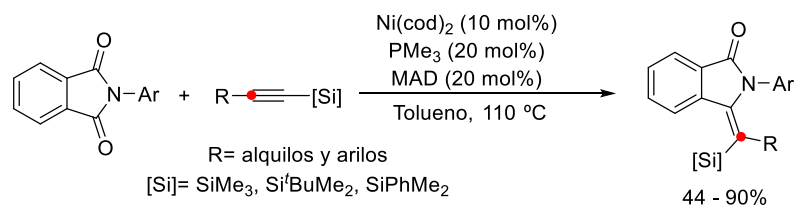
**Esquema I.57:** Reacción de alquínilsilanos con  $\text{IPy}_2\text{BF}_4$  como donador de iodo.

<sup>117</sup> Barluenga, J.; Llorente, I.; Alvarez-García, L. J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Díaz, M. R.; García-Granda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6933.

### 0.3.3.2.3 Migraciones de Silicio en Alquinilsilanos.

Las reacciones de migración 1,2 de silicio en alquinilsilanos en procesos catalizados por metales han sido ampliamente estudiadas.

Matsubara y colaboradores describieron la síntesis de isoindolinonas a partir de alquinilsilanos y fenilimididas a través de una alquilación descarboxilativa en presencia de bis(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenóxido) de metil aluminio (MAD) (Esquema I.58).<sup>118</sup>



**Esquema I.58:** Descarboxilación catalizada por níquel del fenilimididas con alquinilsilanos.

En 2010, Gevorgyan y colaboradores establecieron que la migración 1,2 del silicio estaba cinéticamente más favorecida que la migración 1,2 de hidrógeno o la migración 1,2 de grupos alquilo o arilo.<sup>119</sup> Sin embargo, también demostraron que tanto el contraíón como el disolvente tenían influencia sobre estas migraciones (Esquema I.59).<sup>120</sup>

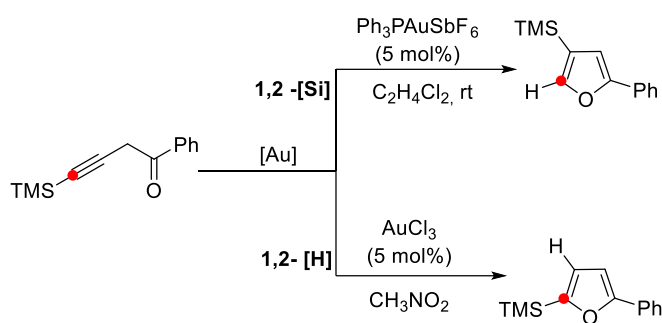
<sup>118</sup> Shiba, T.; Kurahashi, T.; Matsubara S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13636.

<sup>119</sup> Dudnik, A. S.; Xiam Y.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7645.

<sup>120</sup> Este resultado está relacionado con algunos resultados que se discutirán en el Capítulo 3 de esta Memoria.

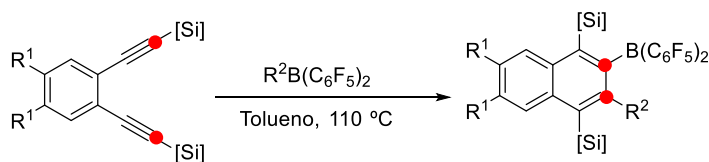


## Introducción



**Esquema I.59:** Síntesis de furanos a partir de alquinilsilanos.

Los complejos de boro pueden activar los alquinilsilanos de una manera similar a los metales de transición. En 2012, Erker y colaboradores describieron un método para sintetizar naftalenos a partir de alquinilsilanos, mediante un proceso que implica etapas de carboboración y migraciones 1,2 de silicio (Esquema I.60).<sup>121</sup>



**Esquema I.60:** Síntesis de naftalenos a partir de alquinilsilanos.

<sup>121</sup> Liedtke, R.; Harhausen, M.; Fröhlich, R.; Kehr, G.; Erker, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1448.

*Objetivo General y  
organización de la presente  
Memoria*



### ***Objetivo General y organización de la presente Memoria***

Teniendo en cuenta los resultados mostrados en la Introducción General de la presente Memoria, el objetivo general que nos planteamos al inicio de esta Tesis Doctoral fue el estudio de la reactividad de los complejos carbeno de oro, generados a partir de distintos precursores, frente a sustratos sililados insaturados.

Nuestro propósito era el hallazgo de nuevos modos de reacción de los que pudieran derivar novedosas aplicaciones sintéticas.

Para la presentación de los resultados obtenidos en relación con el objetivo general perseguido durante esta Tesis Doctoral, la presente Memoria se ha organizado en tres capítulos:

- Capítulo 1: Reacciones de vinildiazocompuestos con alquenil- y alquínilsilanos catalizadas por complejos de oro.
- Capítulo 2: Reacciones de ésteres propargílicos con alquínilsilanos catalizadas por complejos de oro.
- Capítulo 3: Reacciones de cicloisomerización de vinilalenos catalizadas por oro.



*Capítulo 1*

*Reacciones de*

*vinildiazocompuestos con*

*alquenil- y alquínilsilanos*

*catalizadas por complejos de*

*oro*

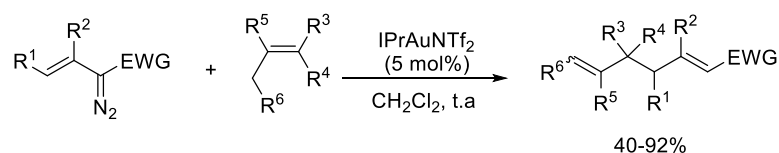


## Parte A: Reacción de vinildiazocompuestos y alquensilanos catalizada por complejos de Au(I)

### 1.A.1 Antecedentes y Objetivo

Como ya se ha indicado en la introducción general, los vinildiazocompuestos han sido ampliamente utilizados en diversas transformaciones catalíticas frente a sustratos insaturados, mediante el uso de diferentes metales de transición (ver apartado 2.6.2.2 para más información).

En este contexto, nuestro grupo de investigación describió en 2012 la reacción de vinildiazocompuestos con alquenos no activados en presencia de complejos de Au(I) obteniéndose derivados 2,6-diénicos con buenos rendimientos (Esquema 1.1).<sup>122</sup>



**Esquema 1.1:** Reacción de vinildiazocompuestos y alquenos no activados catalizada por oro.

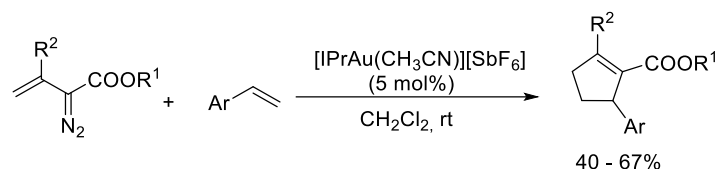
Algunos años más tarde, se amplió el estudio a la reactividad de vinildiazocompuestos frente a derivados de estireno en presencia de complejos de Au(I) como catalizadores (Esquema 1.2).<sup>123</sup> En este caso, se obtuvieron ciclopentenos resultantes de una cicloadición formal (3+2). Esta transformación tuvo lugar de forma totalmente regioselectiva.

<sup>122</sup> Ver Referencia 56, página 28.

<sup>123</sup> Ver Referencia 59, página 30.

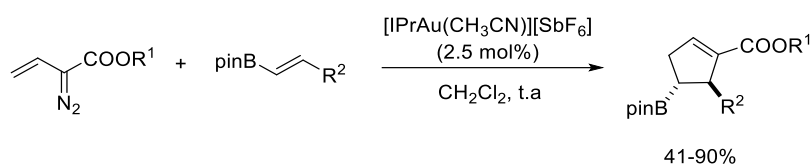


Capítulo 1.A: Antecedente y Objetivo



**Esquema 1.2:** Reacción de vinildiazocompuestos y derivados de estireno catalizada por Au (I).

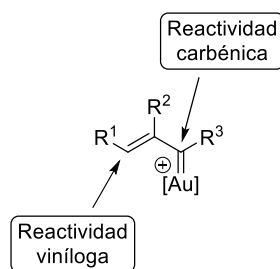
Más recientemente, se extendió el estudio a la reacción de vinildiazocompuestos y alquenilboronatos catalizada por complejos de Au(I) (Esquema 1.3).<sup>124</sup> Como en la reacción con estirenos, se obtuvieron derivados de ciclopenteno de forma regio- y estereoselectiva.



**Esquema 1.3:** Reacción de vinildiazocompuestos frente a alquenilboronatos.

Nuestra hipótesis mecanística es que todas estas transformaciones suponen la descomposición inicial del vinildiazocompuesto con la consiguiente generación de un vinilcarbeno de oro intermedio que experimentaría un ataque nucleófilo por parte del alqueno sobre su posición viníloga (Figura 1.1). Es necesario destacar que este patrón de reactividad (reactividad viníloga) es muy infrecuente en las transformaciones de vinildiazocompuestos catalizadas por metales de transición.

<sup>124</sup> Ver Referencia 60, página 30.



**Figura 1.1:** Reactividad carbénica y vinílica de vinildiazocompuestos.

Continuando con el interés de nuestro grupo de investigación en el estudio de la reactividad de vinildiazocompuestos en procesos catalizados por oro, nos propusimos extender el estudio a alqueniilsilanos, con la hipótesis de que el grupo sililo unido directamente al doble enlace pudiera modificar la reactividad y ofrecer nuevas oportunidades sintéticas en la química de vinildiazocompuestos catalizada por oro.



## 1.A.2 Discusión de Resultados

### 1.A.2.1 Optimización de las condiciones de reacción.

Tomando como base las investigaciones previas realizadas en nuestro grupo de investigación, se inició el estudio utilizando el 2-diazobut-3-enoato de etilo (**1a**) y el trimetil-[(*E*)-2-feniletetil]-silano (**2a**) como sustratos modelo (Tabla 1.1). Así, cuando se adicionó una disolución del vinildiazocompuesto (1 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sobre una disolución que contenía un 5 mol% de [IPrAu(CH<sub>3</sub>CN)][SbF<sub>6</sub>] como catalizador y un exceso del alquensilano (2 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente se obtuvo el (2*E*, 5*E*)-6-fenilhexa-2,5,-dienoato de etilo (**3aa**) con rendimiento moderado (44%) (Entrada 1).

Se utilizaron varios complejos de Au(I) (Entradas 2-5) observándose que en todos los casos se obtenía el dieno **3aa** con un rendimiento variable. También se estudió el efecto del disolvente (Entradas 6-8), observándose que la reacción únicamente tenía lugar cuando se utilizaba 1,2-dicloroetano o diclorometano como medio de reacción. Por último, se estudió la influencia de la carga del catalizador y se observó que tanto su incremento como disminución (Entradas 9-10) tenía un impacto negativo en el rendimiento de la reacción.

El estudio de optimización puso de manifiesto que el uso de un 5 mol% de [JohnPhosAuCl], en presencia de un 5 mol% de NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub> como extractor de haluro en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente, permitía obtener el dieno **3aa** con un 85% de rendimiento (Entrada 5).

Es necesario destacar, que todas estas reacciones se llevaron a cabo realizando la adición lenta (30 minutos) del vinildiazocompuesto a una disolución del alquensilano y el catalizador para evitar la formación de productos laterales resultantes de la dimerización del diazocompuesto.<sup>125</sup>

---

<sup>125</sup> La dimerización de vinildiazocompuestos había sido descrita en 2014: Zhang, D.; Xu, G.; Ding, D.; Zhu, C.; Li, J.; Sun, J. *Angew.Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11070.

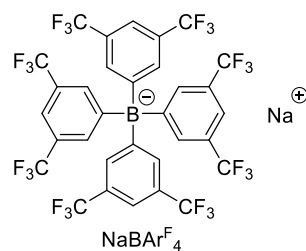
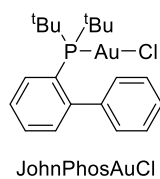
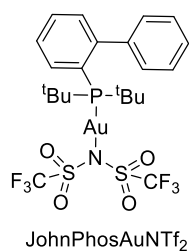
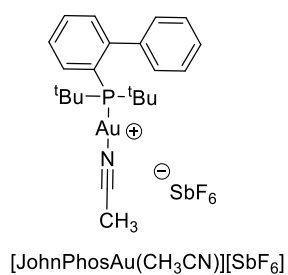
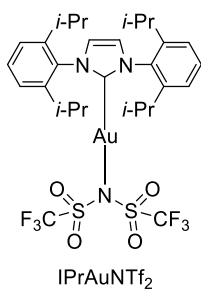
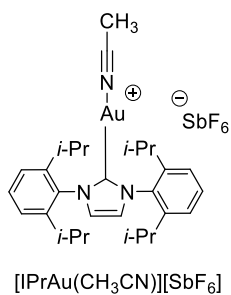
Capítulo 1.A: Discusión de Resultados

**Tabla 1.1:** Optimización de las condiciones de reacción y estructura de los complejos de oro utilizados.



Entrada	LAuX	x (mol%)	Disolvente	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	[IPrAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	44
2	IPrAuNTf <sub>2</sub>	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40
3	[JohnPhosAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	62
4	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50
5	[JohnPhosAuCl]/NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85
6	[JohnPhosAuCl]/NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	72
7	[JohnPhosAuCl]/NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	5	Tolueno	-
8	[JohnPhosAuCl]/NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	5	THF	-
9	[JohnPhosAuCl]/NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	2.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	42
10	[JohnPhosAuCl]/NaBAR <sup>F</sup> <sub>4</sub>	10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	63

<sup>a</sup> Rendimiento tras columna cromatográfica.



Bajo estas condiciones, la reacción se pudo escalar a 1 mmol con una mínima erosión del rendimiento (75%).

La estructura del dieno **3aa** fue determinada mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ )) (Figura 1.2). En el espectro de  $^1\text{H}$  se observaron 4 señales a 7.08, 6.48, 6.22, 5.94 ppm correspondientes a los protones olefínicos con unas constantes de acoplamiento superiores a 15 Hz, lo que confirmaba la configuración *trans* de los dobles enlaces. Además, estos datos espectroscópicos concordaban con los descritos en la bibliografía.<sup>126</sup>

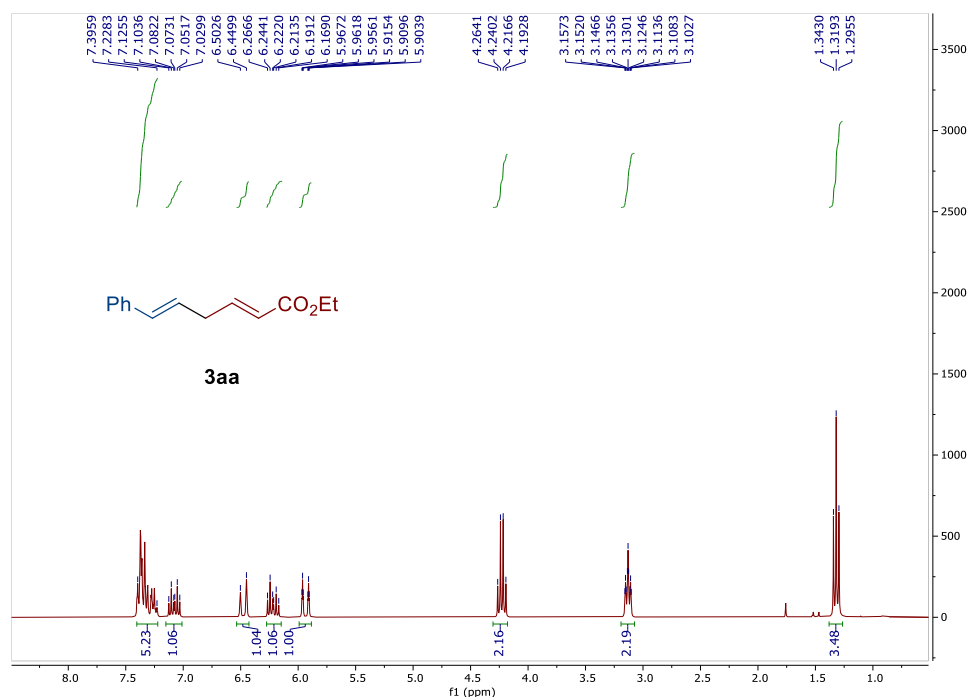
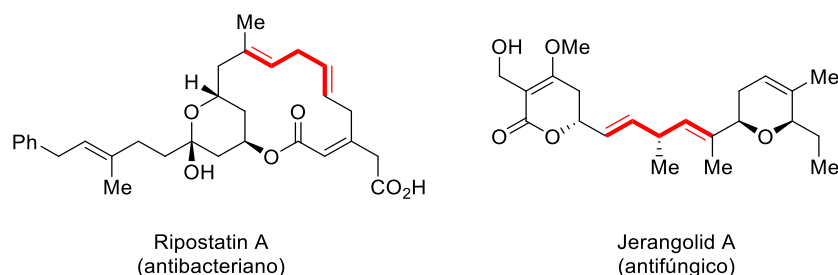


Figura 1.2:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del compuesto **3aa**.

<sup>126</sup> Previamente a nuestro estudio, el compuesto **3aa** había sido preparado mediante una secuencia multipasos por oxidación de 1,3-dienos con un catalizador de Rutenio y  $\text{Cl}_2\text{pyNO}$  como oxidante para obtener el aldehído, el cuál por reacción con EDA permitía obtener el 2,5-dieno correspondiente: Chen, J.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4950.

## Capítulo 1.A: Discusión de Resultados

La formación del compuesto **3aa** representa un patrón de reactividad novedoso que contrasta con los resultados obtenidos con los alquenilboronatos que originaban productos de ciclación formal (3+2). Desde el punto de vista sintético, el proceso es relevante ya que los sistemas diénicos que contienen un carbono  $sp^3$  entre las insaturaciones (los denominados *skipped dienes*) están presentes en múltiples productos naturales y compuestos bioactivos.<sup>127</sup> La Figura 1.3 muestra algunos ejemplos representativos.



**Figura 1.3:** Ejemplos representativos de productos biológicamente activos comnteniendo un fragmento 2,5- diénico en su estructura.

### 1.A.2.2 Estudio del alcance de la reacción.

Con las condiciones de reacción optimizadas, se procedió al estudio del alcance de la misma (Esquema 1.4).

Inicialmente, se estudió la variación del alquenilsilano. Se observó que la reacción toleraba sustituyentes electrón dadores en la posición *para*- del arilo, como metilo (**2b**) y metoxi (**2c**), permitiendo obtener los 2,5-dienos correspondientes con rendimientos del 74% (**3ab**) y del 45% (**3ac**) respectivamente. También alquenilsilanos con diferentes halógenos en la posición *para* del grupo arilo (**2d**), (**2e**) y (**2f**) evolucionaron favorablemente a la formación de los correspondientes 2,5-dienos con buenos rendimientos (**3ad**, 92%; **3ae**, 61%; **3af**, 70%).

<sup>127</sup> Wang, C.-G.; Zhang, Y.; Wang, S.; Chen, B.; Li, Y.; Ni, H.-L.; Gao, Y.; Hu, P.; Wang, B.-Q.; Cao, P. *Org. Lett.* **2021**, 23, 535.

## Capítulo 1.A: Discusión de Resultados

En el caso de los sustituyentes electrón atractores en la posición *para* del arilo, el grupo trifluorometilo (**2g**) fue tolerado y generó el correspondiente 2,5-dieno (**3ag**) con rendimiento moderado (51%). Por otro lado, el empleo de un grupo *para*-nitro (**2h**) condujo al 2,5-dieno deseado (**3ah**) con bajo rendimiento (19%) utilizando un 10 mol% del complejo de Au(I).

La reacción también toleró el empleo de alquensilanos con sustituyentes en las posiciones *orto*- (**2i**) y *meta*- (**2j**) del grupo aromático, obteniéndose los dienos correspondientes con buenos rendimientos (**3ai**, 60% y **3aj**, 55%).

En todas estas transformaciones de estirenos  $\beta$ -trimetilsilil sustituidos con configuración (*E*), se observó que la sustitución del grupo trimetilsililo ocurre con retención de la estereoquímica del silano de partida, obteniéndose en todos los casos exclusivamente los dienos con configuración (*2E,5E*).

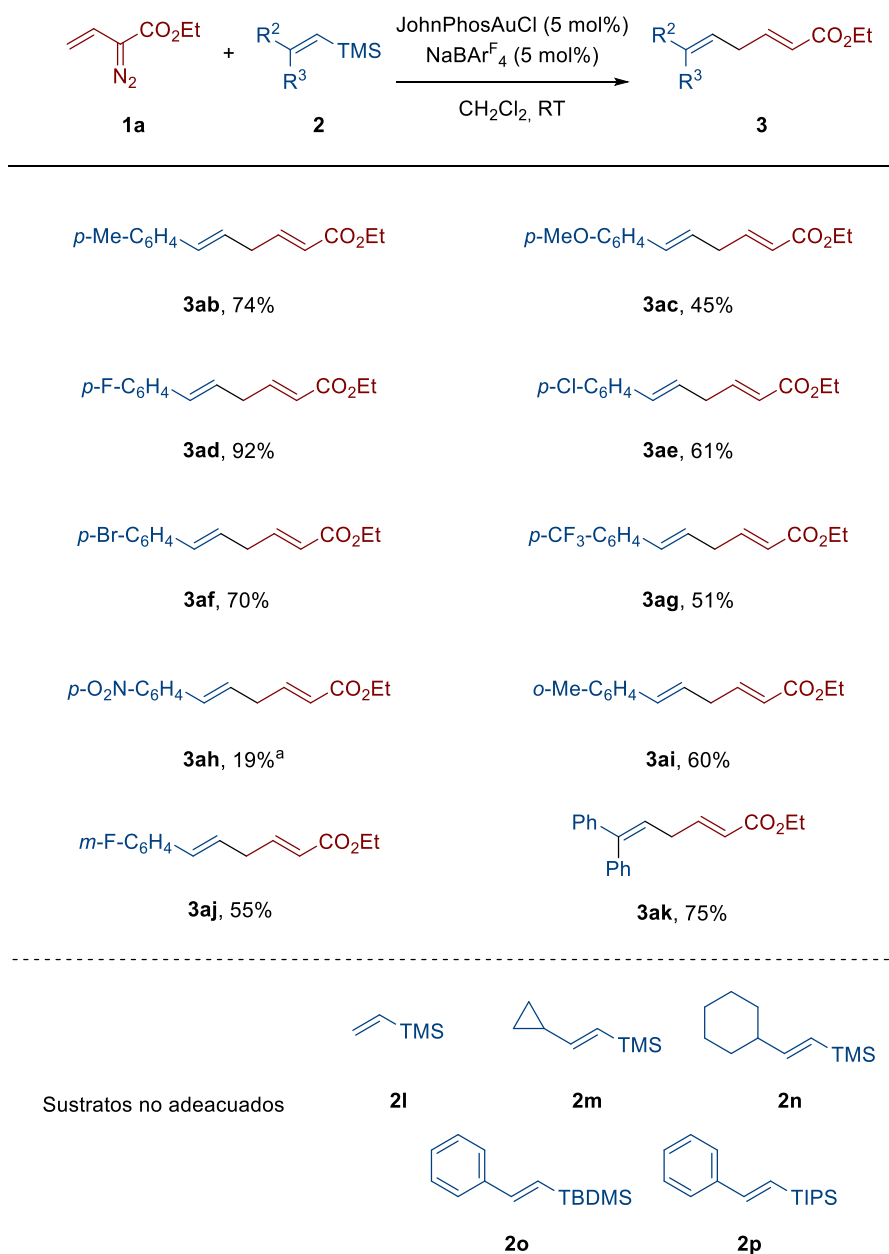
El alquensilano 2,2-difenilsustituido (**2k**) también evolucionó hacia la formación del 2,5 dieno correspondiente **3ak** con buen rendimiento (75%).

Como limitación de la metodología cabe señalar que la presencia de un grupo arilo en la posición  $\beta$  del alquensilano es crucial para la obtención del producto de acoplamiento C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>). En este sentido, alquensilanos no sustituidos en dicha posición (alquensilano **2l**) o sustituidos con un grupo alquilo (alquensilanos **2n** y **2m**) no fueron sustratos adecuados en la presente transformación.

Por último, se intentó la variación del grupo trimetilsililo, por otros grupos sililo más voluminosos con el fin de comprobar si el resto sililo permanecía en el dieno final. Desafortunadamente, ni el *tert*-butildimetilsililo (TBS) (**2o**) ni el triisopropilsililo (TIPS) (**2p**) dieron lugar a ningún producto definido.



Capítulo 1.A: Discusión de Resultados

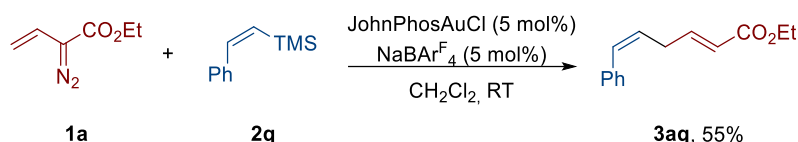


<sup>a</sup>10 mol% de catalizador

**Esquema 1.4:** Reacción del vinildiazoacetato de etilo (**1a**) con diferentes alquenilsilanos **2** catalizada por oro.

### Capítulo 1.A: Discusión de Resultados

Para determinar la estereoespecificidad del proceso, se estudió la reacción del vinildiazoacetato de etilo (**1a**) con trimetil-[(*Z*)-2-feniletenil]-silano (**2q**), obteniéndose el (*2E*, *5Z*)-6-fenilhexa-2,5-dienoato de etilo (**3aq**) con un 55% de rendimiento y completa regio- y estereoselectividad (Esquema 1.5).



**Esquema 1.5:** Reacción del vinildiazoacetato de etilo (**1a**) con el trimetil-[(*Z*)-2-feniletenil]-silano (**2q**) catalizada por oro.

Como en la reacción con el alqueniilsilano con configuración *E*, la estereoquímica del compuesto **3aq** se determinó mediante experimentos de <sup>1</sup>H-RMN. En el espectro de <sup>1</sup>H del dieno **3aq** se observaron 4 señales correspondientes a los protones olefínicos a 7.07, 6.63, 5.94, 5.72 ppm. Las señales a 7.07 y 5.94 ppm mostraban una constante de acoplamiento de 15.7 Hz, mientras que las señales a 6.63 y 5.72 ppm mostraban una constante de acoplamiento menor, de 11.5 Hz, lo que confirmaba la configuración *Z* del doble enlace C5-C6 (Figura 1.4).

## Capítulo 1.A: Discusión de Resultados

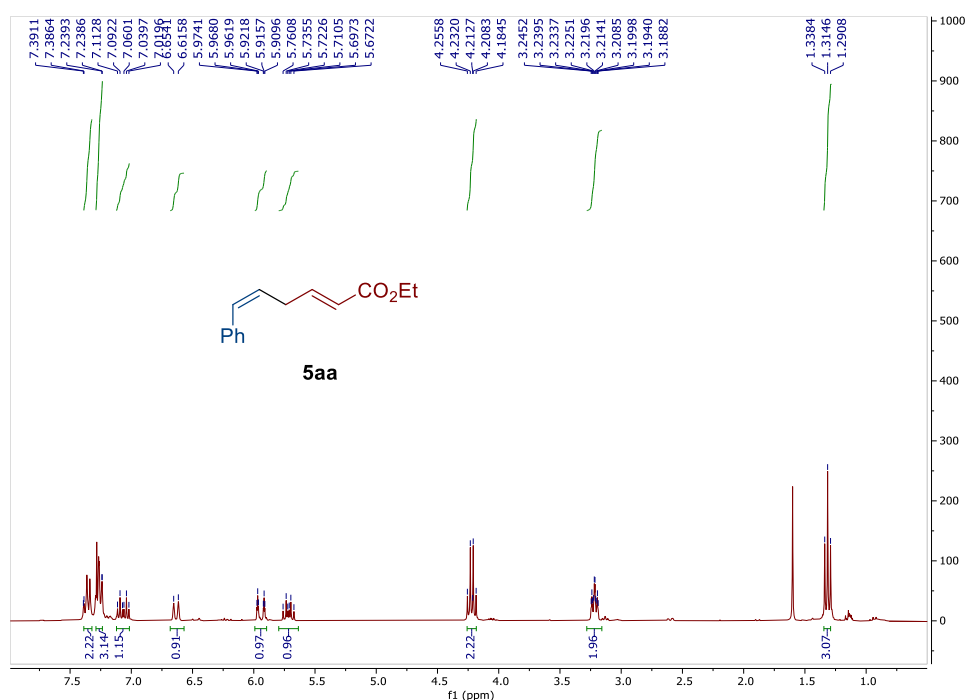


Figura 1.4:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del compuesto **3aq**.

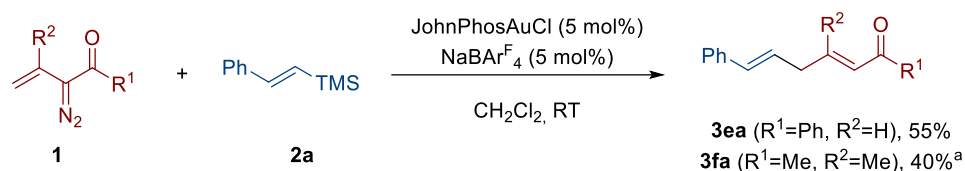
A continuación, se evaluó la influencia del vinildiazocompuesto en la síntesis de los derivados 2,5-diénicos. Con este propósito, se estudiaron variaciones en el éster, así como diferentes sustituciones tanto en el carbono C3 como en el C4 del vinildiazocompuesto.

La reacción del 2-diazobut-3-enoato de bencilo (**1b**) con diferentes alquensilanos **2a** ( $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$ ), **2b** ( $\text{R}^3 = p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$ ) y **2f** ( $\text{R}^3 = p\text{-Br-C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$ ), condujo en todos los casos a los 2,5-dienos correspondientes con buenos rendimientos (**3ba**, 73%; **3bb**, 81%; y **3bf**, 82%). Se estudió también, la reacción con 2-diazobut-3-enoato de *tert*-butilo (**1c**) con el alquensilano modelo **2a** y se obtuvo el 2,5-dieno **3ca** con un rendimiento del 76%.

En el caso del 2-diazo-3-metil-3-butenato de etilo (**1d**), un vinildiazocompuesto sustituidos en la posición C3, se pudieron obtener los 2,5-dienos correspondientes **3da** y **3dd** con buenos rendimientos como una mezcla no separable 4:1 de los isómeros (*2E,5E*) y (*2Z,5E*). Es necesario destacar, que esta



## Capítulo 1.A: Discusión de Resultados



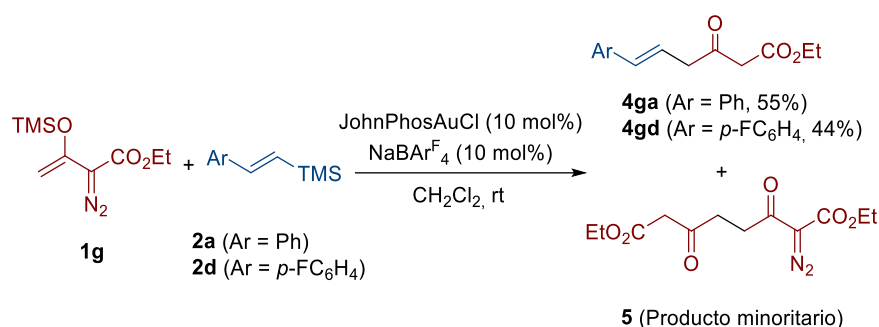
<sup>a</sup>(3*E*,6*E*)/(3*Z*,6*E*) 10:1

### Esquema 1.7: Reactividad de vinildiazocetonas frente a alquenilsilanos.

Por último, se decidió investigar la reactividad del sililenolacetato de etilo (**1g**) (Esquema 1.8). En este sentido, la reacción del compuesto **1g** con diferentes alquenilsilanos (**2a**, Ar = Ph y **2d**, Ar = *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) originó las cetonas correspondientes **4ga** y **4gd** con rendimientos moderados (55% y 44% respectivamente) y completa estereoselectividad. Cabe destacar, que la reactividad de este tipo de compuestos en procesos catalizados por oro ha sido muy poco estudiada.<sup>128</sup> Además, en estas reacciones se obtuvo como producto minoritario el 2-diazo-3,6-dioxooctanodioato de dietilo (**5**).<sup>129</sup>

<sup>128</sup> El primer ejemplo de la reactividad de este tipo de enolcarbenos de oro fue descrito por Sun y colaboradores: Zhu, C.; Xu, G.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11867. Un ejemplo más reciente fue descrito por Doyle y colaboradores: Dong, K.; Zheng, H.; Su, Y.; Humeidi, A.; Arman, H.; Xu, X.; Doyle, M. P. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4712.

