



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**REACCIONES DE ARILACIÓN CON SALES DE ARILDIAZONIO MEDIADAS
POR Au**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Ignacio Medina Mercado

Dra. Susana Porcel García
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

Ciudad de México, Agosto, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**REACCIONES DE ARILACIÓN CON SALES DE ARILDIAZONIO MEDIADAS
POR Au**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Ignacio Medina Mercado

Dra. Susana Porcel García
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM



Ciudad de México, 2022

Honorable Jurado

Presidente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Gustavo Zárraga Ávila	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. César Rogelio Solorio Alvarado	Universidad de Guanajuato
Vocal	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Manuel José Amézquita Valencia	Instituto de Química, UNAM

Este trabajo se realizó en los laboratorios 2-C e I-5 del Instituto de Química, bajo la supervisión de la **Dra. Susana Porcel García** con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (Proyecto: A1-S-7805; beca de doctorado CVU: 701363) y la Dirección General de Asuntos del Personal académico (DGAPA) (IN208120).

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos:

1. Simposio Interno 2019 del Instituto de Química UNAM con el trabajo titulado “*Ascorbic Acid as Aryl Radical Inducer in the Gold-Mediated Arylation of Indoles with Aryldiazonium Chlorides*”. Modalidad Cartel. 2do lugar en la categoría de Doctorado.
2. Simposio Virtual 2020 del Instituto de Química UNAM con el trabajo titulado “*Reacción de Diarilación de Alquinos con Sales de Arildiazonio Catalizada por Oro*”. Modalidad Cartel.
3. XVI Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica con el trabajo titulado “*Ácido Ascórbico como inductor de Radicales Arilo en la Adición Oxidante en Au(I) con Sales de Arildiazonio y su Aplicación en la Formación de Enlaces C-C*”. Seleccionado como Cátedra Juvenil AMQO. Celebrado de manera virtual del 19 al 23 de abril de 2021.
4. LatinXchem Twitter Conference 2021 con el trabajo titulado “*Gold-Catalyzed Ascorbic Acid-Induced Arylative Carbocyclization of Alkynes with Aryldiazonium Tetrafluoroborates*”. Modalidad Cartel. 1er lugar en la categoría de Química Orgánica.

Como resultado de este trabajo, se publicaron los siguientes artículos:

1. **Medina-Mercado, I.**; Asomoza-Solís, E. O.; Martínez-González, E.; Ugalde-Saldívar, V. M.; Ledesma-Olvera, L. G.; Barquera-Lozada, J. E.; Gómez-Vidales, V.; Barroso-Flores, J.; Frontana-Urbe, B. A.; **Porcel, S.** Ascorbic Acid as an Aryl Radical Inducer in the Gold-Mediated Arylation of Indoles with Aryldiazonium Chlorides. *Chem. - A Eur. J.* **2020**, *26* (3), 634–642. Seleccionado como “Hot Paper” y contraportada de la revista.
2. **Medina-Mercado, I.**; **Porcel, S.** Insights into the Mechanism of Gold(I) Oxidation with Aryldiazonium Salts. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, *26* (69), 16206–16221.
3. **Medina-Mercado, I.**; Colin-Molina, A.; Barquera-Lozada, J. E.; Rodríguez-Molina, B.; **Porcel, S.** Gold-Catalyzed Ascorbic Acid-Induced Arylative Carbocyclization of Alkynes with Aryldiazonium Tetrafluoroborates. *ACS Catal.* **2021**, *11* (15), 8968–8977.
4. **Medina-Mercado, I.**; **Porcel, S.** Biaryl Coupling of Aryldiazonium Salts and Arylboronic Acids Catalysed by Gold. *Synthesis*. **2022**. <https://doi.org/10.1055/S-0041-1737882>.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada para la realización de mis estudios de doctorado (CVU: 701363).

Al programa y personal del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas UNAM, por todo el apoyo administrativo.

Al Instituto de Química de la UNAM, por permitirme realizar mi proyecto de investigación en sus instalaciones.

A mi asesora, la Dra. Susana Porcel García, por su amistad y compartir sus conocimientos y experiencias; así mismo, por su orientación y motivación en el desarrollo de este proyecto.

A los Dres. Víctor Manuel Ugalde Saldívar, Eduardo Martínez González, José Enrique Barquera Lozada, Braulio Rodríguez Molina, Abraham Colín Molina; así como a las M. en C. Lydia Gabriela Ledesma Olvera y Virginia Gómez Vidales por su colaboración en este proyecto.

A los miembros de mi comité tutor, los Dres. José Gustavo Zárraga Ávila y Ronan Le Lagadec por sus aportes al proyecto de investigación.

A los integrantes del jurado, por sus acertadas observaciones y sugerencias para el mejoramiento de esta tesis.

A los técnicos académicos del Instituto de Química por su capacitación, asesoría y análisis: Q. María de los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dra. Isabel Chávez Uribe, Dra. Beatriz Quiroz García, Q.F.B. Ma. Del Rocío Patiño Maya, Dra. Celia Bustos Brito, Dra. Ma. Del Carmen García, Dra. Adriana Romo Pérez.

A mis compañeros de los laboratorios 2-C e I-5 por su amistad y compartir buenos momentos.

A mis padres y hermanos, por siempre apoyarme y alentarme a cumplir mis sueños.

ÍNDICE

Índice	I
Abreviaturas	IV
Resumen	1
Abstract	3
Capítulo 1: Antecedentes Generales	5
1.1. Historia y usos del oro	6
1.2. Química del oro y los efectos relativistas	7
1.2.1. Complejos de Au(I)	7
1.2.2. Complejos de Au(III)	8
1.2.3. Efectos relativistas	9
1.3. Catálisis homogénea con Au	11
1.3.1. Hidrofuncionalización de enlaces múltiples catalizada por Au	11
1.4. Catálisis Redox con Au	15
1.4.1. Uso de oxidantes externos para el acceso a ciclos catalíticos de Au(I)/Au(III).	15
1.4.2. Diseño de ligantes para la adición oxidante en Au(I)	18
1.4.3. Las sales de arildiazonio como especies electrofílicas en la adición oxidante en Au(I)	21
Capítulo 2: Ácido ascórbico como inductor de radicales arilo en la arilación de indoles con cloruros de arildiazonio mediada por Au(I)	31
2.1. Antecedentes	32
2.1.1. Arilación de indoles en C-3	32
2.1.2. El ácido ascórbico y su aplicación en síntesis orgánica	37
2.2. Planteamiento del problema	42
2.3. Objetivos	43
2.4. Discusión de resultados	44
2.4.1. Efecto de adición de ácido ascórbico en la adición oxidante en Au(I)	44
2.4.2. Reacción de arilación de <i>N</i>-metilindoles	45
2.4.3. Análisis de RPE	49

2.4.4.	Estudios electroquímicos	50
2.4.5.	Estudio del mecanismo de reacción de adición oxidante por cálculos DFT	55
2.5.	Conclusiones	58
2.6.	Parte experimental	59
2.6.1.	Información general	59
2.6.2.	Síntesis de materias primas	59
2.6.3.	Estudio de la reacción de adición oxidante por ¹ H RMN	62
2.6.4.	Reacción de arilación de indoles mediada por Au(I)	63
2.6.5.	Estudios de RPE para la detección del radical 4-NO ₂ C ₆ H ₄ ·	73
2.6.6.	Experimentos de voltamperometría cíclica	74
2.6.7.	Métodos computacionales para el estudio del mecanismo de adición oxidante	75
Capítulo 3:	Carbociclación arilativa de alquinos con sales de arildiazonio catalizada por Au(I) e inducida por ácido ascórbico	77
3.1.	Antecedentes	78
3.1.1.	Olefinas tetrasustituidas	78
3.1.2.	Carbometalación de alquinos	78
3.1.3.	Dicarb funcionalización de alquinos	79
3.2.	Planteamiento del problema	84
3.3.	Objetivos	85
3.4.	Discusión de resultados	86
3.4.1.	Síntesis de arilpropargil éteres, tioéter y sulfonamida	86
3.4.2.	Síntesis de tetrafluoroboratos de arildiazonio	88
3.4.3.	Optimización de la reacción de carbociclación arilativa de alquinos catalizada por Au(I)	89
3.4.4.	Estudio del alcance de la reacción de carbociclación arilativa de alquinos	91
3.4.5.	Estudio del mecanismo de reacción por cálculos DFT	96
3.4.6.	Estudios de estado sólido para el compuesto 108ba	99
3.5.	Conclusiones	102

3.6. Parte experimental	103
3.6.1. Información general	103
3.6.2. Síntesis de materias primas	103
3.6.3. Carbociclación arilativa de alquinos catalizada por Au(I)	116
3.6.4. Estudios de estado sólido para el 2<i>H</i>-cromeno 108ba	132
3.6.5. Métodos computacionales para el estudio del mecanismo de reacción	133
Capítulo 4: Acoplamiento biarilo de sales de arildiazonio con ácidos arilborónicos catalizado por Au(I)	134
4.1. Antecedentes	135
4.1.1. Los compuestos biarilo y la reacción de Suzuki-Miyaura	135
4.1.2. Sales de arildiazonio como electrófilos en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura	136
4.1.3. Síntesis de compuesto biarilo catalizada por Au(I)	137
4.2. Planteamiento del problema	140
4.3. Objetivos	141
4.4. Discusión de resultados	142
4.5. Conclusiones	151
4.6. Parte experimental	152
4.6.1. Información general	152
4.6.2. Síntesis de compuestos biarilo catalizado por Au(I)	153
Anexo: Publicaciones	168

ABREVIATURAS

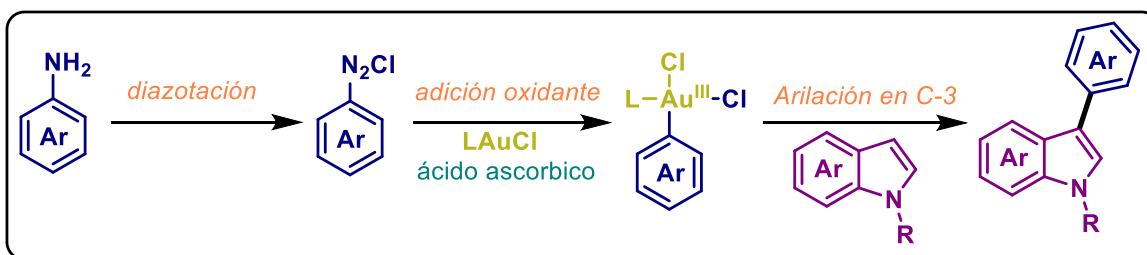
AcOEt	Acetato de etilo
CSA	Ácido camforsulfónico
a_H	Acoplamiento hiperfino con hidrógeno
a_N	Acoplamiento hiperfino con nitrógeno
Ad	Adamantilo
AC	Antes de cristo
Ar	Arilo
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
Jhonphos	(2-Bifenil)di- <i>terc</i> -butilfosfina
bpy	2,2'-Bipiridina
IMes	1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazolio
TBDS	<i>terc</i> -Butildifenilsilano
cm⁻¹	Centímetro ⁻¹
CDCl₃	Cloroformo deuterado
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K_A	Constante de asociación
F	Constante de Faraday
R	Constante de gases ideales
TLC	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
PIDA	(Diacetoxiyodo)benceno
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DTBPy	2,6-Di- <i>terc</i> -butilpiridina
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
IPr	1,3-(2,6-Diisopropilfenil)imidazol
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido

DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DMS	Dimetilsulfuro
ENH	Electrodo normal de hidrógeno
ΔE[‡]	Energía de activación
equiv	Equivalentes
HRMS-DART	Espectrometría de masas de alta resolución de análisis directo en tiempo real
HRMS-FAB	Espectrometría de masas de alta resolución por bombardeo rápido de átomos
HRMS-ESI	Espectrometría de masas de alta resolución por impacto electrónico
IR (ATR)	Espectroscopia de infrarrojo
Et₂O	Éter etílico
ee	Exceso enantiomérico
g	Factor-g
G	Gauss
°C	Grados centígrados
Hz	Hertz
[M]⁺	Ión molecular
CFL	Lámpara fluorescente
μL	Microlitros
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimol
mT	MiliTesla
M	Molaridad
ppm	Partes por millón
E_{red}	Potencial de reducción
E₀	Potencial estándar redox
p.f.	Punto de fusión
<i>m/z</i>	Relación carga-masa

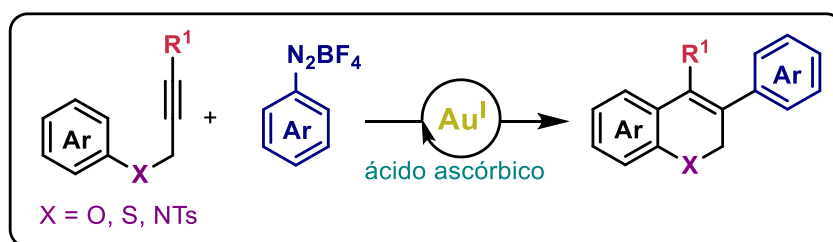
¹³C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
¹⁹F RMN	Resonancia magnética nuclear de flúor
¹H RMN	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RPE	Resonancia paramagnética electrónica
s⁻¹	Segundo ⁻¹
q	Señal cuarteto
d	Señal doblete
dd	Señal doble de dobletes
ddd	Señal doble de doble de dobletes
dt	Señal doble de tripletes
m	Señal multiplete
s	Señal singulete
t	Señal triplete
td	Señal triple de dobletes
SET	Transferencia monoeléctrica
T	Temperatura
DFT	Teoría del funcional de la densidad
THF	Tetrahidrofurano
tht	Tetrahidrotiofeno
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
t	Tiempo
V	Voltios
W	Watts

Resumen

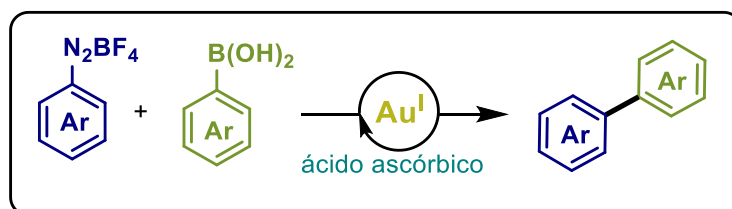
Esta tesis está organizada en 4 capítulos. En el primero, se discuten los aspectos más importantes de la química del Au, así como su uso como catalizador en síntesis orgánica. En el segundo capítulo, se describe como el ácido ascórbico, un agente antioxidante natural, puede usarse para acelerar la reacción de adición oxidante de cloruros de arildiazonio en complejos de Au(I). Las especies aril-Au(III) generadas por este método, fueron usadas para llevar a cabo la arilación regioselectiva de *N*-metilindoles en C-3 en un solo paso partiendo de anilinas sustituidas. Adicionalmente, el mecanismo de adición oxidante fue examinado en detalle por análisis de RPE, voltamperometría cíclica y cálculos DFT; los cuales revelaron la participación de radicales arilo en el paso de oxidación de Au(I)/Au(II) e interesantemente mostraron que el ión cloruro induce la oxidación de Au(II)/Au(III).



En el capítulo tres, se describe la reacción de carbociclación arilativa de alquinos catalizada por Au(I). En este protocolo, el Au(I) es oxidado a Au(III) con tetrafluoroboratos de arildiazonio empleando ácido ascórbico como inductor de radicales arilo. De acuerdo a cálculos DFT, estos radicales se adicionan al Au(I), formando una especie de Au(II) que es oxidada a Au(III) con asistencia de un ión tetrafluoroborato. El proceso general de la carbociclación arilativa es energéticamente muy favorable, transformando arilpropargil éteres en valiosos 3,4-diaril-2*H*-cromenos de manera regio- y estereoselectiva. Además se demostró que uno de los 3,4-diaril-2*H*-cromenos sintetizado exhibió polimorfismo con una marcada diferencia de colores de sus cristales.

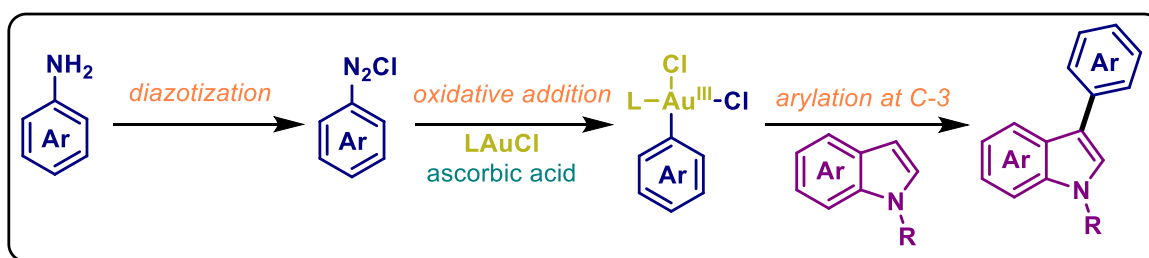


En el capítulo cuatro se describe un acoplamiento entre tetrafluoroboratos de arildiazonio y ácidos arilborónicos catalizado por Au(I). La reacción procede en rendimientos satisfactorios bajo irradiación de LEDs azules en presencia de KF y empleando cantidades catalíticas de ácido ascórbico. El tetrafluoroborato de 4-nitrobenzodiazonio resultó ser suficientemente reactivo para llevar a cabo el acoplamiento con diferentes ácidos arilborónicos en ausencia de iniciadores de radicales arilo. El acoplamiento es aplicable para grupos electrodonadores y electroattractores en posiciones *para*, *meta* y *orto* de ambos sustratos.

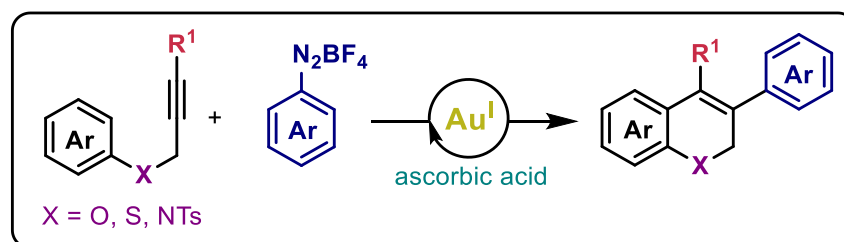


Abstract

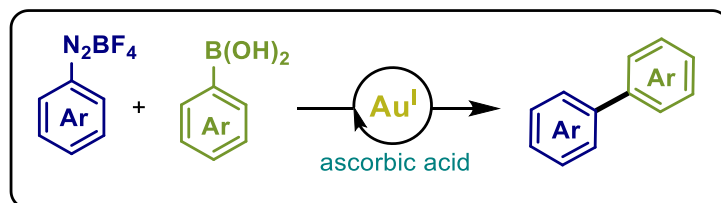
This thesis is organized in 4 chapters. In the first one, the most important aspects of Au chemistry are discussed, as well as its use as a catalyst in organic synthesis. In the second chapter, it is described that ascorbic acid, a natural antioxidant agent, can be used to accelerate the oxidative addition reaction of aryldiazonium chlorides onto Au(I) complexes. The aryl-Au(III) species generated by this method, were used to carry out the regioselective arylation of *N*-methylindoles at C-3 in an one-pot protocol starting from substituted anilines. Additionally, the oxidative addition mechanism was examined in detail by EPR analysis, cyclic voltammetry, and DFT calculations. The results revealed the participation of aryl radicals in the Au(I)/Au(II) oxidation step and interestingly showed that the chloride ion induces the oxidation of Au(II)/Au(III).



In chapter three, the arylative carbocyclization of alkynes catalyzed by Au(I) is described. In this protocol, Au(I) is oxidized to Au(III) with aryldiazonium tetrafluoroborates using ascorbic acid as inducer of aryl radicals. According to DFT calculations, these radicals are added to Au(I), leading to an Au(II) species that is further oxidized to Au(III) by the assistance of a tetrafluoroborate ion. The general process of arylative carbocyclization is energetically very favorable, transforming arylpropargyl ethers into valuable 3,4-diaryl-2*H*-chromenes in a completely regio- and stereoselective fashion. In addition, it was shown that one of the synthesized 3,4-diaryl-2*H*-chromenes exhibited polymorphism with marked differences in the color of its crystals.



Chapter four describes a coupling between aryldiazonium tetrafluoroborates and arylboronic acids catalyzed by Au(I). The reaction proceeds in satisfactory yields under blue LEDs irradiation in the presence of KF and using catalytic amounts of ascorbic acid. 4-Nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate was found to be reactive enough to carry out the coupling with different arylboronic acids in the absence of aryl radical initiators. The coupling is applicable for electro-donating and electro-withdrawing groups presents at the *para*, *meta* and *ortho* positions of both substrates.



CAPÍTULO I

Antecedentes Generales

1.1. Historia y usos del oro

El oro es un metal de transición perteneciente al grupo 11, con número atómico 79. Su símbolo Au, proviene de la palabra en latín *aurum* (amanecer radiante). El oro es un metal denso, blando, altamente dúctil y maleable, además de pertenecer al grupo de los “metales preciosos” por su brillo, color amarillo y porque se encuentra principalmente libre en la naturaleza en forma de pepitas (Figura 1). Debido a su alta resistencia a la corrosión, este metal ha sido muy apreciado a lo largo de la historia principalmente en joyería. De hecho, de acuerdo con los arqueólogos, las piezas de joyería hechas de oro más antiguas descubiertas en las tumbas de la reina Zer en Egipto y la reina Pu-abi de Ur en Sumeria datan de hace 3000 años AC.¹ También ha sido usado como moneda de intercambio, donde los primeros ejemplares fueron fabricados en el reino de Lidia (este de Turquía) alrededor del siglo VII AC. La conquista de América por los españoles en el siglo XVI, así como la “fiebre de oro” en California y Australia en el siglo XIX han sido claros eventos del importante papel que ha jugado el oro en la historia de la humanidad.²

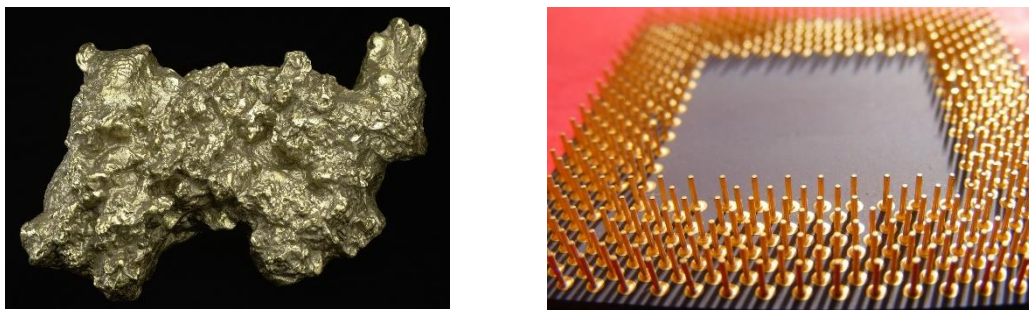


Figura 1. **(Izquierda)** “Welcome Stranger” la pepita de oro más grande del mundo encontrada en Australia en 1869, pesa 72 Kg. **(Derecha)** Microprocesador de computadora con pines de oro.

Durante el año 2019, se extrajeron 3300 toneladas de oro, siendo China el mayor productor, seguido de Australia y Rusia.³ Aunque en la actualidad el principal uso del oro sigue siendo en joyería, también se ha usado ampliamente como componente de aparatos electrónicos y

¹ Laguna, A. *Modern Supramolecular Gold Chemistry*, Wiley, 2008.

² Greenwood, N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the Elements*, 2nd ed.; Butterworth Heinemann, 1997.

