

Reacciones de arilación con sales de arildiazonio catalizadas por oro

Arylation reactions with aryldiazonium salts catalysed by gold

Susana Porcel

Departamento de Síntesis Orgánica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

PALABRAS CLAVE:

Sales de arildiazonio
 Oro
 Catálisis
 Ácido ascórbico
 Acoplamiento

RESUMEN:

En los últimos años han emergido varias estrategias que facilitan la oxidación de catalizadores homogéneos de Au(I), permitiendo la exploración del potencial sintético asociado a ciclos redox Au(I)/Au(III). En este contexto, nuestro grupo de investigación ha participado en el desarrollo de metodologías que posibilitan la creación de enlaces C(S)-arilo, empleando sales de arildiazonio como electrófilos. El presente artículo resume el estado del arte de la investigación en esta área y nuestra contribución al respecto. Además, muestra un tipo de reactividad menos explorada, en la que las sales de arildiazonio conservan el grupo diazo, lo que conduce a la formación de heterociclos nitrogenados.

KEYWORDS:

Aryldiazonium salts
 Gold
 Catalysis
 Ascorbic acid
 Coupling

ABSTRACT:

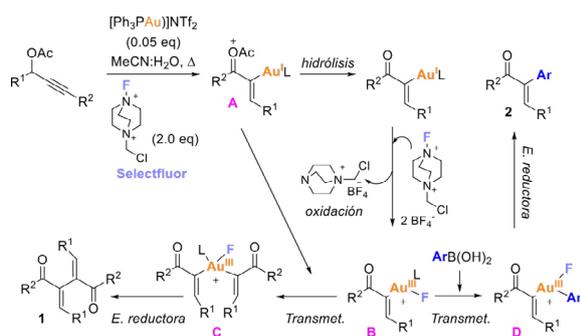
In recent years, various protocols that facilitate the oxidation of homogeneous Au(I) catalysts have emerged. The latter has allowed the exploration of the synthetic potential associated with the implementation of Au(I)/Au(III) redox cycles. In this context, our research group has contributed to the development of gold-mediated or -catalysed methodologies that enable the formation of C(S)-aryl bonds, utilizing aryldiazonium salts as electrophiles. This article summarizes the state of the art of research in this area and our contribution to it. Furthermore, it reveals a less-explored type of reactivity in which aryldiazonium salts retain the diazo group, resulting in nitrogen heterocyclic compounds.

Introducción

A finales del siglo pasado se evidenció que el oro presenta una actividad catalítica inigualable en reacciones de adición de nucleófilos a enlaces múltiples C-C.^[1-7] Estas reacciones transcurren mediante coordinación de un complejo de Au(I) o de Au(III) sobre un enlace C-C insaturado, lo que provoca una activación π y posterior ataque nucleofílico, sin que ocurra un cambio en el estado de oxidación del metal. La inesperada actividad catalítica del oro propició un creciente interés por estudiar el alcance de su reactividad. Pronto quedó patente que el alto valor del potencial redox Au(I)/Au(III) ($E^\circ = +1.41$ V vs SHE), era una limitante para el diseño de ciclos catalíticos en los que se requiere que el metal experimente un aumento en el estado de oxidación. Motivados en un inicio por razones fundamentalmente descriptivas, y por el interés que ostenta el desarrollo de procesos catalíticos con un metal de baja toxicidad, se llevaron a cabo los primeros intentos por impulsar ciclos redox empleando catalizadores homogéneos de oro. Fue el grupo de Zhang en 2009 el que logró desarrollar los primeros ejemplos de reacciones de homoacoplamiento y acoplamiento cruzado en presencia de un catalizador homogéneo de oro, mediante la adición al sistema catalítico de cantidades estequiométricas de un oxidante externo.^[8] Se observó que acetatos propargíli-

cos experimentan reacciones de homoacoplamiento o de acoplamiento cruzado con ácidos arilborónicos, en presencia del complejo $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$ como catalizador y Selectfluor como oxidante. Los resultados de los estudios mecanísticos realizados, los llevaron a proponer el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 1): el precursor de Au(I) inicial reacciona con el acetato propargílico dando una especie vinil-Au(I) (**A**), la cual debido a su naturaleza rica en electrones es eficientemente oxidada por Selectfluor generando la especie vinil-Au(III) **B**. La anterior puede experimentar una etapa de transmetalación con **A** o un ácido arilborónico, formando los intermedios divinil-Au(III) (**C**) o aril-Au(III)-vinil (**D**), los cuales evolucionan vía eliminación reductora a dienonas (**1**) o α -arilenonas (**2**).

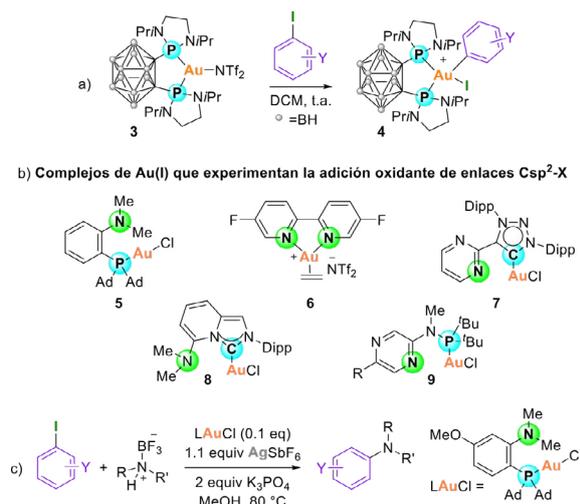
De manera paralela a esta estrategia inicial se desarrollaron otras alternativas. Una de las más eficientes consiste en el diseño de ligandos bidentados con sitios de coordinación en posiciones estratégicas capaces de satisfacer los requerimientos geométricos y electrónicos, tanto de Au(I) como de Au(III).^[9] La primera aplicación de este concepto, se debe al grupo Dr. Didier Bourissou quien en el año 2014 evidenció que la coordinación de un ligando difosfina carborano a un centro catiónico de Au(I) (**3**, Esquema 2a), posibilita que este experimente la adición oxidante de yoduros de arilo a temperatura ambiente (**4**,



Esquema 1. Acoplamiento C-C catalizado por el par Au(I)/Au(III) en presencia de oxidantes fuertes.

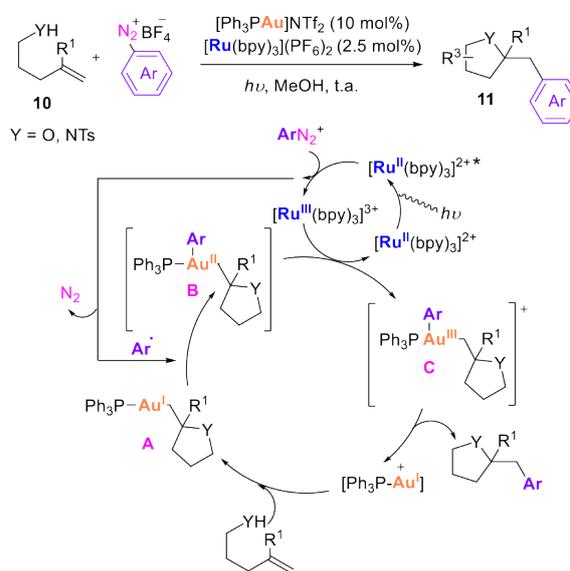
Esquema 2a).^[10] Esto es debido a que este ligando, en lugar de coordinar al centro catiónico de Au(I) con una geometría lineal típica de complejos $L_2Au(I)$, lo obliga a adoptar una geometría angular (ángulo 100.73°).^[11-14] Lo anterior tiene dos efectos; por un lado incrementa la energía del HOMO del fragmento $L_2Au(I)$ incrementando su nucleofilia, y por otro aproxima la geometría del centro de Au(I) a la geometría plano-cuadrada que tendrá en el Au(III). La suma de ambos factores posibilita una disminución de la barrera energética de la oxidación.^[15] A partir de este ejemplo se han diseñado otros ligandos que siguen el mismo principio. La mayoría de ellos son ligandos hemilábiles que poseen un centro de coordinación blando (P o C) capaz de coordinar a Au(I), y un centro de coordinación duro (N) capaz de estabilizar Au(III) (Esquema 2b).^[16-21] Algunos de los complejos de Au(I) con estos ligandos, se han empleado con éxito en catálisis, siendo el ligando MeDalphos (**5**, Esquema 2b) el más versátil a la fecha. En el Esquema 2c se muestra un ejemplo reciente del grupo de Patil que permite llevar a cabo el acoplamiento cruzado de yoduros de arilo con sales de trifluoroborato de aminas alifáticas, empleando un derivado del ligando MeDalphos.^[22]

De entre los métodos que permiten llevar a cabo ciclos redox Au(I)/Au(III), la estrategia que hasta el momento ha dado lugar al mayor número de aplicaciones en catálisis, es el em-



Esquema 2. a) Adición oxidante de yoduros de arilo sobre complejos difosfina carboboranoAu(I); b) complejos que experimenten la adición oxidante de halogenuros de arilo; c) acoplamiento de sales de trifluoroborato de aminas alifáticas empleando un derivado de MeDalphos.