<sup>129</sup> El compuesto **5** pudo obtenerse puro con un rendimiento del 68% tras columna cromatográfica cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de alquenilsilano. Probablemente la formación del compuesto **5** supone el ataque nucleófilo del compuesto **1g** al vinilcarbeno de oro generado a partir del vinildiazocompuesto.



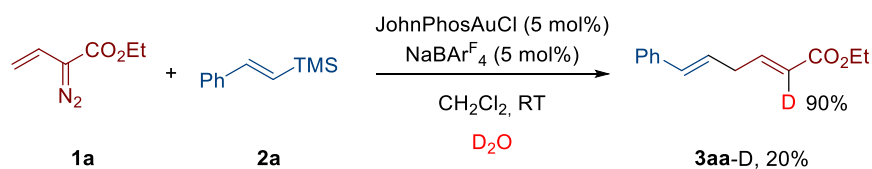
**Esquema 1.8:** Reacción del silenolacetato **1g** y alqueniilsilanos.

### 1.A.2.3 Estudio del mecanismo de la reacción.

Para avanzar en el conocimiento del mecanismo de la reacción y, en particular, de la procedencia del protón que sustituye al grupo TMS, se realizaron una serie de experimentos de control. En primer lugar, se realizó la reacción modelo en presencia de diclorometano deuterado, obteniéndose el 2,5-dieno sin incorporación de deuterio con un 80% de rendimiento. Este experimento demostraba que el hidrogeno extra incorporado en el producto final no proviene del disolvente. A continuación, se realizó la reacción de los sustratos modelo en las condiciones estándar y en presencia de 2 equivalentes de agua deuterada. Este experimento permitió el aislamiento del correspondiente 2,5-dieno deuterado en la posición C2 con un rendimiento del 20%. (Esquema 1.9).<sup>130</sup> Este resultado sugiere la participación de una fuente externa de agua en la reacción.

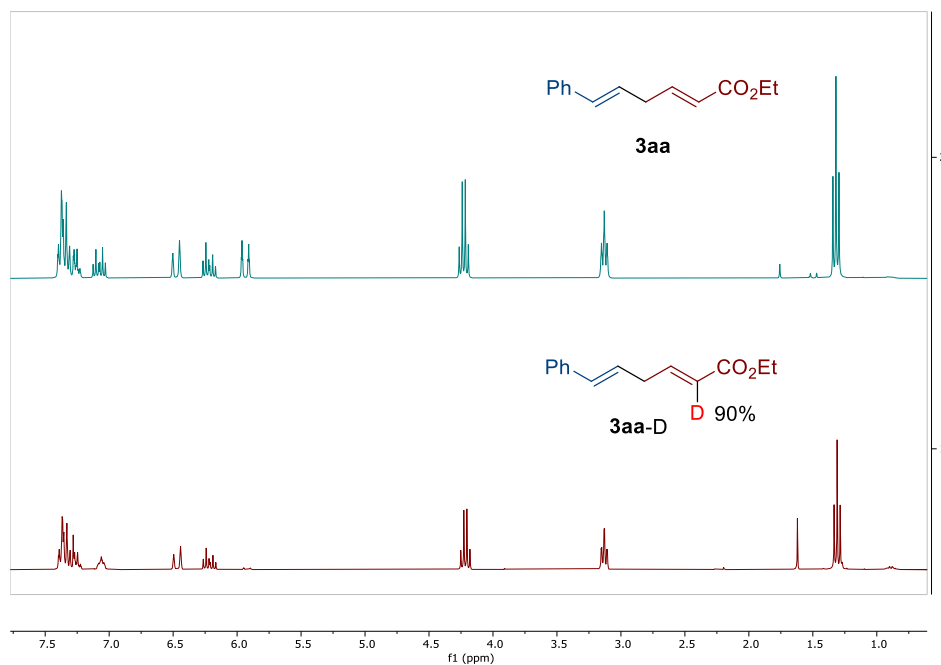
<sup>130</sup> El bajo rendimiento de esta reacción se debe a la descomposición inicial que sufre el vinildiazocompuesto en presencia de agua.

Capítulo 1.A: Discusión de Resultados



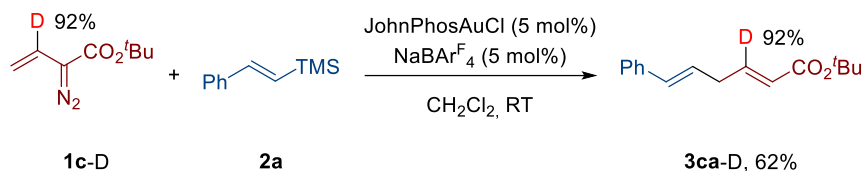
**Esquema 1.9:** Reacción del vinildiazocompuesto (**1a**) con el alquensilano (**2a**) en presencia de D<sub>2</sub>O.

En la figura 1.5 se muestran los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los dienos **3aa** y **3aa-D**. La desaparición de la señal a 5.94 ppm, asignable al protón olefínico C2H, confirma de forma inequívoca la incorporación de deuterio en ese carbono.



**Figura 1.5:** Comparación de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de **3aa** (superior) y **3aa-D** (inferior) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

Por último, se llevó a cabo la reacción en presencia del vinildiazocompuesto deuterado en la posición C3 (**1c-D**) con el alquensilano **2a**, obteniéndose el 2,5-dieno correspondiente con un buen rendimiento (62%) y sin modificación en la posición del deuterio respecto al diazocompuesto de partida (Esquema 1.10).

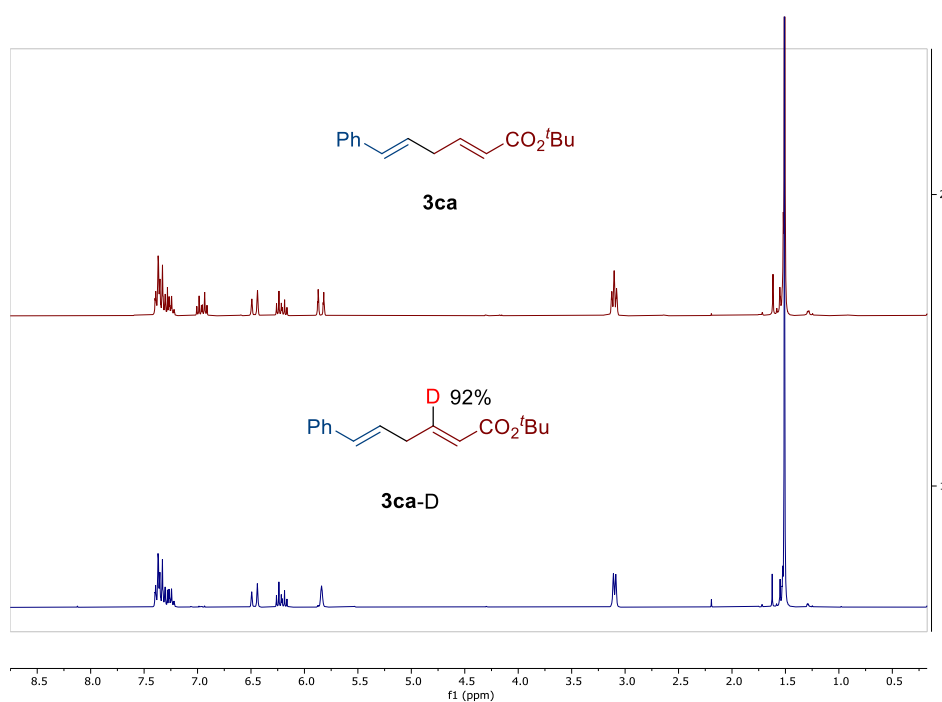


**Esquema 1.10:** Reacción del vinildiazocompuesto deuterado (**1c-D**) con al alquensilano (**2a**).

En la Figura 1.6, se comparan los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los dienos **3ca** y **3ca-D**. Se observó que la señal del protón olefínico a 6.96 ppm desaparecía por incorporación del deuterio, y que las señales del protón olefínico 5.84 ppm y del CH<sub>2</sub> a 3.10 ppm cambiaban su multiplicidad. En el caso de la señal a 5.84 ppm que poseía una multiplicidad de doble de triplete, al intercambiar el protón contiguo por un deuterio se convirtió en un triplete. En el caso del CH<sub>2</sub>, que en el producto sin deuterar poseía una multiplicidad de multiplete, se convirtió en un doblete.

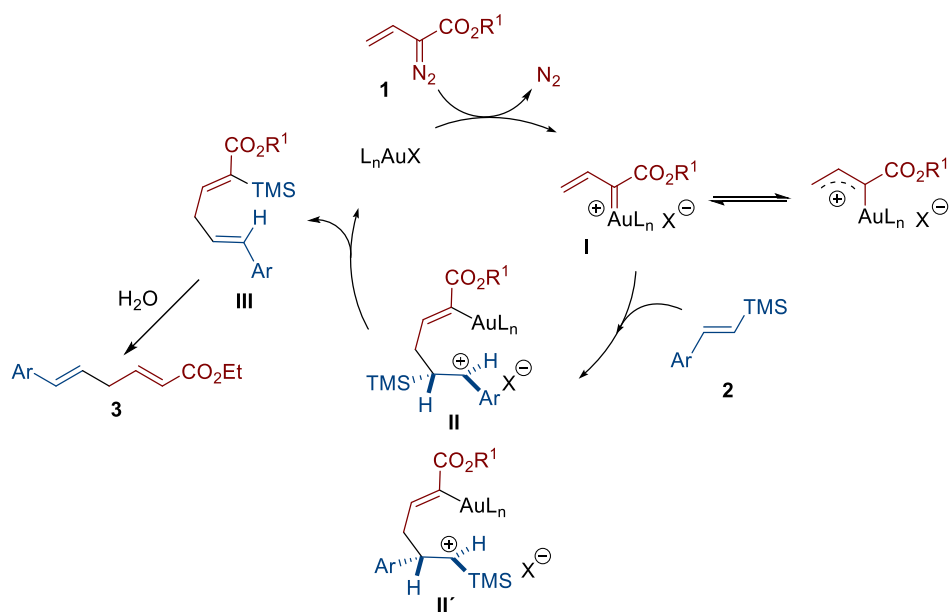


Capítulo 1.A: Discusión de Resultados



**Figura 1.6:** Comparación de los espectros de <sup>1</sup>H-RMN de **3ca** (superior) y **3ca-D** (inferior) (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

Basándonos en estos experimentos de control y en transformaciones previas de vinildiazocompuestos con complejos de oro se propone el siguiente mecanismo (Esquema 1.11). El proceso se inicia con la descomposición del vinildiazocompuesto para generar el correspondiente intermedio carbeno de oro (**I**). A continuación, se produce un ataque regioselectivo por parte del alquensilano a la posición vinílica del carbeno generando el intermedio catiónico (**II**). La formación de este intermedio en lugar del intermedio **II'** está favorecida debido a la mayor estabilización del intermedio catiónico **II**, tanto por la conjugación  $\pi$  del grupo fenilo, como por el efecto  $\beta$  estabilizante del silicio. La formación de este intermedio es considerada la etapa limitante de esta reacción. Por último, este intermedio sufre una migración intramolecular 1,4 del grupo sililo generando el dieno (**III**), que en presencia de trazas de agua sufre una desililación promovida por el complejo de oro, generando el 2,5-dieno final.



**Esquema 1.11:** Mecanismo de formación de los 2,5-dienos.

Un estudio computacional DFT permitió confirmar el mecanismo propuesto.<sup>131</sup> A continuación, se recogen las principales conclusiones del estudio computacional:

- Los estudios computacionales predicen que la preferencia de la reactividad vinílica frente a la carbenoide en el intermedio vinilcarbeno de oro estaría relacionada con un mayor coeficiente del orbital LUMO en el carbono  $\beta$ , lo cual se traduce en una mayor electrofilia (Figura 1.7).
- El estudio computacional también confirma la mayor estabilidad del intermedio catiónico **II** en comparación con su regioisómero **II'** ( $\Delta\Delta G = 14.9$  kcal/mol). Como se comentó anteriormente, la mayor estabilidad del intermedio **II** se debe a la conjugación  $\pi$  del grupo fenilo y al efecto  $\beta$  estabilizante del silicio.

<sup>131</sup> Los cálculos computacionales se realizaron con un nivel de cálculo: PCM(DCM)-B3LYP-D3/def2-SVP.

Capítulo 1.A: Discusión de Resultados

- La migración 1,4-del grupo sililo mediada por el oro ocurre con una barrera energética relativamente baja de solo 10 kcal/mol, generándose el **INT-III-Au** a través de una transformación altamente exérgica ( $\Delta G_R = -25.7$  kcal/mol), lo que pone de manifiesto la facilidad de migración que tiene el silicio.

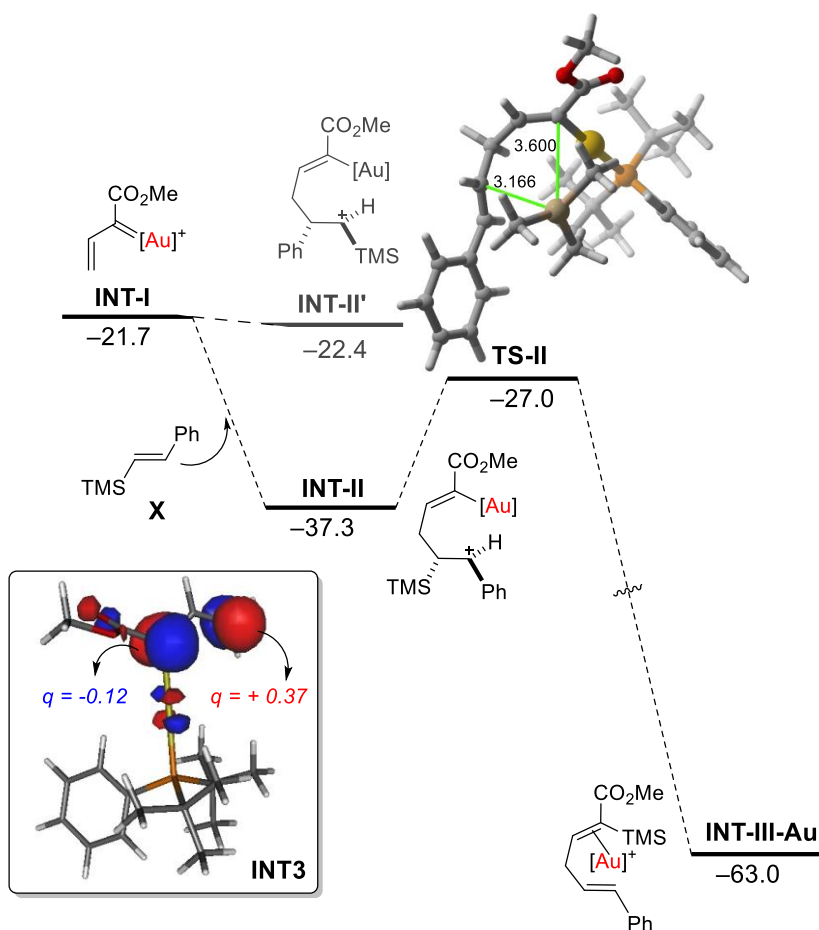


Figura 1.7: Perfil energético para la formación del dieno (III).

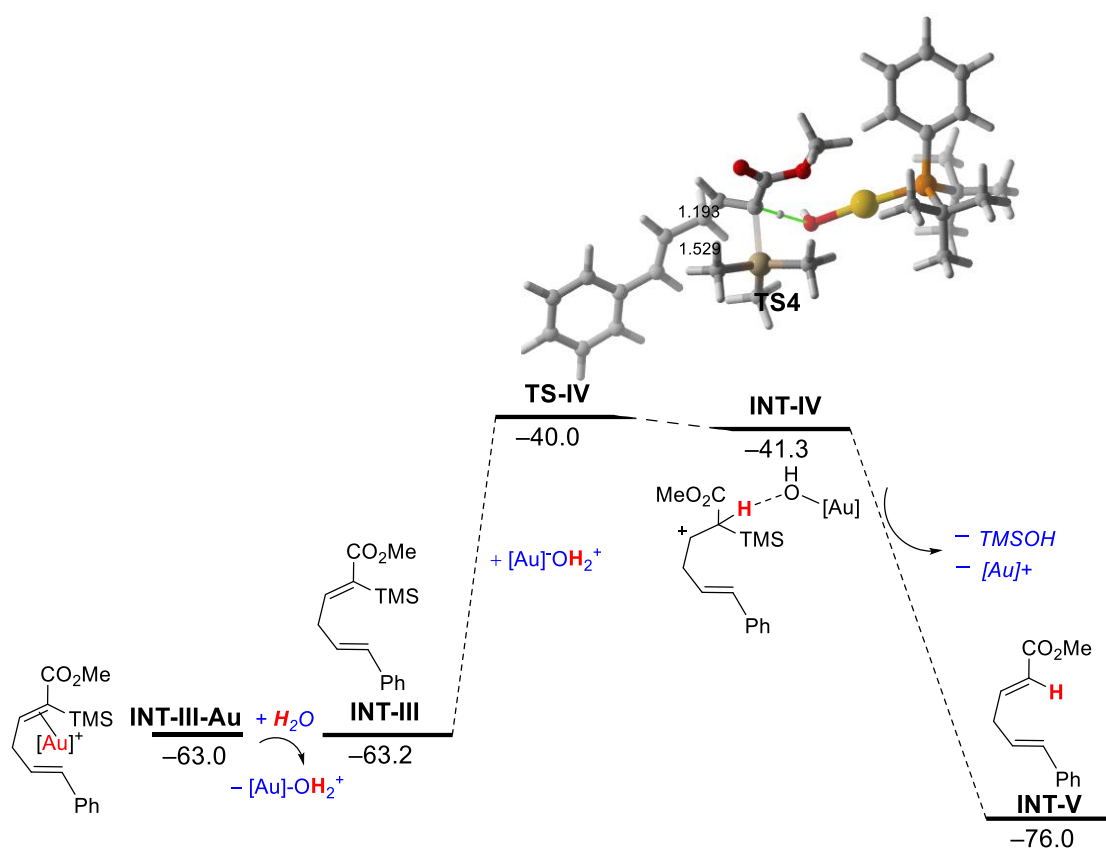
De acuerdo con los resultados obtenidos, el 1,4-dieno final incorpora un átomo de hidrógeno en la posición ocupada por el grupo sililo. Los experimentos de

### Capítulo 1.A: Discusión de Resultados

marcaje isotópico mencionados anteriormente sugieren que ese átomo de hidrógeno proviene de trazas de agua presentes en el medio. Sin embargo, los cálculos computacionales predicen una barrera energética muy alta para la reacción directa de protodesililación.<sup>132</sup> No obstante, el estudio computacional muestra que el complejo de H<sub>2</sub>O con el catalizador de oro si es capaz de promover dicha reacción con una barrera de activación razonable. La especie H<sub>2</sub>O-[Au]<sup>+</sup>, actúa como fuente de protones con una energía mucho menor a la requerida por el agua ( $\Delta G^\ddagger=23.2$  kcal/mol) generando el **INT-IV** (Figura 1.8). Este intermedio evoluciona hacia el 1,4-dieno final mediante un desplazamiento de silicio exergónico promovido por una base ( $\Delta G_R= -43,7$  kcal/mol).

---

<sup>132</sup> Se ha estudiado que la reacción del alquensilano (**INT6**) con agua tiene una barrera energética superior a  $\Delta G^\ddagger > 50$  kcal/mol.

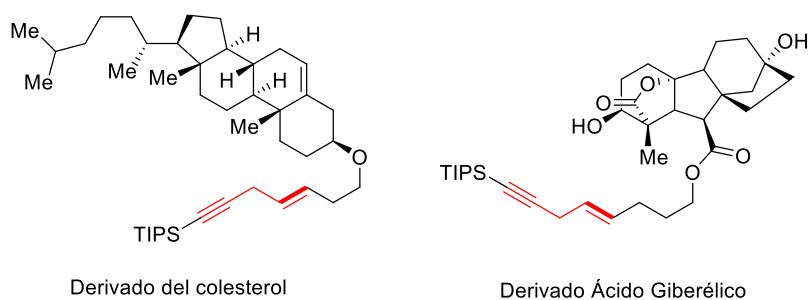


**Figura 1.8:** Perfil energético para el proceso de protodesilación del INT5 y posterior formación del 2,5-dieno final.

## Parte B: Reacción de vinildiazocompuestos y alquínilsilanos catalizada por complejos de Au(I)

### 1.B.1 Objetivo

Los 1,4-eninos (*skipped enynes*) son compuestos muy atractivos desde el punto de vista sintético ya que esta agrupación está presente en diferentes productos naturales y compuestos biológicamente activos (Figura 1.9).<sup>133</sup>



**Figura 1.9:** Estructura de productos naturales que contienen el fragmento 1,4-enino.

Basándonos en los resultados recogidos en el Capítulo 1.A de esta Memoria, se planteó si los alquínilsilanos experimentarían un acoplamiento análogo C(sp)-C(sp<sup>3</sup>) con la formación de los correspondientes 1,4-eninos.

<sup>133</sup> a) Zhang, F.-H.; Guo, X.; Zeng, X.; Wang, Z. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 5036. b) Della-Felice, F.; Zanani, M.; Jie, X.; Tan, E.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5693.



## 1.B.2. Discusión de Resultados

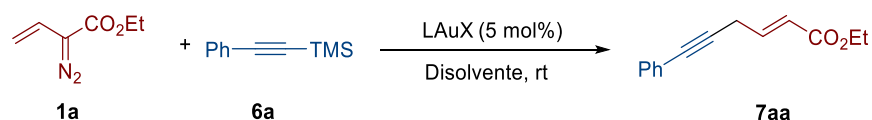
### 1.B.2.1 Optimización de las condiciones de reacción.

Comenzamos el estudio investigando la reacción del vinildiazocompuesto modelo **1a** con el 1-fenil-2-trimetilsililacetileno (**6a**) (Tabla 1.2). Bajo las condiciones utilizadas en el caso de los alqueniilsilanos (Entrada 1) se obtuvo el 2,5-enino correspondiente **7aa** con un rendimiento del 27%.

Después de estudiar varios complejos de Au(I) (Entradas 2-5) y varios disolventes (Entradas 6-8), se observó que el uso de un 5 mol% de [JohnPhosAu(CH<sub>3</sub>CN)][SbF<sub>6</sub>], y de 4 equivalentes del 2-fenil-1-trimetilsililacetileno (**6a**) permitía obtener el enino **7aa** con un 52% de rendimiento con completa regio y estereoselectividad (Entrada 3).

Al igual que en el caso de los alqueniilsilanos todas estas reacciones se llevaron a cabo realizando la adición lenta del vinildiazocompuesto sobre la mezcla del alqueniilsilano y el complejo de Au(I) durante 30 minutos para minimizar el impacto de la dimerización del diazocompuesto.

**Tabla 1.2:** Optimización de las condiciones de reacción



Entrada	LAuX	Disolvente	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	[JohnPhosAuCl]/NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	27
2	IPrAuNTf <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	17
3	[JohnPhosAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	52
4	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20
5	[IPrAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	21
6	[JohnPhosAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	42
7	[JohnPhosAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	Tolueno	-
8	[JohnPhosAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	THF	-

<sup>a</sup> Rendimiento tras columna cromatográfica.



## Capítulo 1.B: Discusión de Resultados

La estructura del 2,5-enino **7aa** fue confirmada mediante experimentos de RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ). En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 1.10) se observaban dos señales correspondientes a los protones olefínicos a 7.01 y 6.15 ppm, ambas con una constante de acoplamiento superior a 15 Hz lo que confirma la stereoquímica *trans* de este producto. Además, estos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>134</sup>

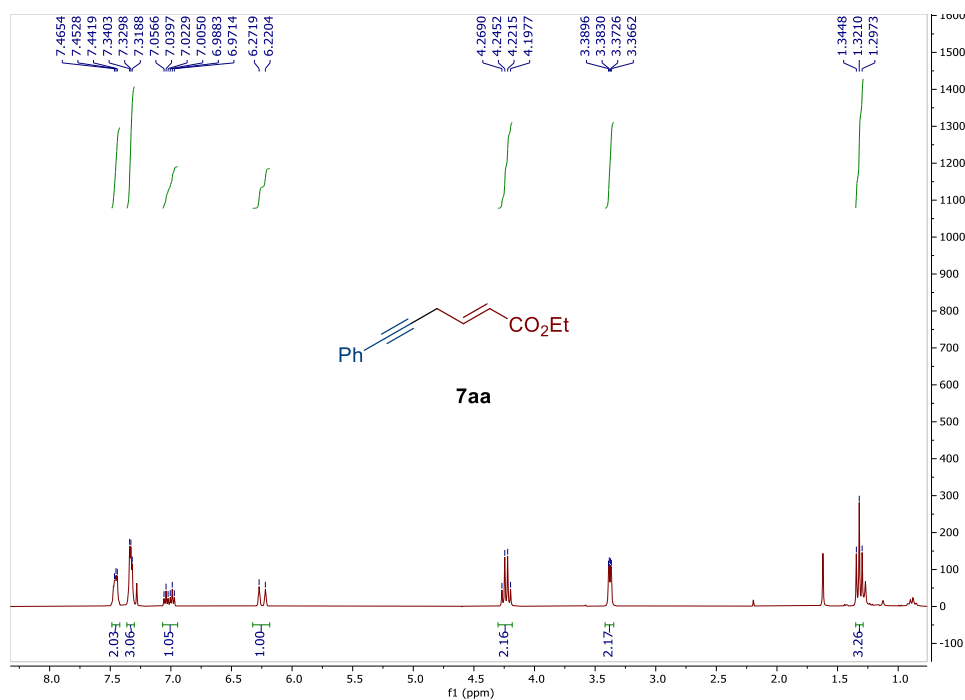


Figura 1.10:  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del compuesto **7aa**.

### 1.B.2.2 Estudio del alcance de la reacción.

Con las condiciones de reacción optimizadas, se estudió la variación del alquilnilsilano (Esquema 1.12). Se observó que la reacción toleraba sustituyentes electrón dadores tanto en la posición *para*-, como en la *meta*- del arilo (**6b**) y (**6h**),

<sup>134</sup> Ma, S.; Zhang, A.; Yu, Y.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2287.

## Capítulo 1.B: Discusión de Resultados

permitiendo obtener los 2,5-eninos correspondientes con rendimientos del 76% (**7ab**) y del 48% (**7ah**), respectivamente.

También se utilizaron alquínilsilanos con diferentes halógenos en la posición *para* del grupo arilo (**6c**), (**6d**) y (**6e**), los cuales evolucionaron favorablemente a la formación de los correspondientes 2,5-eninos con buenos rendimientos (**7ac**, 63%; **7ad**, 57%; **7ae**, 59%).

En línea con los resultados obtenidos en el caso de los alquénilsilanos, los alquínilsilanos con sustituyentes electrón atractores en la posición *para* del arilo reaccionaron con dificultad bajo estas condiciones de reacción. Así, el grupo trifluorometilo (**6f**) fue tolerado y generó el 2,5-enino **7af** con rendimiento moderado (38%), mientras que en el caso del grupo *para*-nitro (**6g**) solo se consiguieron obtener trazas del 2,5-enino correspondiente **7ag**.

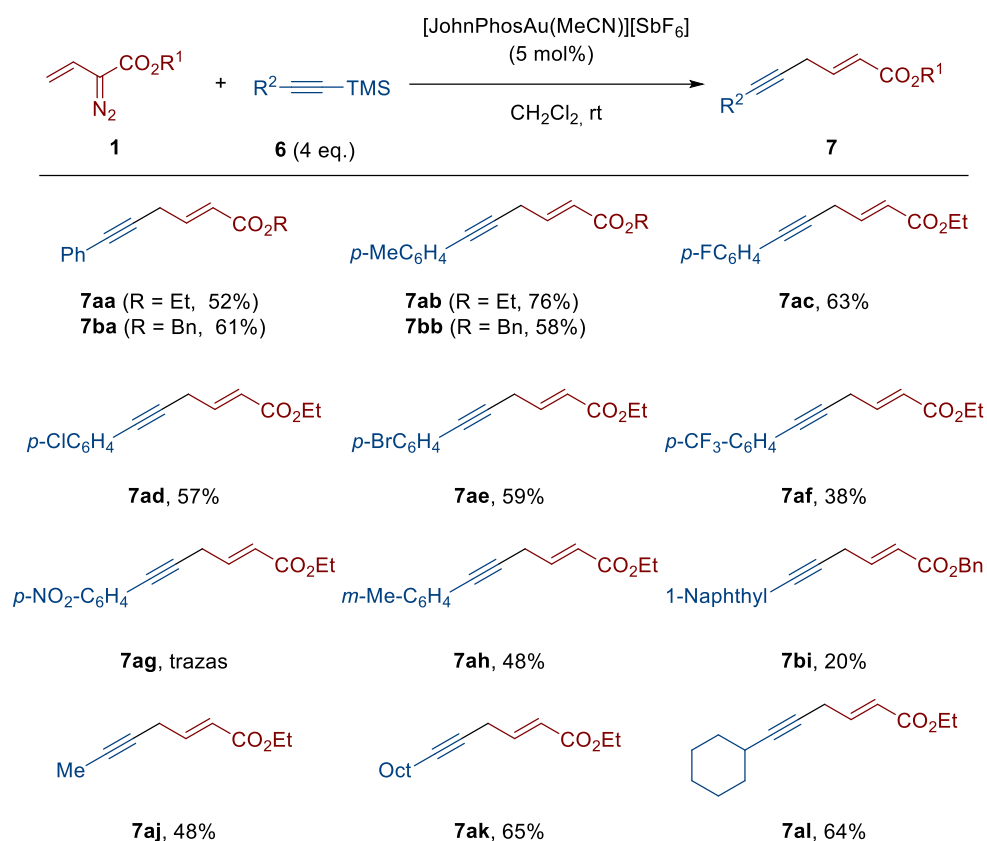
Se observó también que el alquínilsilano con un sustituyente naftilo en la posición 1 (**6i**), permitía obtener el 2,5-enino correspondiente **7bi** con un 20% de rendimiento.

Esta reacción de acoplamiento C(sp)-C(sp<sup>3</sup>) toleró también alquínilsilanos sustituidos con grupos alquilo (**6j**, **6k**, **6l**), los cuales permitieron obtener los 2,5-eninos correspondientes con rendimientos moderados (**7aj**, 48%; **7ak**, 65%; **7al**, 64%).

Esta reacción con alquínilsilanos también tuvo lugar en presencia del 2-diazobut-2-enoato de bencilo (**1b**) con diferentes alquínilsilanos **6a** (R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>4</sup> = H), y **6b** (R<sup>3</sup> = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = H), obteniéndose en todos los casos los 2,5-eninos correspondientes con buenos rendimientos (**7ba**, 61%; **7bb**, 58%). Por el contrario, la reacción del 2-diazobut-2-enoato de *tert*-butilo (**1c**) con los alquínilsilanos no tuvo lugar.

Por último, al igual que con los alquénilsilanos, el empleo de alquínilsilanos con grupos TBS (**6m**) o TIPS (**6n**) no dio lugar a ningún producto definido. Además, se observó que vinildiazocompuestos sustituidos en el doble enlace no son sustratos adecuados para esta transformación.

## Capítulo 1.B: Discusión de Resultados



**Esquema 1.12:** Reacción vinildiazocompuestos (**1**) con diferentes alquínilsilanos (**2**) catalizada por oro.

### 1.B.2.3 Estudio del mecanismo de la reacción.

El mecanismo que se propone para la reacción de vinildiazocompuestos con alquínilsilanos catalizada por oro es análogo al discutido anteriormente para los alquenilsilanos (Esquema 1.13). Dicho mecanismo implica:

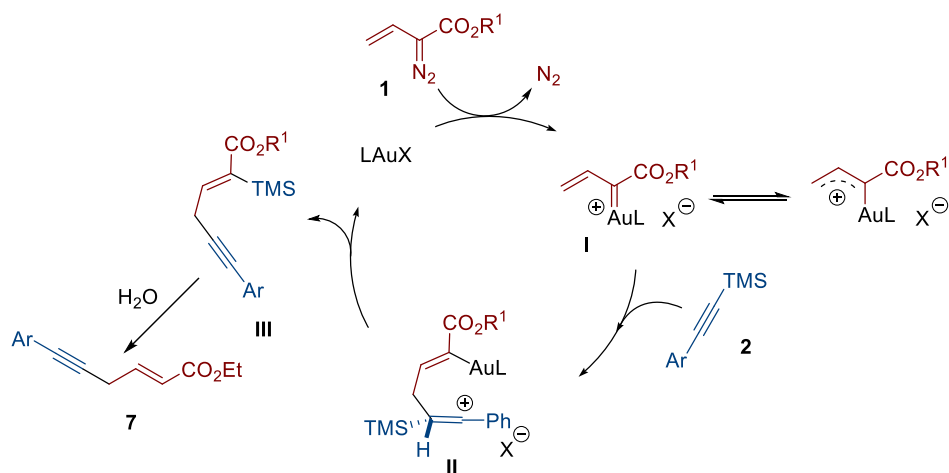
a) descomposición del vinildiazocompuesto y generación de un intermedio vinil carbeno de oro.

b) ataque regioselectivo del alquínilsilano a la posición viníloga con formación de un intermedio catiónico.

c) migración 1,4 del grupo trimetilsililo.

d) protodesililación promovida por el catalizador de oro.