³ <https://pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2020/mcs2020-gold.pdf> consultado 23/01/2021.

aeroespaciales, así como en medicina y odontología gracias a su gran capacidad conductora y baja toxicidad (Figura 1).⁴

1.2. Química del oro y los efectos relativistas

El oro presenta una configuración electrónica $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}6s^1$ y aunque el oro es el más noble dentro de los metales nobles, presenta los estados de oxidación $-1, 0, +1, +2, +3$ y $+5$.⁵ Adicionalmente, se han identificado recientemente compuestos de oro con estados de oxidación $+4$ y $+6$.⁶ Bajo condiciones estándar, los estados de oxidación más comunes para el oro son $+1$ y $+3$, en donde muchos compuestos de Au(I) y Au(III) han tenido grandes aplicaciones en catálisis, medicina y materiales.⁷

1.2.1. Complejos de Au(I).

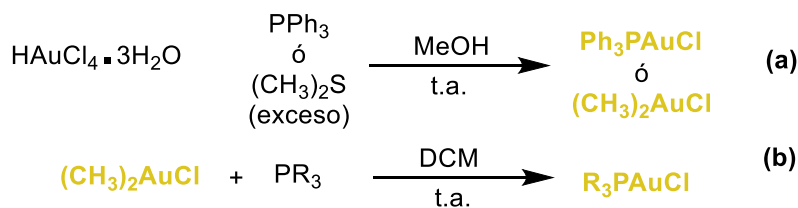
El Au(I) posee una configuración electrónica de capa cerrada $[\text{Xe}]4f^{14}5d^{10}$ y por lo tanto se comporta como un ion metálico suave por tener bajo estado de oxidación y tamaño iónico grande (1.37 \AA). Esta característica hace que el Au(I) tienda a formar enlaces con ligantes donadores suaves entre los que destacan las fosfinas, sulfuros y carbenos. Los complejos de Au(I) por lo general tienen un número de coordinación de dos y una geometría lineal, adquiriendo la fórmula $[\text{LAuX}]$ donde L es el ligante donador y X es un ligante iónico. Claros ejemplos de este tipo de compuestos son Ph_3PAuCl , DMSAuCl y IPrAuCl . La síntesis de estos complejos se realiza a partir de la reducción de una fuente soluble de Au(III), por regular ácido tetracloroaurico trihidratado ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, comercialmente disponible) en presencia de un exceso de fosfina o sulfuro (Esquema 1a). También el DMSAuCl se ha usado como precursor de diferentes complejos R_3PAuCl por simple sustitución del ligante DMS por la respectiva fosfina (Esquema 1b). Por otro lado, la reacción de complejos $[\text{LAuCl}]$ con diferentes sales de plata (AgSbF_6 , AgBF_4 , AgNTf_2) genera las especies de Au(I) de tipo catiónico $[\text{LAu}]^+$, los cuales, son responsables de catalizar una gran cantidad de reacciones orgánicas y que se abordarán en mayor detalle más adelante.

⁴ J. G. Cohn, E. W. Stern, in *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2000**.

⁵ C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic Chemistry*, Pearson Prentice Hall, **2006**, 989-994

⁶ J. Lin, S. Zhang, W. Guan, G. Yang, Y. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9545–9550.

⁷ H. G. Raubenheimer, H. Schmidbaur, *J. Chem. Educ.* **2014**, *91*, 2014–2036.



Esquema 1. Síntesis de complejos Au(I).

1.2.2. Complejos de Au(III).

El Au(III) posee una configuración electrónica $[\text{Xe}]4f^{14}5d^8$ similar al Pt(II), formando compuestos en su mayoría con número de coordinación cuatro y geometría plano cuadrada. La química de Au(III) ha sido menos desarrollada que la de Au(I) ya que los compuestos de Au(III) son considerados como agentes oxidantes fuertes, siendo reducidos rápidamente a Au(I).⁸ Dado que posee un estado de oxidación alto y tamaño iónico pequeño (0.85 Å), el Au(III) se comporta como un ión metálico duro, por lo tanto tiende a coordinarse con átomos de carácter duro como nitrógeno y oxígeno. Esto ha permitido el diseño de diversos ligantes donadores para la estabilización de este catión para la síntesis de compuestos de Au(III)⁹ los cuales poseen una alta actividad antitumoral,¹⁰ además también son utilizados como catalizadores en síntesis orgánica.¹¹ Algunos ejemplos representativos son los complejos de Au(III) con ligantes de base piridina (Esquema 2). La síntesis del compuesto **1** comprende la combinación de $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ con ácido piconílico en agua,¹² mientras que una reacción de ciclometalación inducida térmicamente conduce a la formación de los complejos **2** y **3**.¹³

⁸ N. Arsenijević, V. Volarević, M. Milovanović, Ž. D. Bugarčić, in *Encycl. Met.*, Springer New York, **2013**, pp. 922–927.

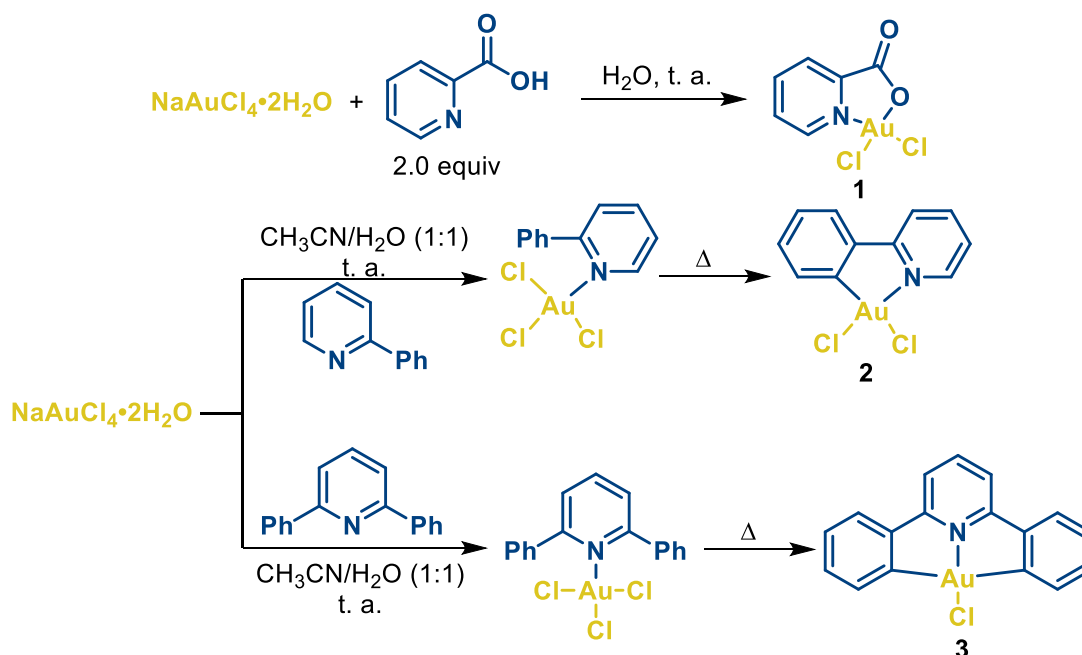
⁹ L. Rocchigiani, M. Bochmann, *Chem. Rev.* **2020**, *121*, 8364–8451.

¹⁰ B. Bertrand, M. R. M. Williams, M. Bochmann, *Chem. – A Eur. J.* **2018**, *24*, 11840–11851.

¹¹ H. Schmidbaur, A. Schier, *Arab. J. Sci. Eng.* **2012**, *37*, 1187–1225.

¹² A. Dar, K. Moss, S. M. Cottrill, R. V. Parish, C. A. McAuliffe, R. G. Pritchard, B. Beagley and J. Sandbank, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1992, 1907.

¹³ (a) E. Abás, M. Gómez-Bachiller, E. Colom, E. Pardina, A. Rodríguez-Diéguez, L. Grasa, M. Laguna, *J. Organomet. Chem.* **2020**, *920*, 121340. (b) A. P. Shaw, M. Tilset, R. H. Heyn, S. Jakobsen, *J. Coord. Chem.* **2011**, *64*, 38–47.



Esquema 2. Síntesis de complejos Au(III).

1.2.3. Efectos Relativistas

El oro presenta ciertas anomalías en sus propiedades fisicoquímicas si lo comparamos con los elementos de su misma familia. Para poder entender estas discrepancias, es necesario tomar el tratado mecanocuántico publicado en 1928 por Dirac, el cual introdujo la teoría de la relatividad especial de Einstein en la ecuación de Schrödinger, permitiendo conocer ciertos parámetros en átomos pesados.¹⁴

Cuando la carga nuclear efectiva se incrementa, la atracción de los electrones hacia el núcleo crece, lo que ocasiona que los electrones se muevan a mayor velocidad (cercano a la velocidad de la luz c) y como consecuencia de la relatividad, su masa de igual manera crece. Lo anterior se puede expresar matemáticamente como:

$$m = \frac{m_0}{\sqrt{1 - v^2/c^2}}$$

Donde m es la masa relativista, m_0 es la masa no relativista (restante) y v es la velocidad del electrón. Por otro lado, para cualquier átomo, la velocidad radial de los electrones en el orbital

¹⁴ D. R. McKelvey, *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 111.

$1s$ se calcula como $V_{1s} = Z$, donde Z es el número atómico. Para el caso del Au $Z=79$ y $c = 137$ u. a., el radio $v/c = 0.58$, es decir que los electrones en el orbital $1s$ del oro tienen un 58% de la velocidad de la luz y por lo tanto su masa se incrementa en un 23% ($m/m_o = 1.23$).¹⁵ Dado que el radio atómico de Bohr es inversamente proporcional a la masa del electrón, como consecuencia el orbital $1s$ tiende a contraerse, sucediendo el mismo fenómeno en los demás orbitales s y p (Figura 2).

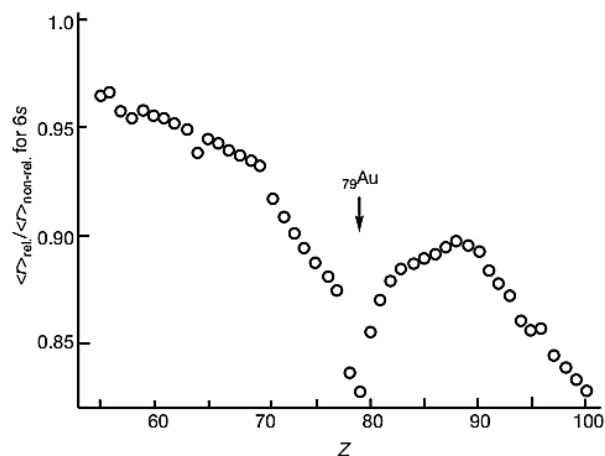


Figura 2. Contracción relativista de los orbitales $6s$.

La contracción de los orbitales $6s$ y $6p$ provoca un mayor efecto de apantallamiento sobre los electrones del orbital $5d$, viendo una atracción más débil por parte del núcleo derivándose en la expansión de este último. Los efectos relativistas además de explicar algunas de las propiedades del oro como color,¹⁶ altos valores de energía de ionización, afinidad electrónica, electronegatividad¹⁷ y altos estados de oxidación;¹⁸ también lo hacen en la reactividad del oro como lo son:

Renuencia a la oxidación. Complejos de Au(I) suelen ser especies no nucleofílicas comparados con los compuestos de Cu(I). Esta nula reactividad se debe a que el orbital $5d$ es más bajo en energía comparado con el orbital $3d$ en el Cu debido a que las repulsiones electrón-electrón son más pequeñas ya que dicho orbital es más difuso, consecuencia de su

¹⁵ K. B. Yatsimirskii, *Theor. Exp. Chem.* **1995**, 31, 153–168.

¹⁶ P. Pykkö, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2012**, 63, 45–64.

¹⁷ N. Bartlett, *Gold Bull.* **1998**, 31, 22–25.

¹⁸ P. Pykkö, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, 43, 4412–4456.

expansión por efectos relativistas. Así los compuestos de Au(I) no tienden a dar reacciones de adición oxidante.¹⁹

Comportamiento ácido de Lewis. Muchas especies catiónicas de Au(I) tienen un comportamiento ácido de Lewis superior a la de los metales de la misma familia. La contracción de los orbitales *s* y *p* provoca que el oro tenga un orbital LUMO con un valor energético más bajo dándole una mayor acidez de Lewis.²⁰

1.3. Catálisis Homogénea con Oro.

Durante muchos años, el oro no se había considerado como un “metal precioso” para los químicos sintéticos, ya que se había considerado catalíticamente inerte debido a su gran estabilidad, ya discutida previamente. Aun cuando existen algunos reportes desde los años 70s, no fue hasta las últimas dos décadas que la catálisis homogénea con oro ha sido ampliamente utilizada para la síntesis de una gran diversidad de moléculas orgánicas complejas.²¹

1.3.1. Hidrofuncionalización de enlaces múltiples catalizada por Au.

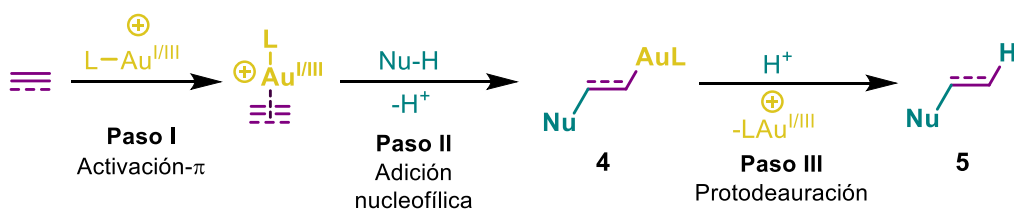
El campo de la catálisis homogénea con oro ha sido dominado principalmente por la activación selectiva de enlaces múltiples C-C (Esquema 3, Paso I) frente al ataque de diferentes nucleófilos (Paso II),²² un resultado del comportamiento ácido suave de Lewis de este metal. Durante este tipo de activaciones, en general se forma una especie alquil o *trans*-alquenilAu(I) 4 que posteriormente sufre una reacción de protodemetalación para transformarse finalmente en el producto de hidrofuncionalización 5 y generando nuevamente el catalizador de Au(I) (Esquema 3, Paso III).

¹⁹ Waka Nakanishi, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446–1453.

²⁰ D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.

²¹ (a) Zhang, Y.; Luo, T.; Yang, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489–503; (b) P. W. A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925–938; (c) D. Plästerer, A. S. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331–1367. (d) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6536–6544.

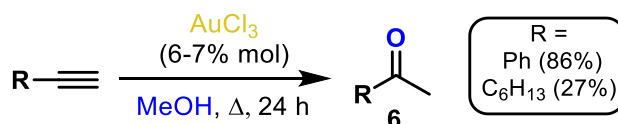
²² (a) C. He, Z. Li, C. Brouwer, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265. (b) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028–9072.



Esquema 3. Hidrofuncionalización de enlaces múltiples.

Este tipo de transformaciones son catalizadas principalmente por compuestos de Au(I) y en menor medida por Au(III). Además el Au(I), al comportarse como un ácido de Lewis “*carbófilico*”, presenta una gran tolerancia frente al oxígeno y la humedad comparado con otros metales de transición.

Bajo el esquema general anterior, la primera reacción de activación de alquinos por Au fue reportado por Thomas y colaboradores en 1976.²³ Ellos mostraron que el uso de una sal de Au(III) permite realizar la hidratación de diferentes alquinos en metanol a las respectivas cetonas **6** (Esquema 4).



Esquema 4. Primera reacción catalizada por Au(III).

No fue hasta más de 20 años después que Teles²⁴ en 1998 y Tanaka²⁵ en 2002 observaron que al emplear un complejo catiónico de Au(I) formado *in situ* a partir de la protonación del complejo altamente estable Ph₃PAuMe, se podía realizar la adición de metanol y agua a acetilenos para la obtención del respectivo cetal **7** y de manera quimioselectiva la cetona **8** (Esquema 5).

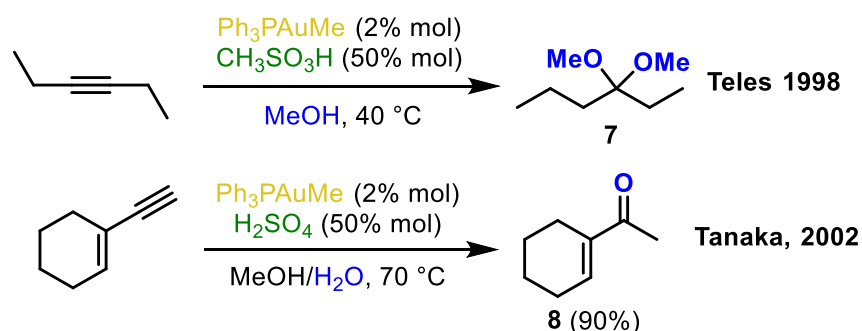
A partir de estos trabajos, muchos grupos de investigación han reportado la hidrofuncionalización de manera regio y enantioselectiva de alquinos, alquenos y alenos con

²³ R. O. C. Norman, W. J. E. Parr, C. Barry Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 18, 1983–1987.

²⁴ J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 1415–1418.

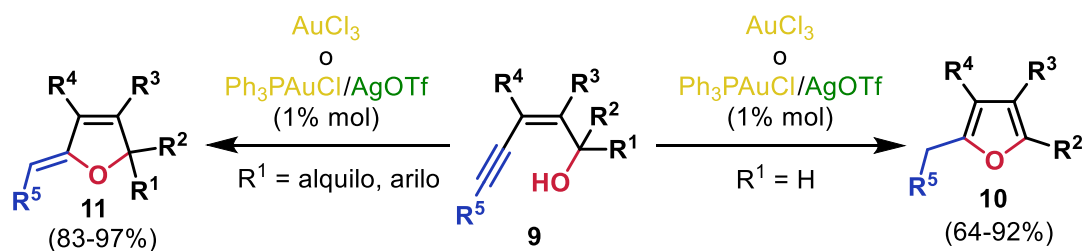
²⁵ E. Mizushima, K. Sato, T. Hayashi, M. Tanaka, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 4563–4565.

diferentes nucleófilos para la formación de enlaces C-O, C-N, C-C y C-S.^{22b,26} De manera ilustrativa, se discutirán algunos ejemplos en la formación de este tipo de enlaces.



Esquema 5. Primera reacción catalizada por Au(I).

La adición intramolecular del grupo hidróxilo a enlaces múltiples C-C es una excelente estrategia para la construcción de heterociclos de oxígeno, principalmente derivados de furano. Por ejemplo, el grupo de Yan reportó la ciclación de (*Z*)-eninos 9 catalizada por Au bajo condiciones suaves de reacción (Esquema 6). Esta metodología permite la construcción de derivados de furano 10 y de 5-(*Z*)-iliden-2,5-dihidrofuranos 11 de manera regioselectiva.²⁷ Además, cabe resaltar que esta transformación puede ser catalizada tanto por complejos de Au(I) como por sales de Au(III).



Esquema 6. Síntesis de derivados de furano catalizada por Au.

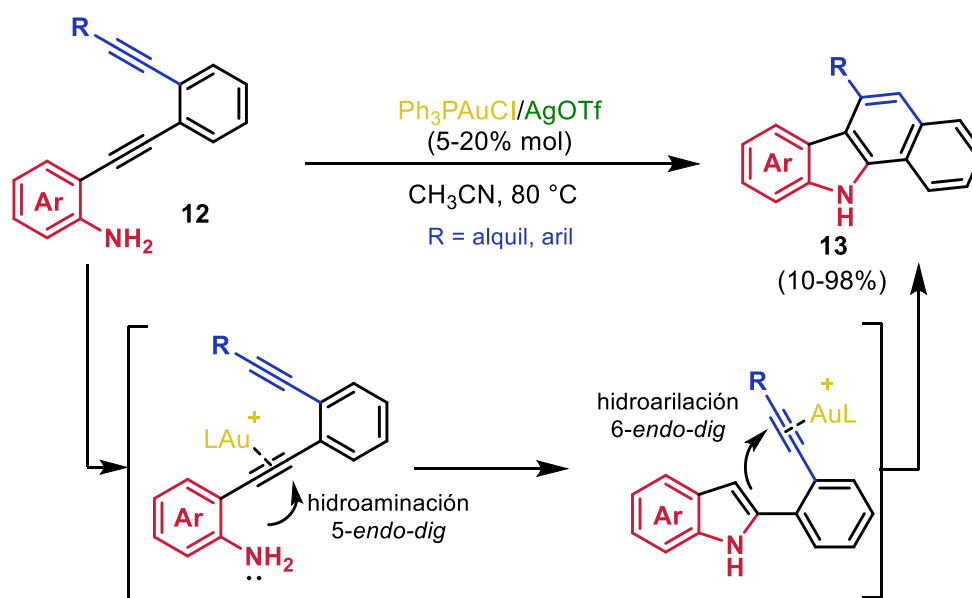
Un claro ejemplo de la formación de enlaces C-N y C-C fue reportado por Ohno y Fujii en 2010.²⁸ A partir de anilinas sustituidas-dietinilarenos 12 lograron sintetizar una gran variedad

²⁶ (a) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009; (b) H. Huang, Y. Zhou, H. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897–936. (c) M. Chiarucci, M. Bandini, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2586–2614; (d) J. L. Mascareñas, I. Varela, F. López, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 465–479.

²⁷ Y. Liu, F. Song, Z. Song, M. Liu, B. Yan, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409–5412.

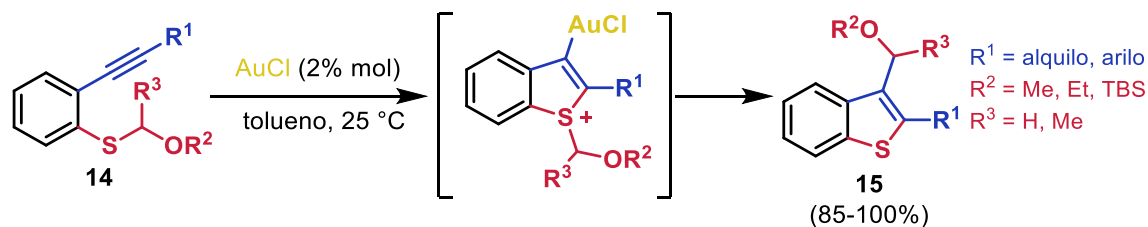
²⁸ K. Hirano, Y. Inaba, T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368–372.

de arilcarbazoles **13** anulados mediante una reacción de hidroaminación/hidroarilación intramolecular en cascada catalizada por complejos de Au(I) (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de arilcarbazoles catalizada por Au(I).

Por otro lado, Nakamura y colaboradores mostraron que el azufre también puede funcionar como excelente nucleófilo para la funcionalización de alquinos. En su trabajo publicado en 2006,²⁹ lograron obtener diferentes derivados de benzotiofeno 2,3-disustituidos **15** a partir de la carbtiolación de *o*-alquínilaril tioéteres **14** catalizada por AuCl a temperatura ambiente. (Esquema 8).



Esquema 8. Carbtiolación de *o*-alquínilaril tioéteres catalizada por AuCl.

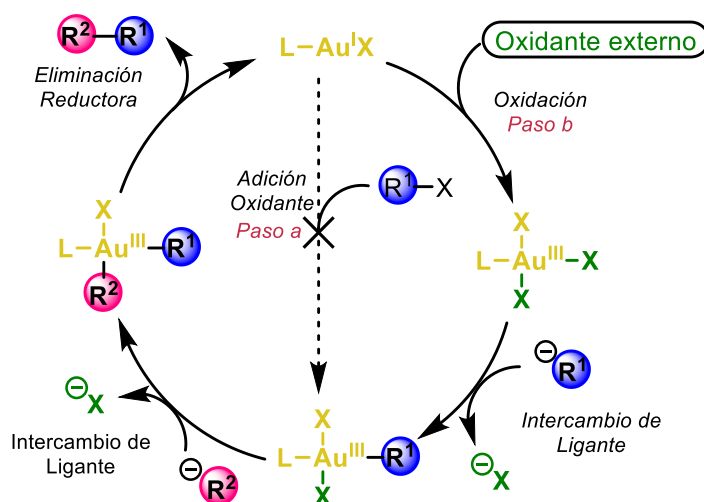
²⁹ I. Nakamura, T. Sato, Y. Yamamoto, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473–4475.

1.4. Catálisis Redox con Au.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición se han convertido en una herramienta muy poderosa para la construcción de enlaces C-C y C-X (X = heteroátomo). Durante varias décadas, en especial el paladio, ha sido el metal por excelencia para llevar a cabo este tipo de transformaciones. La habilidad del oro de activar enlaces múltiples frente al ataque nucleofílico en combinación con reacciones de acoplamiento cruzado, ha sido de gran interés en los últimos años en síntesis orgánica, ya que se presenta como una estrategia viable para la construcción de moléculas altamente funcionalizadas.

1.4.1. Uso de oxidantes externos para el acceso a ciclos catalíticos de Au(I)/Au(III).

Durante algunos años la catálisis homogénea con oro solo se había empleado para la activación de enlaces múltiples, ya que tanto el Au(I) como el Au(III) no sufren un cambio en su estado de oxidación durante un ciclo catalítico. La aparente renuencia en participar en ciclos catalíticos de acoplamiento cruzado se debe en gran parte al alto potencial redox del par Au(I)/Au(III) ($E_0 = 1.41$ V) comparado con el par Pd(0)/Pd(II) ($E_0 = 0.92$ V) bajo condiciones estándar.³⁰ Por lo tanto, el Au(I) generalmente no experimenta reacciones de adición oxidante bajo condiciones similares a las de Pd(0) (Esquema 9, paso a).

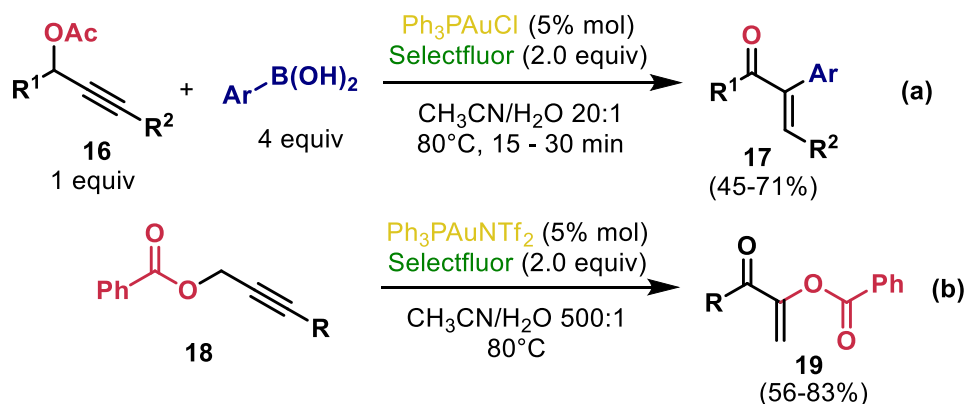


Esquema 9. Mecanismo general de la reacción de acoplamiento oxidativo catalizado por Au usando oxidantes externos.