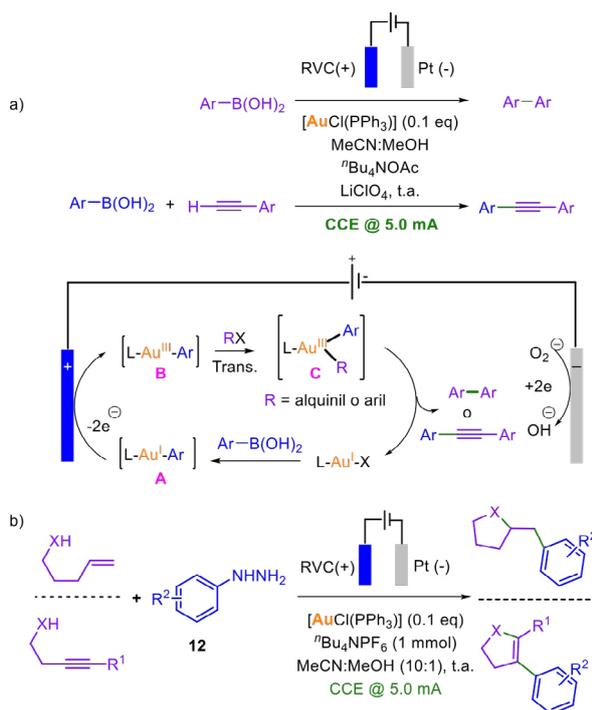
pleo de sales de arildiazonio como electrófilos.^[23-25] Las sales de arildiazonio son electrófilos fuertes que pueden emplearse como equivalentes sintéticos de halogenuros o triflato de arilo en reacciones de acoplamiento con Pd.^[26-29] Una de las ventajas de su uso es que son fácilmente obtenidas a partir de arilaminas, y que al ser más electrofílicas que los halogenuros de arilo, en general no requieren de altas temperaturas ni de la adición de ligandos. El uso de las sales de arildiazonio como electrófilos en reacciones redox con oro, emerge de la mano del desarrollo de la química fotoredox.^[30-33] En el año 2013 el grupo de Glorious decidió aplicar con éxito un sistema de catálisis dual fotoredox (Au(I)/Ru(III)), para favorecer una reacción de oxo- y aminoarilación de alquenos (Esquema 3).^[34] En este sistema el catalizador de Au(I), es oxidado a Au(III) mediante dos etapas de transferencia monoeléctronica (SET) promovidas por el fotocatalizador de Ru(III) de la siguiente forma: en presencia de luz, el fotocatalizador de rutenio pasa a un estado excitado con energía suficiente para reducir a una sal de arildiazonio. En este proceso el fotocatalizador es oxidado a Ru(III) y se genera un radical arilo. Por otro lado, el catalizador de Au(I) promueve la ciclación del alqueno (**10**) generando una especie alquil-Au(I) (**A**), la cual a su vez experimenta la adición del radical arilo, dando un intermedio de Au(II) (**B**). Este último es oxidado a Au(III) (**C**) por reacción con la forma oxidada del catalizador, el cual se regenera en esta etapa. Finalmente, **C** evoluciona mediante eliminación reductora, para dar productos de oxo- o aminoarilación (**11**) y la forma inicial del catalizador de Au(I). Esta aplicación inicial que involucra una 1,2-difuncionalización del alqueno, fue seguida por aplicaciones posteriores en reacciones de acoplamiento con ácidos borónicos,^[35-37] silanos,^[38-40] arilgermanos,^[41] o reacciones de reordenamiento de tipo Meyer-Schuster entre otras.^[42]



Esquema 3. Alcoxi- y aminoarilación de alquenos promovida por un sistema fotoredox de catálisis dual.

La última estrategia que se ha aplicado al desarrollo de ciclos redox Au(I)/Au(III) es la oxidación anódica electroquímica.^[43] En 2021 el grupo de Shi mostró que se puede llevar a cabo tanto el homoacoplamiento de ácidos arilborónicos como su acoplamiento cruzado con alquinos, generando *in situ* una especie aril-Au(III) mediante oxidación en un ánodo de Pt (Esquema 4a). En este protocolo de Au(I) inicial experimenta una reacción de transmetalación con el ácido bo-

rónico formando una especie aril-Au(I) (**A**), la cual es oxidada en el ánodo a aril-Au(III) (**B**). **B** tras una segunda etapa de transmetalación y posterior eliminación reductora, da lugar a los correspondientes productos de acoplamiento (Esquema 4a).^[44] Además de oxidar directamente Au(I) a Au(III), la oxidación anódica electroquímica se ha utilizado con una función similar a la de los catalizadores fotorédox. En 2023 el grupo de Xie evidenció que se pueden utilizar arilhidrazinas (**12**) como precursoras de radicales arilo empleando una celda electroquímica con un electrodo de Pt. Una vez generados, estos radicales en presencia de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ se adicionan sobre el metal dando especies aril-Au(II), las cuales son oxidadas en el ánodo de Pt formando intermedios aril-Au(III), capaces de promover reacciones de cicloarilación similares a las descritas bajo condiciones oxidantes (Esquema 4b).^[45]

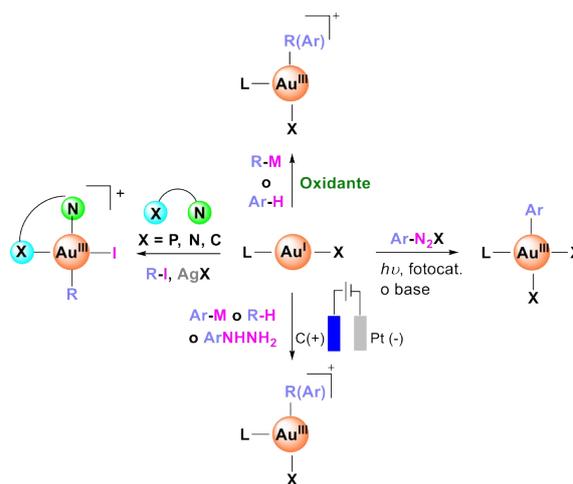


Esquema 4. Acoplamientos C-C con oro promovidos por oxidación electroquímica.

Contribución al desarrollo de reacciones de arilación

El Esquema 5 muestra una visión general de los métodos desarrollados hasta el momento para habilitar ciclos redox Au(I)/Au(III). Aunque se han logrado avances importantes en el diseño de estos ciclos, todavía existen ciertas limitaciones: a) la adición de oxidantes externos adolece de la necesidad de emplear oxidantes fuertes en cantidades superestequiométricas, b) el empleo de ligandos hemilábiles, aunque permite emplear cantidades catalíticas del precursor de Au(I), requiere la presencia de cantidades estequiométricas de una sal de Ag(I), c) los métodos electroquímicos necesitan ajustar las condiciones en cada caso, para evitar reacciones indeseadas de homoacoplamiento o la reducción de los intermedios de Au(I) y Au(III) y d) los procesos fotorédox requieren en la mayoría de los casos la adición de un fotocatalizador, aunque en ciertas ocasiones estas reacciones pueden proceder sólo mediante irradiación o la adición de ciertas bases y/o ligandos.^[46,47]

Nuestro grupo de investigación en 2016 se interesó por el estudio de métodos de arilación empleando sales de aril-