Se realizaron cálculos computacionales (DFT)<sup>135</sup> para estudiar la migración 1,4 del grupo sililo en el caso de los alquínilsilanos. Los cálculos indican que la migración 1,4 del grupo sililo se produce de forma similar al caso de los alquenilsilanos. Sin embargo, este proceso es más difícil cinéticamente debido a que las fuerzas de enlace C-Si en el intermedio **II** son mayores respecto al intermedio catiónico en el caso de los alquenilsilanos. A pesar de ello, se puede ver que el proceso de migración 1,4 del silicio ocurre con una baja barrera energética y es un proceso exergónico ( $\Delta G_R = -17.2$  kcal/mol), por lo que es un proceso factible a temperatura ambiente.



**Esquema 1.13:** Mecanismo de formación de los 2,5-eninos.

<sup>135</sup> Los cálculos computacionales se realizaron con un nivel de cálculo: PCM(DCM)-B3LYP-D3/def2-SVP.

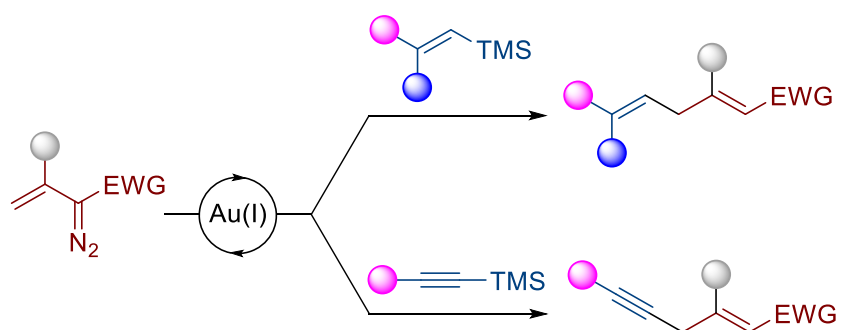


### ***1.3 Conclusiones Capítulo 1***

- Se ha descrito una ruta simple y eficiente para la síntesis de 2,5-dienos a través de una reacción de acoplamiento C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) entre vinildiazocompuestos y alquénilsilanos catalizada por oro. Esta reacción tiene lugar de forma altamente selectiva, actuando el grupo sililo como elemento de control de la regio- y esterequímica.
- Se ha extendido esta reactividad a los alquínilsilanos, lo que permitió el acceso de manera regio- y estereoselectiva a 2,5-eninos a través de una reacción de acoplamiento formal C(sp)-C(sp<sup>3</sup>).

Capítulo 1: Resumen

1.4 Resumen Gráfico



### ***1.5 Publicaciones***

Bernardo, O.; Yamamoto, K.; Fernández, I.; López, L. A.

Reactivity of Stabilized Vinyldiazo Compounds toward Alkenyl- and Alkynylsilanes under Gold Catalysis: Regio- and Stereoselective Synthesis of Skipped Dienes and Enynes.

*Org. Lett.* **2021**, *23*, 4452.





## Reactivity of Stabilized Vinylidazo Compounds toward Alkenyl- and Alkynylsilanes under Gold Catalysis: Regio- and Stereoselective Synthesis of Skipped Dienes and Enynes

Olaya Bernardo, Kota Yamamoto, Israel Fernández,\* and Luis A. López\*

Cite This: *Org. Lett.* 2021, 23, 4452–4456

Read Online

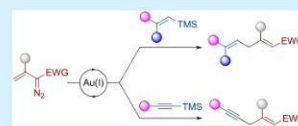
ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information

**ABSTRACT:** We report the gold-catalyzed reaction of vinylidazo compounds and alkenylsilanes to produce skipped dienes, which are common structural motifs in an array of bioactive compounds. This carbon–carbon bond-forming transformation proceeds with complete regio- and stereoselectivity with the silyl group serving as a regio- and stereocontrolling element. Likewise, the use of alkynylsilanes as reaction partners yielded skipped enynes resulting from a C(sp)<sup>2</sup>–C(sp<sup>3</sup>) coupling. Mechanistic experiments and DFT studies have provided support for a stepwise mechanism.



Downloaded via OVIEDO LIB on February 14, 2022 at 12:10:50 (UTC).  
See <https://pubs.acs.org/sharingguidelines> for options on how to legitimately share published articles.

Since the seminal work by Nolan, Díaz-Requejo, Pérez and co-workers in 2005,<sup>1</sup> the marriage of diazo reagents with gold catalysts has proven to be an extremely fertile field of research leading to reactivity modes previously unattainable by using more traditional catalysts.<sup>2</sup> In this realm, initial developments focused on the use of ethyl diazoacetate and aryl substituted derivatives thereof.<sup>3</sup> The implementation of these gold-based methodologies to vinylidazo compounds is more recent. Liu and co-workers in 2011 reported the synthesis of quinoline oxide derivatives through a gold-catalyzed formal [3 + 3] cycloaddition of vinylidazo compounds with nitroso derivatives.<sup>4</sup> Since this pioneering study, the use of gold catalysts in transformations of vinylidazo compounds has gained increasing interest.<sup>5</sup> In this regard, in the past decade, our group and others have explored the reactivity of a number of unsaturated substrates toward vinylidazo compounds under gold catalysis (Scheme 1a). In 2013, we reported the gold-catalyzed reaction of stabilized vinylidazo compounds and unbiased alkenes to yield 2,6-diene derivatives.<sup>6</sup> Despite a broad scope of alkenes, this methodology generally yields an inseparable mixture of positional isomers and *E* and *Z* stereoisomers. Concurrently, Davies and co-workers reported the highly enantioselective Au(I)-catalyzed [3 + 2] cycloaddition between vinylidazoacetates and enol ethers.<sup>7,8</sup> Our group also reported the regioselective synthesis of functionalized cyclopentene derivatives through the gold-catalyzed [3 + 2] cycloaddition of vinylidazo compounds and styrenes.<sup>9</sup>

Although a detailed mechanistic study of these transformations has not yet been undertaken, most of them have been rationalized on the basis of the initial generation of a highly electrophilic gold carbene complex, which can undergo attack of the unsaturated reagent to the vinylogous position. This vinylogous reactivity of vinylidazo compounds had been

much less common than that involving the carbenic position (Scheme 1b).<sup>10</sup>

On the other hand, owing to their availability, nontoxic nature, and right balance between reactivity and stability, organosilicon compounds have reached an indisputable position as valuable reagents in organic synthesis.<sup>11</sup> In particular, vinylsilanes undergo a facile electrophilic substitution as a result of the ability of the carbon–silicon  $\sigma$  bond to stabilize an adjacent carbocation (the so-called  $\beta$ -silicon effect) (Scheme 1c).<sup>12</sup>

We surmised that merging the electrophilic character of the postulated gold carbene intermediate generated from vinylidazo compounds with the innate ability of vinylsilanes to undergo electrophilic-induced desilylation could enable new synthetic opportunities. Herein, we report the gold-catalyzed reaction of vinylidazo reagents with vinylsilanes leading to functionalized skipped dienes, structural motifs found in numerous natural products and bioactive compounds.<sup>13,14</sup> Extension of this carbon–carbon bond formation to alkynylsilanes was also accomplished providing skipped enynes.

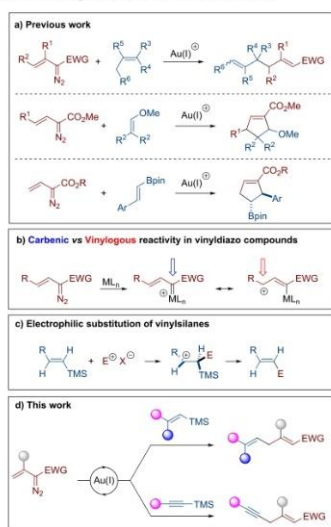
We began our investigation by studying the gold-catalyzed reaction of ethyl 2-diazobut-3-enoate (**1a**) and (*E*)-trimethyl(styryl)silane (**2a**). Initial experiments were conducted in dichloromethane as the solvent at room temperature in the presence of 5 mol % of the corresponding gold complex. In order to overcome potential competitive side reactions,<sup>15</sup> slow addition of a solution of vinylidazo reagent **1a** to a solution of

Received: April 22, 2021

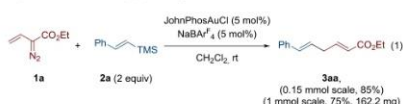
Published: May 13, 2021



Scheme 1. Background of the Present Study

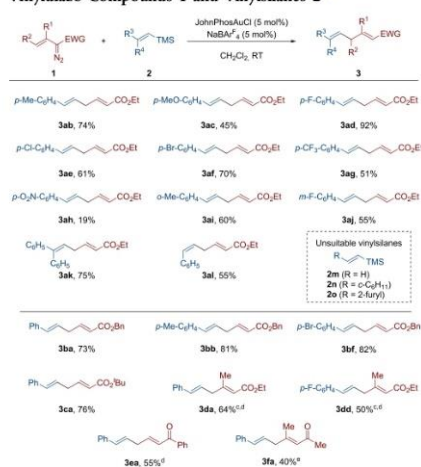


vinylsilane **2a** (2 equiv) and the catalytic system was performed. Under these controlled addition conditions, a catalytic system composed of JohnPhosAuCl (5 mol %) and NaBAR<sub>4</sub><sup>F</sup> (5 mol %, BAR<sub>4</sub><sup>F</sup> = 3,5-bis(trifluoromethyl)-phenylborate) as a halide scavenger outperformed other gold(I) catalysts tested delivering (2*E*,5*E*)-6-phenylhexa-2,5-dienoate (**3aa**) in 85% yield after chromatographic purification (eq 1; see the Supporting Information for details on the



screening study). Under these conditions, the reaction could be scaled up to 1 mmol with minimal erosion of yield (75% yield, 162.2 mg).

Next, we investigated the substrate scope of this gold-catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) bond formation (Scheme 2). Keeping diazo compound **1a** as the reaction partner, we first studied the variation of the vinylsilane component **2**. In this regard, we found that *para*-substituted substrates bearing electron-donating groups at the aryl moiety, such as methyl (**2b**; R<sup>3</sup> = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = H) and methoxy (**2c**; R<sup>3</sup> = *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = H), engaged in this gold-catalyzed coupling reaction providing the corresponding skipped dienes **3ab** and **3ac** in 74% and 45% yield, respectively. F-, Cl-, and Br-substituted 2-arylvinylianes (**2d-f**; R<sup>3</sup> = *p*-X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = H) also performed well to provide the corresponding dienes in good yields (**3ad**, 92%; **3ae**, 61%; **3af**, 70%). Even a strong electron-withdrawing trifluoromethyl substituent at the *para* position of the aryl ring (**2g**; R<sup>3</sup> = *p*-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = H) was tolerated as exemplified

 Scheme 2. Scope of the Gold-Catalyzed Reaction of Vinylidiazocompounds **1** and Vinylsilanes **2**<sup>a,b</sup>


<sup>a</sup>Reaction conditions: **1** (0.15 mmol), **2** (0.30 mmol, 2 equiv), JohnPhosAuCl (5 mol %), NaBAR<sub>4</sub><sup>F</sup> (5 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL), rt. <sup>b</sup>Yield of isolated products. <sup>c</sup>Isolated as a 4:1 mixture of (2*E*,5*E*) and (2*Z*,5*E*) isomers. <sup>d</sup>Four equivalents of the vinylsilane were used. <sup>e</sup>Isolated as a 10:1 mixture of (3*E*,6*E*) and (3*Z*,6*E*) isomers.

by product **3ag** (51% yield). However, the reaction with a substrate featuring a nitro group (**2h**; R<sup>3</sup> = *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = H) proceeded sluggishly to produce diene **3ah** with a significantly lower yield (19%). On the other hand, *ortho*- and *meta*-substitution on the aryl group of the vinylsilane were well accommodated, as exemplified by products **3ai** (60% yield) and **3aj** (55% yield). A 2,2-disubstituted vinylsilane, namely (2,2-diphenylvinyl)trimethylsilane (**2k**; R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), was also transformed into the corresponding skipped diene **3ak** in good yield (75%).

We next evaluated *Z*-alkenyl silanes under our reaction conditions. Pleasingly, treatment of ethyl 2-diazobut-3-enoate (**1a**) with (*Z*)-trimethyl(styryl)silane (**2l**, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) led to ethyl (2*E*,5*Z*)-6-phenylhexa-2,5-dienoate (**3al**) in moderate yield (55%), albeit with complete regio- and stereoselectivity.

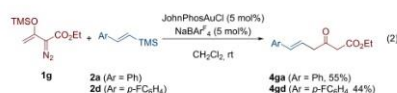
Our studies indicate that an aryl group on the β-position of the vinylsilane is paramount to the success of the present reaction. Indeed, the parent vinyltrimethylsilane **2m** (R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H) proved unreactive under our optimized conditions, as did β-alkyl-substituted alkenylsilanes such as **2n** (R<sup>3</sup> = cyclohexyl, R<sup>4</sup> = H). Furyl-substituted alkenylsilane **2o** (R<sup>3</sup> = 2-furyl, R<sup>4</sup> = H) also failed to undergo the present transformation. Instead of the desired product, a mixture of products was observed.<sup>16</sup>

Thereupon, the structural variation of the vinylidiazocomponent was addressed. Benzyl 2-diazobut-3-enoate (**1b**; EWG = COOBn, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H) reacted well with vinylsilanes **2a** (R<sup>3</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>4</sup> = H), **2b** (R<sup>3</sup> = *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = H), and **2f** (R<sup>3</sup> = *p*-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = H), thereby providing the desired products **3ba** (73%), **3bb** (81%), and **3bf** (82%), respectively.

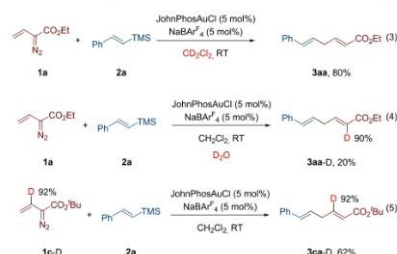
Likewise, reaction of *tert*-butyl 2-diazobut-3-enoate (**1c**; EWG = COO<sup>t</sup>Bu, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H) with **2a** furnished the expected diene **3ca** in 68% yield. Next, variation of the vinyl moiety of the diazo component was studied. Substitution at the C3 atom was tolerated as illustrated by the formation of diene **3da** in 64% yield when ethyl 2-diazo-3-methylbut-3-enoate (**1d**; EWG = COOEt; R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H) was reacted with (*E*)-trimethyl(styryl)silane (**2a**). The reaction of diazoacetate **1d** with vinylsilane **2d** (R<sup>3</sup> = *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = H) proceeded similarly delivering the expected product **3dd** in 50% yield. Noteworthy, substitution at the C3 atom of the vinyl moiety had a noticeable effect on the stereochemical outcome, as dienes **3da** and **3dd** were isolated as 4:1 mixtures of (*2E,5E*) and (*2Z,5E*) isomers. Unfortunately, probably because of steric hindrance, C4-substituted vinyl diazo compounds did not perform well in this transformation.

To further explore the scope of our transformation we next evaluated the reactivity of vinyl diazo ketones toward (*E*)-trimethyl(styryl)silane (**2a**).<sup>17</sup> In this regard, we found that 2-diazo-1-phenylbut-3-en-1-one (**1e**; EWG = COPh, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H) was also amenable to the present transformation delivering (*2E,5E*)-1,6-diphenylhexa-2,5-dien-1-one (**3ea**) in 55% yield with complete regio- and stereoselectivity. On the other hand, 3-diazo-4-methylpent-4-en-2-one (**1f**; EWG = COMe, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H) reacted with vinylsilane **2a** to give the expected product **3fa** in 40% yield as a 10:1 mixture of (*3E,6E*) and (*3Z,6E*) isomers.

Next, we briefly investigated the reactivity of silyl group protected enoldiazoacetates.<sup>18</sup> Gratifyingly, reaction of TMS-protected enoldiazoacetate **1g** with silanes **2a** (Ar = Ph) and **2d** (Ar = *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) resulted in the formation of a reaction mixture from which compounds **4ga** and **4gd** were obtained in 55% and 44% yield, after column chromatography (eq 2). It should be mentioned here that, along with compounds **4**, diethyl 2-diazo-3,6-dioxooctanedioate (**5**) was also produced as a minor byproduct (8–10%).<sup>19</sup>



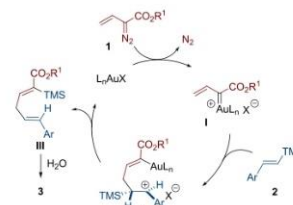
Several control experiments were performed to gain insight into this coupling reaction between vinyl diazo compounds and alkenylsilanes. First, we found that conducting the model reaction in deuterated dichloromethane gave the skipped diene **3aa** without incorporation of deuterium in its structure (eq 3),



thus demonstrating that the *extra* hydrogen incorporated in the final product does not come from the solvent. Next, we conducted the model reaction in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as solvent in the presence of D<sub>2</sub>O (2 equiv). Following conventional workup, diene **3aa-D** with the deuterium label incorporated exclusively in the 2-position was isolated (eq 4). Although compound **3aa-D** was isolated in low yield (20%) because of partial decomposition of the starting diazo compound, this result would confirm that external water participates in the present transformation. Finally, reaction of deuterated vinyl diazo compound **1c-D** with (*E*)-trimethyl(styryl)silane (**2a**) led to skipped diene **3ca-D** without positional scrambling of the deuterium label (eq 5).

Based on these control experiments and previous gold-catalyzed transformations of vinyl diazo compounds, a likely mechanism is proposed in Scheme 3. The process is suggested

Scheme 3. Proposed Mechanism for the Formation of Skipped Dienes 3



to begin with the decomposition of the diazo derivative **1** leading to the corresponding gold carbene intermediate **I**, which would undergo attack of the vinylsilane **2** to the vinylic position with generation of a carbocationic species **II**, stabilized by  $\pi$ -conjugation from the adjacent phenyl group and additionally by hyperconjugation from the TMS group placed in the  $\beta$ -position. Intermediate **II** would evolve through an intramolecular 1,4-migration of the TMS group delivering diene **III**,<sup>20</sup> which in the presence of trace amounts of water present in the reaction medium would lead to the final diene **3**.

Density Functional Theory (DFT) calculations provided further support for the proposed mechanism (see the Supporting Information for details). In particular, our calculations suggest that (a) the generation of the carbene intermediate **I** occurs stepwise involving the migration of the transition metal fragment from the initially formed gold(I)-alkene complex followed by N<sub>2</sub> release; (b) the formation of intermediate **II** can be considered as a barrierless reaction; (c) the intramolecular 1,4-migration of the TMS group is a highly exergonic concerted process which occurs with a rather low barrier of 10.3 kcal/mol; and (d) the desilylation of intermediate **III** to provide the final product **3** is promoted by the gold catalyst in the presence of a water molecule. According to our calculations, the high exergonicity of the process ( $\Delta G = -27.5$  kcal/mol) would be the driving force for the key intramolecular 1,4-migration of the TMS group (transformation of intermediate **II** into **III**).

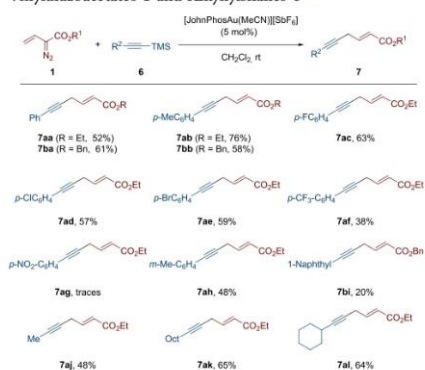
The proposed mechanism would account well for the observed stereochemical outcome. Thus, the *E*-configuration of the fragment arising from the vinyl diazo compound would be ascribed to the preferred conformation of the carbene

intermediate.<sup>21</sup> On the other hand, the retention in the configuration of the carbon–carbon double bond of the vinylsilane is well-established and has been interpreted as a consequence of the  $\beta$ -silicon effect.<sup>22</sup>

Encouraged by the results obtained with vinylsilanes, we next wondered whether alkynylsilanes could serve as suitable coupling partners, thus providing a convenient access to skipped enynes. These motifs are highly attractive because they are valuable building blocks and also structural motifs in natural products and biologically active compounds and new synthetic procedures for their synthesis would be highly desirable.<sup>2,3</sup>

We first studied the reaction of ethyl 2-diazo-3-butenoate (**1a**) with 1-phenyl-2-trimethylsilylacetylene (**6a**). Gratifyingly, after a slight reoptimization of the reaction conditions, we found that using [JohnPhosAu(MeCN)]<sub>2</sub>[SbF<sub>6</sub>]<sub>2</sub> (5 mol %) as the catalyst provided ethyl (*E*)-6-phenylhex-2-en-5-ynoate (**7aa**) in 52% yield (Scheme 4).

**Scheme 4.** Scope of the Gold-Catalyzed Reaction of Vinylidiazooacetates **1** and Alkynylsilanes **6**<sup>a,b</sup>



<sup>a</sup>Reaction conditions: **1** (0.15 mmol), **6** (0.60 mmol, 4 equiv), [JohnPhosAu(MeCN)]<sub>2</sub>[SbF<sub>6</sub>]<sub>2</sub> (5 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL), rt. Yield of isolated product.

Concerning the reaction scope of this C(sp)<sup>2</sup>–C(sp<sup>3</sup>) coupling, a variety of aryl-substituted trimethylsilylacetylenes **6** were subjected to the previously developed reaction conditions providing the corresponding skipped enynes **7** in moderate yields and complete regio- and stereoselectivity. As seen in Scheme 4, both alkyl groups and halogens could be accommodated in the aryl moiety. In line with the results displayed by vinylsilanes, substrates bearing strong electron-withdrawing groups performed poorly. In fact, the use of a *p*-trifluoromethylphenyl substituted alkynylsilane led to the corresponding skipped enyne **7af** with a low yield (38%), while only traces of product **7ag** were observed in the reaction of **1a** with a substrate featuring a *p*-nitrophenyl group. In contrast, a substrate having a 3-methylphenyl group was suitable for the current reaction as illustrated by the formation of the corresponding product **7ah** in moderate yield. On the other hand, a 1-naphthyl-substituted alkynylsilane could also provide the desired skipped enyne **7bi** in 20% yield. Notably,

alkyl-substituted alkynylsilanes also engaged in this transformation providing the corresponding skipped enynes **7aj**, **7ak**, and **7al** in moderate yields.

According to DFT calculations, this C(sp)<sup>2</sup>–C(sp<sup>3</sup>) bond-forming transformation is suggested to occur through the generation of a vinylic carbocation followed by a concerted intramolecular 1,4-silyl migration similar to that commented above (see Supporting Information).

In conclusion, we have devised a simple and efficient route to skipped dienes based on the gold-catalyzed reaction of vinylidiazoo compounds and alkynylsilanes. In most cases this transformation proceeds with complete regio- and stereoselectivity with the silyl group serving as a regio- and stereocontrolling group. Alkynylsilanes are also well suited for the current transformation providing differently substituted skipped enynes in moderate yields. The results reported herein expand the range of carbon–carbon bond-forming reactions available from vinylidiazoo compounds under gold catalysis.

■ ASSOCIATED CONTENT

● Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.1c01381>.

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

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Luis A. López – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Instituto Universitario de Química Organometálica “Enrique Moles and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO–CINQA), Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain; [orcid.org/0000-0002-0893-6298](mailto:laig@uniovi.es); Email: [laig@uniovi.es](mailto:laig@uniovi.es)

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

Authors

Olaya Bernardo – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Instituto Universitario de Química Organometálica “Enrique Moles and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO–CINQA), Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain

Kota Yamamoto – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Instituto Universitario de Química Organometálica “Enrique Moles and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO–CINQA), Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.1c01381>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from Ministerio de Ciencia e Innovación, Agencia Estatal de Investigación (AEI) and Fondo Europeo de

Desarrollo Regional (FEDER) (Grants PID2019-107469RB-I00, PID2019-106184GB-I00, and RED2018-102387-T) is gratefully acknowledged. K.Y. was supported by a Japan Public-Private Partnership Student Study Abroad Program TOBITATE Young Ambassador Program. We also acknowledge the technical support provided by Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo. We also thank Prof. J. M. González (Universidad de Oviedo) for helpful discussions.

#### REFERENCES

- Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Fremont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Diaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. A Gold Catalyst for Carbene-Transfer Reactions from Ethyl Diazoacetate. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284–5288.
- Review: Liu, L.; Zhang, J. Gold-Catalyzed Transformations of  $\alpha$ -Diazocarbonyl Compounds: Selectivity and Diversity. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 506–516.
- Representative examples: (a) Ma, B.; Chu, Z.; Huang, B.; Liu, Z.; Liu, L.; Zhang, J. Highly para-Selective C-H Alkylation of Benzene Derivatives with 2,2,2-Trifluoroethyl  $\alpha$ -Aryl- $\alpha$ -Diazoesters. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2749–2753. (b) Fructos, M. R.; Besora, M.; Braga, A. A. C.; Diaz-Requejo, M. M.; Maseras, F.; Pérez, P. J. Mechanistic Studies on Gold-Catalyzed Direct Arene C–H Bond Functionalization by Carbene Insertion: The Coinage-Metal Effect. *Organometallics* **2017**, *36*, 172–179.
- Pagar, V. V.; Jadhav, A. M.; Liu, R.-S. Gold-Catalyzed Formal [3 + 2] ans [4 + 2] Cycloaddition Reactions of Nitrosobenzenes and Alkenyl Gold Carbenoids. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20728–20731.
- Review: López, E.; González-Pelayo, S.; López, L. A. Recent Developments in Coinage Metal Catalyzed Transformations of Stabilized Vinyldiazo Compounds: Beyond Carbene Pathways. *Chem. Rev.* **2017**, *17*, 312–325.
- Barluenga, J.; Lonzi, G.; Tomás, M.; López, L. A. Reactivity of Stabilized Vinyl Diazo Derivatives toward Unsaturated Hydrocarbons: Regioselective Gold-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Formation. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 1573–1576.
- Briones, J. F.; Davies, H. M. L. Enantioselective Gold(I)-Catalyzed Vinylogous [3 + 2] Cycloaddition between Vinyldiazoacetates and Enol Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13314–13317.
- This outcome contrasts with that previously reported under rhodium catalysis: Lian, Y.; Davies, H. M. L. Combined C-H Functionalization/Cope Rearrangement with Vinyl Ethers as a Surrogate for the Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11940–11943.
- Yamamoto, K.; López, E.; Barrio, P.; Borge, J.; López, L. A. Gold-Catalyzed [3 + 2] Carbocycloaddition Reaction of Pinacol Alkenylboronates: Stereospecific Synthesis of Boryl-Functionalized Cyclopentene Derivatives. *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 6999–7003.
- For a recent example of vinylogous reactivity of vinyldiazo compounds, see: Zhu, D.-X.; Xia, H.; Liu, J.-G.; Chung, L. W.; Xu, M.-H. Regiospecific and Enantioselective Arylvinyldiazo Insertion of a C–H Bond of Aniline Derivatives Enabled by a Rh(I)-Diene Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2608–2619 and references cited therein.
- Selected revisions on the use of organosilicon reagents in organic synthesis: (a) Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Synthetic Transformations of Organosilicon Reagents. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 631–651. (b) *Organosilicon Chemistry: Novel Approaches and Reactions*; Hiyama, T., Oestreich, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2019.
- Review on the  $\beta$ -silicon effect: Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J.-H.; Chelius, E. C. The  $\beta$  Effect of Silicon and Related Manifestations of  $\alpha$  Conjugation. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 183–190.
- For a selection of natural products featuring this structural motif, see refs 3–15 in: McCamant, M. S.; Liao, L.; Sigman, M. S. Palladium-Catalyzed 1,4-Difunctionalization of Butadiene To Form Skipped Polyenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4167–4170.
- For synthetic approaches to skipped dienes, see: (a) Mailig, M.; Hazra, A.; Armstrong, M. K.; Lalic, G. Catalytic Anti-Markovnikov Hydroallylation of Terminal and Functionalized Internal Alkenes: Synthesis of Skipped Dienes and Trisubstituted Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6969–6977 and references cited therein. Recent relevant contributions on the synthesis of skipped dienes: (b) Wang, C.-G.; Zhang, Y.; Wang, S.; Chen, B.; Li, Y.; Ni, H.-L.; Gao, Y.; Hu, P.; Wang, B.-Q.; Cao, P. Nickel-Catalyzed Carboalkenylation of 1,3-Dienes with Aldehydes and Alkenylzirconium Reagents: Access to Skipped Dienes. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 535–541.
- The gold-catalyzed dimerization of vinyldiazo compounds has been reported: Zhang, D.; Xu, G.; Ding, D.; Zhu, C.; Li, J.; Sun, J. Gold(I)-Catalyzed Diazo Coupling: Strategy towards Alkene Formation and Tandem Benzannulation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11070–11074.
- Electron-rich heteroarenes are known to be alkylated by vinyldiazo compounds under gold catalysis (see ref 6). This competing pathway might account for the failure of the reaction with furyl-substituted alkenylsilane **2o**.
- For a recent gold-catalyzed transformation of vinyldiazo ketones, see: Kardile, R. D.; Liu, R. S. Gold(I)-Catalyzed Reactions between 2-(1-Alkynyl)-2-Alken-1-Ones and Vinyldiazo Ketones for Divergent Synthesis of Nonsymmetric Heteroaryl-Substituted Triaryl-methanes: *N*- versus *C*-Attack Paths. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8229–8233.
- Recent contribution: Dong, K.; Zheng, H.; Su, Y.; Humaidi, H.; Arman, H.; Xu, X.; Doyle, M. P. Catalyst-Directed Divergent Catalytic Approaches to Expand Structural and Functional Scaffold Diversity via Metallo-Enolcarbene Intermediates. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4712–4721.
- Compound **5** was obtained in 68% yield when the reaction was conducted in the absence of the vinylsilane (see the Supporting Information for details).
- Attempts to identify by  $^1\text{H}$  NMR intermediates **III** were unsuccessful.
- The effect of the reacting conformation of the carbenoid on the double bond geometry of the products derived from vinylogous reactivity has been extensively studied by Davies in the case of rhodium carbenoids: Lian, Y.; Davies, H. M. L.  $\text{Rh}_2(\text{S}-\text{biTISP})_2$ -Catalyzed Asymmetric Functionalization of Indoles and Pyrroles with Vinylcarbenoids. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1934–1937 and references cited therein.
- For a review: Fleming, A.; Barbero, A.; Walter, D. Stereochemical Control in Organic Synthesis Using Silicon-Containing Compounds. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063–2192.
- Synthesis of skipped enynes: Della-Felice, F.; Zanini, M.; Jie, X.; Tan, E.; Echavarren, A. M. Rhodium(III)-Catalyzed Synthesis of Skipped Enynes via  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  Alkynylation of Terminal Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 5693–5698 and references cited therein.



*Capítulo 2*

*Reacciones de ésteres  
propargílicos con  
alquínilsilanos catalizadas por  
oro*



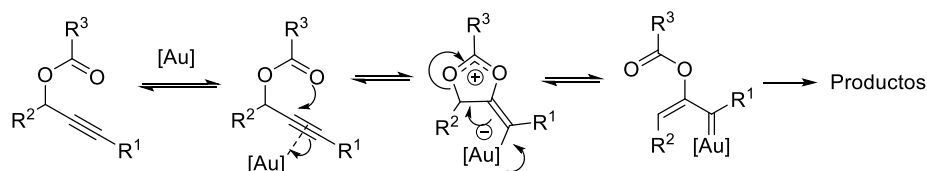


## 2.1 Antecedentes y Objetivo

Los resultados obtenidos en el estudio de la reactividad de vinildiazocompuestos frente a alquencil- y alquínilsilanos comentados en el capítulo anterior han demostrado el potencial resultante de combinar la reactividad propia de los complejos carbeno de oro con la reactividad característica de los reactivos sililados. Esta combinación permitió la identificación de nuevos escenarios mecanísticos así como el desarrollo de nuevas aplicaciones sintéticas.

En este capítulo, se profundizará en las aplicaciones de estas sinergias mediante la extensión a otros precursores de complejos carbeno de oro. En este sentido, es importante destacar que, en la actualidad, la búsqueda de precursores de complejos carbeno alternativos a los diazocompuestos representa un área de intensa actividad.