³⁰ Steven G. Bratsch. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, *18*, 1–21.

Para acceder a ciclos catalíticos de Au(I)/Au(III), muchos investigadores han optado como alternativa al uso de un oxidante externo de sacrificio, como son compuestos electrofílicos de flúor (F^+) y compuestos hipervalentes de I(III); esto con el objetivo de llevar a cabo la oxidación clave (Esquema 9, Paso b). Una vez formada la especie de Au(III), en principio debería de sufrir dos reacciones de intercambio de ligante para después formar el producto de acoplamiento cruzado por eliminación reductora y regenerar el catalizador de Au(I).³¹

Así, en 2009 el grupo de Zhang, mientras intentaba realizar una reacción de fluoración electrofílica mediante un proceso de fluorodeauración, descubrió que al emplear selectfluor en combinación con complejos de Au(I), es posible llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado. En su estudio, este grupo mostró la síntesis en un solo paso de α -arilenonas **17** mediante una reacción oxidativa de acoplamiento cruzado entre acetatos de propargilo **16** y ácidos arilborónicos catalizado por Au(I) (Esquema 10a).³² Simultáneamente, el mismo grupo reportó una reacción oxidativa de acoplamiento C-O para la síntesis de 1-benzoxivinil cetonas **19** a través de una migración de un grupo carboxi de diferentes benzoatos de propargilo **18** (Esquema 10b).³³ Estos trabajos representaron los primeros reportes que involucran en conjunto la activación de enlaces múltiples con una reacción de acoplamiento cruzado mediante un ciclo catalítico de Au(I)/Au(III).



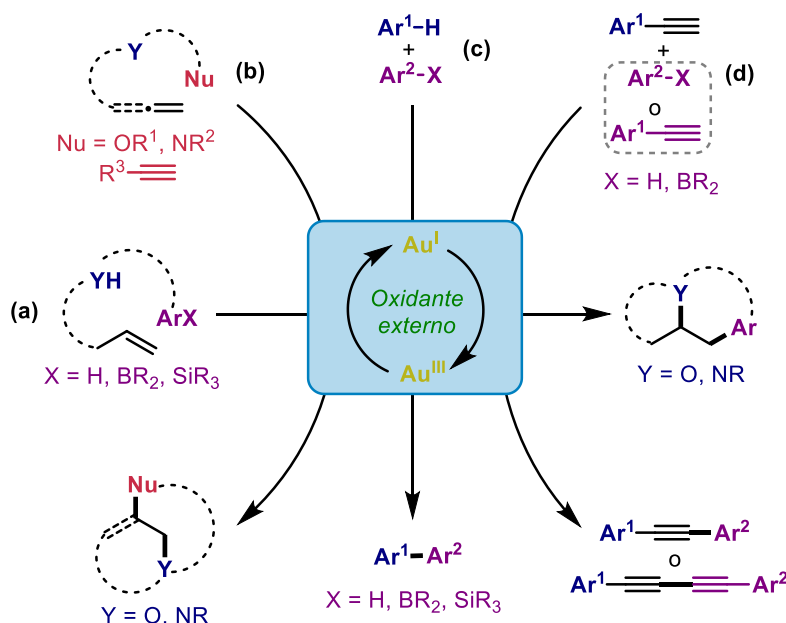
Esquema 10. Acoplamientos C-C y C-O catalizado por Au(I) en presencia de un oxidante de sacrificio.

³¹ M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248.

³² G. Zhang, Y. Peng, L. Cui, L. Zhang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112–3115.

³³ Y. Peng, L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5062–5063.

A partir de los trabajos de Zhang, varias transformaciones han sido reportadas utilizando la catálisis redox Au(I)/Au(III) mediada por un oxidante externo.^{31,34} De las más importantes que podemos encontrar en la literatura, están la carboheterofuncionalización de manera intra e intermolecular de alquenos (Esquema **11a**),³⁵ la diaminación, alcoxilquinilación y la aminoalcoxilación de alquenos inactivos (Esquema **11b**),³⁶ así como la arilación y alquilación de enlaces C(sp²)-H y C(sp)-H mediante reacciones de activación C-H (Esquema **11c-d**).^{37,38}



Esquema 11. Reacciones de acoplamiento cruzado bajo la catálisis Au(I)/Au(III) y mediado por oxidantes externos.

Sin embargo, estas implementaciones tienen una serie de inconvenientes que no pueden ser omitidas. Por ejemplo, el uso de cantidades superestequiométricas de oxidante fuerte, así como condiciones relativamente drásticas de reacción que limita su uso con respecto al coste

³⁴ (a) A. Nijamudheen, A. Datta, *Chem. – A Eur. J.* **2020**, *26*, 1442–1487; (b) Z. Zheng, X. Ma, X. Cheng, K. Zhao, K. Gutman, T. Li, L. Zhang, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8979–9038.

Ejemplos seleccionados:

³⁵ (a) G. Zhang, L. Cui, Y. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1474–1475; (b) A. D. Melhado, W. E. Brenzovich, A. D. Lackner, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8885–8887; (c) W. E. Brenzovich, Jr., J. F. Brazeau, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4728–4731; (d) L. T. Ball, M. Green, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4724–4727.

³⁶ (a) A. Iglesias, K. Muñiz, *Chem. – A Eur. J.* **2009**, *15*, 10563–10569; (b) M. N. Hopkinson, J. E. Ross, G. T. Giuffredi, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4904–4907; (c) T. De Haro, C. Nevado, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 906–910.

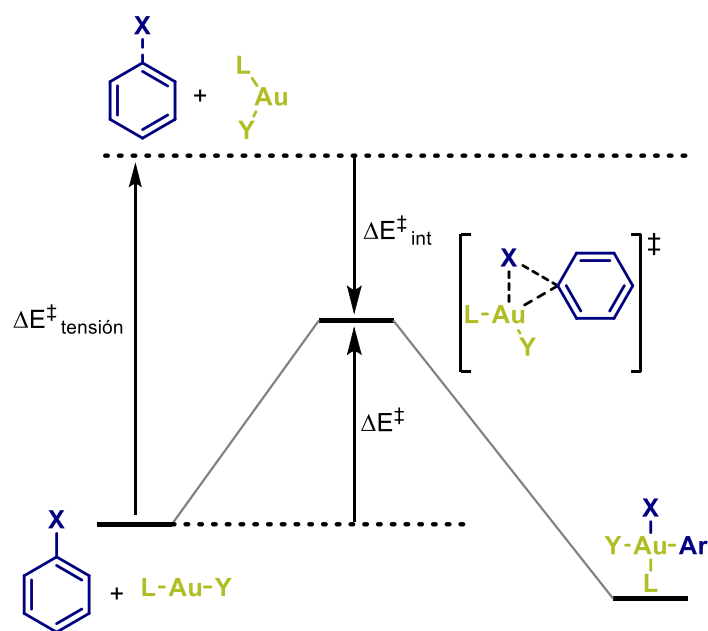
³⁷ (a); (b) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Science* **2012**, *337*, 1644–1648; (c) T. J. A. Corrie, L. T. Ball, C. A. Russell, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *139*, 245–254; (d) L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 254–264.

³⁸ (a) T. De Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512–1513; (b) D. Qian, J. Zhang, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 808–812; (c) A. Leyva-Pérez, A. Doménech, S. I. Al-Resayes, A. Corma, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 121–126.

del proceso y la tolerancia funcional. Aunado a esto, la dificultad de controlar la selectividad de los productos de acoplamiento cruzado contra los de homoacoplamiento han provocado que con el paso del tiempo estas metodologías sean menos atractivas para la comunidad científica.

1.4.2. Diseño de ligantes para la adición oxidante en Au(I)

El desarrollo de nuevas transformaciones orgánicas bajo ciclos catalíticos de Au(I)/Au(III) en ausencia de oxidantes externos ha cobrado gran interés en la última década. Siendo la adición oxidante el paso clave en estos procesos, una de las alternativas que se ha estado estudiando, es forzar dicho paso en precursores de Au(I). Los grupos de investigación de Toste³⁹ y Bourissou⁴⁰ de manera independiente han mostrado que complejos de Au(I) con ligantes de tipo carbeno y difosfinocarborano pueden adicionarse a enlaces C-C altamente tensionados de bifenilenos. Además, Bourissou también ha mostrado la adición oxidante de Au(I) en enlaces débiles de Si-Si⁴¹ y Sn-Sn.⁴²



Esquema 12. Perfil energético de adición oxidante de Au(I) con halogenuros de arilo.

³⁹ C. Y. Wu, T. Horibe, C. B. Jacobsen, F. D. Toste, *Nature* **2015**, *517*, 449–454.

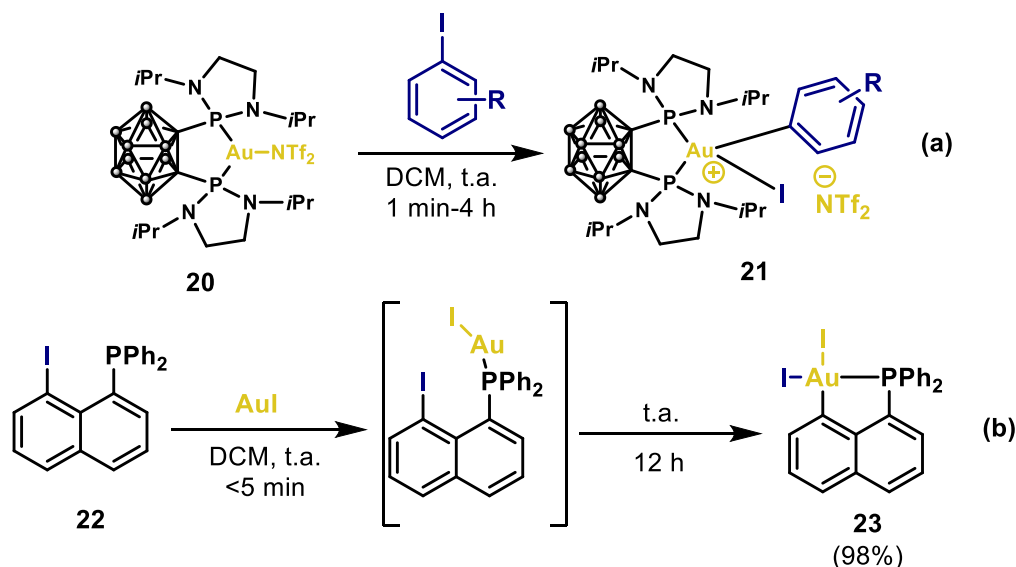
⁴⁰ M. Joost, L. Estévez, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5236–5240.

⁴¹ P. Gualco, S. Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 8320–8324.

⁴² F. Chahdoura, N. Lassauque, D. Bourissou, A. Amgoune, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 856–860.

Por otra parte, Echavarren⁴³ y Fernández,⁴⁴ mediante estudios experimentales y teóricos han demostrado que la activación de enlaces C-X (X = I, Br) de halogenuros de arilo por complejos de Au(I) es un proceso energéticamente no favorable. Esto se debe principalmente a la alta energía de deformación que se requiere para distorsionar el complejo lineal de Au(I) a una geometría angular en el estado de transición, contribuyendo a la energía de activación global del proceso de adición oxidante (Esquema 12).

Para reducir la alta energía de activación, el grupo de Bourissou ha diseñado varias metodologías para llevar a cabo la adición oxidante mediante el diseño racional de ligantes. Así, en 2014 reportó la primera reacción de adición oxidante de yoduros de arilo con el complejo DPCbAuNTf₂ **20** (DPCb = difosfinocarborano) (Esquema 13a).⁴⁵ La obtención del compuesto de tipo **21** es gracias a la geometría angular inducida por el ligante DPCb, ya que preorganiza la esfera de coordinación del Au(I) haciéndolo reactivo frente a la adición oxidante. En el mismo año, también reportó la adición oxidante de manera intramolecular de un complejo de Au(I) mononuclear para la obtención del compuesto de Au(III) C-P ciclometalado utilizando la fosfina **22** como grupo director (Esquema 13b).⁴⁶



Esquema 13. Adición oxidante "forzada" de Au(I) con yoduros de arilo.

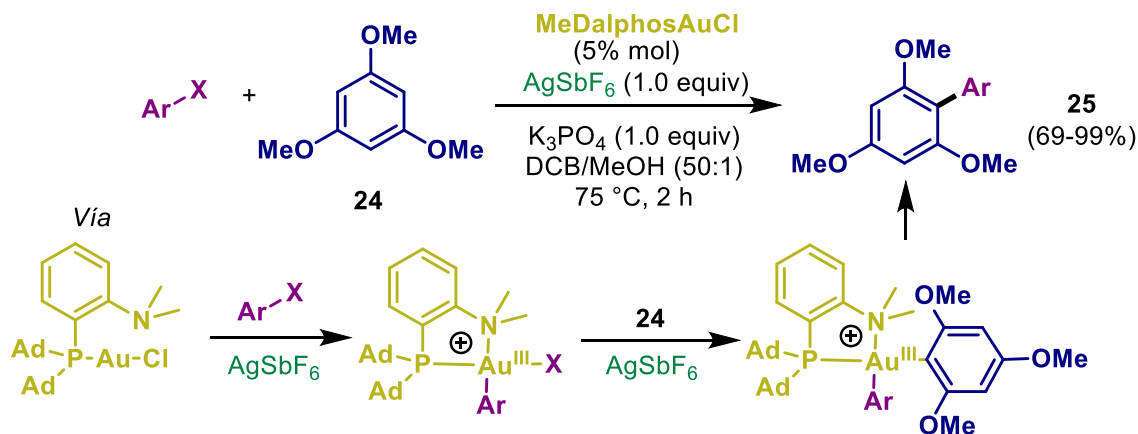
⁴³ M. Livendahl, C. Goehry, F. Maseras, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1533–1536.

⁴⁴ I. Fernández, L. P. Wolters, F. M. Bickelhaupt, *J. Comput. Chem.* **2014**, 35, 2140–2145.

⁴⁵ M. Joost, A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 14654–14657.

⁴⁶ J. Guenther, S. Mallet-Ladeira, L. Estevez, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1778–1781.

En 2017, nuevamente Bourissou y colaboradores desarrollaron el primer ciclo catalítico de Au(I)/Au(III) con halogenuros de arilo para la arilación del 1,3,5-trimetoxibenceno (Esquema 14).⁴⁷ Mediante el diseño racional del ligante auxiliar en el Au, encontraron que el ligante bidentado de tipo P-N MeDalpos, aparte de facilitar la adición oxidante, la naturaleza hemilábil del grupo amino juega un papel muy importante en la estabilización del intermediario arilAu(III).



Esquema 14. Arilación de 1,3,5-trimetoxibenceno con halogenuros de arilo catalizada por Au(I).

A partir de entonces, una serie de metodologías han sido reportadas utilizando el compuesto MeDalposAuCl como catalizador. Por ejemplo, Patil y Bourissou han reportado el acoplamiento C-N entre yoduros de arilo y anilinas (Esquema 15a).⁴⁸ Más tarde, la 1,2-diarilación, así como la heteroarilación intra e intermolecular de olefinas ha sido reportado por Patil, Shi y Bourissou (Esquema 15b);⁴⁹ además, este último grupo de investigación también ha mostrado la vinilación de alquenos (Esquema 15c).⁵⁰ Recientemente, el grupo de Lu ha reportado la trifluorometilolación y trifluorometilselenolación de yoduros de arilo, de vinilo así como de bromuros de alquinilo con sales de plata (Esquema 15d).⁵¹ No obstante,

⁴⁷ A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1–8.

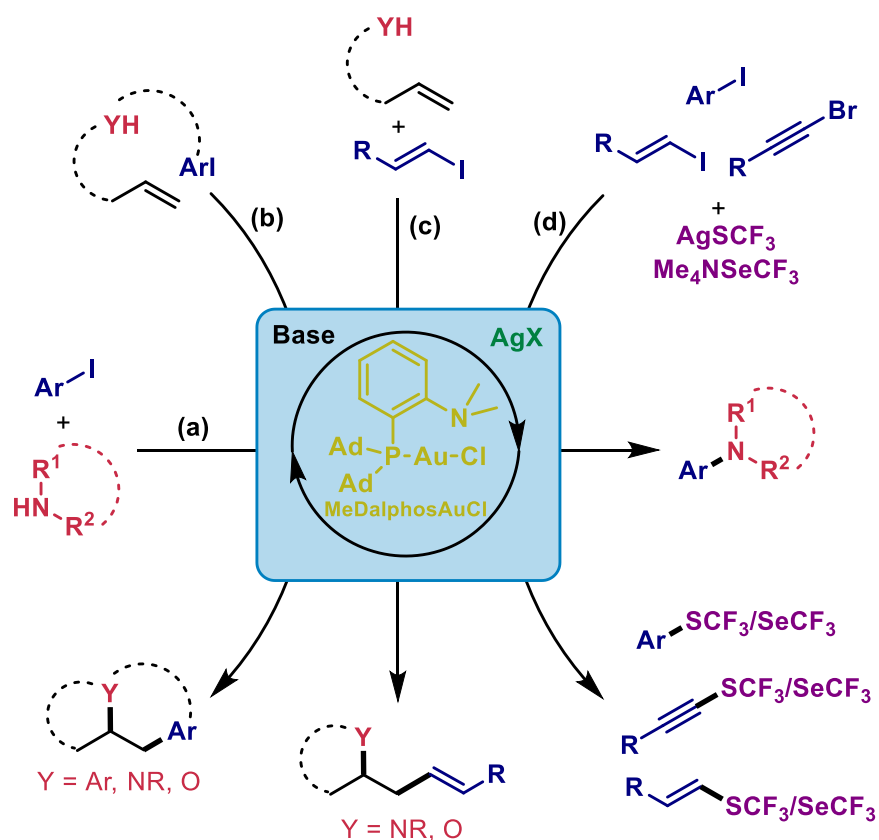
⁴⁸ (a) M. O. Akram, A. Das, I. Chakrabarty, N. T. Patil, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8101–8105; (b) J. Rodriguez, N. Adet, N. Saffon-Merceron, D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2019**, *56*, 94–97.

⁴⁹ (a) C. C. Chintawar, A. K. Yadav, N. T. Patil, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 11808–11813; (b) A. G. Tathe, C. C. Chintawar, V. W. Bhojare, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 9304–9307; (c) M. Rigoulet, O. Thillaye du Boullay, A. Amgoune, D. Bourissou, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 16625–16630; (d) S. Zhang, C. Wang, X. Ye, X. Shi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 20470–20474; (e) A. G. Tathe, Urvashi, A. K. Yadav, C. C. Chintawar, N. T. Patil, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4576–4582.

⁵⁰ J. Rodriguez, A. Tabey, S. Mallet-Ladeira, D. Bourissou, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 7706–7712.

⁵¹ S. R. Mudshinge, Y. Yang, B. Xu, G. B. Hammond, Z. Lu, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115687.

estas novedosas transformaciones tienen la desventaja de utilizar cantidades estequiométricas de sales de plata para generar la vacante de coordinación, encareciendo más el proceso.



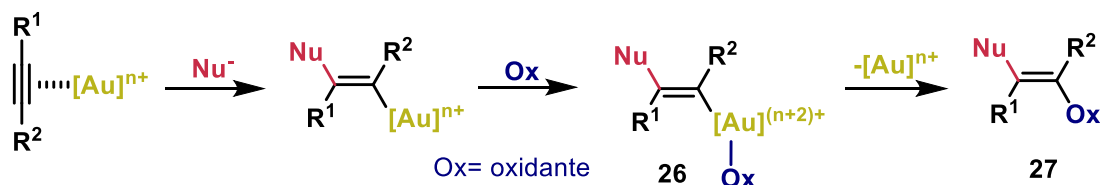
Esquema 15. Transformaciones orgánicas catalizadas por el compuesto MeDalphosAuCl.

1.4.3. Las sales de arildiazonio como especies electrofílicas en la adición oxidante en Au(I)

Otra alternativa para realizar la adición oxidante en complejos de Au(I) y la cual ha sido más utilizada en comparación con las otras metodologías previamente discutidas, se basa en el concepto de considerar al oxidante externo como una entidad única, la cual puede comportarse al mismo tiempo como oxidante y como sustrato de acoplamiento, es decir, una vez oxidado el Au(I), el intermediario de Au(III) **26** formado tendría al oxidante incorporado en su estructura, que después de una reacción de eliminación reductora podría formar el respectivo producto de acoplamiento **27** (Esquema 16).⁵²

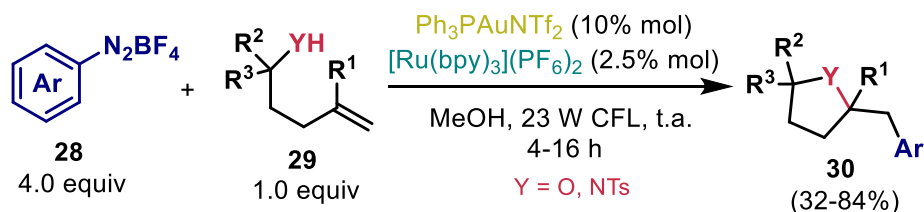
⁵² M. O. Akram, S. Banerjee, S. S. Saswade, V. Bedi, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11069–11083.

En relación con lo anterior, en 2013, el grupo de investigación de Glorius propuso que la oxidación de un precursor de Au(I) a un intermediario orgánico de Au(III), podría realizarse mediante dos procesos monoeléctricos consecutivos. El primer paso consistiría en la adición de un radical orgánico (agente oxidante) generado *in situ* en la reacción. Una vez formada la especie de Au(II), este debería de sufrir una segunda oxidación monoeléctrica para formar el intermediario orgánico de Au(III) deseado.⁵³



Esquema 16. Uso del agente oxidante como sustrato de acoplamiento.

Es bien conocido que sales de arildiazonio son excelentes precursores de radicales arilo. Debido a su alto potencial redox ($E_{\text{red}} > 0.5 \text{ V vs ENH}$), permiten la transferencia rápida de un electrón desde un agente reductor, favoreciendo la ruptura homolítica C-N.⁵⁴ Haciendo uso de sales de arildiazonio **28**, Glorius reportó la primera catálisis dual oro/fotocatalizador para la oxi y aminoarilación intramolecular de alquenos **29** empleando como catalizadores el compuesto $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ y $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ bajo irradiación de luz visible (Esquema 17).⁵⁵



Esquema 17. Oxi y aminoarilación intramolecular de olefinas bajo catálisis dual oro/fotocatalizador.

Más tarde, el mecanismo de reacción fue estudiado por Yu y colaboradores mediante cálculos teóricos.⁵⁶ De acuerdo a los resultados obtenidos por este grupo de investigación, la reacción comienza con la adición del radical arilo al complejo de Au(I) generado por la reducción de la sal de diazonio **28** por el complejo de Ru(II) activado por irradiación de luz. Una vez

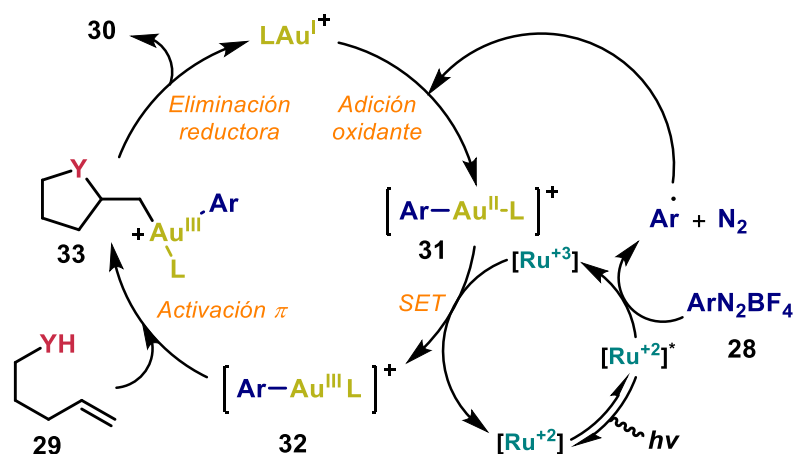
⁵³ M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261–2272.

⁵⁴ (a) Bonin, H.; Fouquet, E.; Felpin, F. X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3063–3084; (b) F. Mo, D. Qiu, L. Zhang, J. Wang, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 5741–5829; (c) S. S. Babu, P. Muthuraja, P. Yadav, P. Gopinath, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1782–1809.

⁵⁵ B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505–5508.