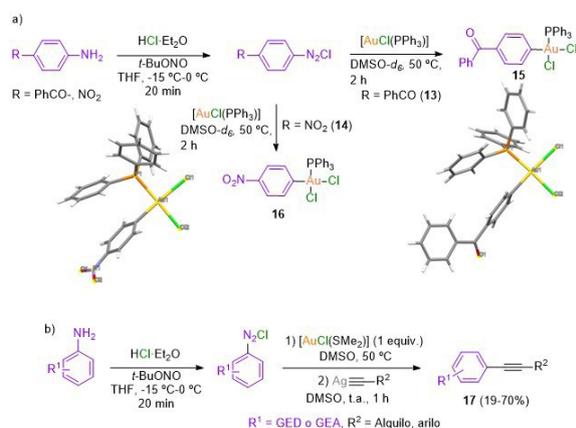
Esquema 5. Estrategias para el desarrollo de ciclos Au(I)/Au(III).

diazonio. El objetivo inicial fue analizar si la oxidación puede transcurrir por vía térmica en una sola etapa, mediante un proceso de dos electrones, similar al que ocurre con Pd.^[26-29] Para ello nos enfocamos en estudiar la etapa de oxidación bajo condiciones térmicas, empleando sales de arildiazonio sustituidas con grupos electrón-atrayentes (PhCO (**13**), NO₂ (**14**)), y que tuviesen como contraión un ión cloruro, con el objetivo de formar complejos de Au(III) neutros potencialmente más estables. Al monitorear mediante RMN de ¹H la reacción de cloruro de *p*-benzoilbencendiazonio (**13**), y cloruro de *p*-nitrobencendiazonio (**14**) con $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ en DMSO-*d*₆ a 50°C, pudimos observar que tras 2 h las señales de la sal de arildiazonio de partida se habían consumido, siendo reemplazadas por un conjunto de señales a campo más alto, indicativas de la coordinación a un átomo con mayor densidad electrónica. Los complejos de Au(III) formados (**15** y **16**) pudieron ser aislados y caracterizados por varias técnicas, entre ellas la difracción de rayos-X de monocristal (Esquema 6a). Aunque son relativamente estables, con el tiempo (días), tienden a experimentar eliminación reductora generando el correspondiente cloruro de arilo y el complejo $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ inicial. Por otro lado, comprobamos que la presencia de la fosfina no es indispensable para que la reacción tenga lugar, de modo que el complejo $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ también experimenta la arilación oxidativa, aunque en tiempos de reacción más prolongados.^[48]

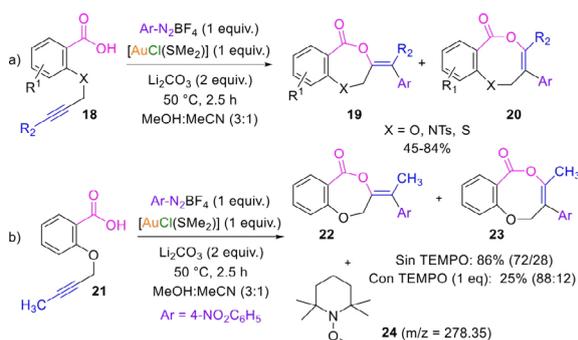
Habiendo establecido condiciones para llevar a cabo la oxidación bajo condiciones térmicas, estudiamos inicialmente la aplicabilidad de este protocolo en la reacción de acoplamiento C(sp²)-C(sp) de sales de arildiazonio con acetiluros de Ag(I) (Esquema 6b). La reacción se llevó a cabo de manera *one pot* en tres etapas, que incluyen la reacción de diazotización, la adición oxidante sobre $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ y posterior acoplamiento con un acetiluro de plata. Se obtuvieron aril-alquil o diaril acetiluros (**17**) con un rendimiento global del 19-70%.

Una vez comprobado que la arilación oxidante bajo condiciones térmicas es aplicable a una variedad de sales de arildiazonio y que puede utilizarse para construir enlaces C-C, decidimos examinar si las especies aril-Au(III) obtenidas de esta forma, podían emplearse para promover una reacción de 1,2-carboxiarilación de ácidos alquínicos (**18**). En efecto, pudimos confirmar que ácidos alquínicos provenientes del ácido salicílico y derivados, reaccionan con sales de arildiazonio, formando alquíden-lactonas de 7 y 8 miembros (**19** y **20** Esquema 7a).^[49] Con el propósito de obtener indicios sobre si en esta transformación la oxidación de Au(I) ocurre en un paso, o bien tiene lugar mediante dos etapas de SET, en este trabajo estu-

diamos el efecto de añadir un inhibidor de radicales (TEMPO = 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)óxido) (Esquema 7b). El resultado fue una disminución del rendimiento de reacción y la detección por masas del producto de captura del radical arilo por el TEMPO (**24**). Ambas observaciones nos evidencian de que a pesar de que la reacción de arilación oxidativa se realiza en ausencia de un fotocatalizador, en ella se generan radicales.



Esquema 6. a) Arilación oxidante de $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ con ArN_2Cl ($\text{Ar} = 4\text{-PhCOC}_6\text{H}_4$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$); b) acoplamiento $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp})$ mediado por oro.



Esquema 7. a) 1,2-Carboxiarilación de ácidos alquínicos con sales de arildiazonio; b) efecto de la adición de TEMPO.

La evidencia de la formación de radicales arilo en nuestro protocolo de arilación oxidante, nos llevó a explorar la posibilidad de acelerar la reacción mediante la adición de ácido ascórbico. El anterior es un reductor abundante y barato, cuya capacidad para formar radicales arilo a partir de sales de arildiazonio ha sido puesta de manifiesto en varias ocasiones por los grupos de Bravo-Díaz, Martín y Carrillo.^[50-51] Se esperaba que la incorporación de ácido ascórbico en el medio de reacción incrementase la concentración de radicales y si estos eran responsables de la oxidación, se acelerase la formación de los complejos de $\text{Au}(\text{III})$. Para el estudio, añadimos ácido ascórbico (0.1 eq) a una solución de $4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$ y $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ en DMSO-d_6 a 25°C . Tras 30 min por RMN de ^1H , pudimos observar la completa desaparición de la sal de diazonio y la aparición de las señales características del complejo $[\text{Au}(\text{III})\text{ArCl}_2]$. La adición de ácido ascórbico disminuyó por tanto el tiempo de reacción, incluso a temperatura ambiente. Mediante estudios de resonancia paramagnética electrónica, pudimos corroborar la formación de radicales arilo (Figura 1). Al adicionar ácido ascórbico (0.1 eq) a una solución de $4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$ en DMSO , en presencia del *N*-óxido de la 5,5-dimetil-1-pirro-

lina (DMPO), cuya función es estabilizar radicales de vida corta, se pudieron detectar dos tipos de señales, un sextuplete y un triplete. El sextuplete es consistente con un radical centrado en carbono que corresponde al aducto estabilizado $\text{DMPO}/4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ ($a_{\text{N}} = 14.3\text{ G}$, $a_{\text{H}} = 20.9\text{ G}$), mientras que el triplete corresponde a un producto de degradación de este. En ausencia de ácido ascórbico se observa el mismo tipo de señales, pero en menor intensidad, lo que señala que el ácido ascórbico incrementa la concentración de radicales.^[52]

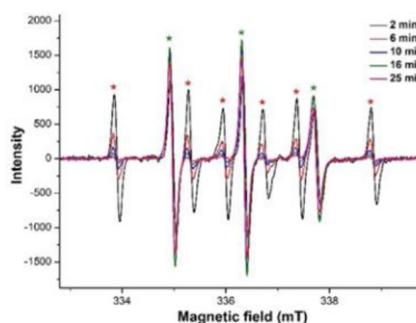


Figura 1. Espectro de RPE de $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$, ácido ascórbico y DMPO .