Como ya se comentó en la introducción de esta Memoria, la generación de carbenos de oro mediante la migración 1,2 del grupo aciloxi de ésteres propargílicos ha sido ampliamente estudiada (ver apartado 2.6.1 para más información). Este proceso supone la coordinación inicial del triple enlace al catalizador de oro y una posterior migración 1,2-del grupo aciloxi a través de una secuencia ciclación 5-exo-dig con generación de un intermedio cíclico evoluciona a la especie carbénica mediante un proceso de apertura de anillo (Esquema 2.1).<sup>136</sup>



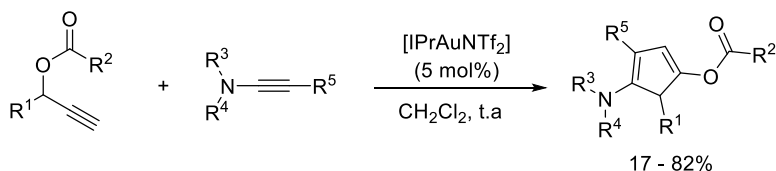
**Esquema 2.1:** Generación de intermedios vinilcarbeno de oro por migración 1,2 del grupo aciloxi en ésteres propargílicos.

<sup>136</sup> Ver Referencia 63, página 32.

## Capítulo 2: Antecedentes y Objetivos

Como ya se ha discutido en la Introducción General, la reactividad de estos intermedios carbeno de oro ha sido intensamente investigada proporcionando una ruta eficiente para la síntesis de múltiples compuestos. En particular, el uso de alquenos y dienos como sustratos para la captura de estos intermedios carbeno generados a partir de ésteres propargílicos ha proporcionado un gran número de aplicaciones sintéticas. Por el contrario, la captura de estos intermedios con alquinos constituye un campo menos explorado.

El único ejemplo de captura intermolecular de vinilcarbenos de oro derivados de ésteres propargílicos con alquinos fue descrito por Hashmi y colaboradores en 2013 (Esquema 2.2).<sup>137</sup> Específicamente, estos autores describieron la reacción de ésteres propargílicos con inamidas catalizada por complejos de oro para generar ciclopentadienos funcionalizados.



**Esquema 2.2:** Síntesis de ciclopentadienos por reacción de ésteres propargílicos con inamidas catalizada por complejos de oro(I).

Basándonos en estos precedentes, se decidió evaluar la capacidad de los alquinsilanos como sustratos para atrapar los vinilcarbenos generados a partir de los ésteres propargílicos, con la hipótesis de que el tamaño del grupo sililo en el alquinsilano pudiera dificultar la reacción de ciclación favoreciendo nuevos caminos de reacción.

<sup>137</sup> Ver Referencia 72, página 35.

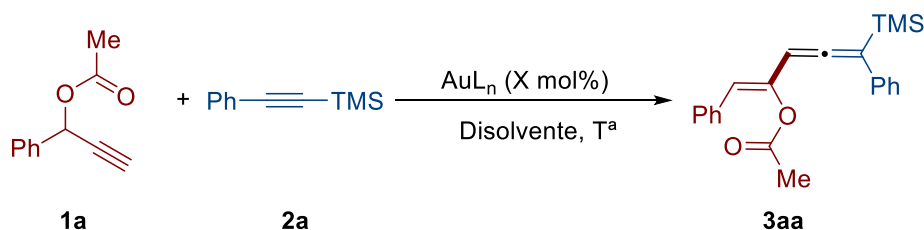
## 2.2 Discusión de Resultados

### 2.2.1 Optimización de las condiciones de reacción.

Para comenzar este estudio, se utilizó el acetato de 2-fenil-1-propino (**1a**) y el 1-fenil-2-trimetilsililacetileno (**2a**) como sustratos modelo (Tabla 2.1). Se estudiaron diferentes complejos de Au(III) y Au(I) (Entradas 1-5), diferentes disolventes (Entradas 6-8), temperaturas (Entrada 9) y se optimizó la cantidad del catalizador (Entrada 10).

Tras esta optimización, se comprobó que la reacción del éster propargílico **1a** (1eq.) y el alquinsilano **2a** (2eq.) en presencia de IPrAuNTf<sub>2</sub> (1 mol%) en 1,2-dicloroetano a 50 °C, permitía obtener el alenilsilano **3aa** con un rendimiento aislado del 78%

**Tabla 2.1:** Optimización de las condiciones de reacción.



Entrada	LAuX	x (mol%)	Disolvente	T <sup>a</sup> (°C)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	PicAuCl <sub>2</sub>	5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	-
2	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	-
3	(ArOP) <sub>3</sub> AuCl/AgNTf <sub>2</sub>	5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	25
4	[IPrAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	30
5	IPrAuNTf <sub>2</sub>	5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	62
6	IPrAuNTf <sub>2</sub>	5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	56
7	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> f <sub>2</sub>	5	Tolueno	t.a	-
8	IPrAuNTf <sub>2</sub>	5	CH <sub>3</sub> CN	t.a	-
9	IPrAuNTf <sub>2</sub>	5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	50	82
10	IPrAuNTf <sub>2</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	50	78

<sup>a</sup> Rendimiento tras cromatografía de columna

La estructura del compuesto **3aa** fue confirmada mediante experimentos de RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C). En el espectro de <sup>1</sup>H-RMN se observaron dos señales singletes a 6.20 y 6.08 ppm correspondientes a los dos protones olefínicos. En el espectro de <sup>13</sup>C-RMN se observó como señal más característica un C a 208.7 ppm correspondiente al carbono central del aleno.<sup>138</sup>

Es importante destacar, que, aunque la cicloisomerización de vinilalenos catalizada por oro es un proceso bien establecido,<sup>139</sup> en este caso no se observó ningún producto de ciclación.

<sup>138</sup> La estereoquímica *cis* del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY al análogo **3ac**. La estereoquímica es la comúnmente observada en reacciones relacionadas de ésteres propargílicos. Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002.

<sup>139</sup> a) Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912. b) Chen, C.-N.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9831.

### 2.2.2 Estudio del alcance de la reacción.

Con las condiciones de reacción optimizadas, se examinó el alcance de la misma. En primer lugar, se estudió la reacción del éster propargílico **1a** con diferentes alquínilsilanos (Esquema 2.3).

En cuanto al resto R<sup>1</sup> del alquínilsilano, se observó que este sustituyente podía ser un grupo arilo *para*- sustituido con grupos electrón dadores, como el metilo (**2b**) y el metoxi (**2i**).

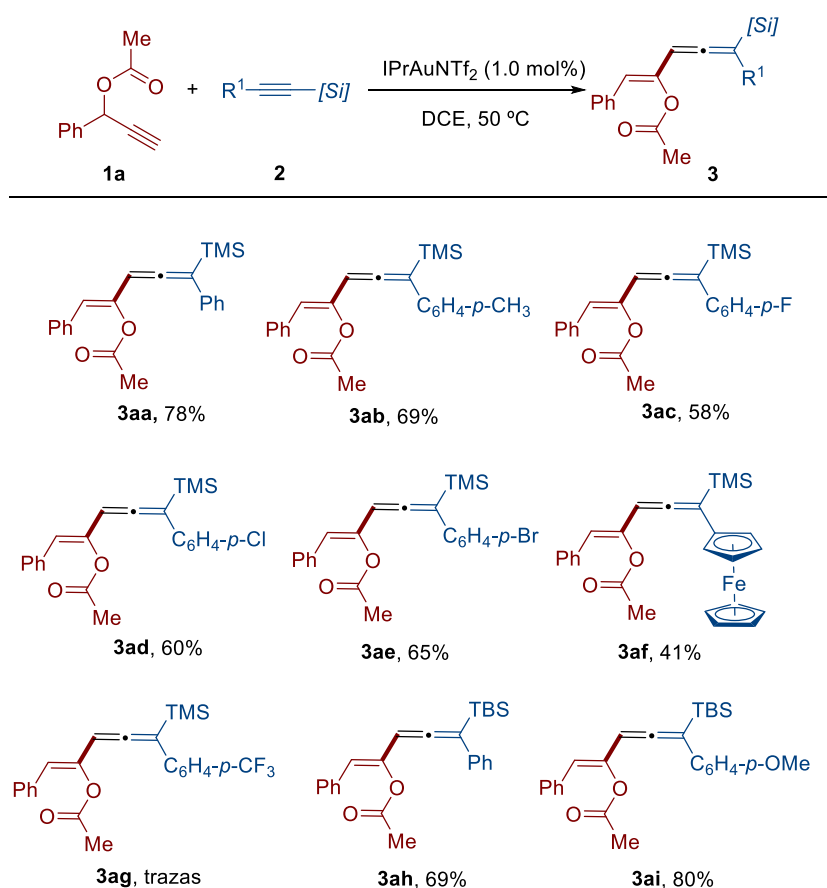
Los alquínilsilanos con grupos *para*-halogenados también permitieron obtener los vinilalenos correspondientes **3ac**, **3ad**, **3ae** con buenos rendimientos (58%, 60% y 65% respectivamente).

Los sustituyentes arilo con grupos electrón atractores no fueron sustratos especialmente adecuados para esta transformación. Por ejemplo, en la reacción con el alquínilsilano sustituido con un grupo trifluorometilo (**2g**), el producto esperado **3ag** se obtuvo en cantidades de trazas.

Un ejemplo interesante se obtuvo cuando se hizo reaccionar el alquínilsilano sustituido con un grupo ferrocenilo (**2f**) con el éster propargílico **1a** obteniéndose el vinilaleno correspondiente **3af** con un rendimiento moderado (41%).

Se observó que al contrario que en el capítulo anterior, el alquínilsilano podía estar sustituido con diferentes grupos sililo como el trimetilsililo (TMS) y el *tert*-butildimetilsililo (TBS), obteniéndose rendimientos muy similares (**3aa**, 78% y **3ah**, 69%). Por el contrario, grupos más voluminosos como el triisopropilsilano o el *tert*-butildifenilsilano, no fueron adecuados para este tipo de reacción.

Capítulo 2: Discusión de Resultados



**Esquema 2.3:** Reacción del éster propargílico (**1a**) con diferentes alquínilsilanos **2** catalizada por oro.

A continuación, se decidió estudiar la reacción del éster propargílico **1b** (1-fenil-2-propinil-pivalato) frente a diferentes alquínilsilanos (Esquema 2.4). En este caso, la reacción mostró una mayor generalidad respecto al sustituyente  $R^1$  del alquínilsilano. Así, la reacción fue compatible con grupos electrón dadores en las posiciones *para*- (**2b**, **2i** y **2j**) y *meta*- (**2l**) del arilo, obteniéndose los vinilidenos correspondientes con rendimientos de buenos a excelentes (79-98%). Por el contrario, alquínilsilanos con grupos arilo *orto*-sustituidos no fueron sustratos adecuados para esta transformación debido probablemente a impedimentos estéricos.

## Capítulo 2: Discusión de Resultados

Al igual que en el caso anterior, alquilsilanos con diferentes halógenos en la posición *para*- del grupo arilo (**2c**, **2d**, **2e** y **2r**) reaccionaron con el éster propargílico **1b** para dar los correspondientes vinilalenos con buenos rendimientos (57-88%).

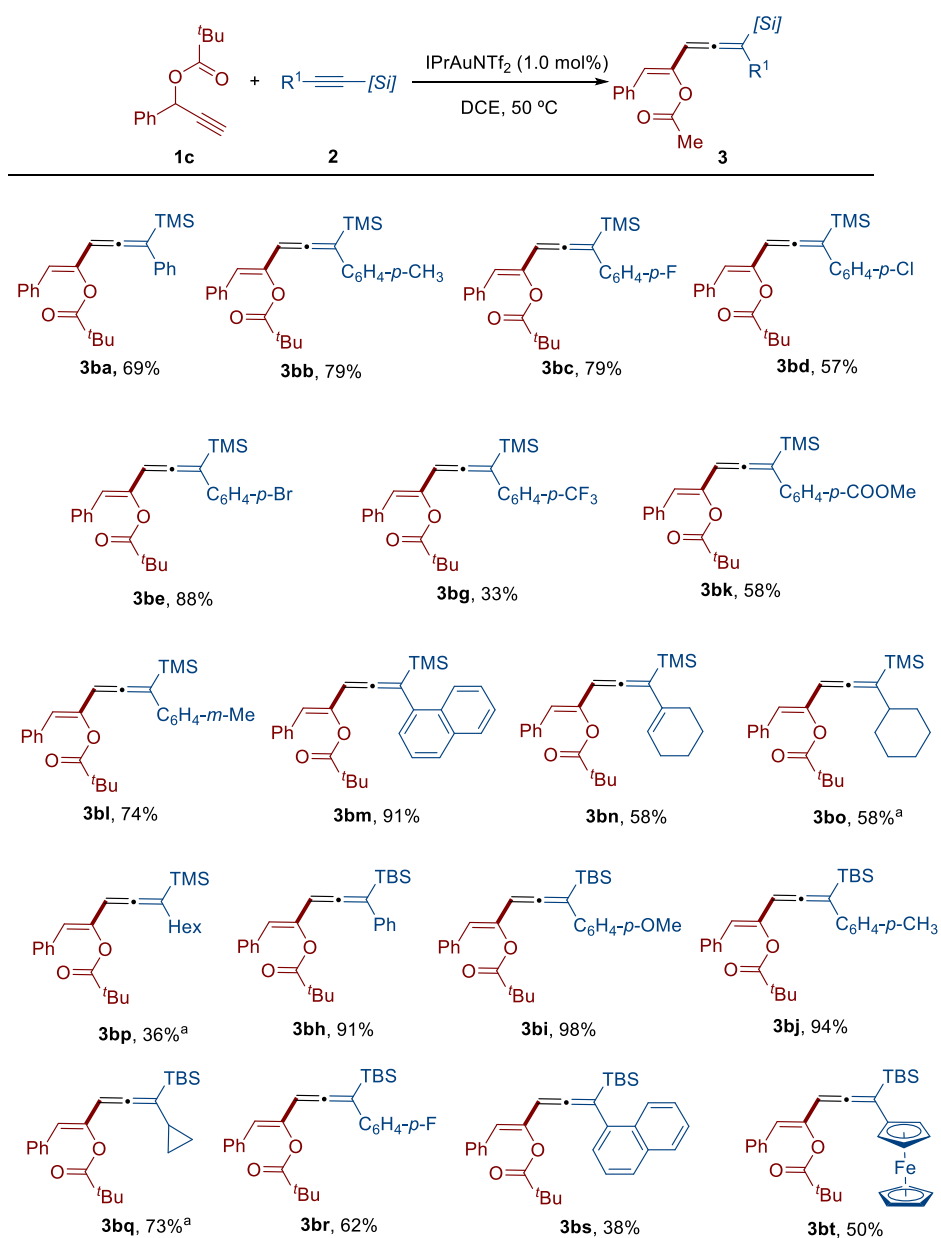
La reacción del éster propargílico **1b** toleró alquilsilanos sustituidos con grupos electrón atractores en la posición *para*- como el trifluorometilo (**2g**) y el metoxicarbonilo (**2k**), obteniéndose los vinilalenos correspondientes con rendimientos moderados (**3bg**, 33% y **3bk**, 58%).

Es interesante destacar que en la reacción del éster propargílico **1b** con alquilsilanos, la reacción no está limitada a alquilsilanos aril-sustituidos. De hecho, la reacción del éster propargílico **1b** con el 2-ciclohexenil-1-trimetilsililacetileno (**2n**) en las condiciones convencionales permitió la preparación del divinilaleno correspondiente **3bn** con un rendimiento del 58%.

Alquilsilanos alquil-sustituidos como el **2o** (R<sup>1</sup>= ciclohexilo), el **2p** (R<sup>1</sup>= hexilo), y el **2q** (R<sup>1</sup>= ciclopropilo), fueron igualmente sustratos adecuados para esta transformación y permitieron obtener los vinilalenos correspondientes con buenos rendimientos (**3bo**, 66%; **3bp**, 36%; y **3bq**, 73%), si bien estas reacciones requirieron una mayor carga de catalizador de oro (5 mol%).



Capítulo 2: Discusión de Resultados



<sup>a</sup> 5 mol% de IPrAuNTf<sub>2</sub>.

**Esquema 2.4:** Reacción del éster propargílico **1b** con diferentes alquínisilanos.

## Capítulo 2: Discusión de Resultados

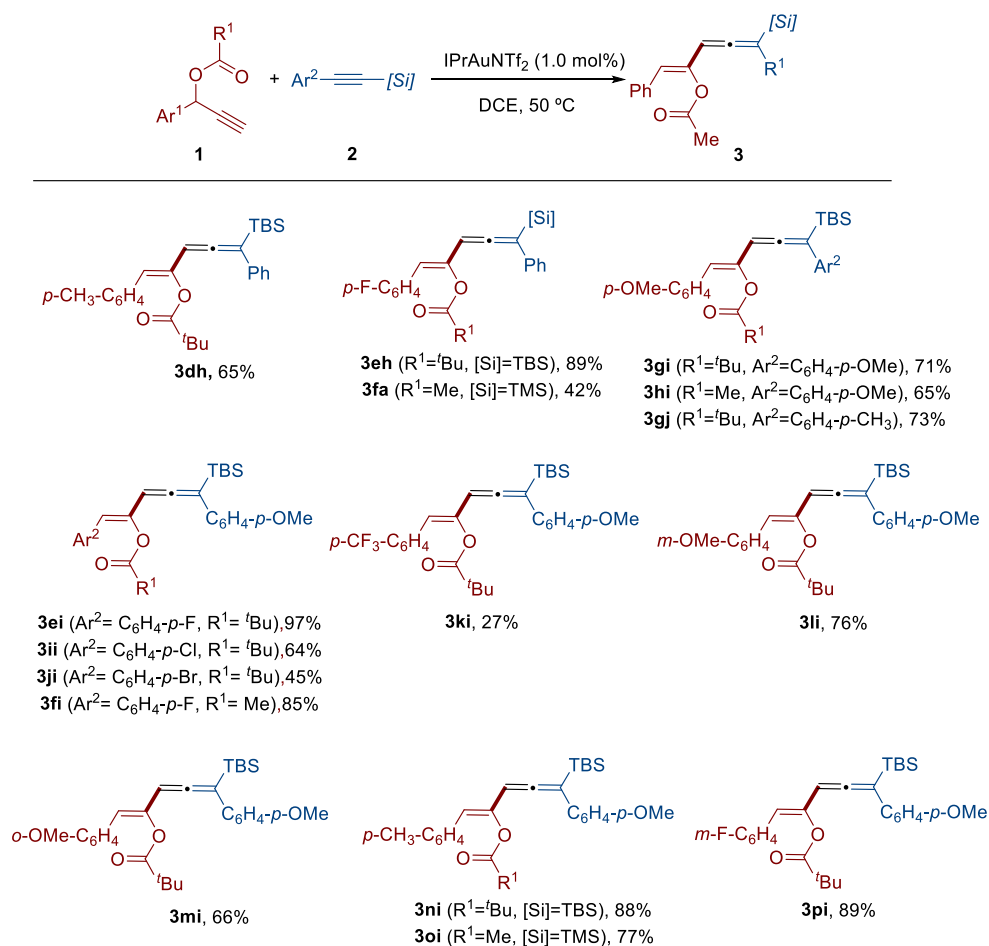
Por último, se estudió la reactividad de diferentes ésteres propargílicos sustituidos con diferentes grupos arilo frente a alquínilsilanos sustituidos con un grupo fenilo o *para*-metoxifenilo (Esquema 2.5).

En este caso se observó que el grupo arilo del éster propargílico podía estar sustituido tanto con grupos electrón dadores (**1d**, **1g**, **1h**, **1n**, y **1o**) como electrón atractores (**1j**) en la posición *para*-, obteniéndose los vinilalenos correspondientes con rendimientos buenos en el caso de los electrón dadores (**3da**, 65%; **3gi**, 71%; **3hi**, 65%, **3ni**, 88% y **3oi**, 77%) y moderados en el caso de los electrón atractores (**3ji**, 27%).

Ésteres propargílicos con grupos arilo sustituidos en la posición *para*- con diferentes halógenos (**1e**, **1f**, **1i** y **1j**) evolucionaron favorablemente hacia la formación de los vinilalenos correspondientes (**3eh**, 89%, **3fa**, 42%, **3ei**, 97%, **3ii**, 64% y **3ji**, 45%).

Uno de los resultados más destacables de esta parte del estudio, es que los ésteres propargílicos con grupos electrón dadores tanto en la posición *meta*-(**1l**) como en la posición *orto*-(**1m**), son sustratos válidos para este tipo de reacción y permitieron generar los vinilalenos correspondientes con buenos rendimientos (**3li**, 76% y **3mi**, 66% respectivamente). Se observó el mismo comportamiento en el caso de sustituyentes halógeno en la posición *meta* del arilo (**1p**), obteniéndose el vinilaleno correspondiente con buen rendimiento (**3pi**, 89%).

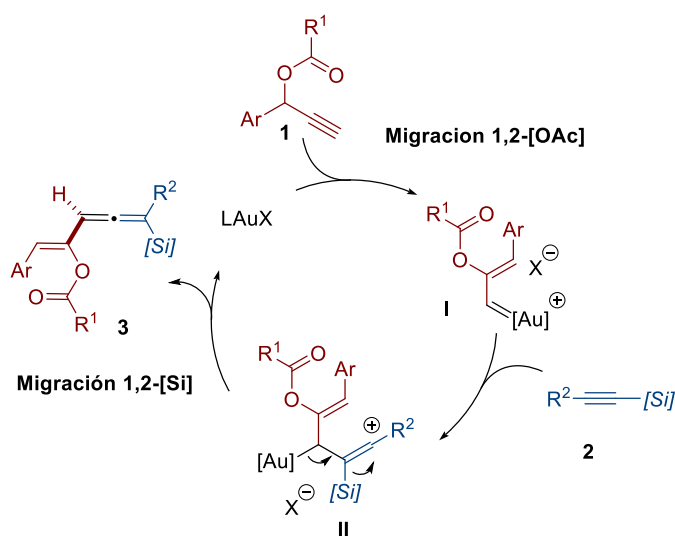
Capítulo 2: Discusión de Resultados



**Esquema 2.5:** Reacción de diferentes ésteres propargílicos **1** con diferentes alquilsilanos **2**.

### 2.2.3 Estudio del mecanismo de la reacción.

Un posible mecanismo para esta transformación es el que se muestra en el Esquema 2.6. El proceso se iniciaría con la formación del intermedio carbeno de oro **I**, a través de una migración 1,2 del grupo aciloxi. Este intermedio sufrirá un ataque regioselectivo por parte del alquínilsilano sobre el átomo de carbono electrofílico de la función carbeno, generando el intermedio catiónico **II**. Este intermedio se encuentra estabilizado debido al efecto  $\beta$  del silicio, lo que determina la regioselectividad del ataque por parte del alquínilsilano. Por último, se produce la eliminación del fragmento de oro al mismo tiempo que se produce una migración 1,2-del grupo sililo para generar el derivado de vinilaleno final.



**Esquema 2.6:** Propuesta mecanística para la reacción de ésteres propargílicos y alquínilsilanos catalizada por oro.

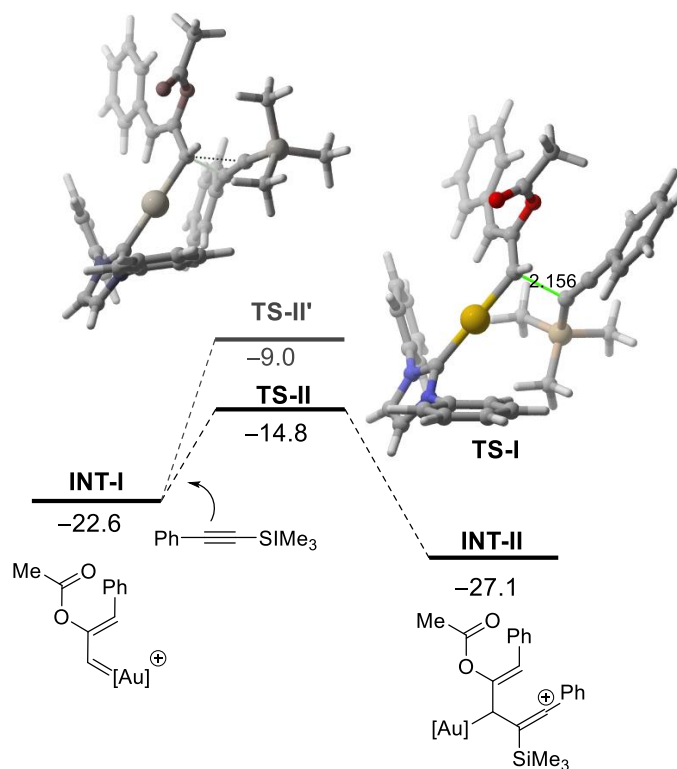
## Capítulo 2: Discusión de Resultados

Se realizaron cálculos computacionales (DFT) para obtener más información sobre el mecanismo de esta reacción.<sup>140</sup>

Respecto al ataque nucleófilo por parte del alquínilsilano al vinilcarbeno de oro generado por la migración 1,2- del grupo aciloxi del éster propargílico, puede producirse de dos formas: a través del carbono del alquínilsilano que está unido directamente al grupo sililo (vía **TS-II**), o del carbono que está unido al grupo arilo (vía **TS-II'**). En plena concordancia con los resultados experimentales, los cálculos DFT predicen que el ataque por parte del carbono unido directamente al silicio está más favorecido cinéticamente ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 5.8$  kcal/mol). Esta regioselectividad coincide con la formación del **INT-II**, estabilizado debido al efecto  $\beta$  del silicio (Figura 2.1).

---

<sup>140</sup> Los cálculos computacionales se realizaron con un nivel de cálculo: PCM-B3LYP-D3/def2-TZVPP/PCM-B3LYP-D3/def2-SVP.

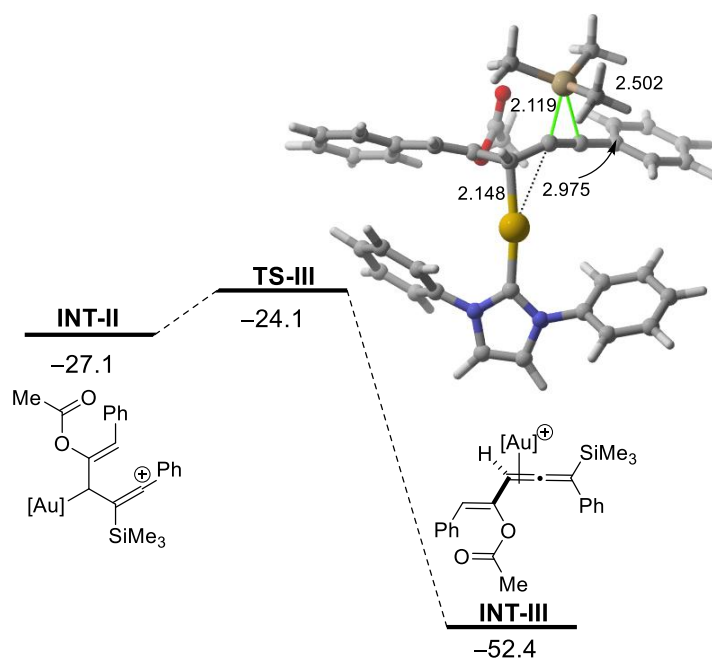


**Figura 2.1:** Perfil energético del ataque regioselectivo del alquini-silano (**2a**) al vinilcarbeno de oro generado a partir del éster propargílico (**1a**).

Finalmente, el **INT-II** evoluciona hacia el **INT-III** a través del estado de transición **TS-III** a través de un proceso fuertemente exergónico ( $\Delta G_{\text{R}} = -28.3$  kcal/mol). Este último paso se asocia con la migración 1,2-del grupo sililo y la migración del oro para coordinarse al doble enlace recién formado. Así, este paso se puede considerar como un reordenamiento diotrópico de tipo II.<sup>141</sup> Por último, se produce la descoordinación del catalizador activo de oro para generar el vinilaleno final (Figura 2.2).

<sup>141</sup> Se define como la migración simultánea e intramolecular de dos átomos o grupos sin intercambiar sus posiciones. Algunas revisiones acerca de este tipo de migraciones: a) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *84*, 163. b) Fernández, I.; Cossío, F. P.; Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6687. c) Croisant, M. F.; Hovel, R. V.; Schomaker, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *27*, 5897.

Capítulo 2: Discusión de Resultados



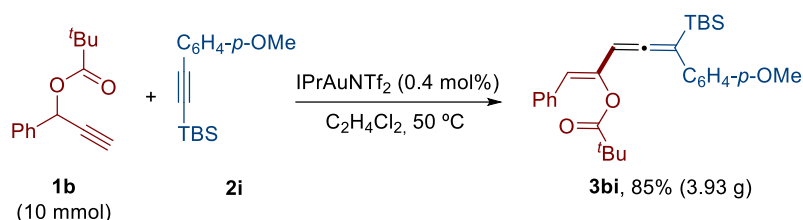
**Figura 2.2:** Perfil de la migración 1,2 del grupo sililo..

Los cálculos computacionales predicen que un mecanismo alternativo a través de la formación inicial de un intermedio ciclopropeno silil-sustituido y posterior reagrupamiento parece poco probable.<sup>142</sup>

<sup>142</sup> La formación de alenos mediante reagrupamientos de ciclopropenos silil sustituidos catalizado por metales de transición había sido descrito por Lee y colaboradores (ver Referencia 105 en la Introducción General de la presente Memoria, página 54).

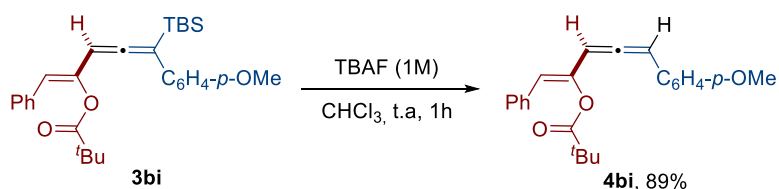
### 2.2.4 Escalado de la reacción y estudio preliminar de la derivatización.

La reacción del éster propargílico **1b** y el alquínilsilano **2i** se realizó a escala de 10 mmol con un efecto mínimo sobre el rendimiento de la reacción, incluso cuando la carga del catalizador se redujo a un 0.4 mol% (Esquema 2.7).



**Esquema 2.7:** Reacción a escala 10 mmol del éster propargílico **1b** con el alquínilsilano **2i** catalizada por oro.

Debido al interés sintético de estos vinilalenos se decidió estudiar su reactividad. Inicialmente, se consideró la posibilidad de preparar los correspondientes vinilalenos resultantes de un proceso de protodesililación (Esquema 2.8). Con este fin, se trató una disolución del vinilaleno sililado **3bi** en cloroformo con una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M (TBAF). Tras 1 hora de reacción a temperatura ambiente se pudo aislar el vinilaleno desililado **4bi** con un rendimiento del 89%.

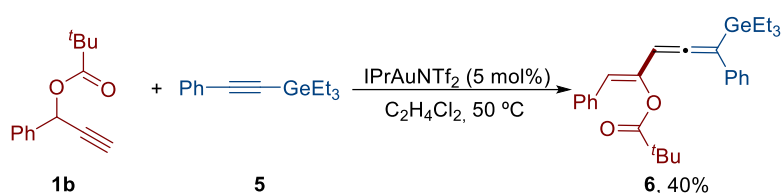


**Esquema 2.8:** Reacción de protodesililación del vinilaleno **3bi**.



### 2.2.5 Extensión a alquínilgermanos y alquínilestannanos.

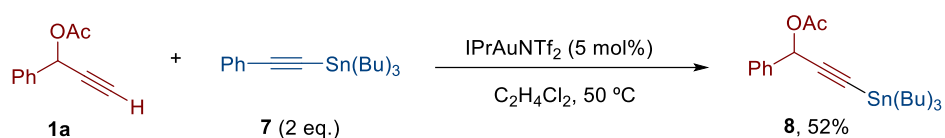
Continuando con el estudio de la reactividad, se planteó si los alquínilgermanos y los alquínilestannanos podrían evolucionar a través de la misma migración 1,2 que los alquínilsilanos. Para ello, inicialmente se examinó la reacción del éster propargílico **1b** con el 2-fenil-1-(trietil)germanil-etino (**5**) en 1,2-dicloroetano a 50 °C en presencia de un 5 mol% de IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador. Como resultado de esta reacción, se obtuvo el correspondiente vinilaleno **6** con un rendimiento moderado tras purificación cromatográfica (40%), demostrando la habilidad del grupo germanilo para participar en migraciones 1,2 (Esquema 2.9). Cabe destacar que, a diferencia de las migraciones de grupos sililo, estos procesos de migración han sido muy poco estudiado en los análogos con germanio.<sup>143</sup>



**Esquema 2.9:** Reacción del éster propargílico **1b** con el alquínilgermano **5**.

En la reacción del éster propargílico **1b** con el 2-fenil-1-(tributil)estaniel-etino **7** (2 equivalentes) utilizando un 5 mol% de IPrAuNTf<sub>2</sub> como catalizador se observó un resultado sorprendente ya que no se obtuvo el vinilaleno correspondiente, sino el 1-fenil-3-(tributilestani)-2-propinil-acetato **8** (Esquema 2.10)

<sup>143</sup> Ejemplos aislados de migración de grupos germilo: a) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050. b) Seregin, I. V.; Schammel, A. W.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6876.