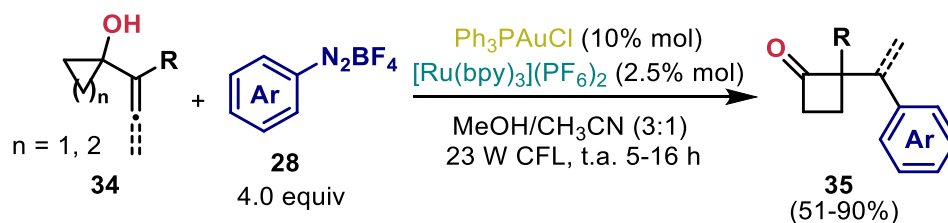
⁵⁶ Q. Zhang, Z.-Q. Zhang, Y. Fu, H.-Z. Yu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 798–808.

generado la especie de Au(II) **31**, esta se oxida al respectivo intermediario de Au(III) regenerando el fotocatalizador de Ru(II). Posteriormente, la especie de Au(III) **32** activa la olefina **29** para que ocurra el ataque nucleofílico generando el intermediario **33**, quien eventualmente sufre una reacción de eliminación reductora para formar el respectivo producto de acoplamiento cruzado **30** (Esquema 18).



Esquema 18. Mecanismo de reacción para la oxi y aminoarilación intramolecular de olefinas bajo catálisis dual oro/fotocatalizador.

Utilizando la catálisis dual oro/fotocatalizador asistido por luz visible, varios grupos de investigación han desarrollado numerosas y elegantes transformaciones. Por ejemplo, Toste en 2014 reportó la expansión arilativa de anillos de alquénil y alenil cicloalcanoles **34** con sales de arildiazonio para producir las cetonas cíclicas **35** (Esquema 19).⁵⁷



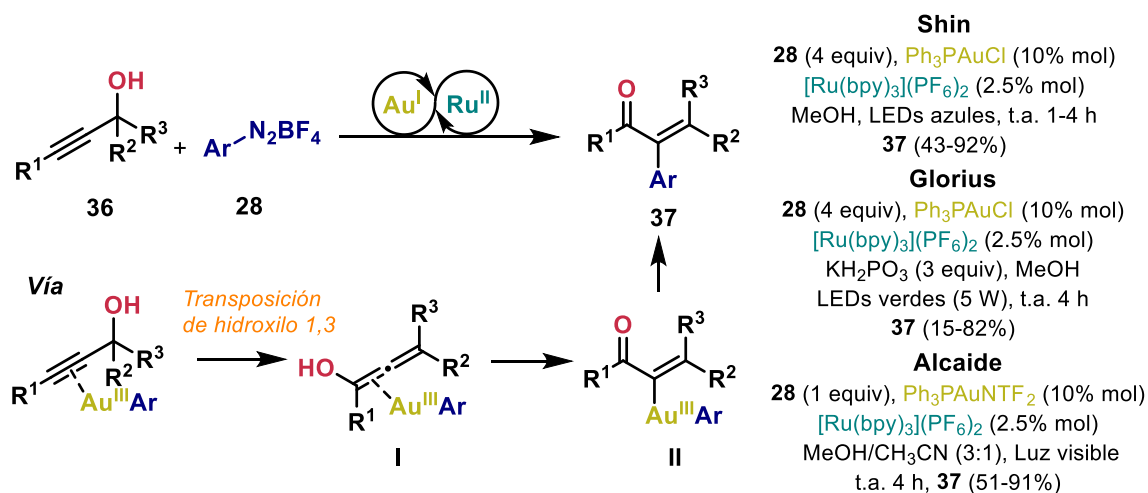
Esquema 19. Expansión arilativa de anillos de alquénil y alenilcicloalcanoles catalizado por Au(I).

Shin, Glorius y Alcaide-Almendros, de manera independiente reportaron una interesante reacción arilativa de transposición de Meyer-Schuster de alcoholes de propargilo **36** para la obtención de α -aril enonas **37** (Esquema 20).⁵⁸ La reacción procede mediante una

⁵⁷ X. Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844–5847.

⁵⁸ (a) J. Um, H. Yun, S. Shin, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 484–487; (b) A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. Aleyda Garza-Sanchez, F. Glorius, *Chem. – A Eur. J.* **2016**, *22*, 5909–5913; (c) B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, A. Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1526–1533.

transposición formal 1,3 del grupo hidroxilo mediante la activación del triple enlace por la especie arilAu(III), generando el intermediario de alenol **I**, que después sufre una reacción de auración formando el intermediario de Au(III) **II** y finalmente una reacción de eliminación reductora forma los compuestos **37**.



Esquema 20. Reacciones de arilación mediante una transposición de Meyer-Schuster.

También, los grupos de investigación de Zhu,⁵⁹ Fensterbank,⁶⁰ Patil⁶¹ y Ye⁶² han empleado el sistema catalítico dual oro/fotocatalizador para la construcción de anillos heterocíclicos como indoles **39**, benzofuranos **41**, espirolactonas **43** y pirroles **45** mediante la aminoarilación, alcoxiarilación y ciclación *ipso*-arilativa de alquinos de manera intramolecular (Esquema 21). En todos los casos, la formación de los compuestos ocurre por la activación del alquino por la especie arilAu(III). En el caso de la síntesis de los pirroles **45**, primero ocurre una reacción de arilación del alquino terminal seguido de la activación del alquino.

En su intento de utilizar el complejo de oro como catalizador y fotosensibilizador, en 2016, Hashmi y colaboradores descubrieron que la adición oxidante de Au(I) con sales de arildiazonio puede proceder únicamente con irradiación de luz visible. Así, reportaron la hidratación arilativa de alquinos con sales de diazonio empleando el compuesto (4-

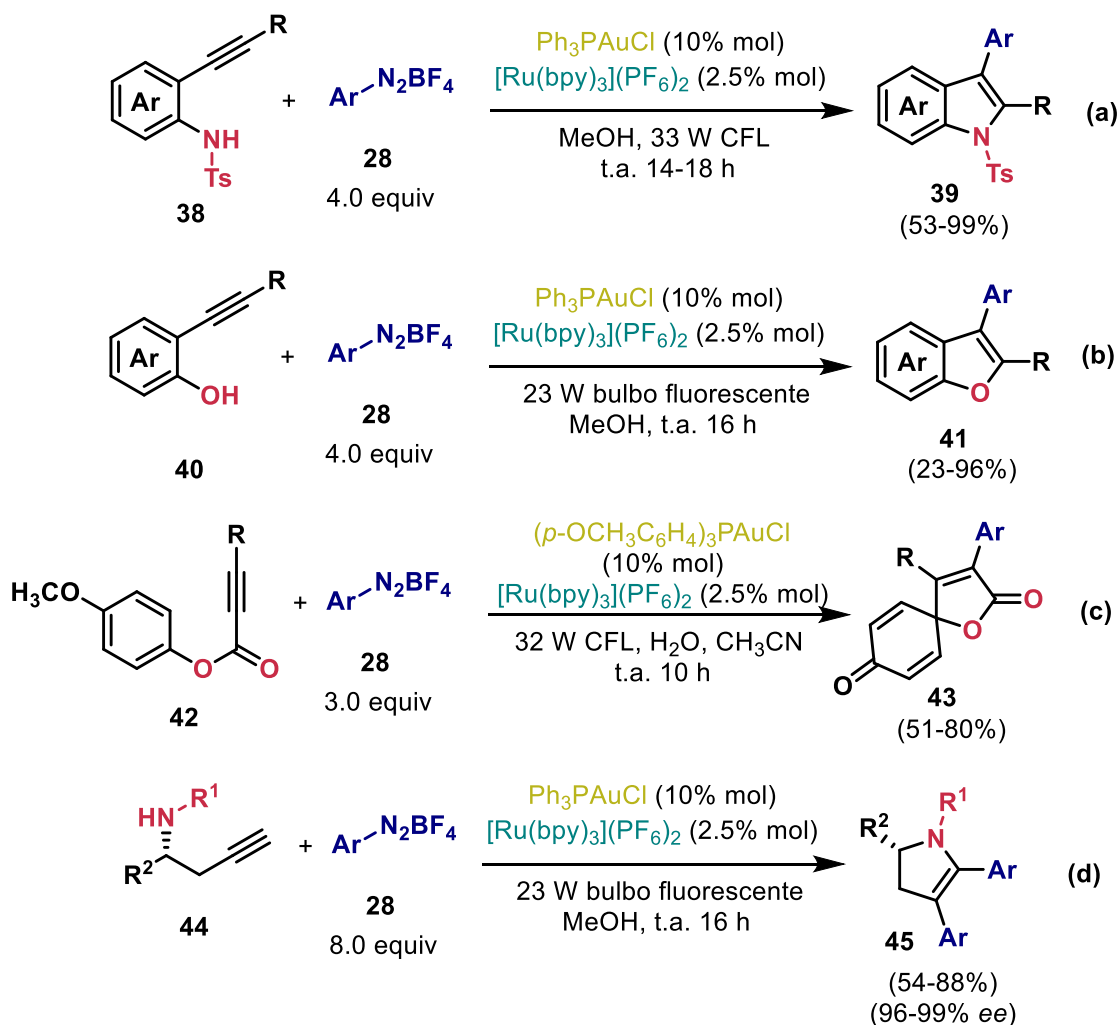
⁵⁹ C. Qu, S. Zhang, H. Du, C. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 14400–14403.

⁶⁰ Z. Xia, O. Khaled, V. Mouriès-Mansuy, C. Ollivier, L. Fensterbank, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7182–7190.

⁶¹ A. H. Bansode, S. R. Shaikh, R. G. Gonnade, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 9081–9084.

⁶² Z. S. Wang, T. De Tan, C. M. Wang, D. Q. Yuan, T. Zhang, P. Zhu, C. Zhu, J. M. Zhou, L. W. Ye, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6848–6851.

$\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl}$ y LEDs azules haciendo el proceso muy atractivo desde el punto de vista económico. (Esquema 22a).⁶³

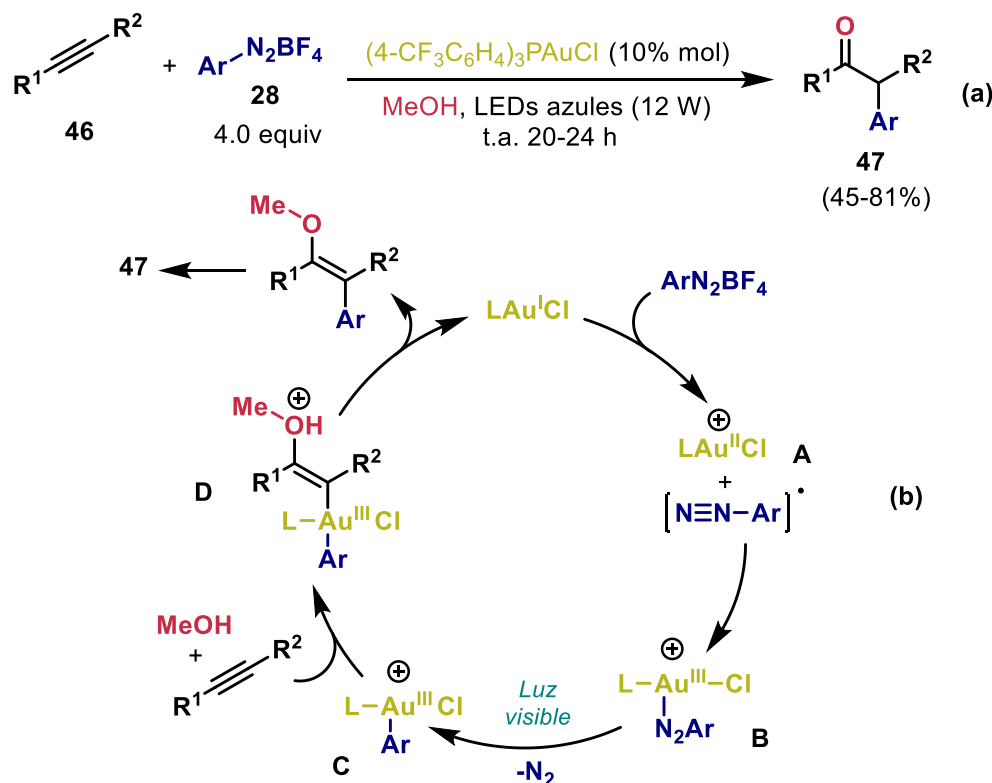


Esquema 21. Síntesis de heterociclos mediante el sistema dual oro/fotocatalizador.

Aunque la adición oxidante no queda del todo clara, los autores proponen que la reacción inicia por una transferencia monoeléctrica del compuesto de Au(I) a la sal de diazonio, formando un radical arildiazo y una especie de Au(II) **A**, los cuales se recombinan generando el intermediario Au(III) **B**. Después, por asistencia de la luz visible el intermediario **C** es formado por eliminación de nitrógeno. El siguiente paso consiste en la activación del alquino para el ataque nucleofílico del metanol para formar **D**, que después mediante una reacción de

⁶³ L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808–4813.

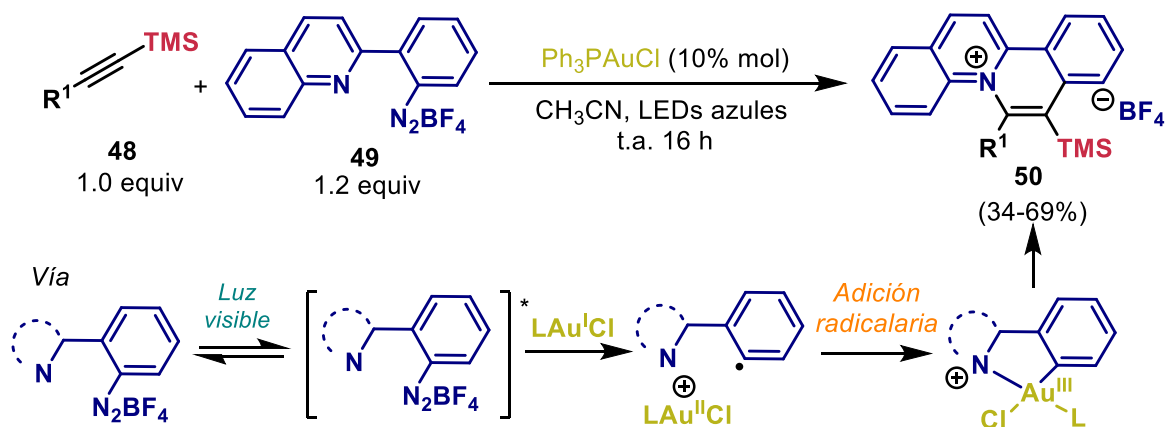
eliminación reductora forma el éter de enol arilado que finalmente se transforma en el producto **47** (Esquema 22).



Esquema 22. Hidratación arilativa de alquinos catalizada por Au(I).

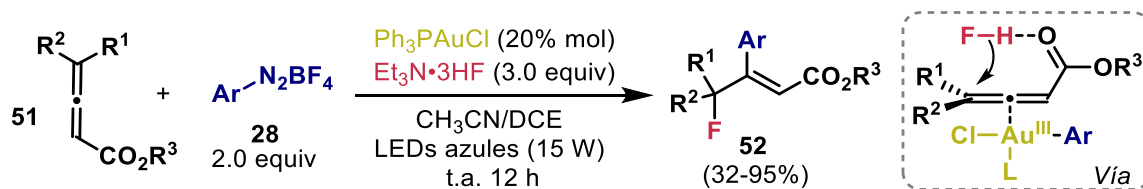
Basándose en las condiciones libres de fotocatalizador, algunas metodologías han sido reportadas. Por ejemplo, en 2017, Wong⁶⁴ reportó una reacción de *cis*-funcionalización de alquinsilanos **48** con sales de arildiazonio **49** *orto*-sustituidas con anillos de quinolina para la obtención de derivados de quinolizinio **50**. (Esquema 23). De acuerdo a sus estudios de UV-Visible y fluorescencia, propone que la reacción procede por la reducción de la sal de diazonio fotoexcitada por el compuesto de Au(I) generando el radical arilo y la especie de Au(II). Posteriormente estas dos se recombinan para generar el intermediario arilAu(III), el cual mediante una reacción de inserción regioselectiva en el alquino producen el compuesto **50**.

⁶⁴ J. R. Deng, W. C. Chan, N. Chun-Him Lai, B. Yang, C. S. Tsang, B. Chi-Bun Ko, S. Lai-Fung Chan, M. K. Wong, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7537–7544.



Esquema 23. *Cis*-funcionalización de alquynilsilanos catalizada por Au(I).

Recientemente, Feng⁶⁵ ha reportado la fluoroarilación de ésteres de alenilo con sales de arildiazonio catalizada por Au(I) y asistido por luz visible empleando Et₃N•3HF como fuente de iones fluoruro (Esquema 24). Los autores recalcan la importancia del grupo éster, ya que este ayuda a la activación del enlace H-F para el ataque nucleofílico del ion fluoruro.

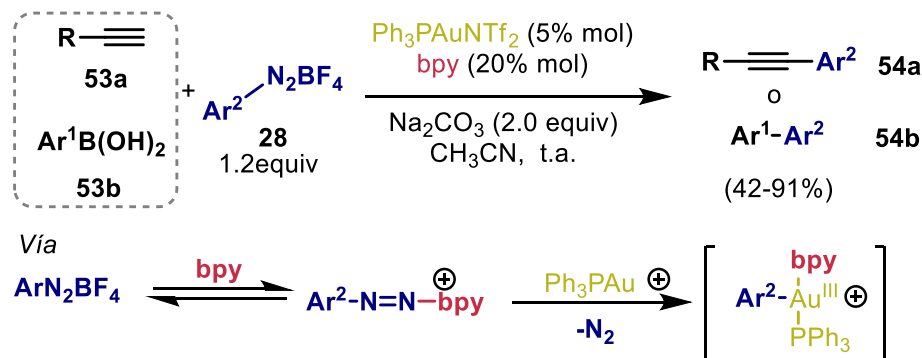


Esquema 24. Fluoroarilación de ésteres de alenilo catalizado por Au(I).

Por otra parte, en algunas ocasiones la activación de la sal de arildiazonio puede realizarse en ausencia de fotocatalizador e irradiación de luz visible mediante la adición de una base, nucleófilo o por simple calentamiento. En 2015, Shi⁶⁶ demostró la arilación de ácidos arilborónicos **53b** y alquinos terminales **53a** con sales de arildiazonio **28** con complejos de Au(I) catiónicos en presencia de la 2,2'-bipiridina (bpy) (Esquema 25). Estudios por RMN y espectrometría de masas revelaron que la bpy asiste la extrusión de N₂.

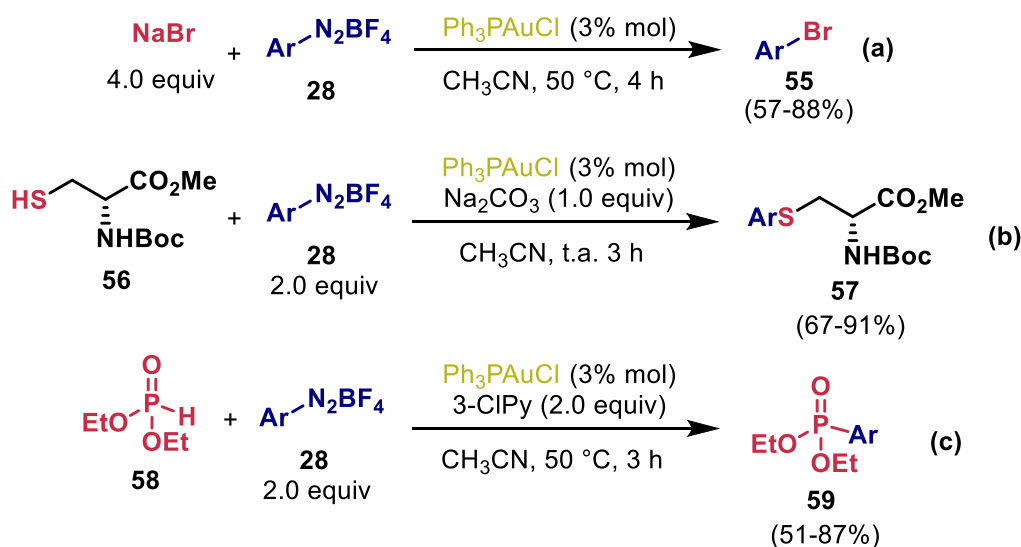
⁶⁵ H. J. Tang, X. Zhang, Y. F. Zhang, C. Feng, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 5242–5247.

⁶⁶ R. Cai, M. Lu, E. Y. Aguilera, Y. Xi, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, H. Chen, X. Shi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772–8776.



Esquema 25. Acoplamiento de alquinos terminales y ácido borónicos con sales de arildiazonio catalizado por Au(I) y asistido por bpy.

De manera similar, el mismo grupo reportó que el Au(I) puede catalizar reacciones de tipo Sadmeyer con diferentes nucleófilos.⁶⁷ Utilizando NaBr como nucleófilo y como sustrato de acoplamiento, lograron obtener los productos de acoplamiento C-Br sin la necesidad de adicionar el ligante bpy (Esquema 26a). Adicionalmente, también lograron realizar el acoplamiento C-S y C-P utilizando derivados de cisteína y fosfonatos como nucleófilos empleando NaHCO₃ y 3-cloropiridina como bases respectivamente (Esquema 26b-c).

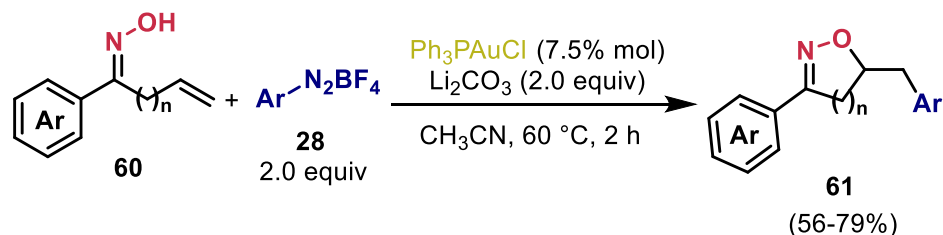


Esquema 26. Adición oxidante en Au(I) asistido por nucleófilos para los acoplamientos C-Br, C-S y C-P.

Recientemente, Hu, Shi y colaboradores han mostrado que la activación de la sal de arildiazonio química o térmicamente es superior frente a la fotoactivación en la reacción de

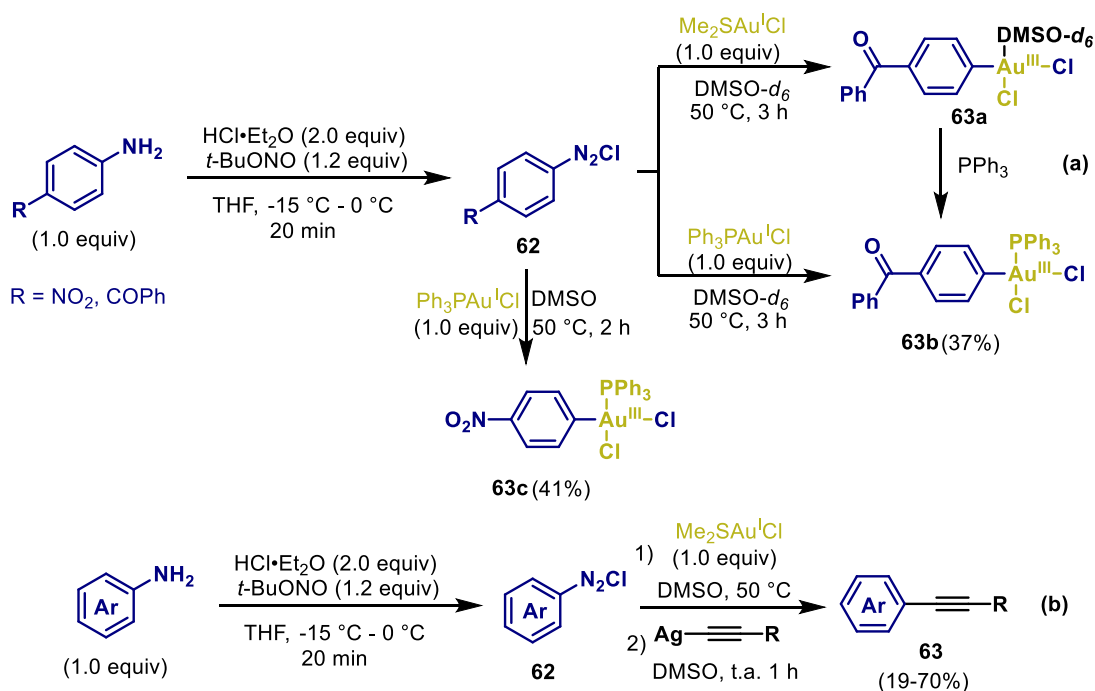
⁶⁷ H. Peng, R. Cai, C. Xu, H. Chen, X. Shi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6190–6196.

ciclación arilativa de oximas alílicas (Esquema 27).⁶⁸ Se observó que empleando Li_2CO_3 a una temperatura de $60\text{ }^\circ\text{C}$ y empleando Ph_3PAuCl como catalizador se obtuvieron las respectivas oxazolinas en buenos rendimientos, mientras que bajo condiciones fotoredox solo se observaron trazas del compuesto deseado.