La detección de radicales arilo nos condujo a indagar, cómo ocurría la oxidación en ausencia de fotocatalizador. Una hipótesis era considerar que transcurriera por dos etapas de SET, siendo la primera la reacción del radical arilo con el precursor de $\text{Au}(\text{I})$ para dar un intermedio de tipo $[\text{Au}(\text{II})\text{ArCl}_2]$, y que este fuese oxidado a $[\text{Au}(\text{III})\text{ArCl}_2]$ por reacción con una segunda molécula de sal de arildiazonio. Para evaluar esta hipótesis, examinamos el perfil energético de la reacción de los radicales $4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$ y $4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$ con $[\text{AuCl}(\text{DMSO})]$ mediante cálculos DFT (Esquema 8). Observamos que la adición de ambos radicales sobre $[\text{AuCl}(\text{DMSO})]$ es exérgica y ocurre sin barrera energética, dando el complejo $[\text{Au}(\text{II})\text{ArCl}_2]$ con una geometría tipo T. Sorprendentemente, este reacciona con una segunda molécula de sal de diazonio también de manera exérgica y sin barrera energética, generando el complejo $[\text{Au}(\text{III})\text{ArCl}_2]$ y un radical benzodiazonio. La fuerza motriz de este paso de reacción es la afinidad del anión cloruro por el átomo de $\text{Au}(\text{II})$. Un análisis por orbitales moleculares (MO) mostró que la oxidación de $\text{Au}(\text{II})$ a $\text{Au}(\text{III})$, ocurre solo cuando el átomo de cloro se encuentra muy cerca del átomo de $\text{Au}(\text{II})$. Durante la mayoría de la aproximación del Cl al $\text{Au}(\text{II})$ el SOMO está sobre el metal y solo cuando está a una distancia de 2.5 \AA del $\text{Au}(\text{II})$ ocurre la oxidación (Figura 2). Finalmente, el radical benzodiazonio se fragmenta en un radical arilo y nitrógeno. Este último paso ocurre con una energía de activación pequeña (7.3 kcal/mol para $\text{R} = \text{NO}_2$, 9.5 kcal/mol para $\text{R} = \text{OMe}$). Los valores de energía obtenidos indican que la adición oxidante en presencia del anión Cl^- es favorable, independientemente de la naturaleza electrónica del sustituyente sobre la sal de arildiazonio.

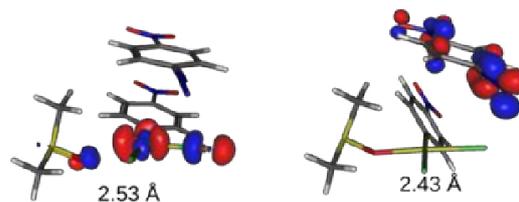
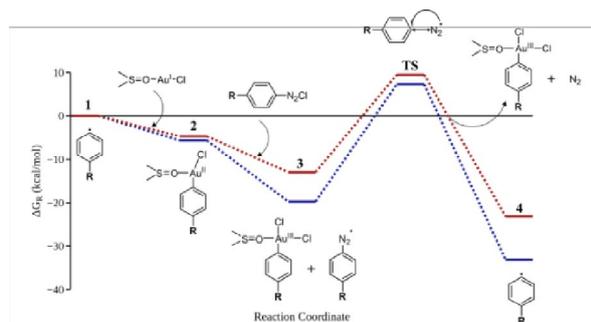


Figura 2. SOMOs del aducto $[\text{4-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{AuCl}][\text{4-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}]$ con Au-Cl fijado a diferentes distancias. Isosuperficie a 0.075 a.u.



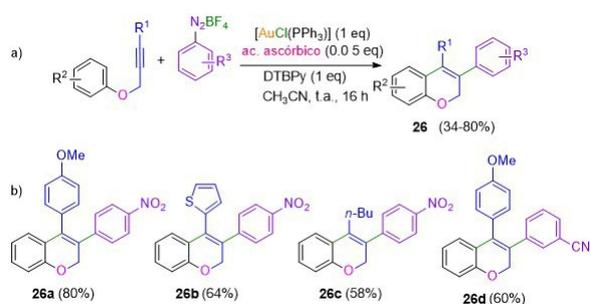
Esquema 8. Perfil energético de las reacciones de 4-NO₂C₆H₄* (azul) y 4-OMeC₆H₄* (rojo). Calculado por DFT (a nivel M06/defTZVP).

Posteriormente, aplicamos el protocolo de arilación oxidante en presencia de ácido ascórbico, a una reacción de arilación *one-pot* de *N*-metil indoles. La reacción consta de tres etapas: la generación *in situ* de las sales de arildiazonio, la adición oxidante sobre el complejo [AuCl(SMe₂)], y la posterior arilación del *N*-metil indol. Como resultado se obtuvieron 3-aryl-indoles (**25**) con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 9). Se observó que la reacción procede con sales de arildiazonio sustituidas con grupos electrón-donantes y electrón-atrayentes en posiciones *orto*, *meta* y *para*. Debido a la alta nucleofilia de los *N*-metil indoles, no fue posible desarrollar un proceso catalítico, dado que la reacción de acoplamiento azo con las sales de arildiazonio ocurre competitivamente de manera muy rápida.



Esquema 9. a) Arilación de indoles; b) ejemplos seleccionados.

Satisfactoriamente, el empleo de arilpropargil éteres como nucleófilos nos permitió desarrollar una reacción de carbociclación arilativa empleando 10 mol% de [AuCl(PPh₃)]. Pudimos observar que los arilpropargil éteres reaccionan con tetrafluoroboratos de arildiazonio en presencia 2,6-*diterbutil*piridina (DTBPy) como base, [AuCl(PPh₃)] y ácido ascórbico para dar 3,4-diaril-2*H*-cromenos (**26**) de manera regio y estereoselectiva (Esquema 10). En este caso fue necesario emplear como contraión de la sal de diazonio, el anión tetrafluoroborato para facilitar la coordinación del alquino. Cálculos DFT mostraron que el anión tetrafluoroborato asiste la oxidación de Au(II) a Au(III) de manera similar al ión cloruro. Sin embargo, experimentalmente se comprobó que, con este contraión, las sales de arildiazonio sustituidas con grupos electrón-donantes resultaron no reactivas. Por otro lado, interesantemente uno de los 3,4-diaril-2*H*-cromenos obtenidos presentó polimorfismo. El 3,4-diaril-2*H*-cromeno **26a** (Esquema 10b), puede cristalizar en dos formas distintas (Figura 3, I (sólido rojo) y II (sólido amarillo)), que difieren en el ángulo diedro entre los anillos aromáticos situados en posiciones 3 y 4. Ambas estructuras son estables a la temperatura y funden con puntos de fusión diferentes sin que haya interconversión.^[53]



Esquema 10. a) Carbociclación arilativa de arilpropargil éteres; b) ejemplos seleccionados.

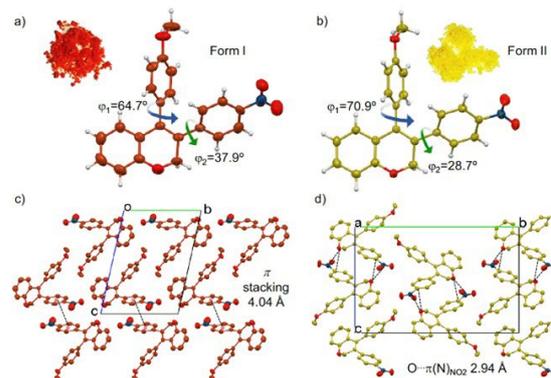


Figura 3. a y b) Diagramas ORTEP de los sólidos I y II; c y d) Interacciones intermoleculares.

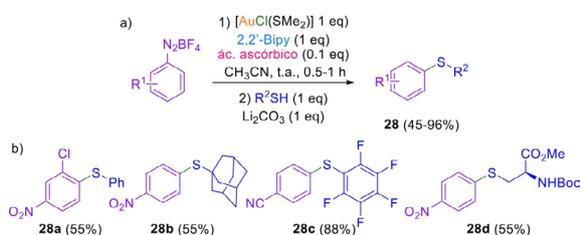
Otros de los nucleófilos compatibles con nuestras condiciones de arilación oxidante fueron los ácidos borónicos, permitiéndonos desarrollar una reacción de tipo Suzuki-Miyaura. En 1996 el grupo de Gênet mostró que los trifluoroboratos de arildiazonio pueden emplearse como electrófilos en reacciones de Suzuki-Miyaura catalizadas por Pd.^[54] Estudios posteriores evidenciaron que el uso de sales de arildiazonio tiene la ventaja de que no es necesario añadir una base, y de que el empleo de ligandos es opcional.^[55,56] Aunado a lo anterior, el grupo de Shi en 2016 mostró los primeros indicios de que el oro puede catalizar el acoplamiento de ácidos arilborónicos con sales de arildiazonio.^[47] Aplicando nuestras condiciones de arilación oxidante, observamos que el tetrafluoroborato de 4-nitrobenzodiazonio es tan reactivo, que da la reacción de acoplamiento en presencia de KF, sin necesidad de añadir ácido ascórbico (Esquema 11a, condiciones A). Sales de arildiazonio con grupos menos electrón-atrayentes requieren la presencia de ácido ascórbico (Esquema 11a, condiciones B) mientras que las sales de arildiazonio sustituidas con grupos electrón-donantes necesitan además de ácido ascórbico, de la irradiación con luz, para que el acoplamiento tenga lugar con buenos rendimientos (Esquema 11a, condiciones C).^[57]