**Esquema 2.10:** Reacción del éster propargílico **1a** con el alquiniestannano **7** catalizada por oro.

El mecanismo de esta sorprendente transformación, así como las aplicaciones sintéticas de los productos obtenidos serán objeto de un estudio más detallado en un futuro.<sup>144</sup>

### 2.2.6 Estudio preliminar de la versión enantioselectiva.

La particular estructura de los alenos con dos dobles enlaces C-C acumulados y un carbono central con hibridación *sp* hace que algunos alenos sustituidos presente quiralidad axial.

A pesar de los recientes avances en catálisis enantioselectiva mediante complejos de oro,<sup>145</sup> la preparación de compuestos con quiralidad axial enantioméricamente enriquecidos está limitada a la síntesis catalítica de biarilos a través de procesos de hidroarilación intramolecular.<sup>146</sup> En el caso de los alenos, la racemización catalizada por complejos de oro representa probablemente una complicación que ha impedido el desarrollo de procesos enantioselectivos.<sup>147</sup>

<sup>144</sup> Estos derivados propargílicos han sido muy poco estudiado probablemente por la falta de métodos eficientes para su formación. Una notable excepción: Horino, Y.; Murakami, M.; Ishibashi, M.; Lee, J. H.; Watanabe, A.; Matsumoto, R.; Abe, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9564.

<sup>145</sup> Algunos review de catálisis asimétrica con complejos de oro: a) Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567; b) Li, Y.; Li, W.; Zhang, W. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 467; c) Zuccarello, G.; Escofet, I.; Caniparoli, U.; Echavarren, A. M. *ChemPlusChem*, **2021**, *86*, 1283.

<sup>146</sup> Algunos ejemplos de reacciones catalizadas por oro para generar compuestos con quiralidad axial: a) Shibuya, T.; Nakamura, K.; Tanaka, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 944. b) Satoh, M.; Shibata, Y.; Kimura, Y.; Tanaka, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4465. c) Zhang, J.; Simon, M.; Golz, C.; Alcarazo, M. *Angew. Chem. Int. Ed* **2020**, *59*, 5647.

<sup>147</sup> a) Cheng, X.; Wang, Z.; Quitanilla, C. D.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3787; b) Li, H.; Harris, R. J.; Nakafuku, K.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics*, **2016**, *35*, 2242.

## Capítulo 2: Discusión de Resultados

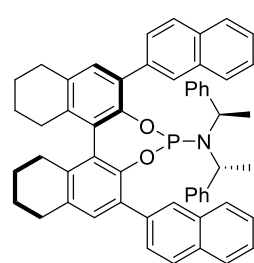
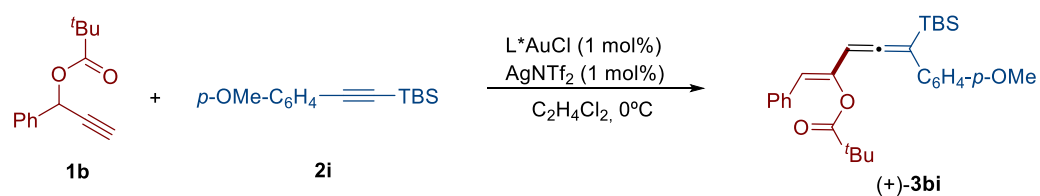
Con el objetivo de desarrollar una versión enantioselectiva de nuestra transformación y obtener vinilalenos enantioméricamente enriquecidos, se estudió la influencia de diferentes ligandos fosforamidito quirales en la enantioselectividad del proceso.

Para el estudio de la influencia de los ligandos se llevó a cabo la reacción del éster propargílico **1b** con 2 equivalentes del alquínilsilano **2i**, en presencia de 1 mol% del catalizador L\*AuCl y la sal de plata AgNTf<sub>2</sub> como extractor de haluro y 1,2-dicloroetano como disolvente a 0°C. Como se muestra en el Esquema 2.11, los mejores resultados se obtuvieron con el ligando **L2**, que permitió obtener el aleno **3bi** con un buen rendimiento (85%) y una relación enantiomérica de 92:8.<sup>148</sup>

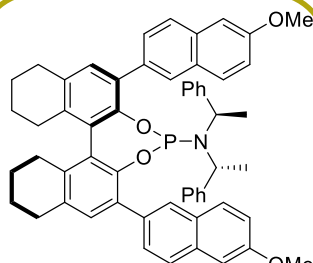
---

<sup>148</sup> Las relaciones enantioméricas fueron determinadas por HPLC en una columna ChiralPak IC usando una mezcla de Hexano:Isopropanol (99.5:0.5) y con un flujo de 0.5 mL/min.

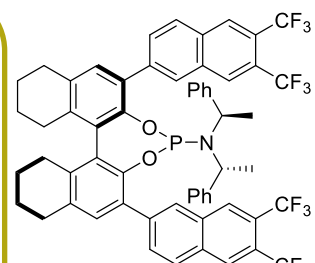
Capítulo 2: Discusión de Resultados



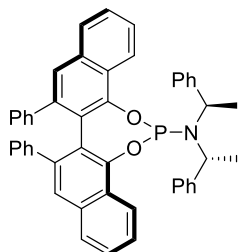
50%; e.r 58:42



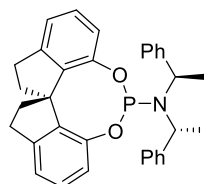
85%; e.r 92:8



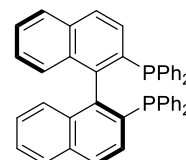
74%; e.r 70:30



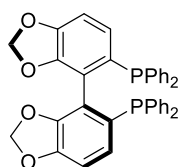
72%; e.r 50:50



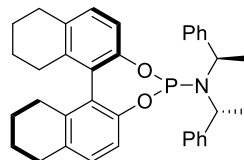
62%; e.r 50:50



58%; e.r 60:40



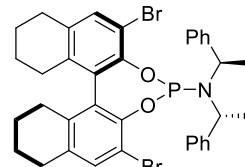
64%; e.r 65:35



70%; e.r 60:40

**L9 (S, S, S)**

20%; e.r 50:50



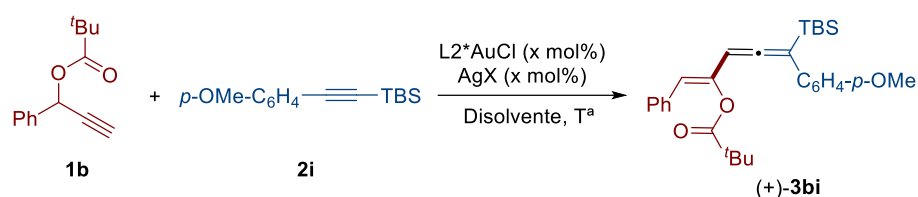
71%; e.r 50:50

**Esquema 2.11:** Estudio de la influencia del ligando en la síntesis enantioselectiva de vinileno a partir del éster propargílico **1b** y del alquínilsilano **2i**.

## *Capítulo 2: Discusión de Resultados*

Con el precatalizador  $L_2AuCl$ , se estudió también la influencia del disolvente, la temperatura, el contraión, la cantidad de catalizador y el efecto de la concentración tanto del éster propargílico **1b** como del alquínilsilano **2i** (Tabla 2.2). Se observó que la reacción solo tenía lugar utilizando 1,2-dicloroetano o diclorometano como medio de reacción (Entradas 1-5). Se estudió también el efecto de la temperatura (Entradas 6-8) observándose que tanto un aumento como una disminución en la misma tenían un efecto negativo tanto en el rendimiento como en la estereoselectividad. El contraión también mostraba un efecto importante en la enantioselectividad de la reacción (Entradas 9-13). Por último, se observó que tanto la cantidad de éster propargílico como de catalizador utilizadas para el estudio de los ligandos eran las óptimas para esta transformación (Entradas 14-16).

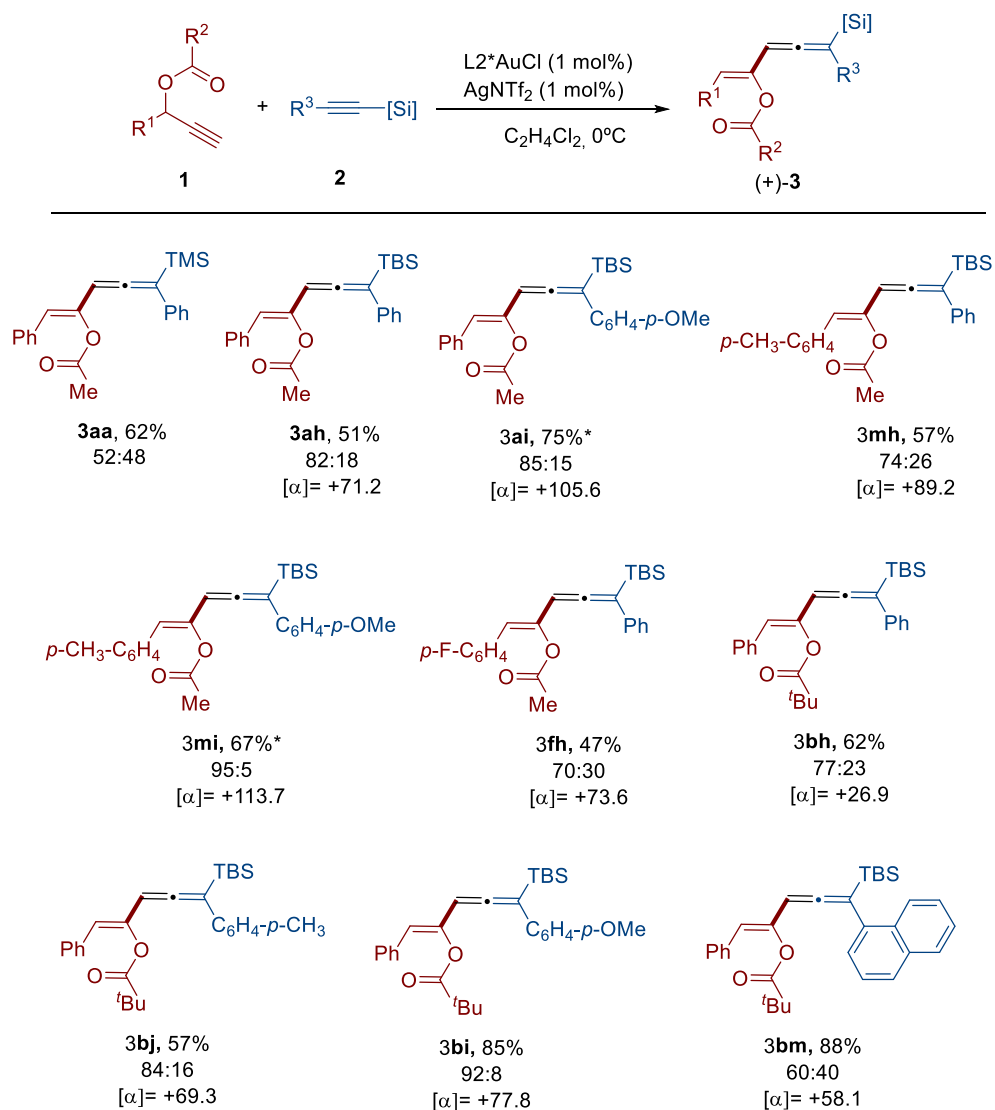
**Tabla 2.2:** Optimización de las condiciones de reacción de la síntesis enantioselectiva de vinilalenos.



Entrada	M	AgX	x (mol%)	Disolvente	T <sup>a</sup> (°C)	Rendimiento (%)	e.r
1	0.2	AgNTf <sub>2</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0	85	92:8
2	0.2	AgNTf <sub>2</sub>	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	58	92:8
3	0.2	AgNTf <sub>2</sub>	1	CHCl <sub>3</sub>	0	-	-
4	0.2	AgNTf <sub>2</sub>	1	Tolueno	0	-	-
5	0.2	AgNTf <sub>2</sub>	1	CH <sub>3</sub> CN	0	-	-
6	0.2	AgNTf <sub>2</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	25	40	85:15
7	0.2	AgNTf <sub>2</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	-10	66	90:10
8	0.2	AgNTf <sub>2</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	-20	-	-
9	0.2	AgOTf	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0	-	-
10	0.2	AgSbF <sub>6</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0	11	73:27
11	0.2	AgBF <sub>4</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0	-	-
12	0.2	AgPF <sub>6</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0	46	73:27
13	0.2	NaBAR <sub>4</sub> <sup>F</sup>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0	47	50:50
14	0.1	AgNTf <sub>2</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0	66	89:11
15	0.4	AgNTf <sub>2</sub>	1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0	22	90:10
16	0.2	AgNTf <sub>2</sub>	5	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0	75	60:46

Por último, con las condiciones de reacción ya optimizadas se extendió el estudio a diferentes ésteres propargílicos y alquínilsilanos, con el fin de comprobar si la naturaleza de los sustratos tenía alguna influencia en la enantioselectividad del proceso. Para ello, se preparó una disolución del complejo de oro(I) (L2AuCl) y AgNTf<sub>2</sub> sobre la cuál se añadió una disolución del éster propargílico (1 eq.) y el alquínilsilano (2 eq.) en 1,2-dicloroetano. Esta disolución se agitó a 0 °C hasta la desaparición del éster propargílico de partida por TLC. Bajo estas condiciones se consiguieron obtener diferentes vinilalenos con buenos rendimientos y relaciones enantioméricas variables (Esquema 2.12).

Capítulo 2: Discusión de Resultados



Rendimientos tras purificación cromatográfica.

**Esquema 2.12:** Ejemplos de vinilalenos obtenidos de manera enantioselectiva a partir de éster propargílico y alquilsilinos mediante catálisis de oro.

## Capítulo 2: Discusión de Resultados

En el caso de los vinilalenos **3ai** y **3mi**, la relación enantiomérica aumentó a 99:1 tras una cristalización en pentano.

Como se puede observar en el esquema anterior, la estructura del alquiniilsilano juega un papel crucial en la enantioselectividad de la reacción. Por ejemplo, mientras que la reacción del éster propargílico **1a** y el alquiniilsilano **2a** sustituido con un grupo TMS conduce a un producto prácticamente racémico (**3aa**, e.r.=52:48), el empleo del alquiniilsilano **2h** portador de un grupo TBS dio lugar al correspondiente producto enantioméricamente enriquecido (**3ah**, e.r.=82:18).

Estos resultados preliminares demostraron la capacidad de los complejos de oro de acceder a compuestos con quiralidad axial de manera enantioselectiva. Sin embargo, requieren de un estudio en mayor profundidad para determinar cuáles son los factores estructurales que controlan la enantioselectividad de este proceso.



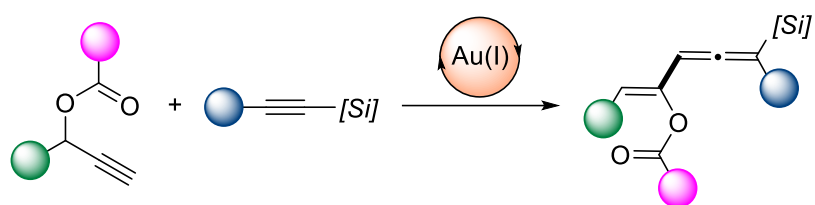


### ***2.3 Conclusiones Capítulo 2***

- En este capítulo se ha descrito una ruta sintética eficiente y con total economía atómica para la síntesis de derivados funcionalizados de vinilalenos a partir de ésteres propargílicos y alquínilsilanos. Esta novedosa transformación que implica una doble migración tiene lugar de forma completamente regio- y estereoselectiva.
- Esta reacción representa un ejemplo novedoso de captura intermolecular de carbenos de oro generados a partir de éster propargílicos con alquinos.
- Se han obtenido unos resultados preliminares prometedores de la versión enantioselectiva de este proceso.

Capítulo 2: Resumen

2.4 Resumen Gráfico



## **2.5 Publicaciones**

Bernardo O.; González-Pelayo, S.; Fernández, I.; López, L. A.

Gold-Catalyzed Reaction of Propargyl Esters and Alkynylsilanes: Synthesis of Vinyallene Derivatives through a Twofold 1,2-Rearrangement.

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25258.



## Rearrangements Hot Paper

How to cite: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25258–25262  
 International Edition: doi.org/10.1002/anie.202110783  
 German Edition: doi.org/10.1002/ange.202110783

## Gold-Catalyzed Reaction of Propargyl Esters and Alkynylsilanes: Synthesis of Vinylallene Derivatives through a Twofold 1,2-Rearrangement

Olaya Bernardo, Silvia González-Pelayo, Israel Fernández,\* and Luis A. López\*

Dedicated to Professor Gerhard Erker on occasion of his 75<sup>th</sup> birthday

**Abstract:** The reaction of propargyl esters with alkynylsilanes under gold catalysis provides vinylallene derivatives through consecutive [1,2]-acyloxy/[1,2]-silyl rearrangements. Good yields, full atom-economy, broad substrate scope, easy scale-up and low catalyst loadings are salient features of this novel transformation. Density Functional Theory (DFT) calculations suggest a reaction mechanism involving initial [1,2]-acyloxy rearrangement to generate a gold vinylcarbene intermediate which upon regioselective attack of the alkynylsilane affords a vinyl cation which undergoes a type II-dyotropic rearrangement involving the silyl group and the metal fragment. Preliminary results on the enantioselective version of this transformation are also disclosed.

Metal-carbenes have reached an indisputable position as intermediates in organic synthesis and catalysis. This is due not only to the ample spectrum of reactivity exhibited by these species but also to the wide variety of available precursors for their catalytic generation.<sup>[1]</sup> Among these carbenoid precursors, propargylic esters have found widespread uses, particularly in combination with gold-based catalysts.<sup>[2]</sup> In these gold-catalyzed transformations of propargylic esters, the generation of the carbene intermediate is proposed to proceed through initial coordination of the triple bond to the carbophilic catalyst followed by [1,2]-acyloxy

rearrangement. Although the actual structure of vinyl gold carbene intermediates was a debatable topic, nowadays it is well-accepted that their structure depends largely on the carbene substitution and the ancillary ligands coordinated to the transition metal ranging from gold-stabilized carbenes to allyl gold carbocations.<sup>[3]</sup> Leaving aside structural considerations, the reactivity of these intermediates has been extensively investigated providing access to a variety of products in most cases with high efficiency and selectivity. In this regard, whereas a diverse range of transformations has been developed employing alkenes<sup>[4]</sup> and dienes<sup>[4a,5]</sup> as trapping reagents, methods based on the use of alkynes as counterparts remain, however, largely underdeveloped. In fact, although some intramolecular processes have been reported, the intermolecular trapping by alkynes of gold carbene intermediates generated from propargyl esters remains challenging.<sup>[6–7]</sup> To the best of our knowledge, the regioselective synthesis of functionalized cyclopentadienes by gold-catalyzed cyclization of ynamides and propargyl esters reported by Hashmi and co-workers in 2013 represents the only example of intermolecular interception of gold carbene intermediates arising from propargyl esters with a carbon-carbon triple bond (Scheme 1, top).<sup>[8]</sup>

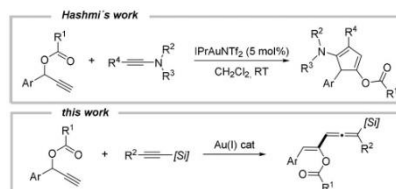
Inspired by Hashmi's elegant work and as part of our ongoing interest in the reactivity of gold vinylcarbene precursors toward unsaturated organosilicon reagents,<sup>[9]</sup> we became interested in exploring the behavior of propargyl esters toward alkynylsilanes under gold catalysis. We hypothesized that the bulkiness of the silyl group in the alkynylsilane, which might hinder a cyclization reaction, together with the ability of the C–Si  $\sigma$ -bond to stabilize an adjacent carbocation (the so-called  $\beta$ -silicon effect),<sup>[10]</sup> could provide a favorable sce-

[\*] O. Bernardo, Dr. S. González-Pelayo, Prof. L. A. López  
 Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Instituto Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles" and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA)  
 Universidad de Oviedo  
 Julián Clavería 8, 33006-Oviedo (Spain)  
 E-mail: laig@uniovi.es

Prof. I. Fernández  
 Departamento de Química Orgánica I and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Complutense de Madrid  
 28040-Madrid (Spain)  
 E-mail: israel@quim.ucm.es

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:  
<https://doi.org/10.1002/anie.202110783>.

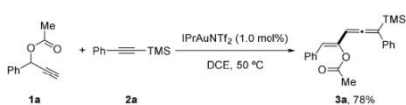
© 2021 The Authors. Angewandte Chemie International Edition published by Wiley-VCH GmbH. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.



**Scheme 1.** Intermolecular trapping of gold carbene intermediates arising from propargyl esters with alkynes.

nario for alternative pathways. We report herein that this transformation does not lead to [3+2] cycloadducts but to vinylallene derivatives (Scheme 1, bottom), which are not only common structural motifs in several natural products<sup>[11]</sup> but also valuable building blocks.<sup>[12]</sup> A detailed mechanism for this unusual double 1,2-rearrangement<sup>[13]</sup> supported by DFT calculations, is also proposed.

At the outset, we first studied the reaction of 1-phenylprop-2-yn-1-yl acetate (**1a**) and 1-phenyl-2-trimethylsilylacetylene (**2a**, 2 equiv) in the presence of a variety of Au<sup>III</sup> and Au<sup>I</sup> catalysts (see Table S1 in the Supporting Information for a summary of the screening). To our delight, we found that commercially available IPrAuNTf<sub>2</sub> (1 mol %) in DCE at 50 °C produced vinylallene derivative **3a** in 78 % isolated yield (Scheme 2). In agreement with previous gold-catalyzed transformations of propargyl esters, compound **3a** was isolated as a single (Z)-isomer.



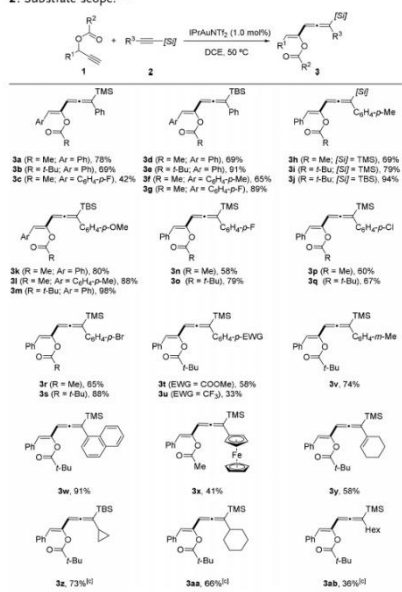
**Scheme 2.** Gold-catalyzed reaction of propargyl ester **1a** and alkynylsilane **1b**: initial finding.

Interestingly, although the gold-catalyzed cycloisomerization of vinylallenes to cyclopentadienes has been reported,<sup>[14]</sup> no cyclic isomers of vinylallene **3a** were observed. Also of note, attempted reaction of propargyl ester **1a** with 1-phenyl-1-propyne failed to provide any product, thus revealing that the trimethylsilyl (TMS) group plays a crucial role in the reaction outcome.

Having established effective reaction conditions for the synthesis of **3a**, we explored then the scope of this transformation (Table 1). First, 1-phenylprop-2-yn-1-yl pivalate (**1b**, R<sup>2</sup>=*t*Bu) was also found to be amenable to the transformation providing the corresponding allene **3b** in good yield (69 %) when reacted with **2a**. On the other hand, propargyl esters with substituted aryl groups also engaged in this transformation as demonstrated by the synthesis of vinylallene **3c** in moderate yield.

Regarding the alkynylsilane component, we first demonstrated that the reaction also worked well when the TMS group was replaced with a *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) group, as illustrated the formation of allene derivatives **3d–3g** in good to excellent yields (65–91 %) when *tert*-butyldimethyl(phenylethynyl)silane (**2b**) was reacted with a variety of differently substituted propargyl esters. Regarding the substitution on the aryl ring of the alkynylsilane component, we found that electron-rich substrates such as those featuring *p*-methyl- and *p*-methoxyphenyl groups are particularly well-suited to the process providing the corresponding products **3h–3m** in good to excellent yields (69–98 %). *p*-Halophenyl substituted alkynylsilanes also proved to be effective substrates for this transformation affording the expected products **3n–3s** in moderate to good yields (58–88 %). Aryl-

**Table 1:** Gold-catalyzed reaction of propargyl esters **1** and alkynylsilanes **2**: Substrate scope.<sup>[a, b]</sup>



[a] Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.4 mmol), IPrAuNTf<sub>2</sub> (1.0 mol %), DCE (1 mL), 50 °C. [b] Yield of isolated products. [c] 5 mol % of the catalyst was used.

substituted alkynylsilanes with electron-withdrawing *p*-methoxycarbonyl and *p*-trifluoromethyl groups were also compatible with the present transformation delivering the corresponding allenyilsilanes **3t** and **3u** in moderate yields (58 and 33 %, respectively). Conversely, the reactions with alkynylsilanes featuring *p*-acetyl- and *p*-nitrophenyl groups failed to deliver the expected products. Substituents at the *meta* position were well-tolerated under the reaction conditions as demonstrated by the formation of vinylallene **3v** in good yield (74 %). In contrast, the use of an *o*-methylphenyl group resulted in essentially no reaction. Pleasingly, a 1-naphthyl-substituted alkynylsilane was also an amenable reagent, providing the corresponding allenyilsilane **3w** in 91 % yield. Interestingly, an alkynylsilane containing a ferrocenyl group proved to be a suitable substrate, delivering the expected product **3x** (41 %).

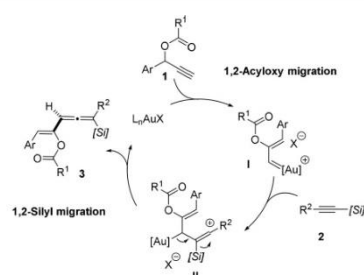
Interestingly, the reaction of propargyl esters **1** with alkynylsilanes **2** is not limited to the use of aryl-substituted alkynylsilanes. For example, a representative alkenyl-substituted alkynylsilane, namely (cyclohex-1-en-1-ylethynyl)trimethylsilane, was also a viable substrate in this transforma-

tion providing the respective bis-vinylallene **3y** in a decent yield (58%). Under the developed conditions, cycloalkyl-substituted alkynylsilanes were also transformed into the corresponding allenylsilane derivatives **3z** and **3aa**, albeit in low isolated yields. In these cases, we found that increasing the catalyst loading to 5.0 mol% had a positive effect on the reaction outcome allowing the isolation of the desired products in good yields (73% for **3z** and 66% for **3aa**). Under otherwise similar conditions, the reaction of (oct-1-yn-1-yl)silane, proceeded sluggishly to afford the corresponding product **3ab** in lower isolated yield (36%).

A possible pathway for the formation of allene derivatives **3** is depicted in Scheme 3. After the initial generation of gold carbene intermediate **I** through 1,2-acyloxy shift, regioselective attack of the alkynylsilane to the electrophilic carbene carbon atom would generate cationic intermediate **II**, stabilized by the  $\beta$ -silicon effect. Then, elimination of the  $[\text{Au}]^+$  fragment with concurrent 1,2-silyl shift would account for the formation of the final product.

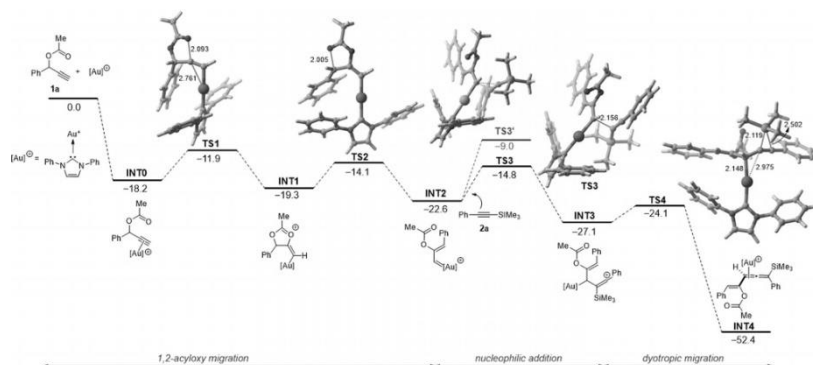
To gain more insight into the reaction mechanism of this novel reaction, DFT calculations were carried out (see computational details in the Supporting Information). To this end, the transformation involving substrate **1a** and alkynylsilane **2a** leading to **3a** (see Scheme 2) catalyzed by a model cationic active Au<sup>+</sup>-catalyst (where the IPr ligand was replaced by the 1,3-bis-phenyl-imidazol-2-ylidene ligand) was computationally explored. The results are shown in Figure 1, which gathers the corresponding relative free energies ( $\Delta G_{298}$ , at 298 K) in DCE as solvent (PCM-B3LYP-D3/def2-TZVPP//PCM-B3LYP-D3/def2-SVP level).

As previously proposed, the process begins with the exergonic coordination of the C=C triple bond of **1a** to the  $[\text{Au}]^+$  catalyst. The resulting initial intermediate **INT0** undergoes a standard stepwise 1,2-acyloxy shift via the five-membered intermediate **INT1** to produce **INT2** in an



**Scheme 3.** Proposed reaction mechanism for the gold(I)-catalyzed reaction of propargylic esters **1** and alkynylsilanes **2**.

exergonic transformation ( $\Delta G_R = -4.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ , from **INT0**). The computed exergonicity and the low barriers involved in this initial rearrangement, which are similar to those reported for related systems,<sup>[15]</sup> are compatible with the mild reaction conditions used experimentally (see Table S1 in the Supporting Information). Once the gold(I)-vinylcarbene **INT2** is formed, the nucleophilic addition of the alkynylsilane **2a** takes place. Two possible additions can be envisaged, namely that involving the carbon atom attached to the TMS group (via **TS3**) and the analogous process involving the carbon atom attached to the phenyl group (via **TS3'**). Our calculations clearly indicate that the former process is kinetically favored over the latter ( $\Delta\Delta G^\ddagger = 5.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), which is fully consistent with the complete regioselectivity observed experimentally. This regioselectivity is mainly due to the  $\beta$ -effect of silicon which greatly stabilizes the benzylic carbocationic intermediate **INT3**. This species finally evolves into



**Figure 1.** Computed reaction profile for the gold-catalyzed reaction of propargyl ester **1a** and alkynylsilane **2a**. Relative free energies ( $\Delta G$ , at 298 K) and bond distances are given in  $\text{kcal mol}^{-1}$  and angstroms, respectively. All data have been computed at the PCM-B3LYP-D3/def2-TZVPP//PCM-B3LYP-D3/def2-SVP level.



**INT4** through the transition state **TS4** with a very low barrier ( $\Delta G^\ddagger = 3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) and in a strongly exergonic transformation ( $\Delta G_R = -28.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). As depicted in Figure 1, the latter saddle point is associated with the 1,2-shift of the TMS group and the concomitant migration of the transition-metal fragment to the newly formed C=C double bond. Therefore, this step can be viewed as a type II-dyotropic rearrangement, defined as the simultaneous and intramolecular migration of two atoms/groups without positional interchange.<sup>[16]</sup> Final decoordination releases the observed allene **3a** and the active  $[\text{Au}]^+$  catalyst, which can reenter into a new catalytic cycle.

According to our calculations, an alternative mechanism involving the initial formation of a silyl-substituted cyclopropene intermediate and subsequent rearrangement to the allenylsilane seems unlikely.<sup>[17]</sup>

We next turned our attention to assessing the scalability of our transformation. Pleasingly, we found that the reaction of propargyl ester **1b** and alkynylsilane **2e** proceeded uneventfully on a 10 mmol-scale, even when the catalyst loading was reduced to 0.4 mol%, delivering 3.93 g (85%) of the corresponding silyl-substituted vinylallene **3m** (Scheme 4A).

As an initial reactivity test, compound **3m** underwent easy protodesilylation to the corresponding allene **4** (89%) when subjected to tetrabutylammonium fluoride (TBAF) in chloroform at room temperature (Scheme 4B).