Esquema 27. Síntesis de oxazolinas catalizado por Au(I) y asistido por base.

Por otro lado, nuestro grupo de investigación ha mostrado que complejos de tipo $[\text{AuCl}(\text{L})]$ ($\text{L} = \text{SMe}_2, \text{PPh}_3$), experimentan de manera limpia una reacción de adición oxidante con sales de arildiazonio **62** para producir las especies arilAu(III) **63** bajo condiciones térmicas ($50\text{ }^\circ\text{C}$) y en DMSO como disolvente (Esquema 28a).⁶⁹



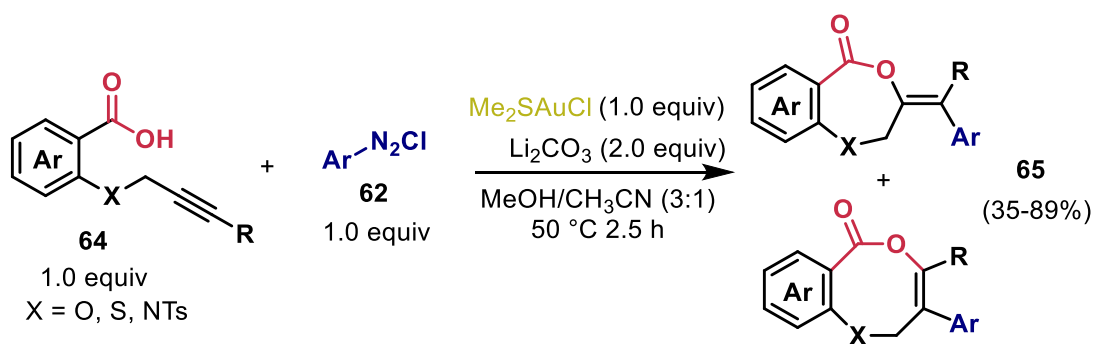
Esquema 28. Síntesis de especies arilAu(III) bajo condiciones térmicas.

⁶⁸ A. A. Jimoh, S. Hosseini, X. Ye, L. Wojtas, Y. Hu, X. Shi, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8150–8153.

⁶⁹ E. O. Asomoza-Solís, J. Rojas-Ocampo, R. A. Toscano, S. Porcel, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7295–7298.

Los compuestos **63** y **63c** con grupos electroattractores como NO₂ y COPh resultaron suficientemente estables para ser aislados y caracterizados por rayos X. Adicionalmente, los intermediarios de arilAu(III) de tipo **63** generados *in situ* se emplearon como electrófilos en reacciones de acoplamiento con acetiluros de plata (Esquema **28b**).

Aprovechando esta nueva forma de adición oxidante en compuestos de Au(I), nuestro grupo reportó una reacción de ciclación arilativa de ácidos alquinóicos **64** derivados del ácido salicílico para la obtención de enol lactonas **65** de 7 y 8 átomos mediada por el compuesto Me₂SAuCl, en presencia de Li₂CO₃ como base y empleando cloruros de arildiazonio **62** como electrófilos (Esquema **29**).⁷⁰



Esquema **29**. Ciclación arilativa de ácidos alquinóicos sales de arildiazonio mediado por Au(I).

⁷⁰ U. A. Carrillo-Arcos, S. Porcel, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1837–1842.

CAPÍTULO II

*Ácido Ascórbico como Inductor
de Radicales Arilo en la Arilación
de Indoles con Cloruros de
Arildiazonio Mediada por Au(I)*

2.1. Antecedentes.

2.1.1. Arilación de indoles en C-3.

El indol y sus derivados son importantes estructuras que se encuentran presentes en una gran variedad de productos naturales y compuestos farmacéuticamente activos.⁷¹ En particular, los 3-arilindoles presentan algunas propiedades como son antiinflamatorias,⁷² antimicrobianas,⁷³ y anticancerígenas⁷⁴ (Figura 3). No obstante, la síntesis de este tipo de derivados de indol por métodos tradicionales es muy limitado, por lo que el desarrollo de nuevas metodologías ha cobrado un gran interés en los últimos años.⁷⁵

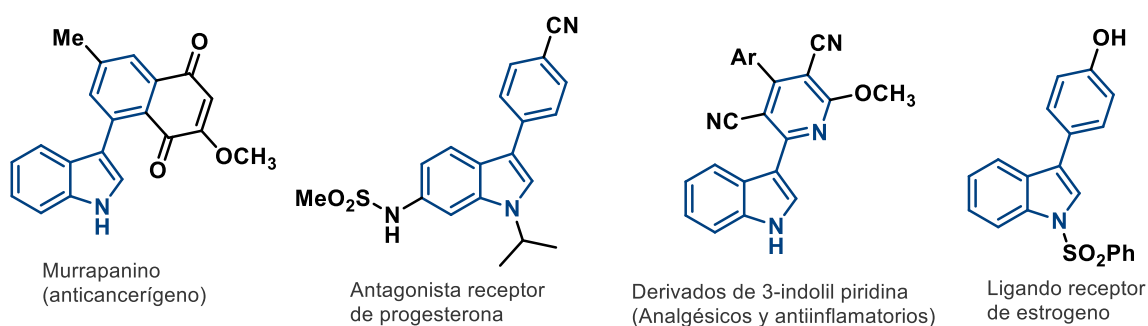


Figura 3. 3-arilindoles de relevancia farmacéutica.

Por otra parte, la C-H arilación regioselectiva de indoles catalizada por metales de transición, principalmente paladio, es una excelente estrategia que ha ido en aumento en las últimas dos décadas.⁷⁶ Sin embargo, la mayoría de éstas tienden a favorecer la arilación en C-2 del indol, mientras que en C-3 son mucho más limitadas.

La primera reacción altamente regioselectiva de indoles en C-3 fue publicada en 1989 por el grupo de investigación de Ohta.⁷⁷ Mientras realizaban la síntesis de pirazinilindoles catalizada por paladio, encontraron que usando indoles *N*-protegidos con un grupo

⁷¹ T. V. Sravanthi, S. L. Manju, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1–10.

⁷² T. I. Richardson, C. A. Clarke, K. L. Yu, Y. K. Yee, T. J. Bleisch, J. E. Lopez, S. A. Jones, N. E. Hughes, B. S. Muehl, C. W. Lugar, et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 148–153.

⁷³ T. C. Leboho, J. P. Michael, W. A. L. van Otterlo, S. F. van Vuuren, C. B. de Koning, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4948–4951.

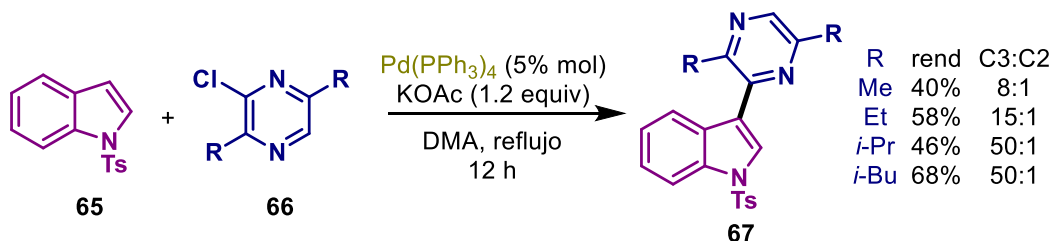
⁷⁴ A. Brancale, R. Silvestri, *Med. Res. Rev.* **2007**, *27*, 209–238.

⁷⁵ Ejemplos seleccionados: (a) Y. Yamamoto, S. Yamada, H. Nishiyama, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 701–706; (b) S. Murru, A. A. Gallo, R. S. Srivastava, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 29–31; (c) S. W. Youn, T. Y. Ko, Y. H. Jang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 6636–6640; (d) R. Gattu, S. Bhattacharjee, K. Mahato, A. T. Khan, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3760–3770; (e) C. Xu, W. Xie, J. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2661–2671.

⁷⁶ (a) L. Joucla, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673–714; (b) N. Lebrasseur and I. Larrosa, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2012**, *105*, 309–351.

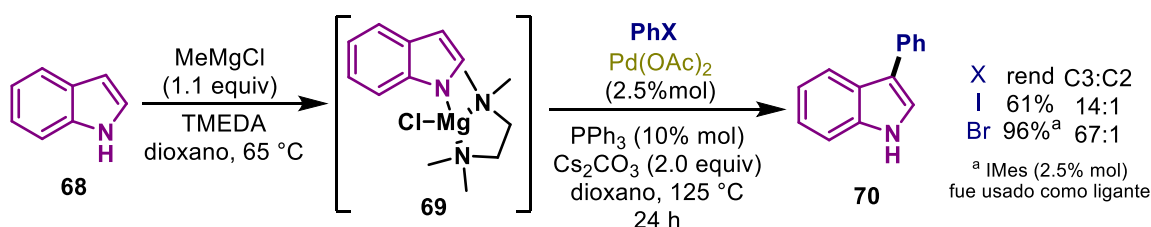
⁷⁷ Y. Akita, Y. Itagaki, S. Takizawa, A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477–1480.

electroatractor (Ts) **65** se influye drásticamente la regioselectividad de la reacción en posición C-3 (Esquema 30). Además, la presencia de grupos voluminosos en las cloropirazinas **66** permitió que la regioselectividad aumentará hasta un 50:1 con respecto a la arilación en posición C-2.



Esquema 30. Arilación en C-3 de *N*-tosilindol con 2-cloropirazinas catalizada por Pd(0).

No fue hasta 2005, que una segunda reacción de arilación de indoles en C-3 fue documentada. Basándose en la observación de que yoduros de arilo *orto*-sustituidos con grupos voluminosos, conducen principalmente a una arilación en C-3 como productos mayoritarios, el grupo de investigación de Sames, propuso que el uso de especies arilpaladio(II) estéricamente impedidas y sales de indolilmagnesio **69** como intermediarios, favorecería la arilación en C-3.⁷⁸ Así por ejemplo, empleando MeMgCl y TMEDA obtuvieron el producto de arilación **70** en un rendimiento moderado (61%) y con buena regioselectividad (14:1) (Esquema 31). Utilizando el ligante IMes lograron aumentar el rendimiento y la regioselectividad.

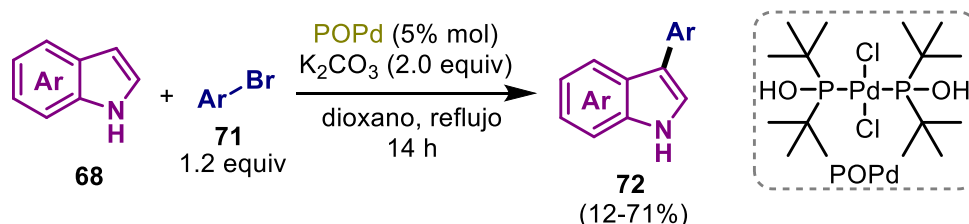


Esquema 31. Arilación regioselectiva de indol permitida por sales de magnesio.

Dos años más tarde, Zhang realizó la primera reacción de arilación directa de indoles no protegidos **68** con bromuros de arilo **71** usando el compuesto $[(t\text{-Bu})_2\text{P}(\text{OH})_2]\text{PdCl}_2$ como

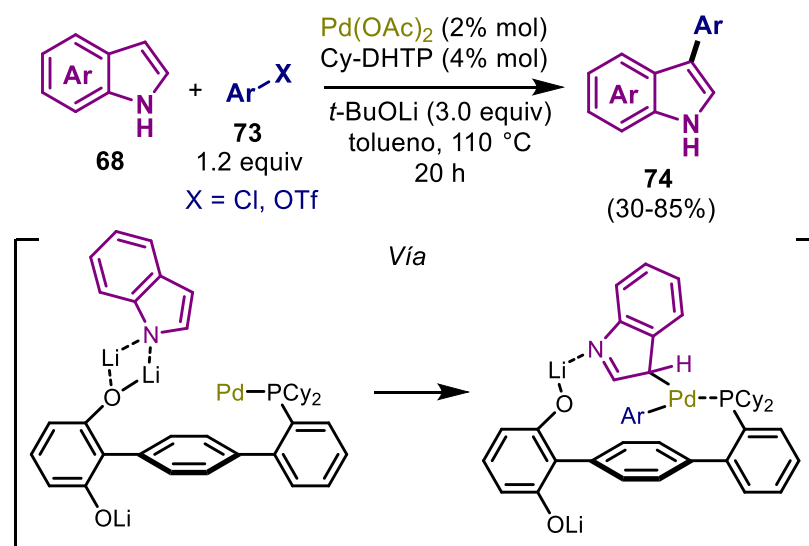
⁷⁸ B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050–8057.

catalizador a temperatura de reflujo de dioxano (Esquema 32).⁷⁹ Bajo este simple procedimiento, lograron obtener los respectivos 3-arylindoles **72** en rendimientos de moderados a buenos. Sin embargo, indoles con grupos electroattractores fueron poco reactivos o no reaccionaron bajo estas condiciones de reacción.



Esquema 32. Arilación de indoles no protegidos catalizado por paladio(II).

Empleando cloruros y triflatos de arilo **73**, Manabe⁸⁰ reportó una reacción de arilación de indoles no protegidos utilizando el sistema catalítico paladio-dihidroxiterfenilfosfina y *t*-BuOLi (Esquema 33). La clave para la arilación regioselectiva es la formación de un complejo entre el indol y el ligante a través de las sales de Li.

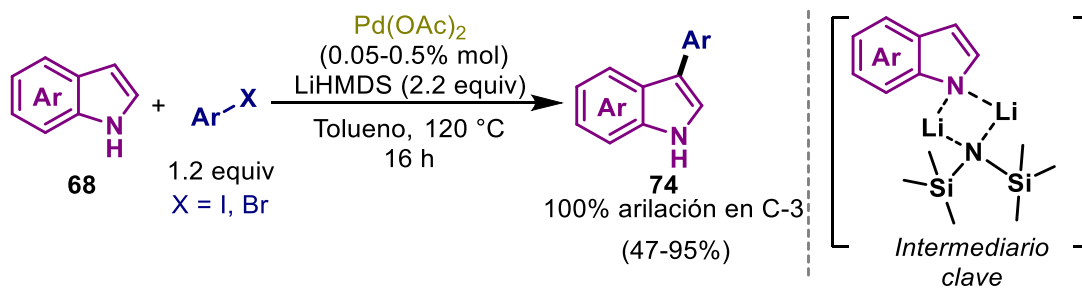


Esquema 33. Arilación regioselectiva de indoles catalizado por el sistema Pd-DHTP.

⁷⁹ Z. Zhang, Z. Hu, Z. Yu, P. Lei, H. Chi, Y. Wang and R. He, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2415-2419.

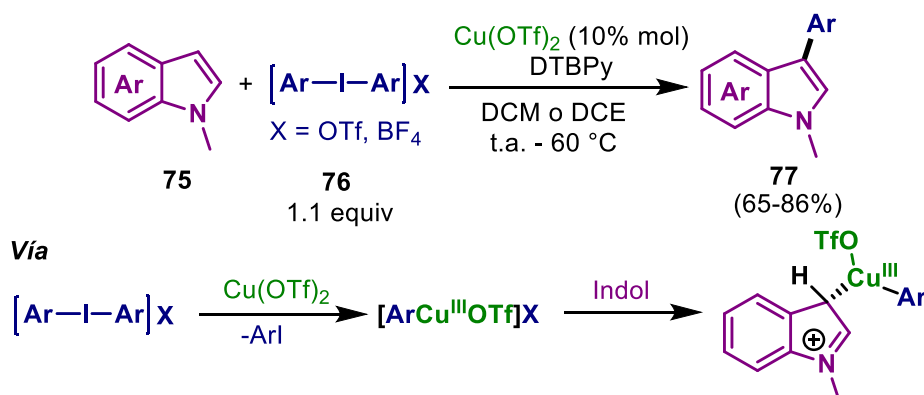
⁸⁰ M. Yamaguchi, K. Suzuki, Y. Sato, K. Manabe, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5388-5391.

Recientemente, Thieuleux y Canivet⁸¹ han demostrado que la arilación regioselectiva de indoles en C-3 se puede realizar en ausencia de ligantes sofisticados. Empleando bis(trimetilsilil)amiduro de litio (LiHMDS) como base y grupo director, lograron obtener los respectivos productos de arilación en buenos rendimientos y con prácticamente 100% de regioselectividad, además de utilizar pequeñas cantidades del catalizador de Pd (Esquema 34).



Esquema 34. Arilación de indoles en C-3 catalizado por Pd y dirigida por LiHMDS.

Además del paladio, otros metales de transición pueden llevar a cabo la arilación regioselectiva de indoles en la posición 3. Así en 2008, Gaunt y colaboradores⁸² llevaron a cabo la arilación de *N*-metilindoles **75** catalizada por cobre y empleando sales de diarylodonio **76** como electrófilos con una excelente regioselectividad (>20:1). La reacción procede a través de la generación de especies arilCu(III), las cuales sufren una adición electrofílica en la posición 3 del indol. (Esquema 35).

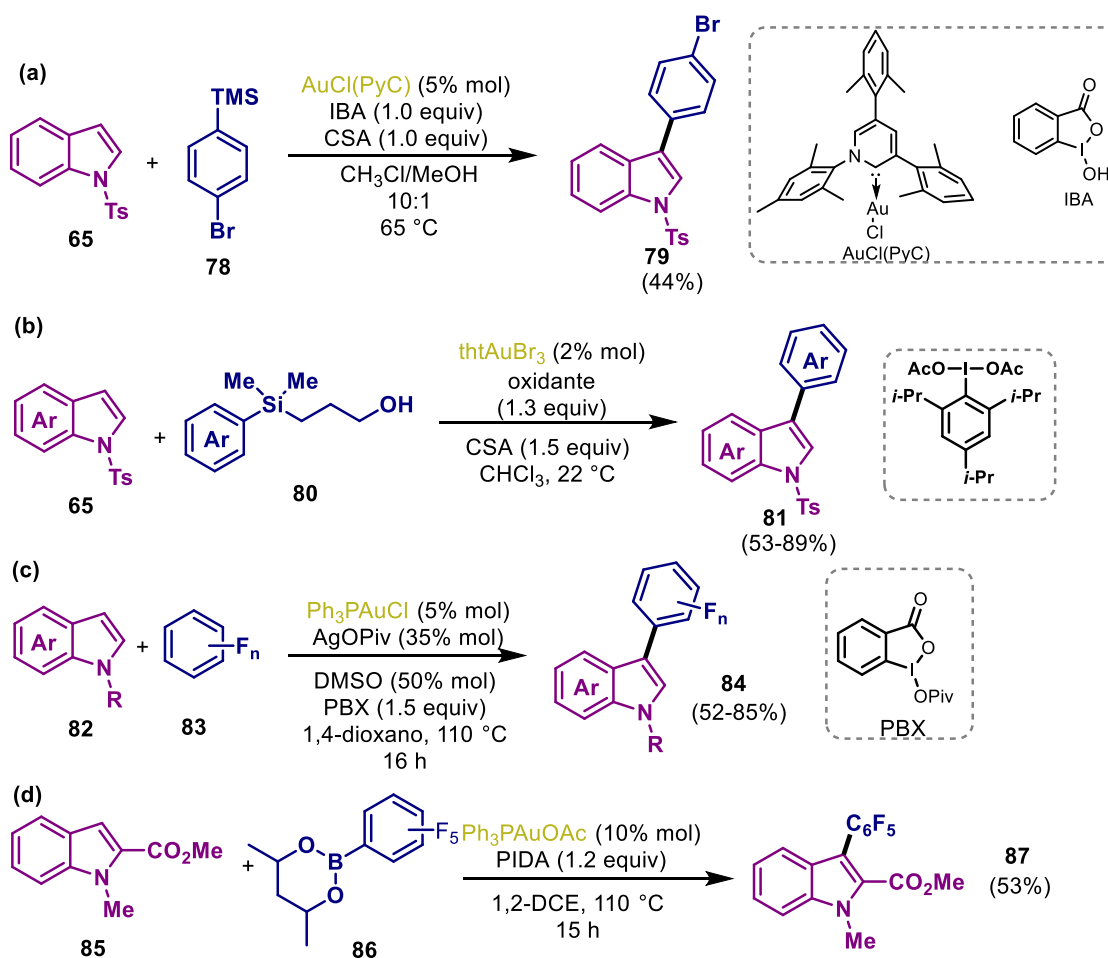


Esquema 35. Arilación de *N*-metilindoles con sales de diarylodonio catalizada por Cu(II).

⁸¹ Y. Mohr, M. Renom-Carrasco, C. Demarcy, E. A. Quadrelli, C. Camp, F. M. Wissner, E. Clot, C. Thieuleux, J. Canivet, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2713–2719.

⁸² R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172–8174.

Con respecto al oro, existen muy pocos ejemplos de la arilación oxidativa de indoles en C-3 catalizado por este metal y en su mayoría empleando un oxidante externo de sacrificio. En 2015 el grupo de investigación de Itami reportó la C-H arilación oxidativa de heteroareños con arilsilanos **78** catalizada por Au(I) empleando IBA como oxidante fuerte de sacrificio.⁸³ En su trabajo solo reportan la arilación del *N*-tosilindol **65** como único ejemplo con un rendimiento del 44% (Esquema **36a**). Más tarde, Lloyd-Jones documentó la primera C-H arilación de heteroareños, en su mayoría derivados de *N*-tosil indoles **65**, a temperatura ambiente catalizada por Au(III), empleando aril-3-hidroxiopropionildimetilsilanos **80** como sustratos de acoplamiento en presencia de un derivado de PIDA como oxidante externo y además sin condiciones inertes de reacción (Esquema **36b**).⁸⁴



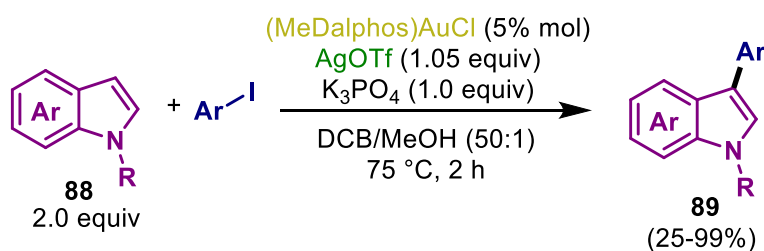
Esquema 36. Reacciones de arilación de indoles catalizadas por Au.

⁸³ K. Hata, H. Ito, Y. Segawa, K. Itami, *Beilstein J. Org. Chem.* 11295 **2015**, 11, 2737–2746.

⁸⁴ A. J. Cresswell, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. – A Eur. J.* **2016**, 22, 12641–12645.

También Larrosa⁸⁵ ha reportado la arilación regioselectiva de indoles **82** mediante una reacción de doble activación C-H catalizada por Au(I), en la cual el uso de arenos perfluorados **83** es esencial para llevar a cabo esta transformación, además de evitar una prefuncionalización previa de estos (Esquema **36c**). En su reacción de arilación oxidativa de heteroareños con boronatos de arilo **86** catalizado por Au(I), el grupo de Nevado solo reportó la perfluoroarilación del *N*-metilindol **85** como único ejemplo (Esquema **36d**).⁸⁶

Si bien, estos trabajos muestran la excelente regioselectividad de la arilación de indoles catalizado por oro, incluso mayor que con paladio, el uso de cantidades estequiométricas de un oxidante externo limita la tolerancia funcional en el indol haciendo necesario proteger la posición 1 con grupos electroattractores. Aunado a esto, recientemente, el grupo de investigación de Bourissou⁸⁷ logró realizar la arilación en C-3 de indoles *N*-sustituidos **88** con grupos electrodonadores empleando yoduros de arilo y catalizado por el complejo (MeDalphos)AuCl bajo condiciones muy suaves de reacción y obteniendo rendimientos de hasta 99% del producto arilado **89** (Esquema **37**).



Esquema **37**. Reacción de arilación de indoles con yoduros de arilo catalizado por MeDalphosAuCl.

2.1.2. El ácido ascórbico y su aplicación en síntesis orgánica.

El ácido L-ascórbico, comúnmente llamado vitamina C, es un micronutriente de suma importancia para los humanos y animales. Debido a su potente propiedad antioxidante e inhibidor de radicales libres, mantiene estables los procesos fisiológicos.⁸⁸ Sin embargo, el ser humano no lo puede sintetizar, por lo que es necesario ser ingerido de los alimentos. El

⁸⁵ X. C. Cambeiro, N. Ahlsten, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15636–15639.

⁸⁶ M. Hofer, A. Genoux, R. Kumar, C. Nevado, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, *56*, 1021–1025.

⁸⁷ J. Rodriguez, A. Zeineddine, E. D. Sosa Carrizo, K. Miqueu, N. Saffon-Merceron, A. Amgoune, D. Bourissou, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7183–7192.