Con el objetivo de ampliar nuestro protocolo de arilación oxidante a la formación de enlaces C-S, nos interesamos por estudiar el acoplamiento con ariltioles para la obtención de biariltioéteres. Este tipo de nucleófilos presentan el inconveniente de que el azufre tiene una alta afinidad por el oro pudiendo envenenar el catalizador. Por otro lado, las sales de arildiazonio dan rápidamente el acoplamiento azo formando diazosulfuros.^[58] A pesar de los retos impuestos por la naturaleza de los ariltioles, pudimos encontrar condiciones para llevar a cabo el acoplamiento utilizando cantidades estequiométricas de [AuCl(SMe₂)].^[59-62] Empleamos nuevamente una reacción *one-*



Esquema 11. a) Acoplamiento de ácidos arilborónicos con sales de arildiazonio catalizado por oro, b) ejemplos seleccionados.

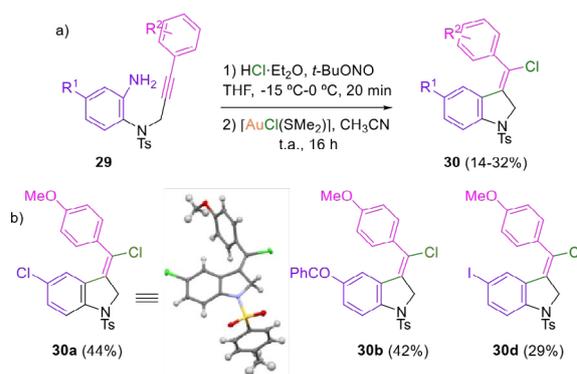
pot en la que en primer lugar se realiza la arilación oxidante sobre $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ (para evitar la formación del diazofuro), y después se lleva a cabo el ataque nucleofílico con el ariltiol. Entre los ligandos y las bases que se examinaron, la bipyridina y el Li_2CO_3 fueron los que llevaron a rendimientos más altos (Esquema 12a).^[63] Satisfactoriamente el acoplamiento se pudo aplicar a sales de arildiazonio sustituidas con grupos electrón-donantes o electrón-atrayentes. El alcance sobre el tiol fue amplio, pudiéndose emplear tioles ricos y pobres en electrones, e incluso un derivado de la cisteína (**28d**, Esquema 12b).



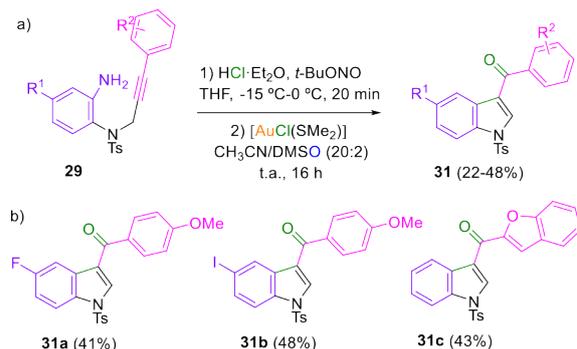
Esquema 12. a) Acoplamiento de ariltioles con sales de arildiazonio catalizado por oro, b) ejemplos seleccionados.

Además de aplicar nuestro protocolo de arilación oxidante a reacciones de 1,2-carboxiarilación y acoplamiento, nos interesamos por estudiar la posibilidad de realizar reacciones de inserción en alquinos. Estudios teóricos sobre la estabilidad de complejos Au(III)-alquino aislados,^[64,65] han revelado que el enlace Au(III)-alquino casi no tiene contribución de retrodonación por parte del metal y que su estabilidad se atribuye fundamentalmente a una donación σ por parte del alquino. Como consecuencia, cuando el Au(III) se coordina con un alquino, el intermedio formado tiene un notable carácter de catión vinílico lo que acentúa su tendencia a experimentar ataques nucleofílicos. Por esta razón a la fecha sólo existe un número limitado de ejemplos en los que el Au(III) lleva a cabo una reacción de inserción sobre un alquino.^[66,67] Con el objetivo de estudiar la competencia entre inserción y ataque nucleofílico, decidimos explorar la reactividad de alquinos sustituidos con un sustituyente arildiazonio en una posición geoméricamente accesible. Para ello sintetizamos como materias primas 2-aminoaril-3-arylpropargil-benzenesulfonamidas (**29**, Esquema 13a), las cuales fueron convertidas *in situ* en las correspondientes sales de arildiazonio. Al tratar estas sales de arildiazonio con $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ en CH_3CN a t.a. obtuvimos 3-(clorometil)indolinas con una geometría Z alrededor del doble enlace (**30**, Esquema 13a).^[68] La estereoquímica (corroborada por RMN y difracción de rayos X de monocristal), indica que el átomo de Cl se incorporó en la estructura por ataque nucleofílico *anti* sobre un intermedio aril-Au(III)-alquino. Cuando la reacción se lleva a cabo en mezclas $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMSO}$ como disolvente, en lugar de Z-3-(clorometil)indolinas se obtienen 3-benzoilindoles, provenientes del ataque nucleofí-

co de la DMSO sobre el intermedio arilAu(III)alquino (Esquema 14). Ambos resultados señalan que aun cuando el alquino se encuentre en una disposición geométrica accesible, el ataque sobre el alquino de cualquier nucleófilo eventual presente en el medio, es más favorable que la inserción. Efectivamente, cálculos DFT (a nivel SMD(MeCN)-M06/Def2TZVP) mostraron que el ataque nucleofílico del Cl^- ocurre sin barrera energética (Vía A, Esquema 15), mientras que el ataque de la DMSO ocurre con una pequeña barrera de 3.6 kcal/mol (Vía B, Esquema 15), y la inserción 1,2 (Vía C, Esquema 15) requiere una energía de 17.5 kcal/mol.



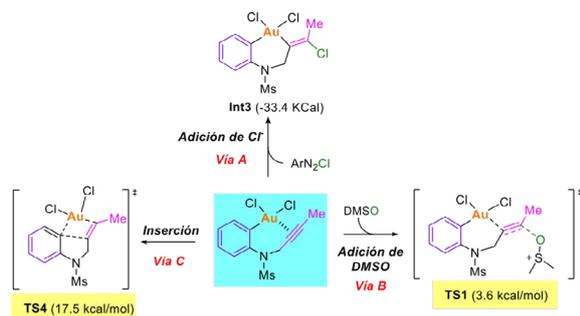
Esquema 13. a) Síntesis de Z-3-(halometil)indolinas; b) ejemplos seleccionados.



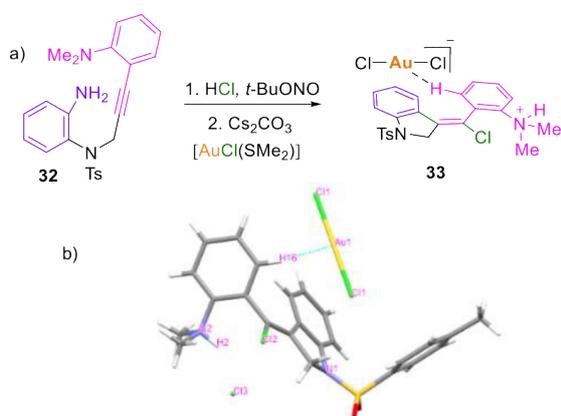
Esquema 14. Síntesis de 3-benzoilindoles; b) ejemplos seleccionados.