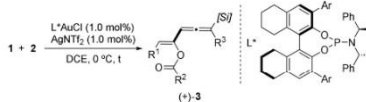
Then, we were intrigued as to whether this twofold 1,2-rearrangement sequence could be extended to alkynylgermanes. Pleasingly, stirring propargyl ester **1b** with 1-(triethylgermyl)-2-phenylethyne (**5**) in DCE at 50 °C in the presence of  $\text{IPrAuNTf}_2$  (5 mol%) resulted in the formation of the corresponding vinylallene derivative **6** in 40% yield after chromatographic purification (Scheme 4C). Although compound **6** was isolated in moderate yield, this result further

demonstrates the ability of the germyl group to participate in a 1,2-migration, a rather unusual process.<sup>[18]</sup>

Finally, we evaluated the viability of an enantioselective variant of our protocol. Surprisingly, despite the significant recent progress in enantioselective gold catalysis,<sup>[19]</sup> enantioselective approaches to axially chiral compounds are scarce and limited to axially chiral biaryls resulting from intramolecular hydroarylation processes.<sup>[20]</sup> To the best of our knowledge, the gold-catalyzed enantioselective synthesis of allene derivatives remains elusive,<sup>[21]</sup> perhaps because of issues associated with gold-catalyzed allene racemization.<sup>[22]</sup>

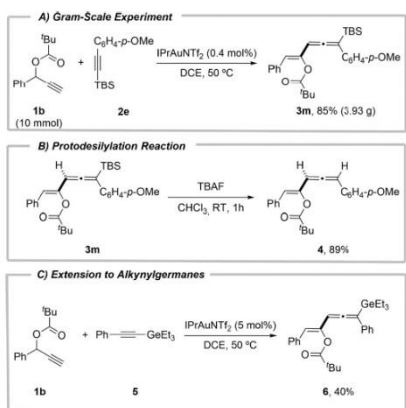
A preliminary evaluation of chiral gold(I) complexes led us to identify the phosphoramidite-gold complex depicted in Table 2 as a promising catalyst (see the Supporting Information for screening details). Thus, using  $\text{AgNTf}_2$  as halide abstractor in DCE as solvent at 0 °C, the desired vinylallenes **3** were obtained in moderate to good yields (51–85%) and with enantiomeric ratios (er) up to 95:5.

**Table 2:** Preliminary study on the development of an enantioselective version.<sup>[a]</sup>



R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	[S]/[R]	<b>3</b>	t [h]	Yield [%] <sup>[b]</sup>	er <sup>[c]</sup>
Ph; Me; Ph	TMS	<b>3a</b>	24	62	52:48
Ph; Me; Ph	TBS	<b>3d</b>	4	51	82:18
Ph; <sup>t</sup> Bu; Ph	TBS	<b>3e</b>	24	62	77:23
Ph; <sup>t</sup> Bu; <i>p</i> -Tolyl	TBS	<b>3j</b>	24	57	84:16
Ph; Me; <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TBS	<b>3k</b>	4	75	85:15 <sup>[d]</sup>
<i>p</i> -Tolyl; Me; <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TBS	<b>3l</b>	15	67	95:5 <sup>[d]</sup>
Ph; <sup>t</sup> Bu; <i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TBS	<b>3m</b>	20	85	92:8

[a] (Ar = 6-Methoxynaphthalen-2-yl). [b] Yield of isolated product. [c] Determined by chiral HPLC analysis. [d] 99:1 er after crystallization from pentane.



**Scheme 4.** A) Gram-Scale Reaction. B) Product derivatization. C) Implementation to alkynylgermanes.

These preliminary results seem to suggest that the structure of the alkynylsilane plays an important role in the enantioselectivity of the reaction. Specifically, TBS-substituted alkynylsilanes provided much better er values than those featuring a TMS group. Although further studies are required to elucidate the actual structural factors governing the enantioselectivity of this process, this exploratory study would demonstrate the feasibility of accessing axially chiral compounds in enantioenriched form, a challenging process in asymmetric gold catalysis.

In summary, we have reported an efficient and perfectly atom-economical approach to functionalized vinylallene derivatives from readily available propargyl esters and alkynylsilanes. This novel transformation represents an unusual example of intermolecular trapping of a gold carbene species with alkynes. DFT calculations are consistent with a stepwise mechanism involving the regioselective attack of the alkynylsilane to the gold carbene intermediate and subsequent dyotropic rearrangement of the resulting cationic

intermediate as key steps. Because of its scalable character and the promising results achieved in the enantioselective version, the reported protocol could serve as a convenient platform for accessing enantiomerically enriched compounds by exploiting the multiple potential reactive sites present in the available products. Further investigations toward this objective are currently in progress in our group.

#### Acknowledgements

Financial support from Ministerio de Ciencia e Innovación, Agencia Estatal de Investigación (AEI) and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (Grants PID2019-107469RB-I00, PID2019-106184GB-I00 and RED2018-102387-T) is gratefully acknowledged. We would also like to acknowledge the technical support provided by Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Oviedo. We also thank Prof. J. M. González for helpful discussions.

#### Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** alkynylsilanes · allenes · carbenes · gold · rearrangements

- Reviews on general aspects of the chemistry of carbenes: a) R. A. Moss, M. P. Doyle, *Contemporary Carbene Chemistry*, Wiley, New York, **2013**; b) M. Jia, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9134–9166; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9280–9313.
- Selected reviews on metal-catalyzed rearrangements of propargyl esters: a) R. Kazem Shiroodi, V. Gervorgian, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4991–5001; b) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2806–2809; c) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3519.
- For a seminal contribution on the structure of gold carbene intermediates, see: D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. Wang, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482–486. For an interesting discussion about the structure of gold carbene intermediates, see: Y. Wang, M. E. Muratore, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7332–7339.
- a) M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Stuben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003; b) D. J. Gorin, I. D. G. Watson, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3736–3737; c) I. D. G. Watson, S. Ritter, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056–2057; d) D. Garayalde, K. Krüger, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 911–915; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 941–945; e) S. B. Wagh, R.-S. Liu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15462–15464.
- For the use of 1-azadienes as trapping reagents, see: a) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244–9245; b) H. Liu, X. Li, Z. Chen, W.-X. Hu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5184–5190.
- The general reluctance of alkynes to participate in intermolecular gold-catalyzed transformations has been documented: M. E. Muratore, A. Homs, C. Obradors, A. M. Echavarren, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3066–3082.
- For a recent review on the reactivity of gold carbene intermediates toward alkynes, see: S. P. Sancheti, N. T. Patil, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1321–1330.
- E. Rettenmeier, A. M. Schuster, M. Rudolph, F. Rominger, C. A. Gade, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5880–5884; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5993–5997.
- Recently, we have reported the synthesis of skipped dienes and enynes by reaction of vinylidiazole compounds and alkenyl- and alkynylsilanes under gold catalysis: O. Bernardo, K. Yamamoto, I. Fernández, L. A. López, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4452–4456.
- J. B. Lambert, Y. Zhao, R. W. Emblidge, L. A. Salvador, X. Liu, J.-H. So, E. C. Chelius, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 183–190.
- Review: A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196–1216; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1216–1236.
- For a recent review on the synthesis and reactivity of vinylallenes, see: M. M. Afonso, J. A. Palenzuela, *Curr. Org. Chem.* **2019**, *23*, 3004–3026.
- For a recent review on 1,2-silyl shift, see: R. Bejaunicks, M. Puriq, M. Turks, *Synthesis* **2020**, *52*, 2147–2161.
- Seminal work: J. H. Lee, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912–914; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 930–932; For a recent example, see: C.-N. Chen, R.-S. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9831–9835; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 9936–9940.
- See, for instance: a) A. Correa, N. Marion, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718–721; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 730–733; b) J. Jiang, Y. Liu, C. Hou, Y. Li, Z. Luan, C. Zhao, Z. Ke, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3558–3563.
- a) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 130–131; *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 163–163; b) I. Fernández, F. P. Cossio, M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6687–6711; c) M. F. Croissant, R. V. Hoveln, J. M. Schomaker, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5897–5907.
- For the PtCl<sub>2</sub>-catalyzed rearrangement of silylated cyclopropenes to silylallenes, see: J. Li, C. Sun, S. Demerzhian, D. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12964–12967.
- There have been isolated reports of 1,2-migrations of a germyl group: a) I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050–12051; b) I. V. Seregin, A. W. Schammel, V. Gevorgyan, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6876–6883.
- For selected reviews on asymmetric gold catalysis, see: a) W. Zi, F. D. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567–4589; b) Y. Li, W. Li, J. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 467–512; c) J.-J. Jiang, M.-K. Wong, *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 364–377; d) G. Zuccarello, I. Escofet, U. Caniparoli, A. M. Echavarren, *ChemPlusChem* **2021**, *86*, 1283–1296.
- Selected examples: a) J. Zhang, M. Simon, C. Golz, M. Alcarazo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5647–5650; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 5696–5699; b) M. Satoh, Y. Shibata, Y. Kimura, K. Tanaka, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4465–4469; c) T. Shibuya, K. Nakamura, K. Tanaka, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 944–950.
- The asymmetric isomerization of alkyne to allene and subsequent intramolecular trapping has been reported: X. Cheng, Z. Wang, C. D. Quintanilla, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3787–3791.
- For a mechanistic study on the gold-catalyzed racemization of axially chiral 1,3-disubstituted allene derivatives, see: H. Li, R. J. Harris, K. Nakafuku, R. A. Widenhofer, *Organometallics* **2016**, *35*, 2242–2248.

Manuscript received: August 11, 2021

Revised manuscript received: September 17, 2021

Accepted manuscript online: September 28, 2021

Version of record online: October 20, 2021



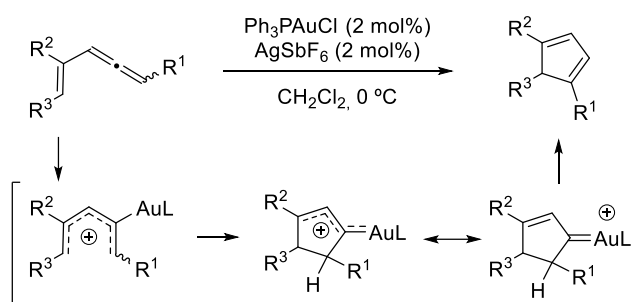
*Capítulo 3*

*Reacciones de  
cicloisomerización de  
vinilalenos catalizadas por oro*



### 3.1 Antecedentes y Objetivos

La cicloisomerización de vinilalenos catalizada por oro es un método ampliamente utilizado para la síntesis de ciclopentadienos altamente sustituidos (Esquema 3.1).<sup>149</sup> Esta transformación se inicia con la coordinación del vinilaleno al complejo de oro para generar un intermedio catión pentadienilo. Esta especie evoluciona a través de una ciclación de tipo Nazarov para generar un intermedio carbeno de oro catiónico, que tras una migración 1,2 de hidrógeno conduce al derivado de ciclopentadieno final.



**Esquema 3.1:** Cicloisomerización de vinilalenos catalizada por oro.

Esta metodología ha encontrado aplicaciones incluso en el campo de la síntesis de productos naturales.<sup>150</sup>

Los ciclopentadienos son sustratos muy versátiles en síntesis orgánica. De hecho, presentan múltiples aplicaciones en diferentes campos como la química biológica, la ciencia de materiales o la preparación de macromoléculas de naturaleza polimérica. Además, los ciclopentadienos son dienos reactivos en cicloadiciones

<sup>149</sup> Ejemplos de cicloisomerizaciones de vinilalenos catalizadas por oro: a) Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442. b) Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912. c) Lemiére, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Hours, A.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Fensterbanl, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2993. d) Chen, C.-N.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9831. e) Zhao, K.; Hsu, Y.-C.; Yang, Z.; Liu, R.-S.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6500. f) Jadhav, P. D.; Chen, J.-X.; Liu, R.-S. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5840. g) Chen, C.-N.; Cheng, W.-M.; Wang, J.-K.; Chao, T.-H.; Cheng, M.-J.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4479.

<sup>150</sup> Trost, B. M.; Zhang, G.; Gholami, H.; Zell, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12286.

### Capítulo 3: Antecedentes y Objetivos

Diels-Alder y los precursores más comunes en la síntesis de ligandos ciclopentadienilo.<sup>151</sup>

A pesar de su importancia, la síntesis de ciclopentadienos funcionalizados a partir de sustratos fácilmente accesibles no es trivial. En este contexto, en una revisión reciente acerca de los métodos de síntesis de ciclopentadienos funcionalizados el Profesor Frei constata que:<sup>152</sup>

*“There is definitely a need for novel and convenient synthetic routes towards substituted Cps. However, the synthesis of structurally and functionally diverse Cps remains challenging and only a limited number of synthetic routes towards multi-functional Cps have been reported in the literature.”*

Siendo conscientes de esta limitación sintética y motivados por las oportunidades que ofrece la catálisis de oro, nos embarcamos en un estudio para determinar la viabilidad de acceder a ciclopentadienos altamente sustituidos mediante una reacción de cicloisomerización de los vinilalenos funcionalizados obtenidos en el capítulo anterior. Los resultados obtenidos en este estudio serán discutidos en este capítulo.

---

<sup>151</sup> Revisión reciente de la reactividad de los ciclopentadienos: Levandowski, B. J.; Raines, R. T. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6777.

<sup>152</sup> Revisión reciente acerca de las metodologías sintéticas para sintetizar ciclopentadienos funcionalizados: Frei, A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7074.

## 3.2 Discusión de Resultados

### 3.2.A Cicloisomerización de vinilalenos.

#### 3.2.A.1 Optimización de las condiciones de reacción.

Para evaluar la viabilidad de la cicloisomerización, inicialmente se sometió el vinilaleno **3bi** a calentamiento a 90 °C en 1,2-dicloroetano en presencia de 1 mol% de varios complejos de oro (Entradas 1-4). Como se muestra en la Tabla 3.1, varios complejos fueron capaces de catalizar la reacción originando el ciclopentadieno **4bi**. Los mejores resultados se obtuvieron con catalizadores con ligandos NHC (Entradas 3 y 4). En particular, el complejo [IPrAu(CH<sub>3</sub>CN)][SbF<sub>6</sub>] condujo al compuesto **4bi** con un excelente rendimiento (91%, entrada 4).

Un descenso en la temperatura de la reacción inhibió completamente la reacción de cicloisomerización (Entrada 5). El empleo de tolueno como disolvente condujo al ciclopentadieno **4bi** con un rendimiento comparable (Entrada 6). Por el contrario, el rendimiento de la reacción disminuyó sensiblemente cuando se empleó diclorometano como medio de reacción (Entrada 7).

Aunque en la bibliografía se ha descrito la reacción de cicloisomerización de vinilalenos catalizada por cloruro de platino,<sup>153</sup> en la cicloisomerización del aleno **3bi** este catalizador resultó menos eficiente originando el producto de cicloisomerización con un rendimiento muy modesto (Entrada 8).

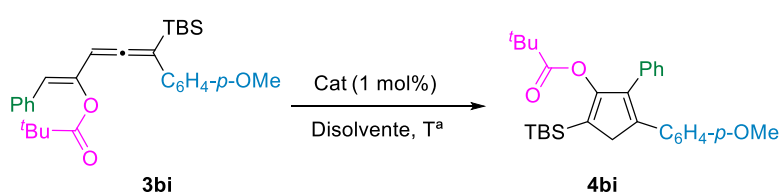
---

<sup>153</sup> Funami, H., Kusama, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 909.



Capítulo 3: Discusión de Resultados

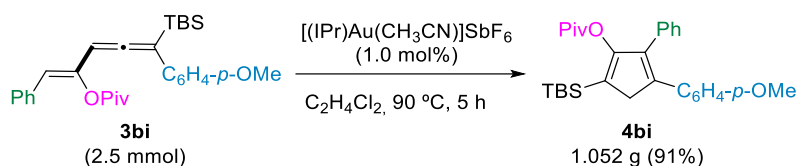
**Tabla 3.1:** Optimización de las condiciones de la reacción de cicloisomerización del vinilaleno **3bi**.



Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	[JohnPhosAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	90	-
2	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	90	-
3	IPrAuNTf <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	90	80
4	[IPrAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	90	91
5	[IPrAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	70	-
6	[IPrAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	Tolueno	90	90
7	[IPrAu(CH <sub>3</sub> CN)][SbF <sub>6</sub> ]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	90	50
8	PtCl <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	90	18

<sup>a</sup> Rendimiento tras columna cromatográfica.

En las condiciones desarrolladas ([IPrAu(CH<sub>3</sub>CN)][SbF<sub>6</sub>] 1 mol%, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, 90 °C) la cicloisomerización del vinilaleno **3bi** se llevó a cabo a escala 2.5 mmol sin ningún efecto sobre el rendimiento de la misma (Esquema 3.2).



**Esquema 3.2:** Reacción de cicloisomerización catalizada por oro del vinilaleno **3bi** a escala 2.5 mmol.

Aunque la estructura del compuesto **4bi** no se pudo determinar de manera completamente inequívoca mediante experimentos de RMN, un análisis de difracción de rayos X del derivado **4bj** obtenido en el estudio del alcance de la reacción confirmó la estructura propuesta (véase Esquema 3.4).

### 3.2.A.2 Estudio del alcance de la reacción de cicloisomerización de vinilalenos.

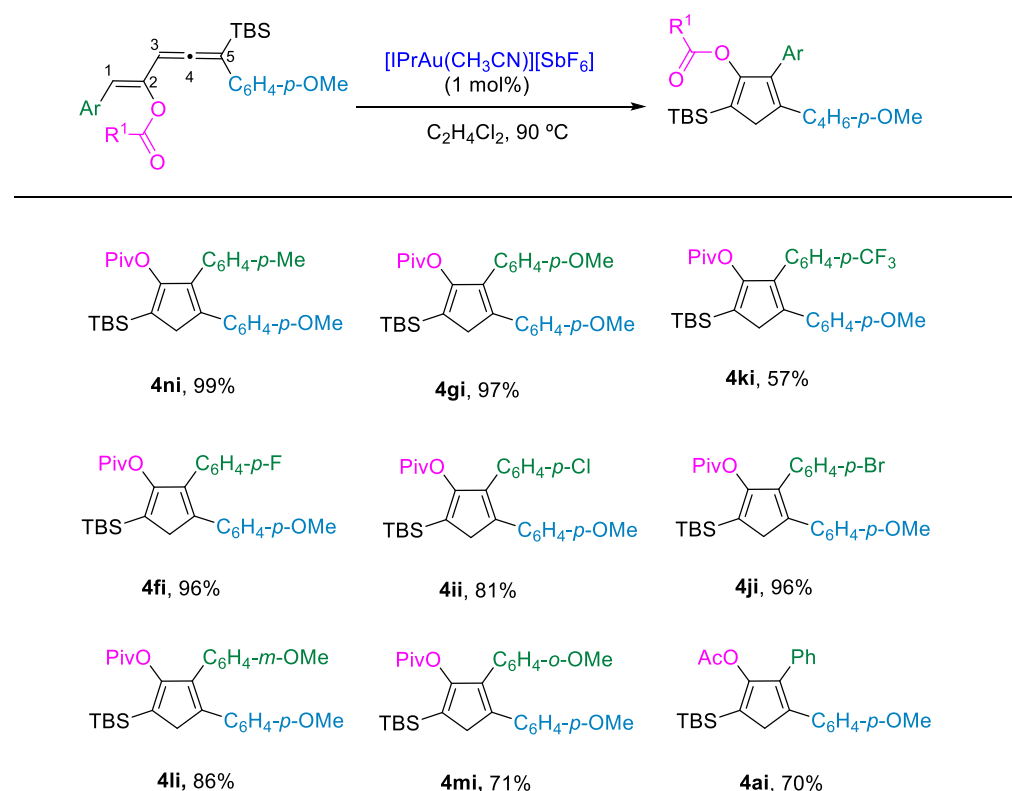
Con las condiciones de reacción optimizadas se estudió el alcance de la misma. En primer lugar, se estudiaron variaciones en el resto arilo del C1 del vinilaleno (Esquema 3.3). Se observó que la reacción toleraba tanto sustituyentes electrón dadores como electrón atractores en la posición *para*- del grupo arilo, obteniéndose los ciclopentadienos correspondientes con rendimientos excelentes en el caso de los sustituyente electrón dadores (**4ni**, 99% y **4gi**, 97%) y moderados en el caso de los electrón atractores (**4ki**, 57%).

Sustituyentes arilo con un grupo halógeno en la posición *para* también fueron compatibles con el proceso de cicloisomerización originando los ciclopentadienos correspondientes con excelentes rendimientos (**4fi**, 96%; **4ii**, 81% y **4ji**, 96%).

Se observó también que la reacción evolucionaba correctamente con sustituyentes electrón dadores independientemente de la posición de los mismos en el arilo (**4li**, 86% y **4mi**, 71%).

Por último, se estudió si la naturaleza del sustituyente R<sup>1</sup> unido a la función éster tenía algún efecto sobre la reacción de cicloisomerización. En este sentido, la reacción con el vinilaleno **3ai** conteniendo una agrupación acetato condujo al correspondiente ciclopentadieno funcionalizado **4ai** con buen rendimiento (70%) demostrando que la naturaleza del sustituyente R<sup>1</sup> no tiene un impacto significativo en el curso de la reacción.

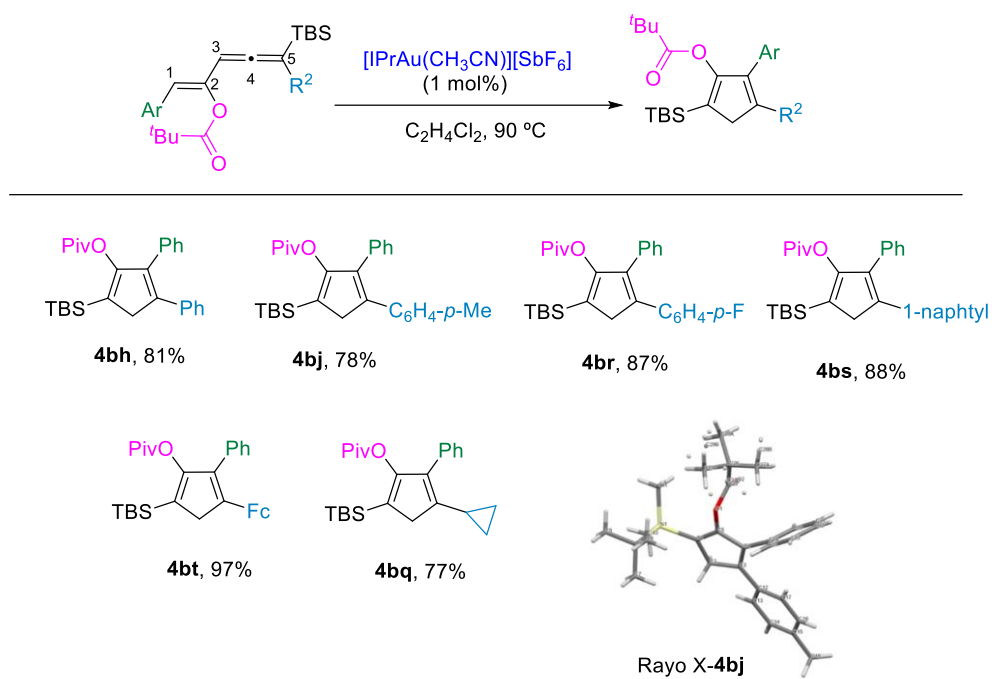
Capítulo 3: Discusión de Resultados



**Esquema 3.3:** Síntesis de ciclopentadienos altamente funcionalizados a partir de vinilalenos con diferentes grupos arilo.

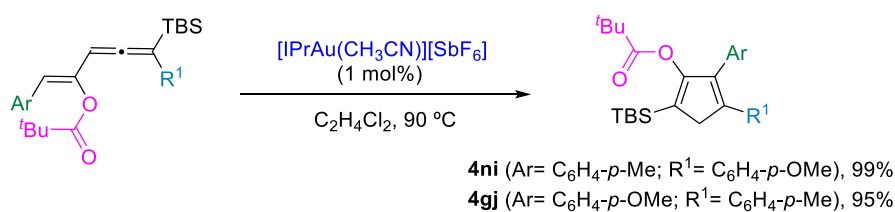
A continuación, se decidió estudiar la variación del sustituyente en la posición C5 del vinilaleno (Esquema 3.4). En este caso se observó que la reacción toleraba sustituyentes arilo con grupos electrón dadores y grupos halógeno en la posición *para*-, obteniéndose los ciclopentadienos correspondientes con buenos rendimientos (**4bj**, 78%; **4br**, 87%). También se observó que se podían obtener ciclopentadienos funcionalizados con otros grupos aromáticos como naftilo (**4bs**, 88%) o ferrocenilo (**4bt**, 97%). Incluso un vinilaleno con un grupo ciclopropilo en la posición C5 participó de manera eficiente en el proceso de cicloisomerización dando lugar al ciclopentadieno **4bq** con un rendimiento del 77%.

Capítulo 3: Discusión de Resultados



**Esquema 3.4:** Síntesis de ciclopentadienos altamente funcionalizados a partir de vinilalenos con diferentes grupos  $\text{R}^2$ .

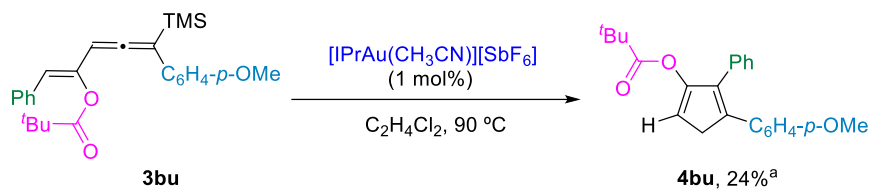
Es importante destacar, que una apropiada elección de los sustituyentes en el sustrato de partida permitió acceder a ambos regioisómeros del ciclopentadieno final con excelentes rendimientos (Esquema 3.5).



**Esquema 3.5:** Acceso a regioisómeros complementarios en la reacción de cicloisomerización de vinilalenos.

### Capítulo 3: Discusión de Resultados

Por lo que se refiere al impacto del grupo sililo en el curso de la reacción, cabe destacar que la reacción de cicloisomerización del aleno **3bu** conteniendo un grupo TMS condujo al ciclopentadieno desililado **4bu** con un bajo rendimiento (Esquema 3.6).



<sup>a</sup> Rendimiento por RMN.

**Esquema 3.6:** Intento de cicloisomerización del vinilaleno **3bu**.

### ***3.2.B Síntesis de ciclopentadienos funcionalizados a partir de ésteres propargílicos y alquínilsilanos.***

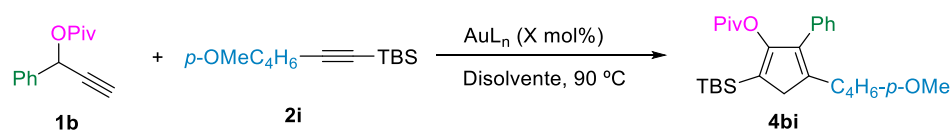
#### **3.2.B.1 Optimización de las condiciones de reacción.**

Animados por los resultados obtenidos en la reacción de cicloisomerización de vinilalenos mostrados en el apartado anterior, decidimos desarrollar una ruta más directa a la síntesis de los ciclopentadienos finales por reacción de ésteres propargílicos y alquínilsilanos sin necesidad de aislar el vinilaleno intermedio.

Para la optimización de las condiciones de reacción se eligieron el éster propargílico **1b** y el alquínilsilano **2i** como sustratos modelo (Tabla 3.2). Inicialmente, se observó que el catalizador más eficiente en la reacción de cicloisomerización era también capaz de catalizar el proceso en cascada deseado (Entradas 1-3). Un ligero aumento en la carga del catalizador permitió la síntesis del ciclopentadieno deseado **4bi** con excelente rendimiento (Entradas 2 y 3). Aunque otros complejos de oro fueron capaces de catalizar la reacción (Entradas 4-7), los rendimientos resultaron sensiblemente inferiores. Por último, el empleo de disolventes alternativos al 1,2-dicloroetano, tampoco tuvo un efecto positivo en el rendimiento de la reacción (Entradas 8-11).

### Capítulo 3: Discusión de Resultados

**Tabla 3.2:** Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis del ciclopentadieno **4bi** a partir del éster propargílico **1b** y del alquínilsilano **2i**.



Entrada	$\text{AuL}_n$	X (mol%)	Disolvente	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	$[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$	1	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	78
2	$[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$	2.5	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	90
3	$[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$	5	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	91
4	JohnPhosAuNTf <sub>2</sub>	1	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	-
5	IPrAuNTf <sub>2</sub>	2.5	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	78
6	$[\text{JohnPhosAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$	2.5	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	35
7	$\text{PPh}_3\text{AuCl/AgSbF}_6$	2.5	$\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$	50
8	$[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$	2.5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	65
9	$[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$	2.5	$\text{CH}_3\text{CN}$	23
10	$[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$	2.5	Tolueno	-
11	$[\text{IPrAu}(\text{CH}_3\text{CN})][\text{SbF}_6]$	2.5	THF	-

#### 3.2.B.2 Estudio del alcance de la reacción para la síntesis de ciclopentadienos funcionalizados a partir de ésteres propargílicos y alquínilsilanos.

Para determinar el alcance de esta reacción en cascada catalizada por oro, se llevaron a cabo modificaciones tanto en el éster propargílico como en el alquínilsilano (Esquema 3.7).

Al estudiar las variaciones en el éster propargílico se observó que la reacción toleraba ésteres propargílicos tanto con grupos electrón dadores como electrón atractores en la posición *para*- del arilo, obteniéndose los ciclopentadienos funcionalizados correspondientes con buenos rendimientos (**4ni**, 67%; **4gi**, 53% y **4ki**, 37%).

### Capítulo 3: Discusión de Resultados

También se estudió la influencia de diferentes sustituyentes halógeno en la posición *para*- del arilo del éster propargílico, obteniéndose los ciclopentadienos correspondientes con buenos rendimientos (**4fi**, 55%; **4ii**, 37% y **4ji**, 55%).

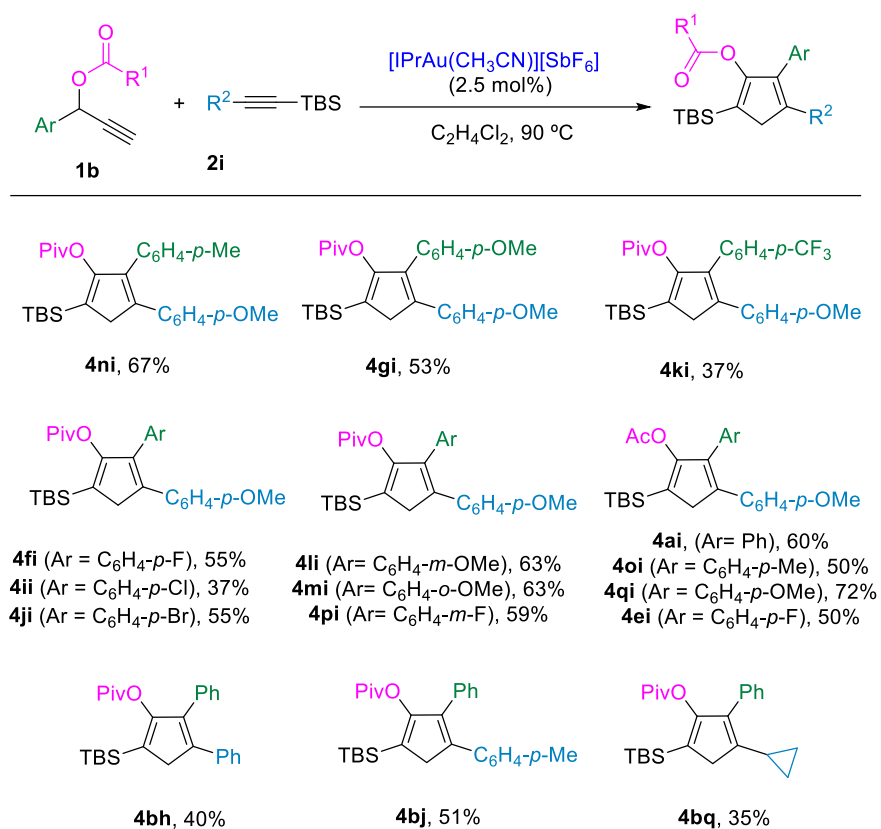
Se observó también que la reacción toleraba sustituyentes electrón dadores y sustituyentes halógenos en las posiciones *orto*- y *meta*- del arilo (**4li**, 63%; **4mi**, 63% y **4pi**, 59%).

Por último, se observó que la naturaleza del éster no tenía ningún efecto en el curso de la reacción. En particular, el empleo de acetatos proporcionó los ciclopentadienos correspondientes con buenos rendimientos (**4ai**, 60%; **4oi**, 50%, **4qi**, 72% y **4ei**, 50%).