⁸⁸ D. Njus, P. M. Kelley, Y. J. Tu, H. B. Schlegel, *Free Radic. Biol. Med.* **2020**, *159*, 37–43.

ácido ascórbico se encuentra ampliamente distribuido en frutas cítricas como son la naranja, toronja, limón, lima, papaya, fresas, entre otras.⁸⁹ Estructuralmente, el ácido ascórbico es una lactona de 5 miembros que contiene un grupo enodiol en posiciones 2 y 3, que al estar en resonancia con el grupo carbonilo de la lactona provoca que el hidroxilo de la posición 3 sea significativamente ácido ($pK_{a1} = 4.2$), comparado con el grupo hidroxilo en C-2 ($pK_{a2} = 11.8$) (Figura 4a). Además, el grupo 2,3-enodiol permite al ácido ascórbico donar uno o dos electrones (equivalentes reductores) formando su especie oxidada, el ácido dehidroascórbico, a través del radical ascorbilo que es estabilizado por resonancia, de ahí su alta capacidad de detener las reacciones radicalarias en cadena (Figura 4b).⁹⁰

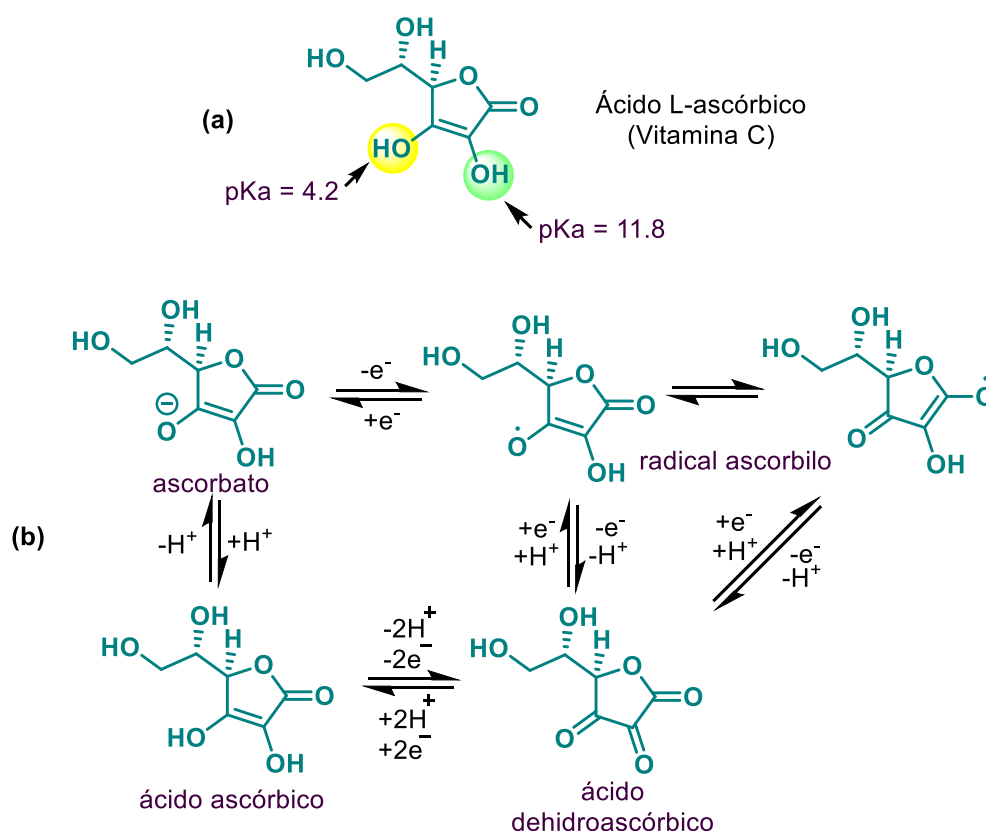


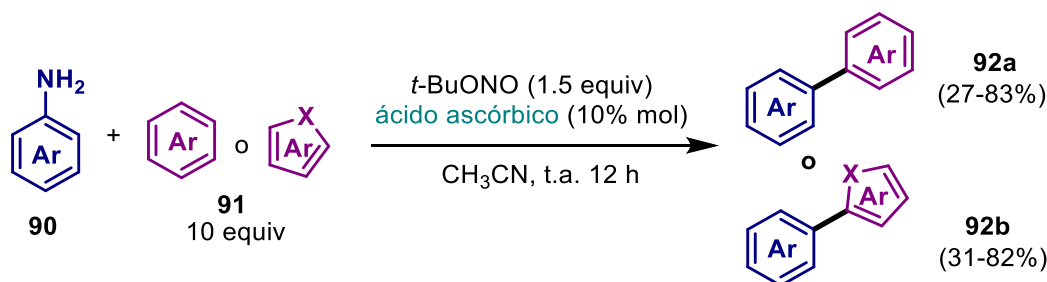
Figura 4. Estructura y oxidación del ácido ascórbico.

Si bien, el ácido ascórbico presenta excelentes propiedades reductoras, su aplicación en síntesis orgánica ha sido muy limitada. Existen algunos reportes del uso del ácido ascórbico

⁸⁹ F. A. Isherwood, Y. T. Chen, L. W. Mapson, *Biochem. J.* **1954**, *56*, 1–15.

⁹⁰ (a) R. Tripathi, B. Singh, S. Bisht, J. Pandey, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 99–122. (b) D. Njus, P. M. Kelley, Y. J. Tu, H. B. Schlegel, *Free Radic. Biol. Med.* **2020**, *159*, 37–43.

como agente reductor de sacrificio en transformaciones orgánicas fotocatalizadas por metales de transición como rutenio⁹¹ e iridio,⁹² así como organocatalizador.⁹³ Por otra parte, investigaciones muy detalladas de los grupos de investigación de Reszka⁹⁴ y Bravo Díaz,⁹⁵ han establecido que el ácido ascórbico es capaz de reducir sales de arildiazonio produciendo radicales arilo sin la necesidad de adicionar ningún metal, irradiar o calentar. Sin embargo, no fue hasta el año 2014 que el grupo de Carrillo, haciendo uso del ácido ascórbico como inductor de radicales arilo, realizó la C-H arilación de arenos y heteroarenos **91** a partir de la diazotización *in situ* de anilinas **90** sin utilizar metales de transición (Esquema **38**).⁹⁶



Esquema **38**. Arilación de arenos y heteroarenos con sales de arildiazonio inducido por ácido ascórbico.

De acuerdo con los autores, la reacción procede a través del mecanismo de reacción presentado en el Esquema **39a**. Primero, la diazotación de la anilina genera la sal de diazonio **I**, que en presencia del ácido ascórbico se protona provocando el intercambio de contraión por ascorbato formando el intermediario **II**. Entonces, el ascorbato reduce al ion arildiazonio mediante una reacción de transferencia monoeléctrica de acuerdo al mecanismo propuesto por Bravo Díaz,⁹⁵ el cual consiste en la adición nucleofílica del ascorbato al arildiazonio generando el diazoéter (previamente aislado por Brown)⁹⁷ sufriendo una posterior ruptura homolítica para formar nitrógeno, el radical ascorbilo y arilo **III** (Esquema **39b**). El radical ascorbilo tiende a dismutar en ácido dehidroascórbico y ácido ascórbico, el cual puede

⁹¹ (a) T. Maji, A. Karmakar, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 736–739; (b) C. J. Wallentin, J. D. Nguyen, P. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875–8884.

⁹² (a) V. I. Supranovich, V. V. Levin, M. I. Struchkova, A. D. Dilman, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 840–843; (b) T. Miura, D. Moriyama, Y. Funakoshi, M. Murakami, *Synlett* **2019**, *30*, 511–514.

⁹³ (a) S. K. Das, P. Bhattacharjee, U. Bora, *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 2131–2134; (b) G. Chandra Pariyar, B. Mitra, S. Mukherjee, P. Ghosh, *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 104–108.

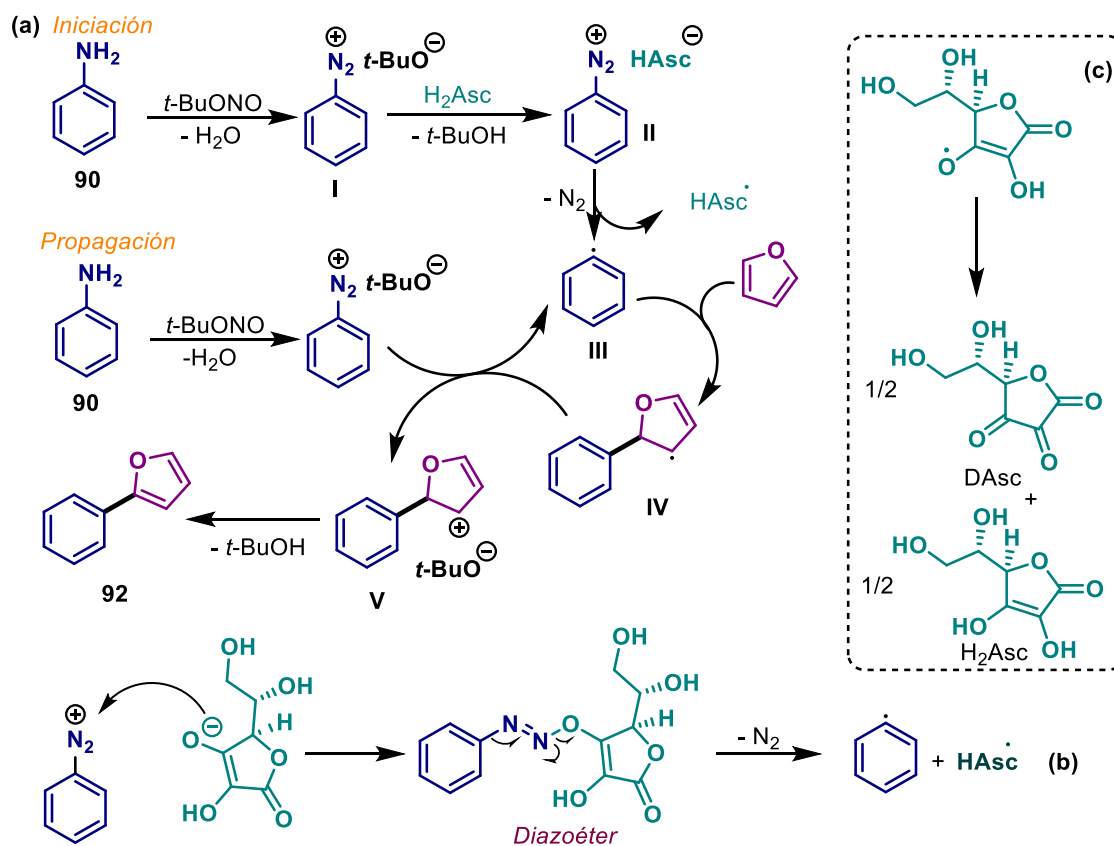
⁹⁴ K. J. Reszka, C. F. Chignell, *Chem. Biol. Interact.* **1995**, *96*, 223–234.

⁹⁵ U. Costas-Costas, E. González-Romero, C. Bravo-Díaz, *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 632–648

⁹⁶ F. P. Crisóstomo, T. Martín, R. Carrillo, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 2181–2185.

⁹⁷ M. P. Doyle, C. L. Nesloney, M. S. Shanklin, C. A. Marsh, K. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3785–3789.

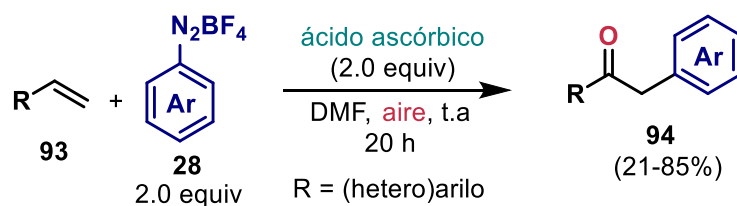
reducir otra molécula de arildiazonio (Esquema 39c). Una vez formado el radical arilo, este se adiciona al (hetero)areno formando el intermediario **IV** propagando la reacción al reducir una molécula de sal de diazonio generando el carbocatión **V** para finalmente aromatizarse al compuesto **92**.



Esquema 39. Mecanismo de reacción de la arilación de arenos con sales de arildiazonio inducido por ácido ascórbico.

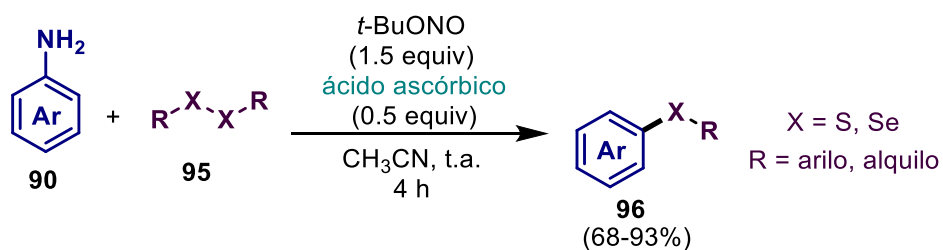
Un año después, Ranu reportó la arilación oxidativa de vinilarenos **93** con sales de arildiazonio **28** mediada por ácido ascórbico bajo condiciones aeróbicas (Esquema 40).⁹⁸ De igual manera, la reacción procede mediante la generación del radical arilo, el cual se adiciona al doble enlace, generando un radical bencílico que es atrapado por el oxígeno presente en el aire, para finalmente formar la α -arilcetona **94**.

⁹⁸ B. Majhi, D. Kundu, B. C. Ranu, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7739–7745.



Esquema 40. Arilación oxidativa de derivados de vinilo con sales de arildiazonio.

Haciendo uso de cantidades subestequiométricas de ácido ascórbico, Cai y colaboradores reportaron la síntesis de sulfuros y selenuros de arilo y alquilo **96** a partir de la adición de radicales arilo a diferentes disulfuros y diselenuros de diario o dialquilo **95** bajo condiciones suaves de reacción y en rendimientos de moderados a excelentes (Esquema 41).⁹⁹

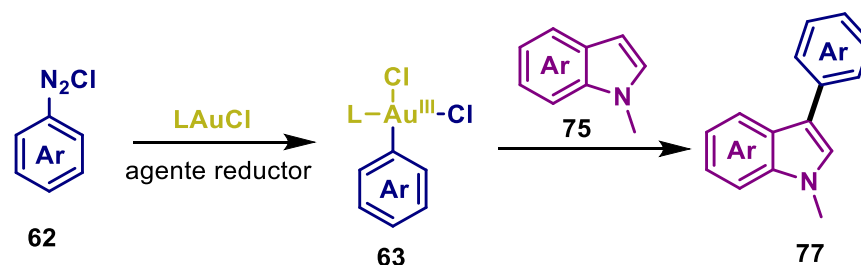


Esquema 41. Síntesis de sulfuros y selenuros de arilo y alquilo mediado por ácido ascórbico.

⁹⁹ M. J. Bu, G. P. Lu, C. Cai, *Synlett* **2015**, 26, 1841–1846.

2.2. Planteamiento del problema.

De acuerdo a estudios previos por RPE y ensayos con TEMPO realizados en nuestro grupo de investigación, se ha evidenciado la formación de radicales arilo en la adición oxidante de complejos DMSAuCl con cloruros de arildiazonio, bajo condiciones térmicas de reacción. Teniendo en cuenta lo anterior, se pretende estudiar el efecto de adicionar un agente reductor natural como el ácido ascórbico o ácido gálico¹⁰⁰ en la reacción de adición oxidante en complejos de Au(I) con cloruros de arildiazonio **62**. De este modo se pretende generar de manera más eficiente radicales arilo y acelerar la reacción (Esquema **42**). Además, las especies de arilAu(III) **63** obtenidas se utilizarán como intermediarios para llevar a cabo la arilación de *N*-metilindoles **75**, dado que existen pocos reportes en los que se han estudiado el empleo de oro para realizar esta transformación.



Esquema **42**. Arilación de *N*-metilindoles a partir de la generación in situ de especies arilAu(III).

¹⁰⁰ Al igual que el ácido ascórbico, el ácido gálico también puede formar radicales arilo a partir de sales de arildiazonio de acuerdo a los siguientes reportes: (a) M. D. Perretti, D. M. Monzón, F. P. Crisóstomo, V. S. Martín, R. Carrillo, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9036–9039; (b) B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, F. Herrera, A. Luna, *Chem. – A Eur. J.* **2017**, 23, 17227–17230.

2.3. Objetivos.

Objetivo General

- Desarrollar una metodología de arilación de indoles regioselectiva con especies arilAu(III) generadas *in situ* a partir de la adición oxidante de complejos de Au(I) con cloruros de arildiazonio, inducida por un agente reductor natural.

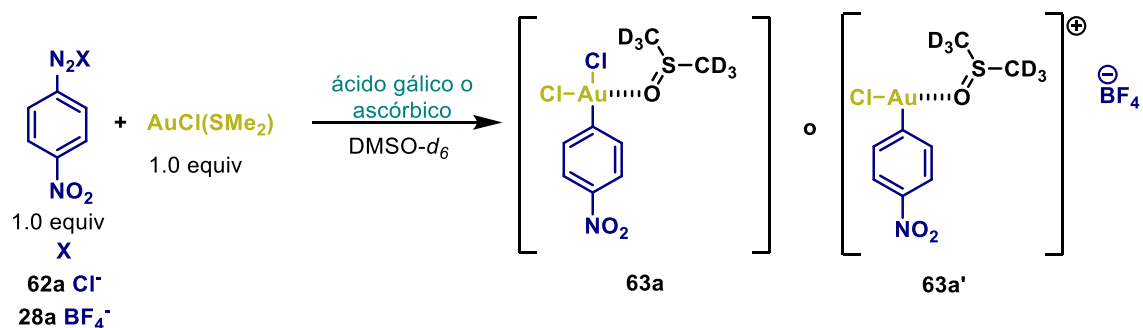
Objetivos Particulares

- Evaluar el efecto de la adición de ácido ascórbico y ácido gálico en la adición oxidante de cloruros de arildiazonio en complejos de Au(I).
- Realizar una reacción de arilación regioselectiva de *N*-metilindoles empleando especies arilAu(III) como electrófilos.
- Caracterizar los productos de arilación mediante RMN, EM e IR.
- Estudiar el mecanismo de adición oxidante mediante RPE, estudios electroquímicos y cálculos DFT.

2.4. Discusión de resultados.

2.4.1. Efecto de adición de ácido ascórbico en la adición oxidante en Au(I).

Nuestro estudio comenzó con la evaluación del efecto en la adición de ácido ascórbico y ácido gálico en la reacción de adición oxidante en complejos de Au(I) con sales de diazonio **62**. En este sentido, inspeccionamos la reacción de 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl **62a** con [AuCl(SMe₂)] en presencia de ácido ascórbico (10% mol) o ácido gálico (10% mol) en DMSO deuterado a temperatura ambiente (Esquema **43**). En ambos casos se observó una evolución inmediata de gas. El seguimiento de la reacción por RMN ¹H reveló que después de 1 h la sal de diazonio se consumió en ambos casos (Figura **5b** y **c**). El espectro de la muestra que contiene ácido ascórbico, mostró un compuesto principal que consta de dos dobletes [7.45 (d) y 7.94 (d) ppm] (Figura **5b**). Estas señales también se observaron en el espectro de la muestra que contiene ácido gálico, pero con una variedad de señales de intensidad similar (Figura **5c**). Un segundo experimento con ácido ascórbico, mostró que la sal de diazonio se consumió después de 30 min (Figura **5d**). Este descubrimiento resultó ser de suma importancia ya que, en ausencia de ácido ascórbico, es necesario calentar la reacción a 50 °C durante 4 h para lograr el consumo completo de la sal de diazonio. Además, un control de la reacción en ausencia de inductores de radicales, muestra que después de 2.5 h aún se observa la presencia de la sal de diazonio (Figura **5f**). En un análisis de la mezcla de reacción por espectrometría de masas [FAB, (M + H)] se identificó un pico en $m/z = 391$ que corresponde a la especie [4-NO₂C₆H₄AuCl₂ + H] confirmando la formación de la especie arilAu(III) **63a**. De manera comparativa, también examinamos la reacción de 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄ **28a** con [AuCl(SMe₂)] en presencia de ácido ascórbico; sin embargo, con este contranión, la sal de diazonio se consumió después de 3 h, y se requirió una mayor cantidad de ácido ascórbico (20% mol) (Figura **5e**).



Esquema 43. Reacción de adición oxidante de AuCl(SMe₂) con sales de 4-nitrobenzodiazonio inducido por ácido ascórbico y ácido gálico.

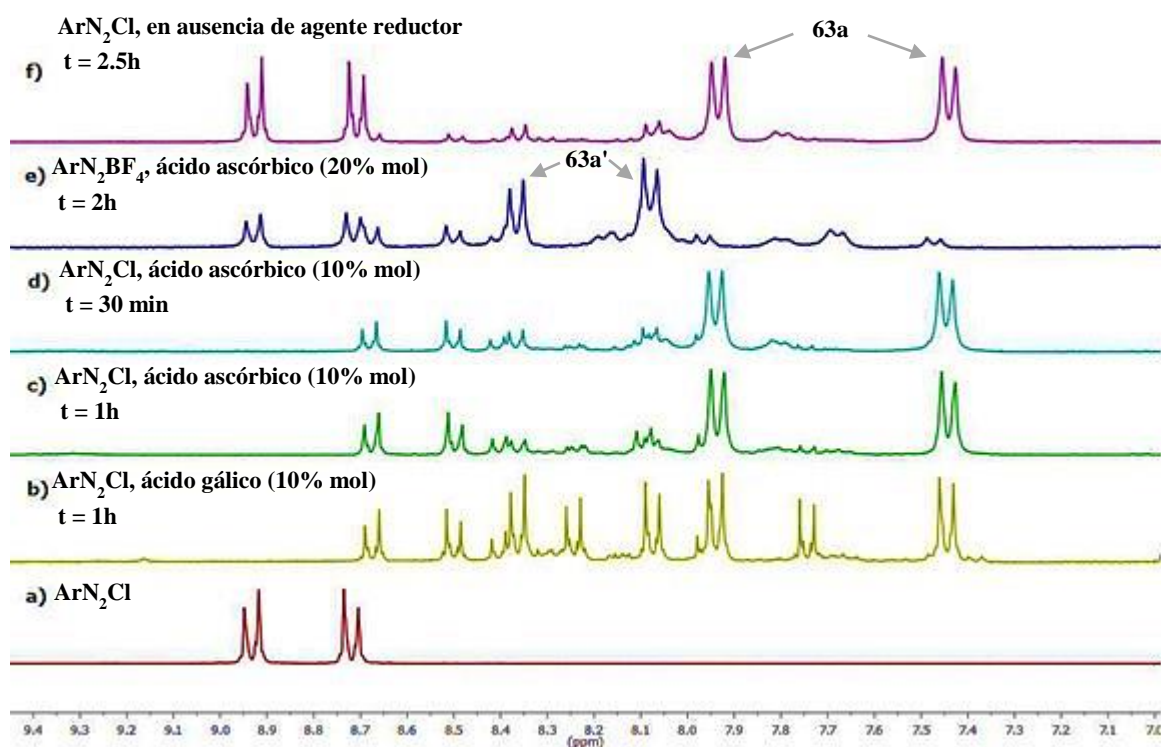
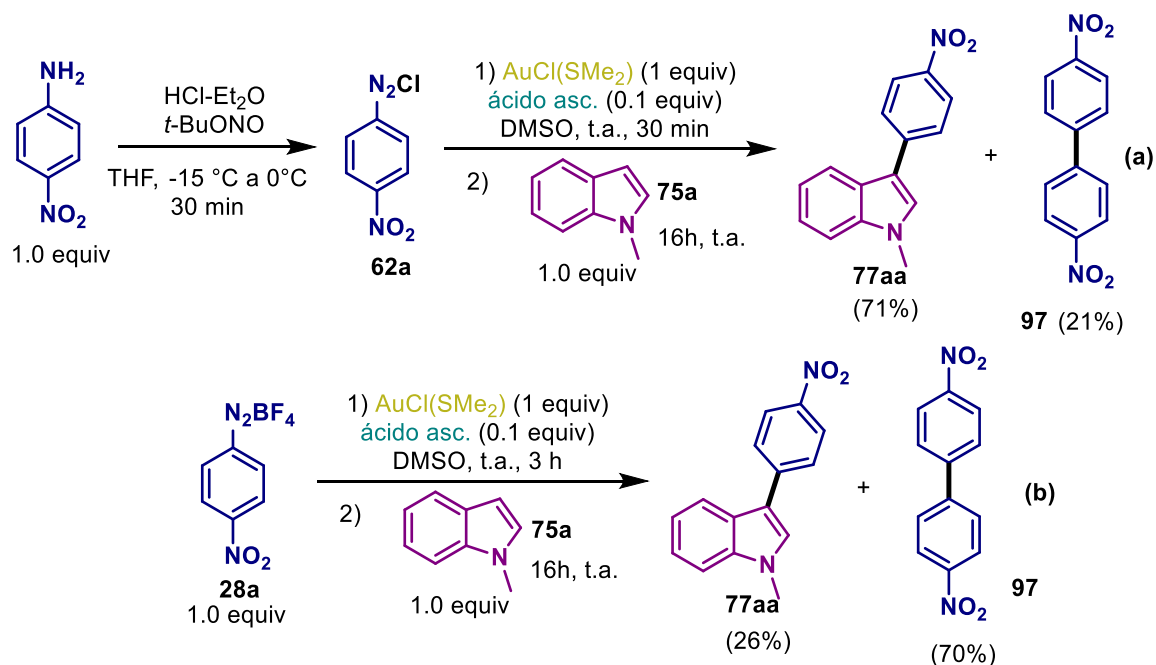


Figura 5. Seguimiento de la adición oxidante de AuCl(SMe₂) con sales de 4-nitrobenzodiazonio a diferentes tiempos de reacción.