En un intento por favorecer la inserción mediante estabilización del intermedio alquenil-Au(III)-aril que se generaría tras la inserción, sintetizamos una 2-aminoaril-3-arylpropargil-benzenesulfonamida con un grupo $2\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ sobre el alquino (**32**, Esquema 16). El seguimiento de la reacción con $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ se realizó por RMN de ^1H en CD_3CN . Tras llevar a cabo la reacción de diazotización de **32**, añadir Cs_2CO_3 (para eliminar el exceso de ácido) y $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$, se obtuvo de nuevo un compuesto de tipo indolina, en donde el grupo Me_2N se encuentra protonado en forma de sal de amonio. Esta sal tiene a cristalizar en el medio de reacción, lo que nos permitió elucidar su estructura mediante difracción de rayos-X de monocristal (Esquema 16b). Curiosamente, la estructura formada (**33**) contiene un anión $[\text{AuCl}_2]^-$ que interacciona a corta distancia con uno de los hidrógenos del anillo de arilamonio (H16, Esquema 16b). La distancia $\text{Au}\cdots\text{H-C}$ es de 2.71 (1) Å y el ángulo $\text{Au}\cdots\text{H-C}$ es de 162.10° . Se trata de una de las distancias más cortas encontradas para contactos $\text{Au}\cdots\text{H-C}$ (los valores descritos se encuentran en el rango de 2.74 a 3.67 (1) Å).^[69] El ángulo y la distancia observados permiten describir el contacto $\text{Au}\cdots\text{H-C}$ como un enlace de H donde el Au es el aceptor de hidrógeno. La estructura

se encuentra mantenida adicionalmente por interacciones de tipo electrostático entre el anión cloruro (Cl⁻, Esquema 16b) y la carga positiva del grupo dimetilamonio.



Esquema 15. Valores de energía de intermedios y estados de transición asociados a los procesos de ataque nucleofílico e inserción calculados a nivel de teoría SMD(MeCN)/M06/Def2TZVP.



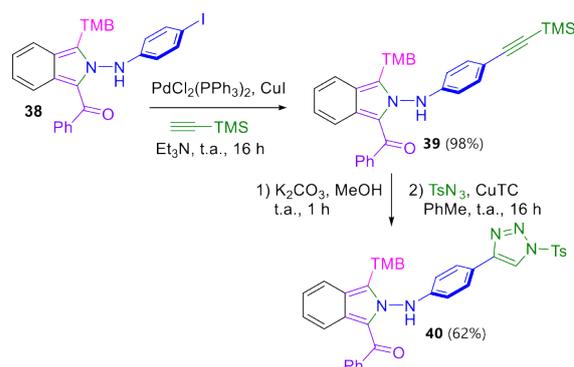
Esquema 16. Reactividad de 2-aminoaril-3-arylpropargil-benzenesulfonamida (**32**) con $[AuCl(SMe_2)]$; b) estructura de rayos-X de **33** e interacción $Au \cdots H-C$.

Aunadas a las reacciones de acoplamiento y de ciclación arilativa, recientemente hemos utilizado las sales de arildiazonio en transformaciones en las que se retiene el grupo diazo obteniendo estructuras heterocíclicas interesantes. Aunque no muy frecuente, este tipo de reactividad ha sido observada en algunas ocasiones, en las que intermedios de tipo vinil-oro actúan como nucleófilos atrapando sales de arildiazonio.^[70-72] En nuestro grupo de investigación, desarrollamos una reacción tricompente de *o*-alquinilbenzaldehídos (**34**), sales de arildiazonio y trimetoxibenceno (TMB), que da lugar a compuestos de tipo isoindol y/o 1,2-dihidroftalacinas (Esquema 17a).^[73] Ambos compuestos son isómeros estructurales, la formación de uno u otro viene dictada por las características electrónicas y estéricas de la sal de arildiazonio. Así las sales de arildiazonio con sustituyentes voluminosos y/o electrón-donadores, favorecen la formación de compuestos de tipo isoindol (**35a**, **35b**, Esquema 17b), mientras que las sales de arildiazonio sustituidas con grupos electrón-atrayentes y poco impedidas favorecen la obtención de 1,2-dihidroftalacinas (**36a**, **36b**, Esquema 17b). Junto a ambos isómeros, se obtiene como subproducto en ciertas ocasiones estructuras de tipo 2*H*-cromeno (**37**, Esquema 17a). La reacción resultó ser bastante general tolerando una gran variedad de sustituyentes sobre el *o*-alquinilbenzaldehído y la sal de arildiazonio. Fue posible escalarla a 1 mmol, y se logró derivatizar uno de los isoindoles obtenidos (**38**), mostrando la estabilidad de la estructura de isoindol (Esquema 18). Para ob-

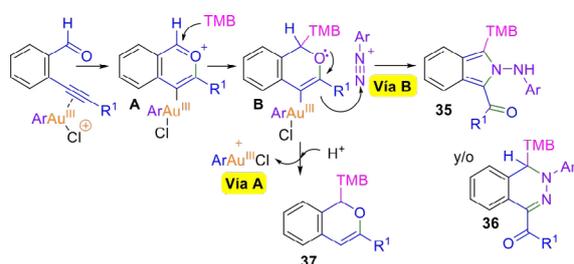
tener indicios acerca del mecanismo de reacción, se llevaron a cabo varios ensayos en los que se evidenció que la reacción es catalizada por especies aril-Au(III).^[73] Una vez generadas, estas especies se coordinarían al alquino promoviendo el ataque nucleofílico intramolecular del grupo aldehído lo que generaría un intermedio de tipo benzopirilio (**A**, Esquema 19). El anterior evolucionaría al alquenil-Au(III) (**B**) por ataque nucleofílico del TMB. A partir de este intermedio se podrían generar los subproductos de tipo 2*H*-cromeno mediante protodemetalación, o bien las estructuras de tipo isoindol o 1,2-dihidroftalacina por ataque nucleofílico sobre la sal de arildiazonio y posterior reordenamiento.



Esquema 17. a) Reactividad de *o*-alquinilbenzaldehídos con sales de arildiazonio y TMB; b) ejemplos seleccionados.



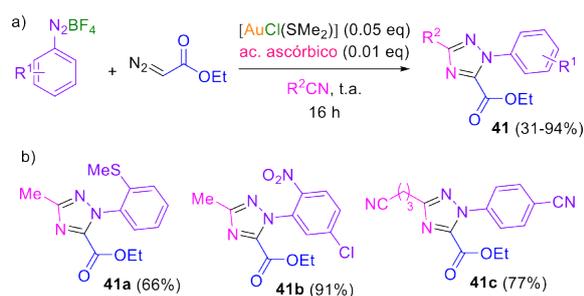
Esquema 18. Derivatización de isoindol **38**.



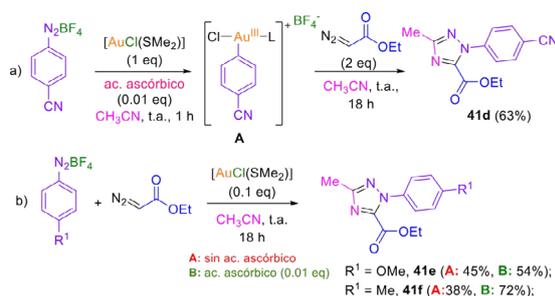
Esquema 19. Propuesta mecánica.

Otra de las transformaciones en la que hemos observado la incorporación del grupo diazo, es la reacción tricompente de sales de arildiazonio con diazoacetato de etilo y nitrilos. Como resultado se obtienen 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisustituidos de manera completamente regioselectiva (Esquema 20a).^[74] La reacción procede bajo condiciones suaves y tolera la presencia de sustituyentes electrón-donantes y electrón-atrayentes en posiciones *orto*, *meta* y *para* de la sal de arildiazonio, así

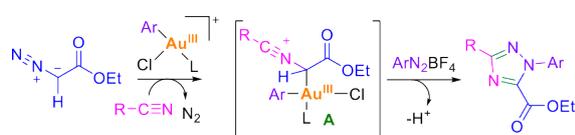
como una variedad de sustituyentes sobre el nitrilo. Podría ser catalizada por Au(I) u Au(III), sin embargo, los estudios mecanísticos realizados apuntan a especies de aril-Au(III) (Esquema 21). Así por ejemplo, se pudo corroborar que cuando se trata 1 eq de 4-CNC₆H₄N₂BF₄ con 1 eq de [AuCl(SMe₂)] en presencia de ácido ascórbico (0.1 eq), se obtiene un complejo aril-Au(III) (**A**, Esquema 21a), el cual reacciona con diazoacetato de etilo, produciendo el triazol **41d** en 63% de rendimiento. Por otro lado, se comprobó que cuando se lleva a cabo la reacción en ausencia de ácido ascórbico, empleando sales de arildiazonio sustituidas con grupos electrón-donadores (OMe, Me, Esquema 21b), que son las menos propensas a formar radicales arilo, el rendimiento decae de manera significativa. Ambos resultados señalan que la especie catalíticamente más activa, es formada en presencia de radicales arilo y es de tipo aril-Au(III).