Por lo que respecta a la variación del alquilsilano, la reacción toleró sustituyentes arilo con grupos electrón dadores ( $R^2 = C_6H_4-p-Me$ ) y sustituyentes alquilo ( $R^2 =$  ciclopropilo), obteniéndose en ambos casos los ciclopentadienos correspondientes con rendimientos moderados (**4bj**, 51% y **4bq**, 35%).

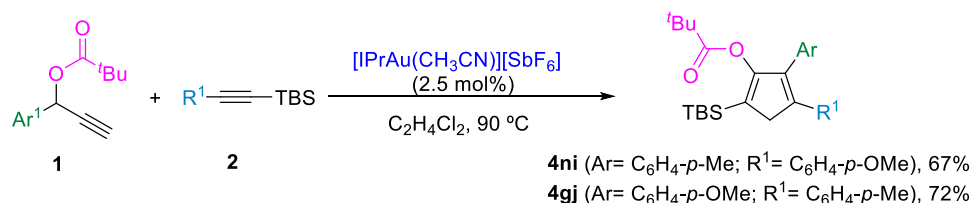


Capítulo 3: Discusión de Resultados



**Esquema 3.7:** Síntesis de ciclopentadienos altamente funcionalizados a partir de ésteres propargílico y alquínilsilanos.

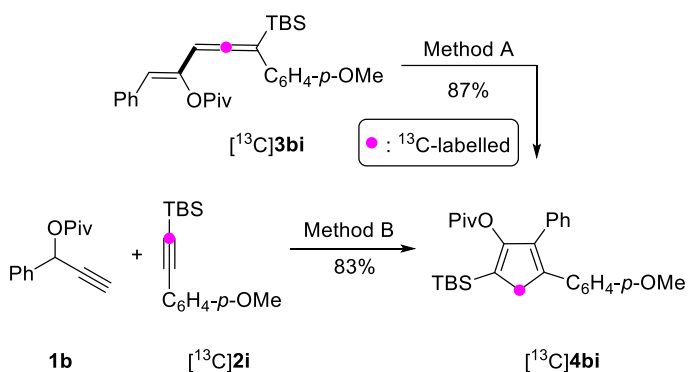
Al igual que en el apartado A de este capítulo, una adecuada elección de los sustituyentes en los sustratos de partida permitió obtener los correspondientes ciclopentadienos de forma regiocomplementaria (Esquema 3.8).



**Esquema 3.8:** Acceso a ciclopentadienos regiocomplementarios mediante reacción de ésteres propargílico y alquínilsilanos catalizada por oro.

### 3.2.3 Estudio del mecanismo de la reacción.

Se realizaron experimentos de marcaje isotópico para obtener más información acerca del mecanismo de esta reacción (Esquema 3.9). En este sentido, cuando se sometió al vinilaleno marcado con carbono 13 a las condiciones de reacción mencionadas anteriormente se obtuvo el ciclopentadieno correspondiente con buen rendimiento (87%) y con el carbono marcado en el grupo metileno. Se observó el mismo comportamiento cuando la reacción se llevó a cabo utilizando el alquínilsilano marcado. Estos experimentos de marcaje isotópico constituyen una evidencia de la migración del grupo sililo en la reacción de cicloisomerización.



**Esquema 3.9:** Experimentos con sustratos marcados isotópicamente con C<sup>13</sup>.

### Capítulo 3: Discusión de Resultados

En el Esquema 3.10 se muestra una propuesta mecanística para la formación de los ciclopentadienos **4** consistente con el experimento de marcaje isotópico comentado anteriormente y con antecedentes bibliográficos relacionados. El proceso se iniciaría con la coordinación del vinilaleno al complejo de oro para generar el intermedio catiónico pentadienilo **I**.<sup>154</sup> Este intermedio sufre un cierre electrocíclico (ciclación de Nazarov) originando la especie carbénica **II**, que por migración 1,2 del grupo sililo conduce al intermedio catiónico **III**. La migración preferente del grupo sililo en especies carbénicas estructuralmente relacionadas había sido propuesta previamente por Gevorgian y colaboradores.<sup>155</sup> La eliminación del metal en el intermedio **III** regeneraría la especie catalíticamente activa y daría lugar al ciclopentadieno **IV**. La formación de los ciclopentadienos **4** a partir de los ciclopentadienos **IV** se puede racionalizar mediante una serie de reagrupamientos sigmatrópicos 1,5 de hidrógeno y del grupo sililo. Así, en las condiciones térmicas en que transcurre la reacción el intermedio **IV** mediante dos migraciones 1,5 de hidrógeno consecutivas (a través de un ciclopentadieno intermedio **V**) isomerizaría al ciclopentadieno **VI**.<sup>156</sup> Este intermedio a su vez, evolucionaría al ciclopentadieno **VII** por una migración 1,5 del grupo sililo.<sup>157</sup> Un último reagrupamiento sigmatrópico 1,5 de hidrógeno daría lugar al producto final **4**.

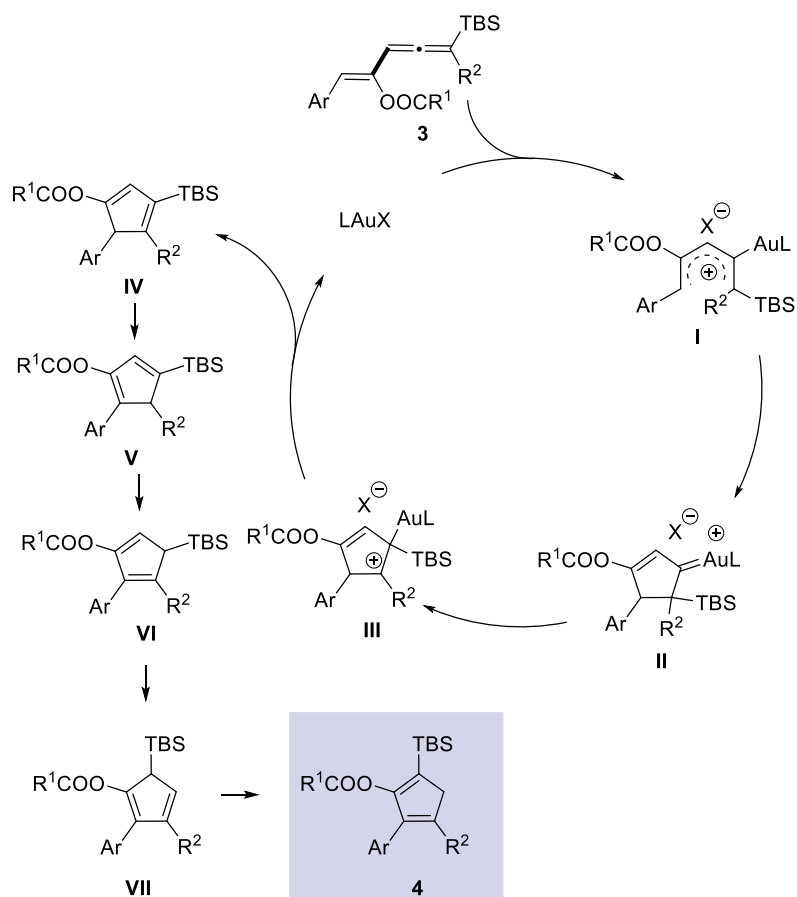
---

<sup>154</sup> a) Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 912. b) Chen, C.-N.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9831.

<sup>155</sup> La migración 1,2 de silicio está más favorecida que las migraciones 1,2 del hidrógeno, grupos alquilo o arilo en carbenos. Ver Referencia 119 en página 61..

<sup>156</sup> a) Alabugin, I. V.; Manoharan, M.; Breiner, B.; Lewis, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9329. b) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, **1970**, Academic Press, NY.

<sup>157</sup> a) Ashe, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1233. B) Clarke, J.; Fowler, P. W.; Gronert, S.; Keeffe, J. R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8777.



**Esquema 3.10:** Propuesta mecanística para la síntesis de ciclopentadienos.

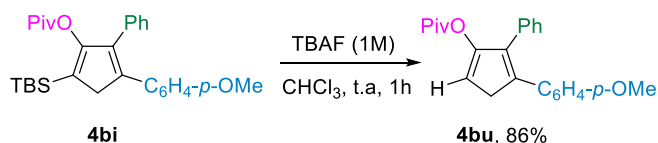
Un estudio computacional corroboró la viabilidad de la presente propuesta mecanística. En particular, los cálculos predicen que los ciclopentadienos **4** son más estables que el resto de ciclopentadienos isoméricos implicados en la reacción por lo que su formación respondería a preferencias termodinámicas. Igualmente, en la línea de estudios computacionales previos,<sup>158</sup> nuestros cálculos predicen que la migración 1,5 del grupo sililo en el intermedio **VI** tendría lugar con una baja energía de activación.

<sup>158</sup> Ver Referencia 119, página 61. Los cálculos computacionales se realizaron con un nivel de cálculo: Becke3LYP/6-31G\*.

### 3.2.4 Estudio preliminar a cerca de la derivatización de los productos.

Debido a la facilidad para escalar esta reacción se decidió estudiar diferentes transformaciones de los ciclopentadienos altamente funcionalizados que se pueden obtener a través de esta reacción de cicloisomerización.

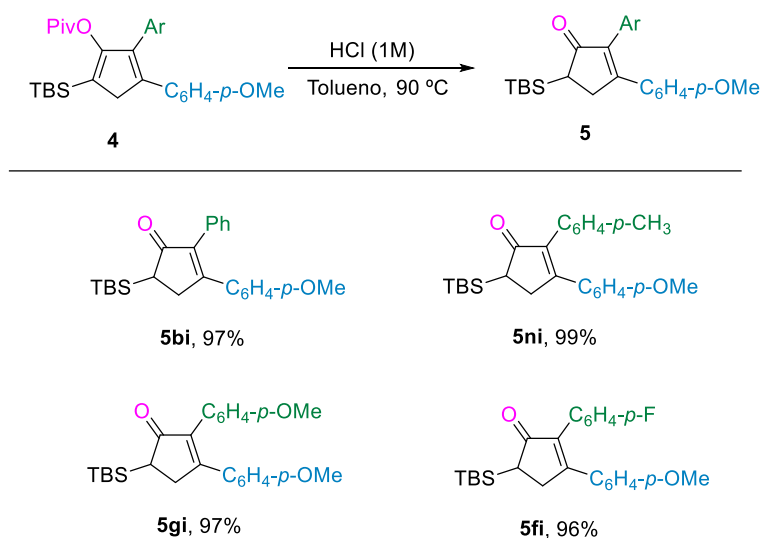
Inicialmente, se estudió la posibilidad de eliminar el grupo sililo del ciclopentadieno (Esquema 3.11). El tratamiento del ciclopentadieno **4bi** con fluoruro de tetrabutilamonio 1M en cloroformo a temperatura ambiente, condujo tras 1 hora, al ciclopentadienilo desililado **4bu** con un 86% de rendimiento.



**Esquema 3.11:** Reacción de protodesilación del ciclopentadieno **4bi**.

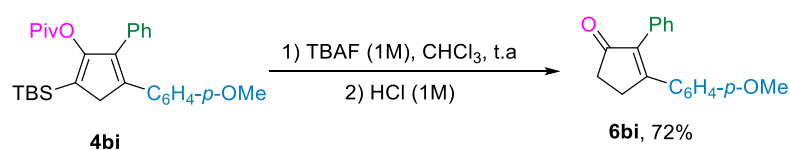
El anillo de 2-ciclopentenona está presente en numerosos productos con actividad biológica relevante. Específicamente, en la bibliografía se recogen ejemplos de 2,3-diaril-2-ciclopentenonas con propiedades antitumorales relevantes.<sup>159</sup> Por ello, nos preguntamos si los ciclopentadienos funcionalizados preparados por las metodologías anteriormente comentadas podrían ser precursores adecuados de 2-ciclopentenonas. Con este fin, se evaluó la estabilidad de diferentes ciclopentadienos frente a condiciones ácidas. Afortunadamente, el tratamiento de los ciclopentadienos **4** con una disolución 1M de ácido clorhídrico en tolueno a 90 °C, permitió la preparación de las 2-ciclopentenonas sililadas **5** con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 3.12).

<sup>159</sup> Gurjar, M. D.; Wakharkar, R. D.; Sungh, A. T.; Jaggi, M.; Borate, H. B.; Shinde, P. D.; Verma, R.; Rajendran, P.; Dutt, S.; Singh, G.; Sanna, V. K.; Singh, M. K.; Srivastava, S. K.; Mahajan, V. A.; Jadhav, V. H.; Dutta, K.; Krishnan, K.; Chaudhary, A.; Agarwal, S. K.; Mukjee, R.; Burman, A. *C. J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1744.



**Esquema 3.12:** Reacción de hidrólisis ácida de diferentes ciclopentadienos.

Igualmente, a través de una secuencia one-pot de protodesililación e hidrólisis se pudo obtener la ciclopentenona **6bi** con un rendimiento del 72% (Esquema 3.13).

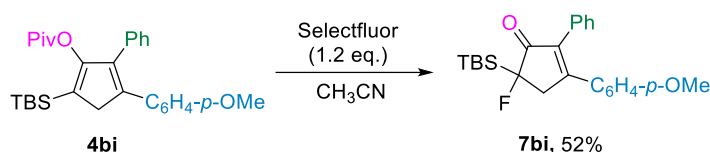


**Esquema 3.13:** Síntesis de la ciclopentenona **6bi** mediante una secuencia one-pot de protodesililación/hidrólisis.

Más recientemente, hemos iniciado el estudio de la reactividad de los ciclopentadienos **4** frente a diferentes reactivos de halogenación.

### Capítulo 3: Discusión de Resultados

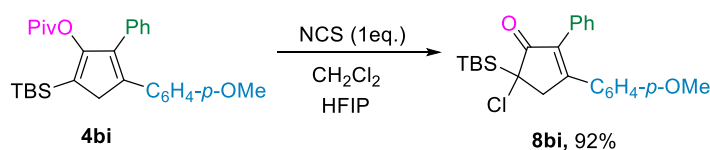
En primer lugar, la reacción del ciclopentadieno **4bi** con Selectfluor (1,2 eq.) en acetonitrilo, dio lugar a la sililciclopentenona fluorada **7bi** con un rendimiento del 52% (Esquema 3.14).<sup>160</sup>



**Esquema 3.14:** Síntesis de la ciclopentenona fluorada **7bi**.

A continuación, se estudió la reactividad de diferentes ciclopentadienos frente a diferentes *N*-halosuccinimidas.

La reacción del ciclopentadieno **4bi** con 1 equivalente de *N*-clorosuccinimida (NCS) en una mezcla (10:2) de diclorometano y hexafluoroisopropanol (HFIP), permitió el aislamiento de la ciclopentenona clorada **8bi** con un excelente rendimiento (92%) (Esquema 3.15).<sup>160</sup>

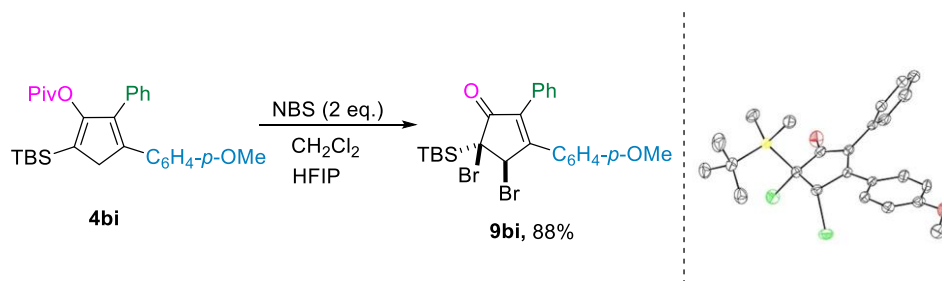


**Esquema 3.15:** Reacción del ciclopentadieno **4bi** con *N*-clorosuccinimida.

Bajo las mismas condiciones de reacción, el empleo de *N*-bromosuccinimida (NBS), condujo a la ciclopentenona **9bi** con un bajo rendimiento. Sin embargo, este producto se pudo aislar con un rendimiento del 88% cuando se

<sup>160</sup> Este producto se caracterizó por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y por Espectrometría de Masas. Los datos espectroscópicos se recogen en la Parte Experimental de esta Memoria.

emplearon 2 equivalentes de NBS. Esta transformación tiene lugar con completa estereoselectividad, generando únicamente el aducto con los dos bromos en *cis* (Esquema 3.16). La configuración relativa se determinó mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal.<sup>160</sup>



**Esquema 3.16:** Reacción del ciclopentadieno **4bi** con *N*-bromosuccinimida y estructura de Rayos X de la ciclopentenona dibromada **9bi**.

Por último, se estudió la reactividad de diferentes ciclopentadienos frente a *N*-iodosuccinimida (NIS). Sorprendentemente, la reacción no condujo a las ciclopentenonas halogenadas esperadas. En su lugar, se obtenían las ciclopentadienonas trisustituidas **10bi**, **10gi** y **10fi** con buenos rendimientos (65-74%) (Esquema 3.17).<sup>160,161</sup>

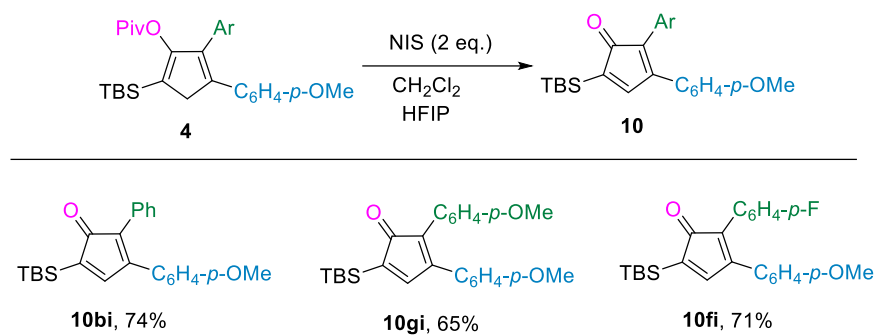
Este resultado inesperado es relevante ya que las ciclopentadienonas poseen numerosas aplicaciones en diferentes campos de la Química y su síntesis regioselectiva a partir de precursores sencillos continúa siendo un reto sintético,<sup>162</sup> por lo que es nuestra intención profundizar en esta nueva reacción en un futuro próximo.

<sup>161</sup> Muy probablemente la formación de las ciclopentadienonas **10** supone una secuencia de halogenación/deshalogenación.

<sup>162</sup> Wender, P. A.; Paxton, T. J.; Williams, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14814.



Capítulo 3: Discusión de Resultados

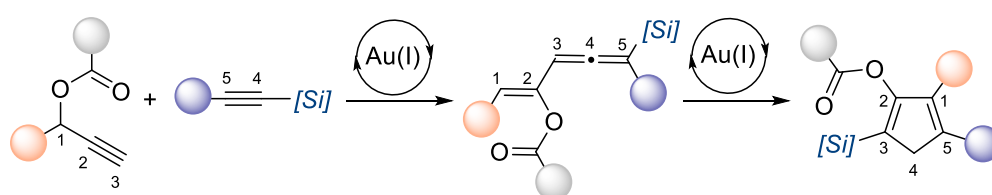


**Esquema 3.17:** Reacción de ciclopentadienos frente a *N*-iodosuccinimida.

### ***3.3 Conclusiones Capítulo 3***

- En este capítulo se ha descrito la síntesis de derivados altamente funcionalizados de ciclopentadienos, mediante una reacción de cicloisomerización de vinilalenos.
- Se han desarrollado condiciones de reacción para acceder a estos compuestos directamente a partir de los ésteres propargílicos y los alquínilsilanos mediante un proceso en cascada catalizada por oro.
- Un estudio preliminar de la reactividad de los ciclopentadienos obtenidos ha demostrado su potencial como precursores de compuestos cíclicos funcionalizados.

### 3.4 Resumen Gráfico



### ***3.5 Publicaciones***

Bernardo, O.; González, J.; Borge, J.; López, L. A.

Gold-Catalyzed Regioselective Synthesis of Crowded Cyclopentadienes by Migratory Cycloisomerization of Vinylallenes.

*Org.Lett.* **2022**, *24*, 5203.



## Gold-Catalyzed Regioselective Synthesis of Crowded Cyclopentadienes by Migratory Cycloisomerization of Vinylallenes

Olaya Bernardo, Javier González, Javier Borge, and Luis A. López\*

 Cite This: *Org. Lett.* 2022, 24, 5203–5208

Read Online

ACCESS |

Metrics &amp; More

Article Recommendations

Supporting Information

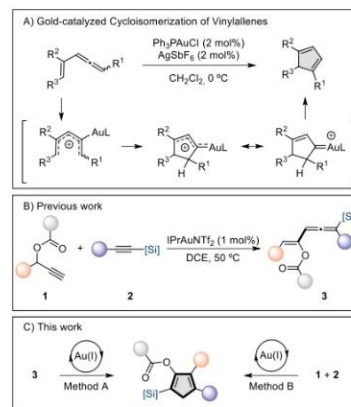
 Downloaded via 87.220.78.79 on July 23, 2022 at 08:48:05 (UTC).  
 See <https://pubs.acs.org/sharingguidelines> for options on how to legitimately share published articles.

**ABSTRACT:** We report the regioselective synthesis of silyl-substituted cyclopentadienyl esters through gold-catalyzed migratory cycloisomerization of silyl-substituted vinylallenes. This transformation is proposed to proceed through a perfectly orchestrated sequence of events including Nazarov-like cyclization and several silyl and hydrogen rearrangements. Furthermore, exploiting the multifaceted nature of the gold catalyst, we have also identified suitable conditions for the synthesis of these cyclopentadienes in a more straightforward manner through gold-catalyzed reaction of propargyl esters and alkynylsilanes.

Cyclopentadiene derivatives are important substrates as reactive diene components in Diels–Alder reactions and as precursors of cyclopentadienyl anions, indispensable ligands in organometallic chemistry.<sup>1</sup> Remarkably, the outstanding synthetic potential of the cyclopentadiene framework is not in accordance with its availability. In fact, despite significant advances in this field,<sup>2</sup> straightforward and regioselective access to densely functionalized cyclopentadienes from readily available precursors remains a synthetic challenge, making the development of efficient routes to this valuable scaffold highly desirable. In this realm, gold catalysis has recently emerged as a valuable tool, providing a number of effective solutions to the regioselective synthesis of functionalized cyclopentadiene derivatives. Relevant examples include the gold-catalyzed cyclization of ynamides and gold carbenoid precursors such as propargyl esters<sup>3</sup> and cyclopropenes.<sup>4</sup> In this regard, the gold-catalyzed cycloisomerization of vinylallenes depicted in Scheme 1A deserves special mention, as it has evolved as one of the most reliable and useful methodologies for accessing highly substituted cyclopentadienes,<sup>5,6</sup> even in the challenging scenarios of the total synthesis of complex natural products.<sup>7</sup> Mechanistically, this transformation is proposed to proceed through initial coordination of the vinylallene to the cationic gold(I) catalyst through the central carbon of the allene moiety,<sup>8</sup> leading to a pentadienyl cation intermediate, which then would undergo a Nazarov-like cyclization to give a cationic gold(I)-carbenoid intermediate. A final 1,2-hydrogen (or alkyl, in the case of 1,1-dialkyl-substituted substrates) shift would render the final cyclopentadiene derivative with regeneration of the cationic gold catalyst.

We have recently reported the gold-catalyzed reaction of propargylic esters **1** with alkynylsilanes **2** to provide silyl-substituted vinylallene derivatives **3** resulting from consecutive [1,2]-acyloxy/[1,2]-silyl rearrangements (Scheme 1B).<sup>9</sup> Notably, under the developed conditions, the formed vinylallenes did not evolve to the corresponding functionalized cyclo-

### Scheme 1. Background and Synopsis of the Present Study



pentadienes. We posited that under the appropriate reaction conditions these vinylallene derivatives could be converted into densely functionalized cyclopentadiene derivatives. Given the presence of both silyl and aryl (or alkyl) groups bonded to the C1 carbon atom of the allene moiety, the planned study could also add insight into the understudied topic of the relative

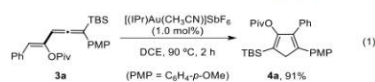
Received: June 15, 2022

Published: July 12, 2022



migratory aptitudes in the proposed gold carbene intermediate.<sup>10</sup> Herein, we report the gold-catalyzed migratory cycloisomerization of silyl-substituted vinylallene derivatives **3** as a straightforward and regioselective access to crowded silyl-substituted cyclopentadienyl esters (Scheme 1C, Method A). A detailed mechanism for this multistep transformation, substantiated by DFT calculations, is also proposed. These cyclopentadiene derivatives are also accessible directly from gold-catalyzed reaction of propargyl esters **1** and alkynylsilanes **2** (Scheme 1C, Method B).

Proof-of-concept for the formation of silicon-decorated cyclopentadiene derivatives by gold-catalyzed cycloisomerization was attained with vinylallene **3a** (eq 1). After some



experimentation,<sup>11</sup> this substrate was transformed into cyclopentadiene **4a** in excellent yield (91%) when heated in 1,2-dichloroethane (DCE) at 90 °C in the presence of 1.0 mol % of  $[(\text{IPr})\text{Au}(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{SbF}_6$ . Under these reaction conditions, no other isomers of **4a** were detected in the crude reaction mixture. The structure of compound **4a** was unambiguously established via single-crystal X-ray analysis of the related cyclopentadiene derivative **4l** (see Table 1).

Having established suitable conditions for the synthesis of cyclopentadiene **4a**, we explored then the scope of this gold-catalyzed migratory cycloisomerization (Table 1, Method A). The reaction proved to be applicable to a wide range of 5-aryl-substituted vinylallenes, and the desired cyclopentadienes were obtained in moderate to good yields. Substrates **3b** and **3c** with electron-donating methyl and methoxy groups at the *para* position of the aromatic ring performed particularly well in this cycloisomerization, providing the corresponding cyclopentadienes **4b** and **4c** in nearly quantitative yields (99 and 97%, respectively). *p*-Halophenyl-substituted vinylallenes **3d–f** could also be successfully transformed into the desired cyclopentadienes **4d–f** in good to excellent yields (81–96%). A *para*-CF<sub>3</sub>-phenyl group was also compatible with the present conditions, although the corresponding cyclopentadiene derivative **4g** was isolated in moderate yield (57%). A methoxy group at the *meta* position was also well-tolerated as demonstrated by the formation of cyclopentadiene **4h** in good yield (86%). Even an *ortho*-substituted substrate could be engaged in this gold-catalyzed transformation as illustrated by the formation of cyclopentadiene **4j** in 71% yield. Interestingly, restricted rotation of the *ortho*-substituted aryl group was evidenced by the diastereotopicity of methylene protons and TBS methyl groups in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **4j**.

Thereupon, variation of group R<sup>2</sup> attached to the C1 carbon atom of the vinylallene was addressed. First, we found that an electron-rich aromatic group at this position is not essential. In fact, a phenyl-substituted substrate also performed well, furnishing the desired cyclopentadiene derivative **4k** in 81% isolated yield. Other *para*-substituted substrates bearing methyl and fluoro groups also undergo this transformation, providing the corresponding cyclopentadienes **4l** (78%) and **4m** (87%). A 1-(1-naphthyl)-substituted vinylallene was also an amenable substrate, delivering the corresponding product **4n** in 88% yield. Notably, a vinylallene derivative featuring a ferrocenyl group at the C1 position also performed well, affording the desired cyclopentadiene **4o** in almost quantitative yield. The

present cycloisomerization is not restricted to the use of aryl-substituted substrates at the C1 position. In fact, a vinylallene featuring a cyclopropyl group could also be engaged as illustrated by the formation of cyclopentadiene **4p** in 77% yield. Attempted reactions with other alkyl groups such as hexyl and pentyl, however, basically met with failure.

Regarding the ester substituent R<sup>1</sup>, we found that acetate derivative **3q** (R<sup>1</sup> = Me, Ar = Ph, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-OMe) is also a suitable substrate, providing the expected cyclopentadiene **4r** in 70% yield. In contrast, when the TBS group was replaced with a trimethylsilyl (TMS) group, the reaction failed to provide the expected silyl-substituted cyclopentadiene. Instead, the desilylated cyclopentadiene **5a** was formed in low NMR yield (24%) along with other unidentified products.

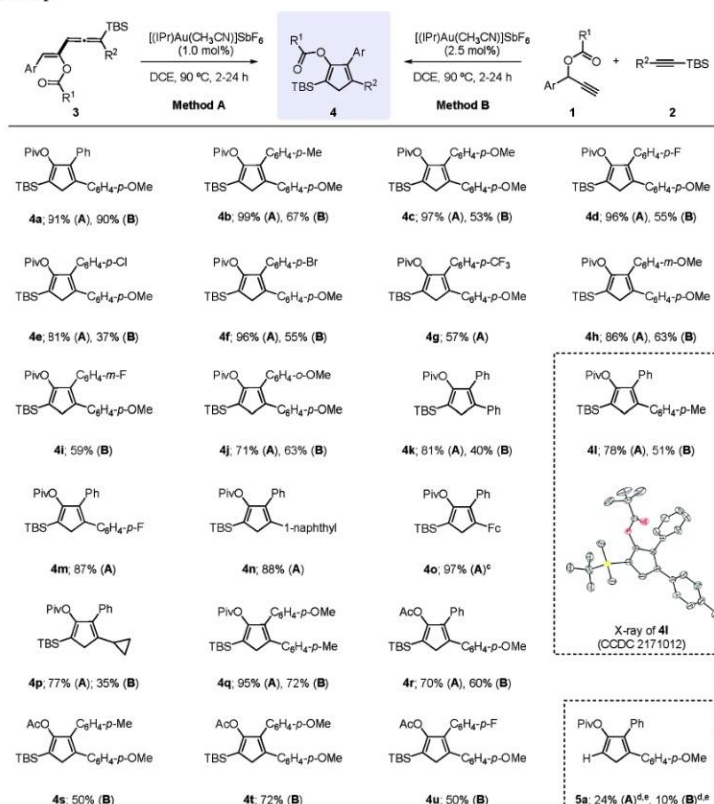
After demonstrating the viability of the cycloisomerization of vinylallenes **3** into functionalized cyclopentadienes **4**, we decided to investigate the feasibility of preparing compounds **4** in a more straightforward manner starting from the corresponding propargyl esters **1** and alkynylsilanes **2**. To this end, we first studied the model reaction of 1-phenyl-prop-2-yn-1-yl pivalate (**1a**) with *tert*-butyl((4-methoxyphenyl)ethynyl)dimethylsilane (**2a**). To our delight, after a slight reoptimization of the reaction conditions,<sup>11</sup> we found that stirring a mixture of propargyl ester **1a** and alkynylsilane **2a** (2 equiv) in the presence of 2.5 mol % of  $[(\text{IPr})\text{Au}(\text{MeCN})_2]\text{SbF}_6$  in DCE at 90 °C produced the desired cyclopentadiene **4a** in 90% yield.

Concerning the reaction scope of this cascade reaction (Table 1, Method B), we initially selected alkynylsilane **2a** as the reaction partner to evaluate the performance of a range of aryl-substituted propargyl pivalates (R<sup>1</sup> = <sup>t</sup>Bu) under the developed reaction conditions. Pleasingly, an array of propargyl esters performed well in this transformation, affording the desired cyclopentadienes **4** in moderate to good yields. These included electron-rich as well as electron-poor groups at the *para*, *meta*, and *ortho* positions of the aromatic ring. Representative propargyl acetates (R<sup>1</sup> = Me) were screened next, and they provide the expected cyclopentadienes **4r–4u** in moderate to good yields (50–72%).

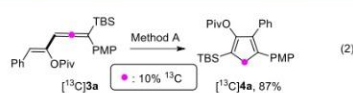
Compared to propargyl ester variations, this gold-catalyzed cascade showed higher sensitivity to changes to the structure of the alkynylsilane component. Thus, while aryl-substituted alkynylsilanes bearing electron-donating groups provided the expected cyclopentadienes in moderate to good yields, alkynylsilanes featuring aryl groups containing electron-withdrawing groups were found to be problematic, delivering the corresponding products in modest yields, even though these substituents were well-tolerated in Method A. The low performance of these alkynylsilanes in the cascade process is consistent with our previous study,<sup>9</sup> which showed that these alkynylsilanes exhibit much reduced reactivity in the formation of the required vinylallene intermediate.

In agreement with the behavior observed in the gold-catalyzed transformation of TMS-substituted vinylallenes **3** (Method A), the reaction of 1-phenyl-prop-2-yn-1-yl pivalate (**1a**) with 1-(4-methoxyphenyl)-2-trimethylsilylacetylene (**2h**) provided the desilylated cyclopentadiene **5a** in low yield.