2.4.2. Reacción de arilación de *N*-metilindoles.

Una vez mostrado que el ácido ascórbico acelera la reacción de adición oxidante en el complejo [AuCl(SMe₂)], decidimos utilizar la especie de arilAu(III) como intermediario en la reacción de arilación regioselectiva de *N*-metilindoles. Como se muestra en el esquema 44a, cuando se usó 4-NO₂C₆H₄N₂Cl 62a como material de partida, se formó 77aa en 71% rendimiento junto con 4,4'-dinitrobifenilo 97 en 21%. Este experimento demostró que el

ácido ascórbico acelera la formación del intermedio arilAu(III), sin interferir en la etapa de arilación. Por otro lado, cuando 4-NO₂C₆H₄N₂BF₄ **28a** se utilizó como material de partida, se aisló **77aa** en sólo el 26% rendimiento, junto con 4,4'-dinitrobifenilo **97** en un rendimiento del 70% (Esquema **44b**). Lo anterior muestra que la naturaleza del contraanión es un factor importante, impactando en la cantidad del producto de homoacoplamiento.



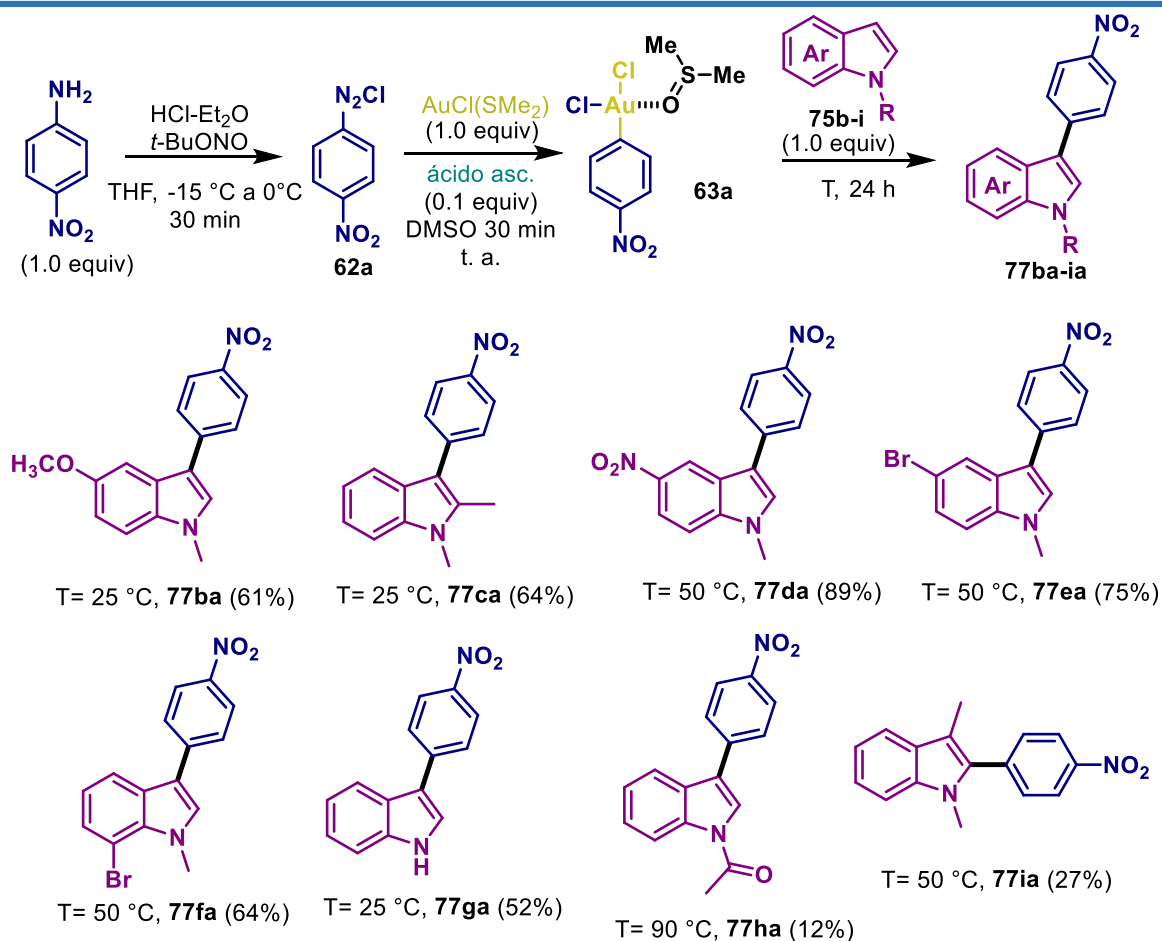
Esquema **44**. Efecto de agregar ácido ascórbico al protocolo de arilación.

De acuerdo con los resultados anteriores, optamos por utilizar 4-NO₂C₆H₄N₂Cl **62a** para examinar el alcance de la reacción de arilación en una variedad de derivados del indol (Tabla **1**). Indoles con un sustituyente electrodonador como **75b** (5-OMe) y **75c** (2-Me) reaccionaron a temperatura ambiente para formar el 3-arilindol **77ba** y **77ca** en rendimientos de 61 y 64% respectivamente. Mientras que cuando el indol contiene un grupo electroattractor como 5-NO₂, 5-Br y 7-Br se requirió de una temperatura de 50 °C para que tuviese lugar la reacción de arilación, obteniéndose los productos deseados **77da-77fa** en rendimientos que van de 64 a 89%.

Posteriormente, reemplazamos el grupo metilo en el átomo de nitrógeno por un grupo TBDPS o acetilo. Cuando el indol contiene el grupo TBDPS, se obtuvo el 3-arilindol **77ga** desprotegido en la posición 1 en un rendimiento del 52%. En el caso del grupo acetilo, la

reactividad del indol disminuyó significativamente, ya que solo se obtuvo el 12% de rendimiento del compuesto **77ha**. También se estudió la posibilidad de llevar a cabo la reacción de arilación en posición 2 del indol. Para ello, se utilizó el 1,3-dimetilindol **75i** como sustrato, aunque solo se obtuvo el 2-arylindol **77ia** en un rendimiento del 27% debido al carácter menos nucleofílico del carbono de la posición 2.

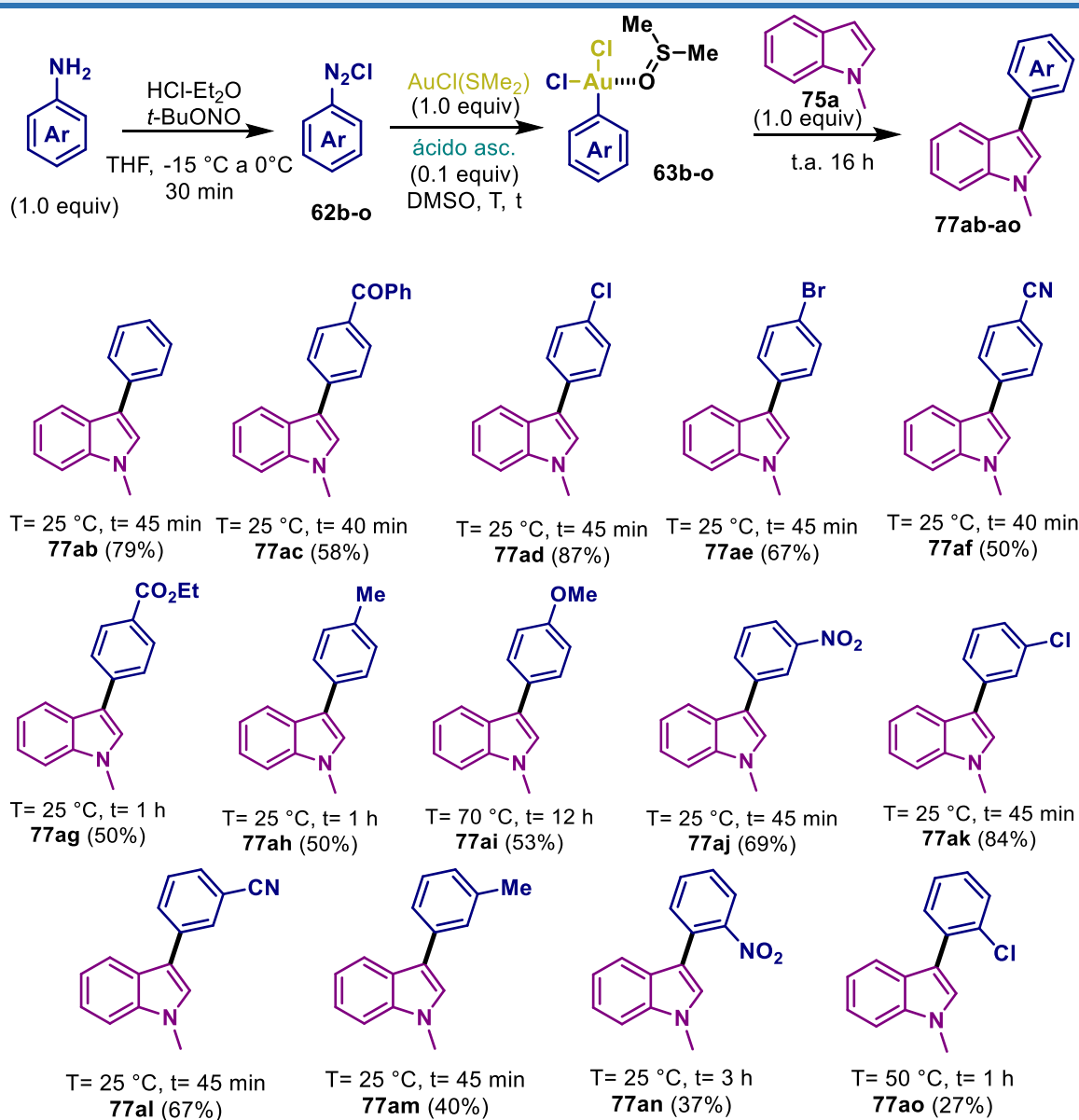
Tabla 1. Variación de los sustituyentes en el indol



Después, se realizó la reacción de arilación sobre el *N*-metilindol **77a** como sustrato modelo utilizando diferentes sales de diazonio (Tabla 2). Las reacciones de adición oxidante sobre el complejo de Au(I) se realizaron a diferentes tiempo de reacción y temperatura dependiendo del sustituyente de la sal de diazonio, los cuales fueron verificados por RMN ¹H o por el cese en el burbujeo. Partiendo de la sal de diazonio no sustituida **62b**, se obtuvo el compuesto **77ab** en un rendimiento del 79%. Usando sales de diazonio **62c-i** con diferentes sustituyentes

en posición *para* se obtuvieron los respectivos compuestos de arilación **77ac-ai** en rendimientos de 50 a 87%. Cabe mencionar que cuando se tiene el grupo electrodonador OMe en la sal de diazonio, se requirió de un tiempo de reacción mayor y una temperatura de 70 °C en la adición oxidante sobre el complejo de Au(I).

Tabla 2. Variación del sustituyente de la sal de diazonio



Sales de diazonio *meta*-sustituidas **62j-m** también reaccionaron con rendimientos de 40-84%. Finalmente fue posible realizar la reacción de arilación a partir de sales de diazonio *orto*-

sustituídas, aunque los rendimientos fueron bajos en la obtención de los 3-arilindoles **77an-ao** respectivos, debido posiblemente a efectos de impedimento estérico.

2.4.3. Análisis de RPE.

Después de estudiar el alcance de la reacción decidimos realizar una serie de experimentos para determinar el mecanismo de reacción de adición oxidante. Primero se realizaron experimentos de RPE para corroborar que el ácido ascórbico induce la formación de radicales arilo. Para lograr este objetivo, el cloruro de 4-nitrobenzendiazonio **62a** recién preparado se disolvió en DMSO, se adicionó ácido ascórbico y *N*-óxido de la 5,5-dimetil-1-pirrolina (DMPO) como trampa de espín. El espectro de RPE (Figura **6a**) muestra dos tipos de señales, un sextuplete y un triplete; después de 25 min el sextuplete evoluciona al triplete. La señal de sextuplete es consistente con un radical centrado en un átomo de carbono y corresponde al aducto radical DMPO/4-NO₂Ph• ($a_N = 14.3$ G, $a_H = 20.9$ G). La desaparición del sextuplete y el incremento de la intensidad del triplete sugiere la posible degradación del aducto DMPO/4-NO₂Ph• detectando una especie radicalaria de anillo abierto con $g = 2.0056$ y $a_N = 13.9$ G.¹⁰¹ En ausencia de ácido ascórbico (Figura **6b**), se observan las dos mismas señales, pero el sextuplete en una menor intensidad, confirmando que el ácido ascórbico induce la formación de radicales arilo. Debido a que el DMSO es una fuente de radicales metilo, se realizó un análisis de ácido ascórbico en DMSO en presencia de DMPO (Figura **6c**). En este caso se observó solo un tipo de señal, un sextuplete el cual persistió por mucho tiempo y no se convirtió en el triplete como en el caso anterior. Además los valores de a_N y a_H fueron significativamente diferentes (14.8 G y 20.0 G respectivamente). Estas evidencias soportan que el sextuplete observado en presencia de la sal de diazonio corresponde al aducto DMPO/4-NO₂Ph• y no al aducto DMPO/CH₃•.

¹⁰¹ J. M. Fontmorin, R. C. Burgos-Castillo, W. Z. Tang, M. Sillanpää, *Water Res.* **2016**, 99, 24– 32.

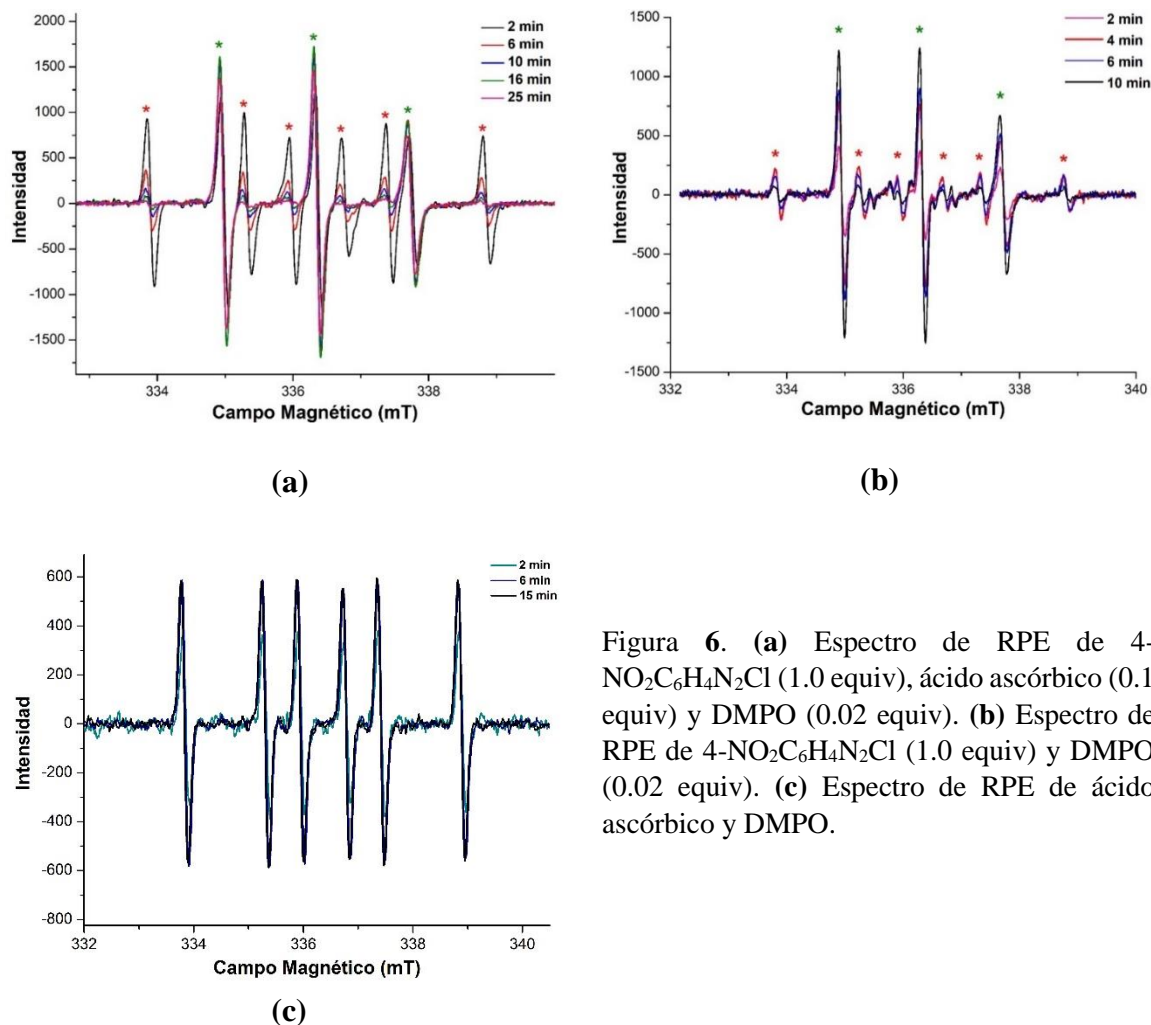


Figura 6. (a) Espectro de RPE de 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$ (1.0 equiv), ácido ascórbico (0.1 equiv) y DMPO (0.02 equiv). (b) Espectro de RPE de 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$ (1.0 equiv) y DMPO (0.02 equiv). (c) Espectro de RPE de ácido ascórbico y DMPO.

2.4.4. Estudios electroquímicos.

Posteriormente, realizamos algunos estudios electroquímicos para aclarar algunos aspectos. Para dichos análisis, se tuvieron ciertos cuidados como desgasificar el disolvente y pulir el electrodo de manera eficiente, así como utilizar cantidades conocidas de cada uno de los compuestos a analizar. Para cada experimento se usó DMSO como disolvente y Bu_4NPF_6 como electrolito. Intrigados por el efecto de los sustituyentes y del contranión sobre el potencial de reducción de las sales de diazonio, primero se realizó la voltamperometría cíclica de 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{BF}_4$, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$, 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$ y 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$ (Figura 7).

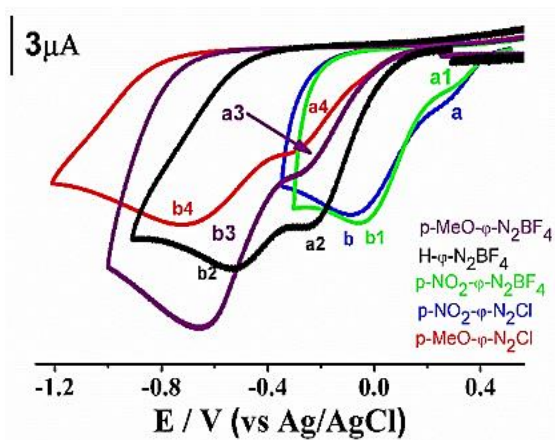
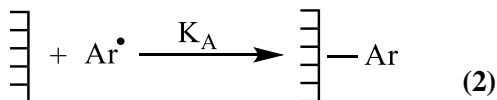
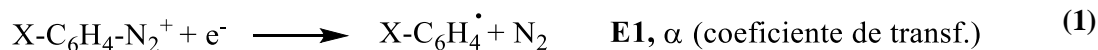


Figura 7. Voltamperogramas cíclicos de 4-MeO-C₆H₄N₂BF₄, C₆H₅N₂BF₄, 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄, 4-MeO-C₆H₄N₂Cl y 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl en DMSO (5 mmol L⁻¹) usando Bu₄NPF₆ (0.1 mol L⁻¹) como electrolito. Velocidad de barrido: 0.1 V s⁻¹

Tabla 3. Valores experimentales de potenciales de reducción de sales de diazonio.

	Sustrato	E1 (V) (Pico a)	E2 (V) (Pico b)
1	4-NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	0.333	-0.050
2	4-NO ₂ C ₆ H ₄ N ₂ Cl	0.296	-0.087
3	C ₆ H ₅ N ₂ BF ₄	-0.149	-0.502
4	4-MeOC ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	-0.224	-0.652
5	4-MeOC ₆ H ₄ N ₂ Cl	-0.276	-0.734

Todos los compuestos examinados exhibieron un comportamiento típico de VC para reacciones de reducción de sales de diazonio.¹⁰² Las dos ondas irreversibles detectadas (denotadas como **a** y **b**) son consistentes con reacciones de reducción de un electrón de moléculas electroactivas que forman radicales arilo, las cuales se unen de manera covalente al electrodo (Ecuaciones 1 y 2).



Como ha sido demostrado anteriormente por Downard,^{102c} este proceso de unión implica la formación de películas multicapa bajo dos condiciones termodinámicas diferentes: la primera molécula depositada interacciona directamente con el electrodo reduciéndose en valores

¹⁰² (a) M. Delamar, R. Hitmi, J. Pinson, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5884–5886; (b) P. Allongue, M. Delamar, B. Desbat, O. Fagebaume, R. Hitmi, J. Pinson, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 201–207; (c) L. Lee, P. A. Brooksby, P. Hapiot, A. Downard, *Langmuir* **2016**, 32, 468–476.

menos negativos (pico **a**) que las transformadas cuando la superficie del electrodo está completamente modificada (pico **b**). Los potenciales de reducción de sales de diazonio en el electrodo sin modificar (**E1**, pico **a**) y modificado (**E2**, pico **b**) son resumidos en la Tabla 3. Estos valores están modulados por los diferentes sustituyentes de acuerdo al modelo de Hammett.¹⁰³ Por lo tanto, sales de diazonio con grupos electroattractores como $-\text{NO}_2$ se reducen a potenciales más bajos que con grupos electrodonadores como $-\text{OMe}$ (Tabla 3, entradas **1** y **2** vs **4** y **5**); mientras que la sal de diazonio sin sustituyentes se reduce en valores intermedios (Tabla 3, entrada **3**). Desde un punto de vista termodinámico, esto explica que el grupo nitro favorece la formación de radicales arilo y su adsorción, debido a su alta afinidad por recibir electrones. Por otro lado, la naturaleza del contranión que interacciona con el grupo diazo no tiene algún efecto significativo en los valores de potenciales de reducción.

Para investigar otros factores moleculares que controlan la reactividad de las sales de diazonio al recibir electrones, se realizó un análisis cinético basado en el coeficiente de transferencia α (Eq. 1). Para reacciones disociativas de transferencia de electrones, tales como las descritas en la ecuación (1), un valor puede ser estimado a partir de los datos de ancho de pico de los voltamperogramas obtenidos a diferentes velocidades de barrido (Figura 8) utilizando la ecuación (3) (donde E_p es el pico de potencial de reducción del sistema).^{102b,104}

$$(3) \quad \alpha = \frac{RT}{F} \frac{1.85}{E_{p/2} - E_p}$$

Al analizar los voltamperogramas cíclicos de 4-MeO-C₆H₄N₂BF₄, C₆H₅N₂BF₄, 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄, 4-MeO-C₆H₄N₂Cl y 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl (Figura 8) a diferentes velocidades de barrido, observamos que un aumento en la velocidad de escaneo mejora la intensidad del pico **a** a expensas del pico **b**, que tiende a disminuir. Ese comportamiento ocurre porque bajo estas condiciones la cantidad del material de difusión es pequeño en relación con la cantidad de material que reacciona cerca y directamente con el electrodo.^{102c,105} Por esta razón, y analizando las especies que interactúan directamente con el electrodo, los valores se estimaron en el pico **a**, a partir de las respuestas obtenidas a altas velocidades de barrido,

¹⁰³ C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165–195.

¹⁰⁴ J. M. Savéant, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 455–461.