Esquema 20. a) Síntesis de 1,2,4-triazoles 1,3,5-trisustituidos; b) ejemplos seleccionados.



Esquema 21. a) Síntesis de triazoles mediada por Au(III), b) disminución de rendimiento en ausencia de ácido ascórbico.



Esquema 22. Propuesta mecanística.

Aunque no se puede excluir totalmente una catálisis mediante Au(I), los resultados obtenidos sugieren que el mecanismo de reacción procede mayoritariamente vía formación de una especie aril-Au(III). La anterior reaccionaría con el diazoacetato de etilo en presencia del nitrilo para generar un iluro de nitrilo de Au(III) (**A**, Esquema 22), el cual evolucionaría vía una reacción de cicloadición [3+2], con la sal de arildiazonio, para generar el triazol correspondiente.^[73]

Conclusiones y perspectivas

Las sales de arildiazonio son electrófilos versátiles que promueven la formación de especies aril-Au(III) bajo condiciones

fotorédox, vía térmica o por la adición de ciertas bases y/o ligandos. En nuestro grupo de investigación hemos constatado, que el ácido ascórbico, un reductor abundante y barato puede promover su oxidación de la siguiente forma: a) generación de un radical, b) adición del radical sobre el precursor de Au(I) para dar una especie aril-Au(II) y c) oxidación de la especie aril-Au(II) a aril-Au(III) mediante reacción con una segunda molécula de sal de arildiazonio. La naturaleza del contra ión de la sal de arildiazonio es importante, ya que este facilita la oxidación de Au(II) a Au(III) transfiriendo densidad electrónica. Un aspecto positivo de este tipo de química es que en muchas ocasiones hemos observado que la reacción se favorece con ligandos muy sencillos. La presencia de fosfinas que usualmente favorece procesos catalíticos, en nuestro caso parece no mejorar los rendimientos. Lo anterior puede deberse a que las fosfinas son propensas reaccionar con la sal de arildiazonio generando un radical fosfonio, o bien experimentar un acoplamiento azo para dar sales de azafosfonio.^[76] Durante el desarrollo de la reacción de acoplamiento de sales de arildiazonio con ariltioles, observamos que el ligando bipyridina es clave para aumentar el rendimiento. Lo anterior podría estar relacionado con el ángulo de mordedura impuesto por la bipyridina, similar a lo observado en la adición oxidante de yoduros de arilo en presencia de ligandos hemilábiles. Por otro lado, hemos advertido que las sales de arildiazonio además de ser fuente de grupos arilo, pueden conducir a compuestos en los que se retiene el grupo diazo. Este tipo de reactividad es atractiva con vistas a la de obtención de heterociclos. La combinación de procesos de ciclación y captura de sales de arildiazonio, podría dar cabida al desarrollo de nuevas reacciones multicomponente que conduzcan a la obtención de heterociclos difíciles de obtener por otras vías.

Bibliografía

- [1] A. S. K. Hashmi, F. D. Toste (eds.), *Modern Gold-Catalyzed Synthesis* Hashmi, A. S. K.; Toste, F. D., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2012**, <https://doi.org/10.1002/9783527646869>.
- [2] V. Michelet, F. D. Toste, *Gold Catalysis: An Homogeneous Approach*, Imperial College Press, London, UK, **2014**.
- [3] L. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877-88, <https://doi.org/10.1021/ar400181x>.
- [4] R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072, <https://doi.org/10.1021/cr500691k>.
- [5] R. J. Harris, R. A. Widenhoefer, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4533-4551, <https://doi.org/10.1039/C6CS00171H>.
- [6] C. C. Chintawar, A. K. Yadav, A. Kumar, S. P. Sancheti, N. T. Patil, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8478-8558; <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00903>.
- [7] T. Wang, A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8948-8978, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00811>.
- [8] G. Zhang, Y. Peng, L. Cui, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112-3115, <https://doi.org/10.1002/anie.200900585>.
- [9] P. Font, H. Valdés, X. Ribas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202405824, <https://doi.org/10.1002/anie.202405824>.
- [10] M. Joost, A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14654-14657, <https://doi.org/10.1021/ja506978c>.
- [11] O. Crespo, M. C. Gimeno, A. Laguna, P. G. Jones, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1601-1605, <https://doi.org/10.1039/DT9920001601>.
- [12] M. C. Gimeno, A. Laguna, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 511-522, <https://doi.org/10.1021/cr960361q>.
- [13] O. Crespo, M. C. Gimeno, P. G. Jones, A. Laguna, J. M.