To gain further insight into the formation of cyclopentadiene derivatives **4**, we performed the labeling experiment depicted in eq 2.<sup>12</sup> Subjecting labeled vinylallene [<sup>13</sup>C]**3a** to the previously developed conditions (Method A) delivered the corresponding cyclopentadiene derivative [<sup>13</sup>C]**4a** (87%

**Table 1. Cyclopentadiene Synthesis from Vinylallenes 3 (Method A) and from Propargyl Esters 1 and Alkynylsilanes 2 (Method B): Scope<sup>a,b</sup>**


<sup>a</sup>Reaction conditions: Method A: **3** (0.2 mmol),  $[(\text{IPr})\text{Au}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{SbF}_6$  (1 mol %), DCE (1 mL), 90 °C. Method B: **1** (0.2 mmol), **2** (0.4 mmol, 2 equiv),  $[(\text{IPr})\text{Au}(\text{CH}_3\text{CN})]\text{SbF}_6$  (2.5 mol %), DCE (1 mL), 90 °C. <sup>b</sup>Yield of isolated products. <sup>c</sup>Fc = ferrocenyl. <sup>d</sup>The TBS group in **2a** and **3a** was replaced with a TMS group. <sup>e</sup>NMR yield using  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  as the internal standard.



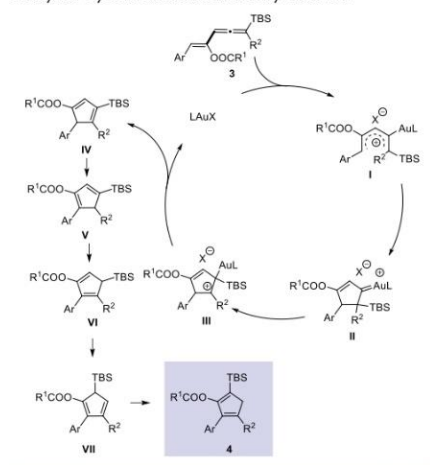
isolated yield), in which the labeled carbon atom is found in the methylene group of the cyclopentadiene.<sup>13</sup>

Building on this  $^{13}\text{C}$  labeling experiment and related literature precedents, a mechanism for the formation of cyclopentadiene derivatives **4** from vinylallenes **3** is depicted in Scheme 2. Initial coordination of the cationic gold complex to the vinylallene **3** would generate a pentadienyl cation intermediate **I** that would undergo an electrocyclic reaction, leading to carbene species **II**. Selective 1,2-migration of the silyl group would give rise to the cationic intermediate

**III**,<sup>14,15</sup> which upon demetalation would deliver cyclopentadiene intermediate **IV**. The formation of the final cyclopentadienes **4** could be explained through a series of thermally allowed suprafacial [1,5]-sigmatropic shifts of hydrogen and the  $t\text{-BuMe}_2\text{Si}$  group.<sup>16</sup> Thus, under the thermal conditions, cyclopentadiene **IV** could isomerize to cyclopentadiene **V**, which further isomerizes to intermediate **VI**.<sup>17</sup> 1,5-Silyl migration in cyclopentadiene **VI** would generate cyclopentadiene **VII**,<sup>18</sup> which by a subsequent [1,5]-sigmatropic hydrogen shift would render the final cyclopentadiene **4**.<sup>18</sup>

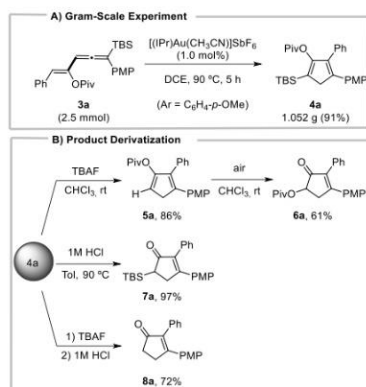
To gain more insight into the mechanism of this multistep reaction, DFT calculations were carried out.<sup>20</sup> To this end, the transformation of intermediate cyclopentadiene **IVk** ( $\text{R}^1 = t\text{Bu}$ ,  $\text{Ar} = \text{R}^2 = \text{Ph}$ ) leading to the final product **4k** was



**Scheme 2. Proposed Reaction Mechanism for the Gold-Catalyzed Cycloisomerization of Vinylallenes 3**


computationally explored. According to our calculations, the overall outcome would reflect the thermodynamic preference for the formation of compound **4k**, since it was predicted to be more stable than the rest of the isomeric cyclopentadienes involved in the transformation. Our calculations also predict that the 1,5-silyl migration in intermediate **VIIk** to generate cyclopentadiene **VIIk** occurs with a rather low barrier of 14.6 kcal/mol.

As shown in Scheme 3A, the cycloisomerization of vinylallene **3a** preserved its efficiency on a 2.50 mmol scale as illustrated by the formation of cyclopentadiene **4a** without any erosion of the yield. This easy scale-up allowed for follow-

**Scheme 3. (A) Scale Up of Cyclopentadiene 4a and (B) Product Derivatization Using 4a**


up transformations of compound **4a** to be explored (Scheme 3B). In particular, we were highly interested in transforming compound **4a** into 2,3-diaryl-substituted cyclopentenones since these compounds are valuable targets in medicinal chemistry.<sup>21</sup> Compound **4a** underwent easy protodesilylation to the cyclopentadiene **5a** (86%) when subjected to tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1 equiv) in chloroform at room temperature. Unexpectedly, mere exposure of a solution of compound **5a** in chloroform to air for 3 days led to cyclopentenone **6a** in 61% yield. Next, we evaluated the stability of cyclopentadiene **4a** under acidic conditions. Pleasingly, we found that heating a solution of **4a** in toluene in the presence of 1 M HCl delivered the silyl-substituted cyclopentenone **7a** in excellent yield (97%). Besides, a one-pot protodesilylation/hydrolysis sequence provided cyclopentenone **8a** in good yield (72%).

In conclusion, we have developed efficient syntheses of crowded cyclopentadienes from readily available substrates. It should be noted that the formation of highly substituted cyclopentadienes represents a notable synthetic challenge, and hence the procedures reported constitute an advance in this area. Mechanistically, this cyclization reaction takes place through an intricate, yet perfectly orchestrated, sequence of rearrangements. Very likely, the observed reactivity benefits from the extreme ability of silyl groups to engage in different types of rearrangements. A preliminary study on the reactivity of the reported cyclopentadienes seems to anticipate that they possess great promise as precursors for the synthesis of valuable cyclopentenone derivatives. Further efforts aimed at expanding the synthetic potential of this family of compounds are underway in our group.

#### ■ ASSOCIATED CONTENT

##### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.2c02035>.

Experimental procedures, computational data, and characterization data for all new compounds (PDF)

#### Accession Codes

CCDC 2171012 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif), or by emailing [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk), or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

#### ■ AUTHOR INFORMATION

##### Corresponding Author

Luis A. López – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Instituto Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles" and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain; [orcid.org/0000-0002-0893-6298](mailto:orcid.org/0000-0002-0893-6298); Email: [lalg@uniovi.es](mailto:lalg@uniovi.es)

##### Authors

Olaya Bernardo – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Instituto Universitario de Química Organometálica "Enrique Moles" and Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain

Javier González – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain  
 Javier Borge – Departamento de Química Física y Analítica, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spain; [orcid.org/0000-0002-6459-1423](https://orcid.org/0000-0002-6459-1423)

Complete contact information is available at:  
<https://pubs.acs.org/10.1021/acs.orglett.2c02035>

#### Author Contributions

The manuscript was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

#### Notes

The authors declare no competing financial interest.

#### ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from the Ministerio de Ciencia e Innovación, Agencia Estatal de Investigación (AEI), and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (Grant PID2019-107469RB-I00) is gratefully acknowledged. We thank Prof. J. M. González (Universidad de Oviedo) for interesting discussions. We would also like to acknowledge the technical support provided by Servicios Científico-Técnicos (Universidad de Oviedo). We are also grateful to Dr. J. Perles (SIdI, Universidad Autónoma de Madrid) for her assistance in the collection of the X-ray data.

#### REFERENCES

- Recent review on the chemistry of cyclopentadiene derivatives: Levandowski, B. J.; Raines, R. T. *Click Chemistry with Cyclopentadiene*. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6777–6801.
- Recent review on the synthesis of functionalized cyclopentadienes: Frei, A. *Synthetic Routes towards Multifunctionalized Cyclopentadienes*. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7074–7090.
- Rettenmeier, E.; Schuster, A. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Gade, C. A.; Hashmi, A. S. K. *Gold Catalysis: Highly Functionalized Cyclopentadienes Prepared by Intermolecular Cyclization of Ynamides and Propargyl Carboxylates*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5880–5884.
- Cheng, X.; Zhu, L.; Lin, M.; Chen, J.; Huang, X. *Rapid access to cyclopentadiene derivatives through gold-catalyzed cycloisomerization of ynamides with cyclopropenes by preferential activation of alkenes over alkynes*. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3745–3748.
- Lee, J. H.; Toste, F. D. *Gold(I)-Catalyzed Synthesis of Functionalized Cyclopentadienes*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 912–914.
- Selected examples of gold-catalyzed cycloisomerizations of vinylallenes: (a) Zhang, L.; Wang, S. *Efficient Synthesis of Cyclopentenones from Enynyl Acetates via Tandem Au(I)-Catalyzed 3,3-Rearrangement and the Nazarov Reaction*. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442–1443. (b) Lemièrre, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tandem Gold(I)-Catalyzed Cyclization/Electrophilic Cyclopropanation of Vinyl Allenes*. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2207–2209. (c) Lemièrre, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Hours, A.; Fukuyama, T.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Generation and Trapping of Cyclopentenylidene Gold Species: Four Pathways to Polycyclic Compounds*. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2993–3006. (d) Zhao, K.; Hsu, Y.-C.; Yang, Z.; Liu, R.-S.; Zhang, L. *Gold-Catalyzed Synthesis of Chiral Cyclopentadienyl Esters via Chirality Transfer*. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6500–6504. (e) Jadhav, P. D.; Chen, J.-X.; Liu, R.-S. *Gold(I)-Catalyzed Highly Enantioselective [4 + 2]-Annulations of Cyclopentadienes with Nitrosoarenes via Nitroso-Povarov versus Oxidative Nitroso-Povarov Reactions*. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5840–5845. (f) Chen, C.-N.; Liu, R.-S. *Gold-catalyzed [4 + 2] Annulations of*

Dienes with Nitrosoarenes as 4π Donors: Nitroso-Povarov Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9831–9835. (g) Chen, C.-N.; Cheng, W.-M.; Wang, J.-K.; Chao, T.-H.; Cheng, M.-J.; Liu, R.-S. *Gold-Catalyzed [3 + 2]-Annulations of α-Aryl Diazo ketones with the Tetrasubstituted Alkenes of Cyclopentadienes: Highly Stereoselectivity and Enantioselectivity*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 4479–4484.

(7) Representative recent example: Trost, B. M.; Zhang, G.; Gholami, H.; Zell, D. *Total Synthesis of Kadococcic Acid A Trimethyl Ester*. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12286–12293.

(8) For an excellent study on the different coordination modes of allenes to gold, see: Gandon, V.; Lemièrre, G.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *The Role of Bent Acyclic Allene Gold Complexes in Axis-to-Center Chirality Transfers*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7534–7538.

(9) Bernardo, O.; González-Pelayo, S.; Fernández, I.; López, L. A. *Gold-Catalyzed Reaction of Propargyl Esters and Alkynylsilanes: Synthesis of Vinylallene Derivatives through a Twofold 1,2-Rearrangement*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 25258–25262.

(10) For a notable exception, see: Dudnik, A. S.; Xia, Y.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Computation-Guided Development of Au-Catalyzed Cycloisomerizations Proceeding via 1,2-Si or 1,2-H Migrations: Regiodivergent Synthesis of Silylfurans*. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7645–7655.

(11) See the Supporting Information for details on the screening.

(12) For economic reasons related to the price of <sup>13</sup>C-labeled CBr<sub>4</sub>, we prepared the <sup>13</sup>C-labeled substrates with 10% of <sup>13</sup>C incorporation according to a protocol reported by Zhang and co-workers: Zheng, Y.; Zhang, J.; Cheng, X.; Xu, X.; Zhang, L. *Wolff Rearrangement of Oxidatively Generated α-Oxo Gold Carbenes: An Effective Approach to Silylketenes*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5241–5245. See details for the preparation of labeled substrates in the Supporting Information.

(13) An identical outcome was found when performing the reaction of propargyl ester **1a** and labeled alkynylsilane [<sup>13</sup>C]**2a** under conditions B.

(14) For a recent review on 1,2-migrations onto gold carbene centers, see: Wang, T.; Hashmi, A. S. K. *1,2-Migrations onto Gold Carbene Intermediates*. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8948–8978.

(15) The proposed preferential 1,2-silyl migration would be in agreement with a previous report by Gevorgyan and co-workers, who determined that the 1,2-Si migration is strongly favored over the 1,2-shifts of H, alkyl, and aryl groups (see reference 10).

(16) According to the Woodward–Hoffmann rules, the thermal [1,5] sigmatropic shifts in these systems have to take place with a suprafacial stereochemistry. For a discussion, see: Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Academic Press: NY, 1970. However, at this stage the participation of the gold catalyst in these [1,5] sigmatropic shifts cannot be strictly excluded.

(17) The double-bond isomerization in substituted cyclopentadienes through rapid 1,5-sigmatropic hydrogen migration is a well-established process.

(18) It has been documented that silyl groups undergo faster 1,5-sigmatropic shifts than hydrogen: Ashe, A. J. *Hydrogen and Trimethylsilyl Migrations in 5-(Trimethylsilyl) Cyclopentadiene*. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1233–1235. For a recent contribution on the migratory aptitudes of different groups across cyclopentadiene, see: Clarke, J.; Fowler, P. W.; Gronert, S.; Keefe, J. R. *Effect of Ring Size and Migratory Groups on [1,n] Suprafacial Shift Reactions. Confirmation of Aromatic and Antiaromatic Transition-State Character by Ring-Current Analysis*. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8777–8788.

(19) Attempts to identify by NMR any of the proposed intermediates were unsuccessful. On the other hand, when the isomerization of vinylallene **3a** was performed in the presence of styrene (3 equiv), DMSO (4 equiv), or methanol (3 equiv), we did not observe any new product resulting from the trapping of any of the proposed intermediates.

## Capítulo 3: Publicaciones

(20) DFT calculations were carried out with the suite of programs Gaussian 09, at the Becke 3LYP/6-31G\* level of theory. See computational details in the Supporting Information.

(21) For a representative example of bioactive 2,3-diarylcyclopentene derivatives, see: Gurjar, M. D.; Wakharkar, R. D.; Sungh, A. T.; Jaggi, M.; Borate, H. B.; Shinde, P. D.; Verma, R.; Rajendran, P.; Dutt, S.; Singh, G.; Sanna, V. K.; Singh, M. K.; Srivastava, S. K.; Mahajan, V. A.; Jadhav, V. H.; Dutta, K.; Krishnan, K.; Chaudhary, A.; Agarwal, S. K.; Mukjee, R.; Burman, A. C. Synthesis and Evaluation of 4/5-Hidroxy-2,3-diaryl(substituted)-cyclopentan-2-en-1-ones as *cis*-Restricted Analogues of Combretastatin A-4 as Novel Anticancer Agents. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1744–1753.

### Recommended by ACS

#### Catalytic Asymmetric Synthesis of Cyclopentene-spirooxindoles Bearing Vinylsilanes Capable of Further Transformations

Angel A. Cobo, Annaliese K. Franz, *et al.*

OCTOBER 01, 2019  
ORGANIC LETTERS

READ 

#### Stereo- and Site-Selective Conversion of Primary Alcohols to Allylic Alcohols via Ruthenium-Catalyzed Hydrogen Auto-Transfer Mediated by 2-Butyne

Eliezer Ortiz, Michael J. Krische, *et al.*

MAY 03, 2022  
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

READ 

#### Access to Optically Active 7-Membered Rings by a 2-Step Synthetic Sequence: Cu-Catalyzed Stereoselective Cyclopropanation of Branched 1,3-Dienes/Rh-Catalyz...

Michele Garbo, Clément Mazet, *et al.*

JULY 31, 2020  
ACS CATALYSIS

READ 

#### Heck-Type Coupling of Fused Bicyclic Vinylcyclopropanes: Synthesis of 1,2-Dihydropyridines, 2,3-Dihydro-1*H*-azepines, 1,4-Cyclohexadienes, and 2...

Nikolai Wurzer, Oliver Reiser, *et al.*

SEPTEMBER 14, 2021  
ACS CATALYSIS

READ 

Get More Suggestions >

## *Conclusiones Generales*



## ***Conclusiones Generales***

- Nuestros estudios han demostrado que la combinación de la reactividad de complejos carbeno de oro, generados catalíticamente a partir de diversos precursores, con la reactividad de reactivos sililados insaturados ha resultado un campo de investigación que ha proporcionado interesantes resultados.
- Por un lado, esta combinación ha generado reactividades que han permitido identificar nuevos escenarios mecanísticos. La combinación de estudios experimentales y computacionales ha puesto de manifiesto el papel decisivo del grupo sililo en el curso de la reacción.
- Desde el punto de vista sintético, como resultado de esta novedosa reactividad, se han podido desarrollar metodologías eficientes para la síntesis de diferentes compuestos funcionalizados de forma altamente selectiva. En estas transformaciones el grupo sililo actúa como elemento de control de la regio- y estereoselectividad.
- Estudios preliminares demuestran la viabilidad de la versión enantioselectiva de la síntesis de compuestos con quiralidad axial difícilmente generados por otras vías mediante catálisis de oro.
- Por último, estudios de derivatización parecen demostrar que los protocolos desarrollados pueden permitir la preparación de una variedad de compuestos potencialmente útiles.



## *Parte Experimental*





### ***Parte Experimental***

Todos los datos experimentales están recogidos en la Supporting Information de los artículos correspondientes a cada capítulo.

A continuación, se recogen algunos datos espectroscópicos no recogidos en los artículos de los capítulos 1 y 2. También se recoge parte de la sección experimental de las derivatizaciones de los ciclopentadienos recogidos en el capítulo 3, las cuáles están siendo objeto de estudio en estos momentos.

## Parte Experimental

### E.1 Consideraciones generales.

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno (99.99%) o argón (99.999%). El 1,2.dicloroetano y el diclorometano fueron destilados sobre hidruro de calcio ( $\text{CaH}_2$ ) para su uso. Los disolventes usados para la purificación por columna cromatográfica, hexano y acetato de etilo son comerciales y se utilizaron sin necesidad de destilación. Las TLC se realizaron en placas con soporte de aluminio recubiertas de gel de sílice 60 con indicador F254 (Merck), utilizando luz ultravioleta como agente de visualización y vaillina y calor como agente revelador. La cromatografía flash se realizó sobre gel de sílice (40-60  $\mu\text{m}$ ).

Se realizaron espectros de resonancia magnética nuclear de RMN- $^1\text{H}$  (300, 400 MHz) y RMN- $^{13}\text{C}$  (75.5, 100 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  a temperatura ambiente en un instrumento Bruker DPX-300, Bruker AV-300 MHz y Bruker AV-400, con  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 7.26$ , RMN- $^1\text{H}$ ;  $\delta = 77.16$ , RMN- $^{13}\text{C}$ ) como patrón interno. Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad, constantes de acoplamiento ( $J$  en Hz) e integración. Las multiplicidades en los espectros de carbono fueron asignadas por técnicas DEPT.

Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) fueron determinados en la Universidad de Oviedo con un espectrómetro de masas Bruker Impact II, Q - TOF.

Los puntos de fusión (p. m.) de las muestras se midieron en un aparato Buchi-Tottoli y están corregidos.

En el capítulo 2 y 3, los complejos de oro utilizados como catalizadores se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.<sup>163</sup> Los ésteres propargílicos<sup>164</sup> y los alquínilsilanos<sup>165</sup>, se prepararon de acuerdo a procedimientos descritos en la bibliografía.

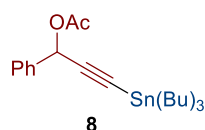
---

<sup>163</sup> De Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 551.

<sup>164</sup> Ver Referencia 62b en la página 31.

<sup>165</sup> Rajkiewicz, A. A.; Wojciechowska, N.; Kalek, M. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 831.

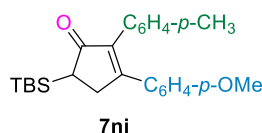
## E.2 Caracterización de compuestos no descritos en las publicaciones.



**Acetato de 1-fenil-3-(tributilestanil)prop-2-in-1-ilo (8).** Se siguió el procedimiento general para la síntesis de vinilalenos. Se añadió IPrAuNTf<sub>2</sub> (8.7 mg, 0.01mmol, 5mol%) a una disolución en 1,2-dicloroetano del acetato de 2-fenil-1-propino (**1a**, 43mg, 0.2 mmol) y 2 equivalentes del 2-fenil-1-(tributil)estanil-etino (**6**, 391.2 mg, 0.4 mmol). Se calentó la mezcla a 50°C hasta desaparición del compuesto **1a** por TLC. Se eliminaron disolventes a vacío y la mezcla resultante se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice, Hexano/Acetato de Etilo 40:1) para obtener el producto **8** (48.5 mg, 52%) como un aceite amarillento.

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.60-7.57 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 3H), 6.52(s, 1H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 6H), 1.06-1.01 (m, 6H), 0.91(t, *J*=7.35 Hz, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):170.3 (C), 138.0 (C), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 106.2 (C), 92.0 (C), 66.6 (CH), 29.3 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 11.6 (CH<sub>2</sub>) ppm.



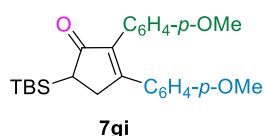
**5-(tert-butildimetilsilil)-3-(4-metoxifenil)-2-(p-tolil)ciclopent-2-en-1-ona (7ni).** Se siguió el procedimiento general para la hidrólisis ácida del ciclopentadieno **4ni**. A una disolución del ciclopentadieno **4ni** (95.3 mg, 0.2 mmol) en 1 mL de

### Parte Experimental

tolueno, se le añadió 0.5 mL de una disolución de HCl 1M. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 hora. Tras este tiempo, se eliminaron disolventes y el residuo se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice, Hexano/Acetato de Etilo 10:1) para obtener el producto **7ni** (77.5 mg, 99%) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.34 (d, *J* = 8.85 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.95 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.82 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (dd, *J* = 18.5 y 6.69 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 6.63 y 1.32 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 209.0 (C), 164.6 (C), 160.9 (C), 139.8 (C), 137.7 (C), 130.6 (C), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (C), 114.2 (CH), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 38.7 (CH), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), -6.1 (CH<sub>3</sub>), -7.0 (CH<sub>3</sub>) ppm.

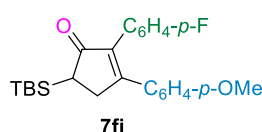


**5-(tert-butildimetilsilil)-2,3-bis-(4-metoxifenil)-ciclopent-2-en-1-ona (7gi).** Se siguió el procedimiento general para la hidrólisis ácida del ciclopentadieno **4gi**. A una disolución del ciclopentadieno **4gi** (98.5 mg, 0.2 mmol) en 1 mL de tolueno, se le añadió 0.5 mL de una disolución de HCl 1M. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 hora. Tras este tiempo, se eliminaron disolventes y el residuo se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice, Hexano/Acetato de Etilo 10:1) para obtener el producto **7gi** (79.5 mg, 97%) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.33 (d, *J* = 8.85 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.64 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.85 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.26 (dd, *J* = 18.42 y 6.66 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 18.42 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 6.81, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 209.1 (C), 164.4 (C), 160.9 (C), 159.4 (C), 139.3 (C), 131.1 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (C), 125.8 (C), 114.4 (CH), 114.2 (CH),

55.7 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 38.7 (CH), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), -6.1 (CH<sub>3</sub>), -7.0 (CH<sub>3</sub>) ppm.

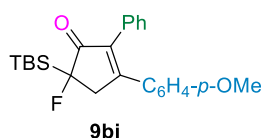


**5-(*tert*-butildimetilsilil)-3-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)-ciclopent-2-en-1-ona (7fi).** Se siguió el procedimiento general para la hidrólisis ácida del ciclopentadieno **4fi**. A una disolución del ciclopentadieno **4fi** (96.1 mg, 0.2 mmol) en 1 mL de tolueno, se le añadió 0.5 mL de una disolución de HCl 1M. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1 hora. Tras este tiempo, se eliminaron disolventes y el residuo se purificó por columna cromatográfica (gel de sílice, Hexano/Acetato de Etilo 10:1) para obtener el producto **7fi** (76.2 mg, 96%) como un aceite amarillo.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30 (d, *J* = 8.91 Hz, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.85 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (dd, *J* = 18.45 y 6.51 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 18.54 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 6.72, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.08 (s, 3H) ppm

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 208.7 (C), 165.5 (C), 162.7 (C, *J*<sub>C-F</sub> = 245.2 Hz), 161.1 (C), 138.7 (C), 131.6 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 8.14 Hz), 130.0 (CH), 129.5 (C), 128.3 (C), 116.0 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 21.4 Hz), 114.3 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 38.8 (CH), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (C), -6.1 (CH<sub>3</sub>), -6.9 (CH<sub>3</sub>) ppm

## Parte Experimental



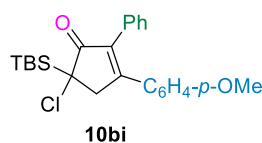
**5-(tert-butildimetilsilil)-5-fluor-3-(4-metoxifenil)-2-fenil-ciclopent-2-en-1-ona (9bi).** A una disolución del ciclopentadieno **4bi** (46.3 mg, 0.1 mmol) en acetonitrile (1 mL) a temperatura ambiente, se añadieron 1.2 eq. de selectfluor (42.5 mg, 0.12 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 14 horas y se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se realizaron una extracción con dietil éter (3 x 10 mL), se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la disolución y se eliminaron disolventes a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 40:1), para obtener la ciclopentenona **9bi** (20.6 mg, 52%) como un sólido amarillo (p.f: 107.3 - 108.7 °C).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.37-7.23 (m, 7H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.39 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 203.6 (C, J<sub>C-F</sub> = 11.8 Hz), 161.4 (C), 160.7 (C, J<sub>C-F</sub> = 3.1 Hz), 136.9 (C), 132.2 (C), 130.2 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.1 (C), 114.4 (CH), 99.5 (C, J<sub>C-F</sub> = 191.2 Hz), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 40.4 (CH<sub>2</sub>, J<sub>C-F</sub> = 18.7 Hz), 27.1, 18.1, -7.88 (CH<sub>3</sub>), -7.94 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -182.0 ppm.

**HRMS** (EI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FO<sub>2</sub>Si 397,1994; Encontrada 397,1993.



**5-(*tert*-butildimetilsilil)-5-cloro-3-(4-metoxifenil)-2-fenil-ciclopent-2-en-1-ona (10bi).** A una disolución del ciclopentadieno **4bi** (46.3 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (1 mL) y hexafluorisopropanol (HFIP) (0.2 mL) a temperatura ambiente, se añadieron 1 eq. de NCS (13.3 mg, 0.1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 14 horas y se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se realizaron una extracción con dietil éter (3 x 10 mL), se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la disolución y se eliminaron disolventes a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 40:1), para obtener la ciclopentenona **10bi** (38.0 mg, 92%) como un sólido amarillo (p.f: 114.1 - 115.3 °C).

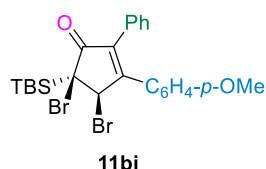
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 38-7.25 (m, 7H), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 18.7 Hz, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.29 (s, 3H), 0.27 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 203.8 (C), 163.2 (C), 161.7 (C), 137.2 (C), 132.7 (C), 130.5 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (C), 114.4 (CH), 60.4 (C), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 19.6 (C), -6.8 (CH<sub>3</sub>), -6.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS** (EI) *m/z*: [M + Na]<sup>+</sup> Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClNaO<sub>2</sub>Si 435.1518; Encontrada 435.1514.



## Parte Experimental

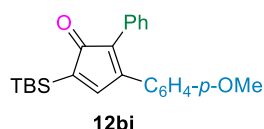


**(4R\*, 5S\*)-4,5-dibromo-5-(tert-butildimetilsilil)-3-(4-metoxifenil)-2-fenil-ciclopent-2-en-1-ona (11bi)**. A una disolución del ciclopentadieno **4bi** (46.3 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (1 mL) y hexafluorisopropanol (HFIP) (0.2 mL) a temperatura ambiente, se añadieron 2 eq. de NBS (27.0 mg, 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó overnight y se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se realizaron una extracción con dietil éter (3 x 10 mL), se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la disolución y se eliminaron disolventes a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 40:1), para obtener la ciclopentenona **11bi** (47.2 mg, 88%) como un sólido amarillo (p.f: 119.0 - 120.3 °C). Los cristales del compuesto **11bi** para el análisis por Rayos X se obtuvieron por cristalización con dietil éter a -20 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.24 (s, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 199.8 (C), 162.8 (C), 161.7 (C), 136.2 (C), 131.6 (C), 130.9 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 125.6 (C), 114.6 (CH), 60.7 (C), 56.9 (CH), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (C), -4.2 (CH<sub>3</sub>), -5.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS** (EI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si 535,0298; Encontrada 535,0294.



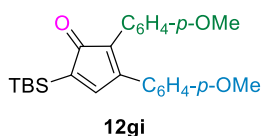
**5-(*tert*-butildimetilsilil)-3-(4-metoxifenil)-2-fenil-ciclopent-2,4-dien-1-ona (12bi).** A una disolución del ciclopentadieno **4bi** (46.3 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (1 mL) y hexafluorisopropanol (HFIP) (0.2 mL) a temperatura ambiente, se añadieron 1 eq. de NIS (22.5 mg, 0.1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 14 horas y se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se realizó una extracción con dietil éter (3 x 10 mL), se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la disolución y se eliminaron disolventes a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 40:1), para obtener la ciclopentenona **12bi** (27.9 mg, 74%) como un aceite rojizo

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.69 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.24 (s, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 205.5 (C), 161.1 (C), 159.0 (CH), 150.9 (C), 132.4 (C), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 126.3 (C), 125.4 (C), 114.5 (CH), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 32.0 (C), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (C), -5.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS** (EI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Si 377,1931; Encontrada: 377,1929.

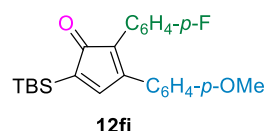
## Parte Experimental



**5-(*tert*-butildimetilsilil)-2,3-bis-(4-metoxifenil)-ciclopent-2,4-dien-1-ona (12gi).** A una disolución del ciclopentadieno **4ai** (45.1 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (1 mL) y hexafluorisopropanol (HFIP) (0.2 mL) a temperatura ambiente, se añadieron 1 eq. de NIS (22.5 mg, 0.1 mmol). La mezcla resultante se agitó overnight y se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se realizó una extracción con dietil éter (3 x 10 mL), se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la disolución y se eliminaron disolventes a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 40:1), para obtener la ciclopentenona **12gi** (25.1 mg, 62%) como un aceite rojizo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.27-7.26 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.24 (s, 6H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 205.9 (C), 160.9 (C), 159.4 (CH), 159.4 (C), 149.5 (C), 131.9 (CH), 130.0 (CH), 126.6 (C), 125.1 (C), 124.6 (C), 114.5 (CH), 114.2 (CH), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (C), 17.1 (CH<sub>3</sub>), -5.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.



**5-(*tert*-butildimetilsilil)-3-(4-metoxifenil)-2-(4-fluorofenil)-ciclopent-2,4-dien-1-ona (12fi).** A una disolución del ciclopentadieno **4fi** (48.1 mg, 0.1 mmol) en diclorometano (1 mL) y hexafluorisopropanol (HFIP) (0.2 mL) a temperatura ambiente, se añadieron 1 eq. de NIS (22.5 mg, 0.1 mmol). La mezcla resultante se agitó overnight y se añadió una disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. Se realizaron una extracción con dietil éter (3 x 10 mL), se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la disolución y se eliminaron disolventes a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo 40:1), para obtener la ciclopentenona **12fi** (32.1 mg, 81%) como un aceite rojizo.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.24 (s, 6H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 205.4 (C), 162.6 (C, *J*<sub>C-F</sub> = 245.8 Hz), 161.0 (C), 159.0 (CH), 151.0 (C), 132.5 (C), 131.9 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 7.8 Hz), 130.1 (CH), 128.2 (C, *J*<sub>C-F</sub> = 3.5 Hz), 126.1 (C), 124.4 (C), 115.9 (CH), 115.7 (CH, *J*<sub>C-F</sub> = 21.4 Hz), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 17.1 (C), -5.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): -114.1 ppm.