- López-de-Luzuriaga, M. Monge, J. L. Pérez, M. A. Ramón, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2061-2038, <https://doi.org/10.1021/ic0259843>.
- [14] R. Visbal, I. Ospino, J. M. López-de-Luzuriaga, A. Laguna, M. C. Gimeno, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4712-4715, <https://doi.org/10.1021/ja401523x>.
- [15] I. Fernández, L. P. Wolters, F. M. Bickelhaupt, *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 2140-2145, <https://doi.org/10.1002/jcc.23734>.
- [16] A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 565, <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00672-8>.
- [17] M. J. Harper, C. J. Arthur, J. Crosby, E. J. Emmett, R. L. Falconer, A. J. Fensham-Smith, P. J. Gates, T. Leman, J. E. McGrady, J. F. Bower, C. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4440-4445, <https://doi.org/10.1021/jacs.8b01411>.
- [18] P. Font, H. Valdés, G. Guisado-Barrios, X. Ribas, *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 9351-9360, <https://doi.org/10.1039/D2SC01966C>.
- [19] S. C. Scott, J. A. Cadge, G. K. Boden, J. F. Bower, C. A. Russell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e2023015626, <https://doi.org/10.1002/anie.2023015626>.
- [20] P. Gao, J. Xu, T. Zhou, Y. Liu, E. Bisz, B. Dziuk, R. Lalancette, R. Szostak, D. Zhang, M. Szostak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218427, <https://doi.org/10.1002/anie.202218427>.
- [21] K. Muratov, E. Zaripov, M. V. Berezvoski, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 3660-3674, <https://doi.org/10.1021/jacs.3c08943>.
- [22] Urvashi, S. Rai, G. Shukla, Nisha, N. T. Patil, *Org. Lett.* **2025**, *27*, 2364-2370, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c00203>.
- [23] M. Zhang, C. Zhu, L.-W. Ye, *Synthesis* **2017**, *49*, 1150-1157, <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588365>.
- [24] A. Nijamudheen, A. Datta, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1442-1487, <https://doi.org/10.1002/chem.201903377>.
- [25] I. Medina-Mercado, S. Porcel, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16206-16221, <https://doi.org/10.1002/chem.202000884>.
- [26] A. Roglans, A. Pla-Quintana, M. Moreno-Mañás, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622-4643, <https://doi.org/10.1021/cr0509861>.
- [27] F.-X. Felpin, L. Nassar-Hardy, F. Le Callonnec, E. Fouquet, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815-2831, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.02.051>.
- [28] F. Mo, G. Dong, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1582-1593, <https://doi.org/10.1039/C3OB27366K>.
- [29] F. Mo, D. Qiui, L. Zhang, J. Wang, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 5741-5829, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01030>.
- [30] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113, <https://doi.org/10.1039/B913880N>.
- [31] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363, <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.
- [32] J. C. Tellis, C. B. Kelly, D. N. Primer, M. Joffroy, N. R. Patel, G. A. Molander, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1429-1439, <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00214>.
- [33] A. Y. Chan, I. B. Perry, N. B. Bissonnette, B. F. Buksh, G. A. Edwards, L. I. Frye, O. L. Garry, M. N. Lavagnino, B. X. Li, Y. Liang, E. Mao, A. Millet, J. V. Oakley, N. L. Reed, H. A. Sakai, C. P. Seath, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485-1542, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00383>.
- [34] B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505-5508, <https://doi.org/10.1021/ja400311h>.
- [35] T. Cornilleau, P. Hermange, E. Fouquet, *E. Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10040-10043, <https://doi.org/10.1039/C6CC04239B>.
- [36] A. Tabey, M. Berlande, P. Hermange, E. Fouquet, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12867-12870, <https://doi.org/10.1039/C8CC07530A>.
- [37] M. Barbero, S. Dughera, *S. Tetrahedron*, **2018**, *74*, 5758-5769, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.08.018>.
- [38] S. Kim, J. Rojas-Martin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 85-88, <https://doi.org/10.1039/C5SC03025K>.
- [39] B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, C. Lázaro-Milla, C. J. Org. Chem. **2017**, *82*, 2177-2186, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b03006>.
- [40] Alcaide, B.; Almendros, P.; Bustos, E.; Herrera, F.; Lázaro-Milla, C.; Luna, A. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2640-2652, <https://doi.org/10.1002/adsc.201700427>.
- [41] G. J. Sherborne, A. G. Gevondian, I. Funez-Ardoiz, A. Dahiya, C. Fricke, F. Schoenebeck, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 15673; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15543-15548, <https://doi.org/10.1002/anie.202005066>.
- [42] B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, A. Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1526-1533, <https://doi.org/10.1002/adsc.201600158>.
- [43] A. Kumar, N. Bhattacharya, N. T. Patil, *ChemCatChem* **2024**, *16*, e202401112, <https://doi.org/10.1002/cctc.202401112>.
- [44] S. Zhang, X. Ye, L. Wojtas, W. Hao, X. Shi, *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 82-86, <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2021.01.008>.
- [45] H. Liang, Y. Julaiti, C.-G. Zhao, J. Xie, *Nat. Synth.* **2023**, *2*, 338-347, <https://doi.org/10.1038/s44160-022-00219-w>.
- [46] L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, J. Xie, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808-4813, <https://doi.org/10.1002/anie.201511487>.
- [47] R. Cai, M. Lu, E. Y. Aguilera, Y. Xi, N. G. Akhmedov, J. L. Peterson, H. Chen, X. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772-8776, <https://doi.org/10.1002/anie.201503546>.
- [48] E. O. Asomoza-Solis, J. Rojas-Ocampo, R. A. Toscano, S. Porcel, **2016**, *52*, 7295-7298, <https://doi.org/10.1039/C6CC03105F>.
- [49] U. A. Carrillo-Arcos, S. Porcel, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1837-1842, <https://doi.org/10.1039/C7OB02447A>.
- [50] U. Costas-Costas, E. González-Romero, C. Bravo-Díaz, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 632-648, [https://doi.org/10.1002/1522-2675\(20010321\)84:3%3C632::AID-HLCA632%3E3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1522-2675(20010321)84:3%3C632::AID-HLCA632%3E3.0.CO;2-0).
- [51] F. P. Crisóstomo, T. Martín, R. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2181-2185, <https://doi.org/10.1002/anie.201309761>.
- [52] I. Medina-Mercado, E. O. Asomoza-Solis, E. Martínez-González, V. M. Ugalde-Saldívar, L. G. Ledesma-Olvera, J. E. Barquera-Lozada, V. Gómez-Vidales, J. Barroso-Flores, B. A. Frontana-Urbe, S. Porcel, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 634-642, <https://doi.org/10.1002/chem.201904413>.
- [53] I. Medina-Mercado, A. Colin-Molina, J. E. Barquera-Lozada, B. Rodríguez-Molina, S. Porcel, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 8968-8977, <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c01826>.
- [54] S. Darses, T. Jeffery, J.-P. Gènet, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857-3860, [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(96\)00699-5](https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)00699-5).
- [55] F.-X. Felpin, S. Sengupta, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 1150-1193, <https://doi.org/10.1039/C8CS00453F>.
- [56] H. Bonin, E. Fouquet, F.-X. Felpin, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3063-3084, <https://doi.org/10.1002/adsc.201100531>.
- [57] I. Medina-Mercado, S. Porcel, *Synthesis* **2022**, *54*, 5077-5088, <https://doi.org/10.1055/s-0041-1737882>.
- [58] O. Stadler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2075-2081, <https://doi.org/10.1002/cber.188401702106>.

- [59] L. Currie, L. Rocchigiani, D. L. Hughes, M. Bochmann, *Dalton Trans.* **2018**, 47, 6333-6343, <https://doi.org/10.1039/C8DT00906F>.
- [60] M. S. Messina, J. M. Stauber, M. A. Waddington, A. L. Rheingold, H. D. Maynard, A. M. Spokoyny, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 7065-7069, <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04115>.
- [61] M. N. Wenzel, R. Bonsignore, S. R. Thomas, D. Bourissou, G. Barone, A. Casini, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 7628-764, <https://doi.org/10.1002/chem.201901535>.
- [62] S.-L. Zhang, J.-J. Dong, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 1245-1253, <https://doi.org/10.1039/C8OB03143F>.
- [63] A. Caballero-Muñoz, M. Rosas-Ortega, H. Díaz-Salazar, S. Porcel, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26 e202300203, <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300203>.
- [64] M. Pernpointner, A. S. K. Hashmi, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, 5, 2717-2725, <https://doi.org/10.1021/ct900441f>.
- [65] L. Gregori, D. Sorbelli, L. Belpassi, F. Tarantelli, P. Belanzoni, *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 3115-3129, <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b03172>.
- [66] J.-R. Deng, W.-C. Chang, N. C.-H. Lai, B. Yang, C.-S. Tsang, B. C.-B. Ko, S. L.F. Chan, M.-K. Wong, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 7537-7544, <https://doi.org/10.1039/C7SC02294H>.
- [67] L. Rocchigiani, J. Fernandez-Cestau, G. Agonigi, I. Chambrier, P. H. M. Budzelaar, M. Bochmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 13861-13865, <https://doi.org/10.1002/anie.201708640>.
- [68] H. Díaz-Salazar, I. Medina-Mercado, R. Salvador-Reyes, J. E. Barquera-Lozada, D. Martínez-Otero, S. Porcel, *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202302074, <https://doi.org/10.1002/chem.202302074>.
- [69] H. Schmidbauer, H. G. Raubenheimer, L. Dobrzanska, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 345-380, <https://doi.org/10.1039/C3CS60251F>.
- [70] S. Taschinski, R. Döpp, M. Ackermann, F. Rominger, F. De Vries, M. F. S. J. Menger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, J. E. M. N. Klein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16988-16993, <https://doi.org/10.1002/anie.201908268>.
- [71] T. Yuan, Q. Tang, C. Shan, X. Ye, J. Wang, P. Zhao, L. Wojtas, N. Hadler, H. Chen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 4074-4082, <https://doi.org/10.1021/jacs.1c01811>.
- [72] J. Li, H. Shi, S. Zhang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Org. Lett.* **2021**, 23, 7713-7717, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02621>.
- [73] H. Díaz-Salazar, G. Osorio-Ocampo, S. Porcel, *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 10163-10174, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01039>.
- [74] H. Díaz-Salazar, C. M. Ramírez-González, M. A. Rosas-Ortega, S. Porcel, *Tetrahedron* **2024**, 168, 134358, <https://doi.org/10.1016/j.tet.2024.134358>.
- [75] H. Li, X. Wu, W. Hao, H. Li, Y. Zhao, Y. Wang, P. Lian, Y. Zheng, X. Bao, X. Wan, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5224-5227, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02172>.
- [76] E. R. M. Habraken, A. R. Jupp, J. C. Slootweg, *Synlett* **2019**, 30, 875-884, <https://doi.org/10.1055/s-0037-1612109>.



Susana Porcel

Departamento de Síntesis Orgánica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

E: sporcel@unam.mx

ORCID: 0000-0001-7954-7479

Lda. en Química (Universidad de Granada 2001). Estancia de investigación (CNRS, París, 2001-2003). Doctora por la Universidad Autónoma de Madrid (2007). Posdoctorado en la Universidad Paul Sabatier (LHFA, Toulouse, 2007-2010). En 2010 se incorporó al I. de Química de la UNAM como investigadora asociada. Actualmente ejerce como investigadora Titular en dicha institución, impartiendo clases a nivel de Licenciatura en la Facultad de Química de la UNAM y en el posgrado en C.C. Químicas de la UNAM. Su línea de investigación está vinculada al desarrollo de nuevos procesos catalíticos mediados por oro y plata con aplicación en síntesis orgánica.

Connecting
the best minds

 **Chemistry
Europe**

European Chemical
Societies Publishing