¹⁰⁵ R. H. Wopschall, I. Shain, *Anal. Chem.* **1967**, 39, 1514 – 1527.

excepto en los casos en donde la sal contiene el grupo nitro, debido a que la primera onda no está bien definida incluso a altas velocidades de barrido. El coeficiente de transferencia calculado a partir de la ecuación 3 es aproximadamente de 0.20 para 4-MeO-C₆H₄N₂BF₄, 0.26 para C₆H₅N₂BF₄ y 0.23 para 4-MeO-C₆H₄N₂Cl. Estos valores son demasiado pequeños para considerar un mecanismo secuencial (determinado por $\alpha > 0.5$)¹⁰² en las reacciones que ocurren en el electrodo al reducir las sales de diazonio; por lo tanto, se propone un mecanismo concertado, lo que implica que la ruptura del enlace aril-azo es extremadamente rápido y excede la velocidad de transferencia de electrones.

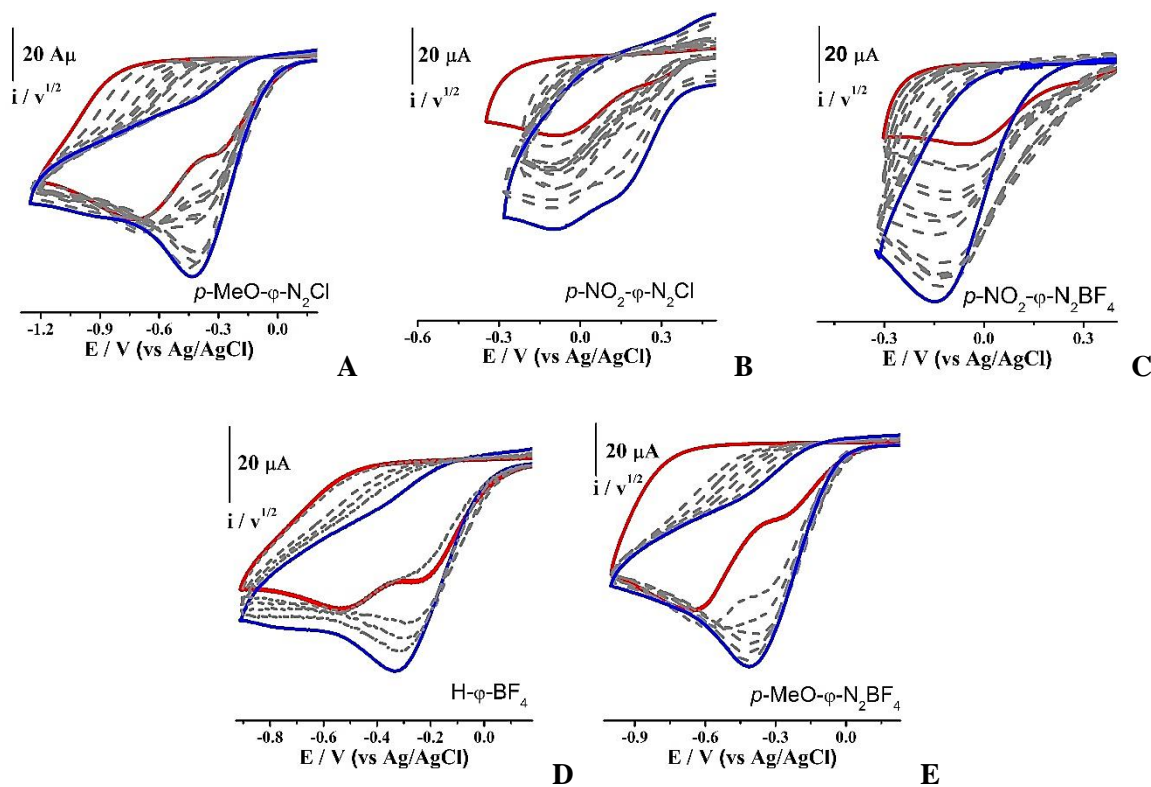


Figura 8. VC de **A)** 4-MeO-C₆H₄N₂Cl, **B)** 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl, **C)** 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄, **D)** C₆H₅N₂BF₄ y **E)** 4-MeO-C₆H₄N₂BF₄ en DMSO (5 mmol L⁻¹) usando Bu₄NPF₆ (0.1 mol L⁻¹) como electrolito a diferentes velocidades de barrido (línea roja: 0.1 V s⁻¹, línea azul: 10 V s⁻¹).

Después se analizó el efecto de adicionar ácido ascórbico a una solución de 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄ como modelo de sal de diazonio (Figura 9). Adicionando 0.1 equivalentes de ácido ascórbico provocó la desaparición de los dos picos de reducción de la sal de diazonio (pico **a** y **b**) después de 1 h. Este resultado muestra que bajo estas condiciones ya no quedan

más moléculas por reducir, ya que previamente fueron reducidas por el ácido ascórbico, demostrando su poder reductor.

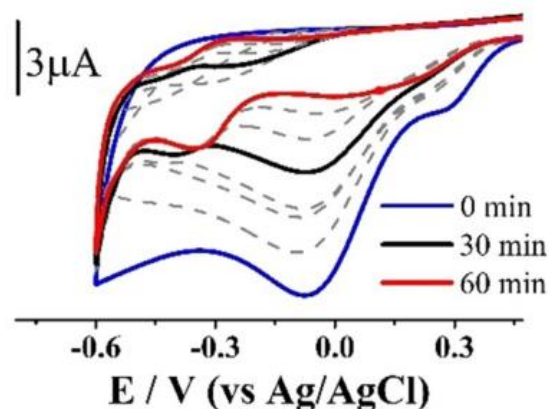


Figura 9. VCs de reacciones de reducción de 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄ en DMSO (5 mmol L⁻¹) en ausencia y en presencia de ácido ascórbico (0.5 mmol L⁻¹) en función del tiempo, en DMSO y usando Bu₄NPF₆ (0.1 mol L⁻¹) como electrolito. Velocidad de barrido: 0.1 V s⁻¹

Debido a que no se encontraron efectos significativos en la estabilidad y reactividad de los radicales arilo electrogenerados, se examinó si la presencia de iones cloruro tiene un impacto en la oxidación del átomo del oro. Para este propósito, primero se analizó la oxidación voltamétrica del compuesto de oro [AuCl(SMe₂)]. Sin embargo, no se observó un pico de oxidación (Figura 10, **izquierda**). Probablemente el proceso de oxidación de Au(I) a Au(III) ocurre a valores de potenciales más altos que los detectados por las reacciones de oxidación del disolvente. En contraste, la adición de alícuotas de diferentes concentraciones de Et₄NCl (como fuente de iones cloruro) a una solución de [AuCl(SMe₂)] originó la formación de dos nuevos picos en potenciales positivos (1.1 V y 1.3 V aprox, Figura 10 **derecha b**). El pico más cercano a la oxidación del disolvente corresponde a la oxidación de iones cloruro, como fue corroborado al oxidar Et₄NCl en ausencia del complejo de Au (Figura 10 **derecha a**). Por otro lado, el pico de 1.1 V puede estar relacionado a un proceso de oxidación de Au(I)/Au(III). En presencia de Et₄NCl se favorece la formación de una especie estable de Au(III), que modifica las propiedades redox del par Au(I)/Au(III) y depende de la concentración de iones cloruro.

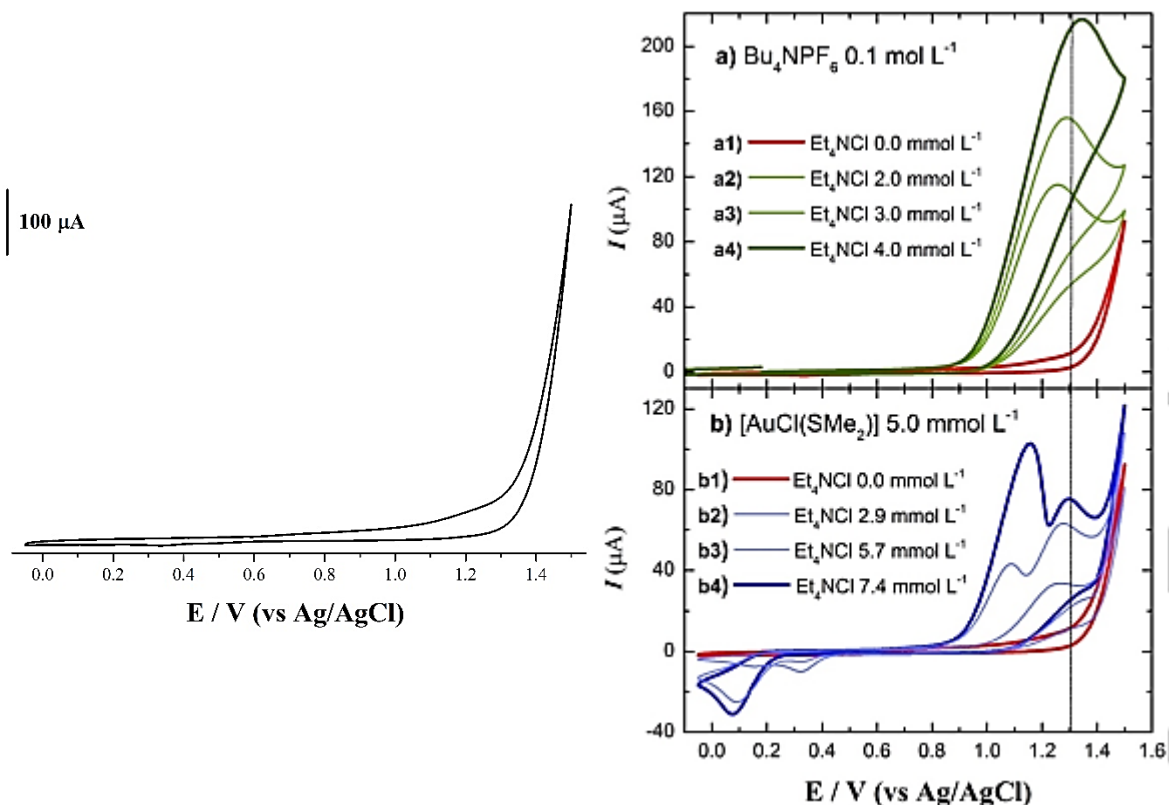
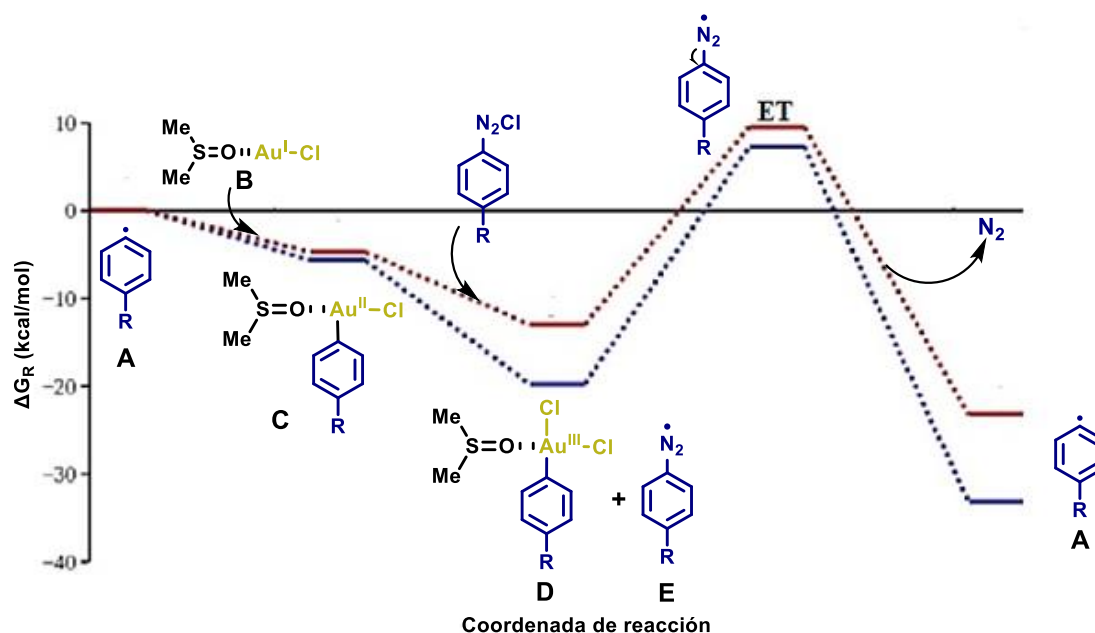


Figura 10. **(Izquierda)** VC de $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ en DMSO (5 mmol L^{-1}) usando Bu_4NPF_6 (0.1 mol L^{-1}) como electrolito. Velocidad de barrido: 0.1 V s^{-1} . **(Derecha):** a) VCs de reacciones de oxidación de Et_4NCl en DMSO usando Bu_4NPF_6 (0.1 mol L^{-1}) como electrolito. Velocidad de barrido: 0.1 V s^{-1} ; b) VCs de reacciones de oxidación de una solución de $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ en la presencia de cantidades crecientes Et_4NCl en DMSO usando Bu_4NPF_6 (0.1 mol L^{-1}) como electrolito. Velocidad de barrido: 0.1 V s^{-1}

2.4.5. Estudio del mecanismo de reacción de adición oxidante por cálculos DFT.

Hasta este punto no se tenía una evidencia clara de la especie que en última instancia fuera la responsable de la oxidación del Au(I). La adición de un radical arilo a especies de Au(I) para formar un intermediario de Au(II) ha sido demostrado ser un paso muy favorable. Sin embargo, en la mayoría de los reportes relacionados con sales de diazonio, se propone que la oxidación monoelectrónica de Au(II)/Au(III) ocurre por la catálisis fotoredox.⁵⁶ En nuestras condiciones experimentales, este paso podría ocurrir por la reacción directa de la especie transitoria de Au(II) con la sal de diazonio inicial. Para demostrar esta hipótesis. Se examinó el perfil energético de la reacción del radical $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4^\bullet$ **A** con $[\text{AuCl}(\text{DMSO})]$ **B** por cálculos DFT en el nivel de teoría M06/Def2TZVP. Como se muestra en el esquema 45, la adición del radical arilo al complejo de oro conduce al complejo de oro $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Au(II)Cl}$

C con geometría T. Este paso es exotérmico por $5.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ y procede sin barrera de activación. Posteriormente, **C** reacciona con una molécula de arildiazonio inicial, que inesperadamente transfiere un átomo de cloro al centro metálico de Au(II), para formar 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Au(III)Cl}_2$ **D** y un radical arildiazonio **E**. Este paso es exotérmico por $19.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ y también procede sin barrera de activación.



Esquema 45. Trayectoria de reacción del mecanismo de propagación radicalario de 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4^\bullet$ (azul) y 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4^\bullet$ (rojo).

Un análisis de orbitales moleculares (MO) en función de la distancia Au—Cl muestra que la oxidación de Au(II) a Au(III) ocurre solo cuando el átomo de Cl se encuentra demasiado cerca del átomo de Au. Durante la mayor parte del acercamiento del Cl hacia el Au(II), el orbital molecular ocupado por un solo electrón (SOMO) se encuentra principalmente alrededor del metal y la oxidación ocurre solo cuando el Cl está a 2.5 \AA del Au(II) (Figura 11). Estos resultados proporcionan evidencia de que el papel del ion cloruro no es inocente y está en línea con los estudios electroquímicos que indican que la oxidación de Au es favorecida en presencia de iones cloruro ya que pueden acceder a la esfera de coordinación del metal. Finalmente, el radical arildiazonio se fragmenta en el radical arilo **A** inicial y nitrógeno. Este último paso tiene estado de transición con una energía relativa de $7.3 \text{ kcal mol}^{-1}$. En resumen, la adición de 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4^\bullet$ a $[\text{AuCl}(\text{DMSO})]$ en presencia de iones cloruro

es un proceso altamente favorecido que procede con una sola barrera energética, cuyo estado de transición tiene una energía de $7.3 \text{ kcal mol}^{-1}$. De manera comparativa, se calculó la ruta de reacción cuando se tiene el grupo OMe en el anillo. Esta vía es muy similar, con un estado de transición mayor ($9.5 \text{ kcal mol}^{-1}$). Este resultado quiere decir, que independientemente del tipo de sustituyente en el arilo, la adición oxidante de radicales arilo sobre $[\text{AuCl}(\text{DMSO})]$ en presencia de iones cloruro es muy favorecido energéticamente.

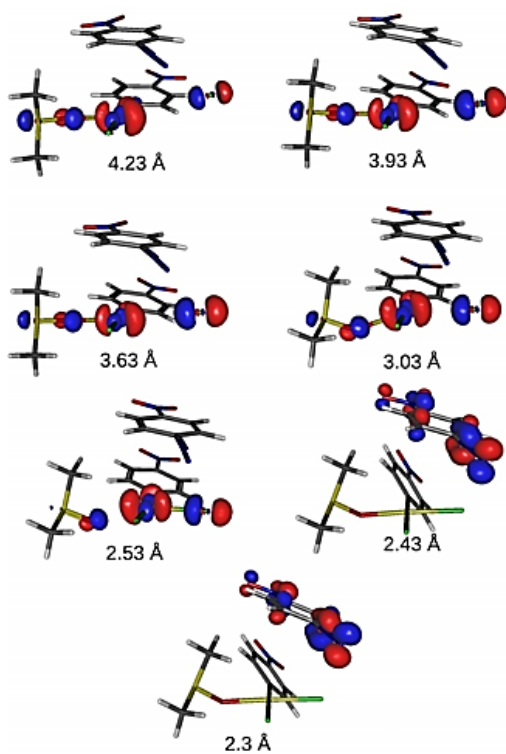


Figura 11. SOMOs del aducto $[\text{4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Au}(\text{II})\text{Cl}][\text{4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}]$ con Au-Cl fijo a diferentes distancias.

2.5. Conclusiones

- Se desarrolló una nueva metodología para llevar a cabo la adición oxidante en Au(I) con cloruros de arildiazonio utilizando ácido ascórbico como inductor de radicales arilo.
- Empleando esta metodología, se realizó la arilación regioselectiva en C-3 de *N*-metilindoles con anilinas en un solo paso. Además la reacción funcionó bien con sustituyentes *orto*, *meta* y *para* en la sal de arildiazonio y tolerando grupos electrodonadores y electroattractores tanto en la sal de arildiazonio como en el indol.
- De acuerdo a los resultados de los análisis de RPE, experimentos de voltamperometría cíclica y cálculos DFT, el mecanismo de adición oxidante concuerda con un proceso monoelectrónico de dos pasos en donde la oxidación de Au(II) a Au(III) ocurre por la reacción del intermediario arilAu(II) con la sal de diazonio de partida siendo asistido por la gran afinidad del ion cloruro con el centro de Au(II).

2.6. Parte experimental.

2.6.1. Información general.

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno usando técnicas estándar Schlenk. El THF y MeCN se secaron utilizando los métodos estándar y destilados antes de su uso. La DMF anhidra se adquirió de Aldrich y se utilizó sin purificación. DMSO anhidro se adquirió de Aldrich y se guardó sobre mallas moleculares (4 Å, polvo, activado, -325 tamaño de partícula) CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ y reactivos comerciales se adquirieron de Aldrich y se utilizaron sin purificar. Los complejos de Au(I) fueron sintetizados de acuerdo al procedimiento reportado¹⁰⁶ y almacenados bajo atmósfera de nitrógeno. El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina usando TLC Alugram G/UV254 0.20 mm. La purificación en columna se realizó usando sílica gel (SDS Chromatogel 60 Acc, 40-60 μm). Los espectros de RMN se obtuvieron a 25 °C en los equipos Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Fourier 300 MHz and Varian Unity Inova 500 MHz. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm. Espectros de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron en un espectrómetro Jeol The Accutof JMS-T100LC usando polietilenglicol como estándar interno. Puntos de fusión se determinaron usando un microscopio Reichert y no están corregidos.

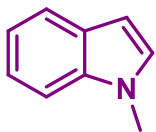
2.6.2. Síntesis de materias primas.

*Procedimiento general para la metilación de indoles.*¹⁰⁷

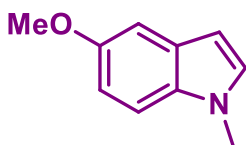
A una solución del respectivo indol (1.0 equiv) en DMF anhidra (0.1 M), se adicionó KOH (5.0 equiv) previamente triturado y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. Después se adicionó CH_3I (2.0 equiv) a 0 °C y se continuó con la agitación por 16 h a temperatura ambiente. Completada la reacción, la mezcla se diluyó con cloroformo (30 mL), se lavó con salmuera (60 mL) y con agua fría (3x30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (sílica gel, hexanos/AcOEt 9:1).

¹⁰⁶ M. Zhang, A. Abdulkader, Y. Fu, C. Zhu, *Molecules*, **2012**, *17*, 2812–2822.

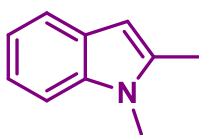
¹⁰⁷ G. Wang, J. Wang, Z. Xie, M. Chen, L. Li, Y. Peng, S. Chen, W. Li, B. Deng, *Bioorg. Chem.*, **2017**, *72*, 228–233.

1-Metilindol (**75a**).¹⁰⁸

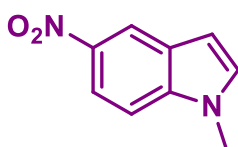
Preparado de acuerdo al procedimiento general usando indol (1.0 g, 8.5 mmol) se obtuvo el producto como un aceite amarillo en un rendimiento del 71% (0.7929 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 3.1, 0.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

1-Metil-5-metoxiindol (**75b**).¹⁰⁹

Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 5-metoxiindol (0.5 g, 3.4 mmol) se obtuvo el producto como un sólido rosa en un rendimiento del 81% (0.4413 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.89 (ddd, *J* = 8.8, 2.5, 0.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

1,2-Dimetilindol (**75c**).¹⁰⁹

Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 2-metilindol (0.5 g, 3.8 mmol) se obtuvo el producto como un aceite amarillo en un rendimiento del 86% (0.4771 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.08 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 6.27 – 6.25 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

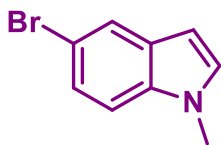
1-Metil-5-nitroindol (**75d**).¹¹⁰

Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 5-nitroindol (0.5 g, 3.08 mmol) se obtuvo el producto como un sólido amarillo en un rendimiento del 73% (0.3977 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

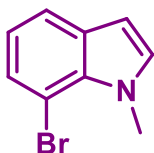
¹⁰⁸ E. Santaniello, C. Farachi, F. Ponti, *Synthesis (Stuttg)*, **1979**, 8, 617–618.

¹⁰⁹ G. Yan, C. Kuang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1052–1055.

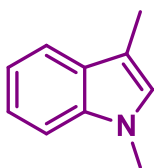
¹¹⁰ B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2897–2900.

5-Bromo-1-metilindol (**75e**).¹¹¹

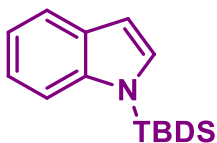
Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 5-bromoindol (1.0 g, 5.1 mmol) se obtuvo el producto como un sólido blanco en un rendimiento del 91% (0.9814 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 3.1, 0.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

7-Bromo-1-metilindol (**75f**).¹¹¹

Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 7-bromoindol (0.7434 g, 3.8 mmol) se obtuvo el producto como un sólido blanco en un rendimiento del 52% (0.04183 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H).

1,3-Dimetilindol (**75g**).¹¹²

Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 3-metilindol (0.4026 g, 3.0 mmol) se obtuvo el producto como un aceite amarillo en un rendimiento del 84% (0.3736 g). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

Síntesis de 1-(*tert*-butildifenilsilil)indol (**75h**).¹¹³

A una solución de indol (0.5058 g, 4.3 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se adicionó NaH (60%, 0.1780, 4.45 mmol) a 0 °C y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1.5 h. Después se adicionó cloruro de *tert*-butildifenilsilano (1.15 mL, 4.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1.5 h. Después la mezcla de reacción se lavó con una solución de ácido cítrico (10%) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel,

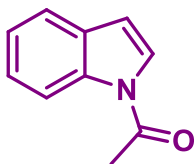
¹¹¹ J. F. Stadlwieser, M. E. Dambaur, *Helv. Chim. Acta.*, **2006**, *89*, 936–946.

¹¹² H. Bhandal, V. F. Patel, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1990**, *10*, 2691–2701.

¹¹³ M. Yokoyama, S. Yamaguchi, T. Iida, K. Kobayashi, *Jpn.*, 2001233856A, 2001.

90:5:5 hexanos/Et₃N/AcOEt) obteniéndose el compuesto como un sólido blanco. (1.16 g, 76%); **p.f.** 95-97 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.65 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 4H), 7.59 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 7.9, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 2H), 6.72 (dd, *J* = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 141.1, 136.0, 132.4, 132.0, 131.6, 130.4, 128.3, 121.3, 120.5, 120.2, 115.7, 105.6, 28.5, 20.1. **HRMS-ESI** calculado para C₂₄H₂₆NSi [M+H]⁺: 356.18345; encontrado: 356.18480. **IR (ATR):** 3048, 3009, 2978, 2930, 2858, 1598, 1448, 1422, 1283, 1130, 1109, 977, 821, 694, 646, 511 cm⁻¹.

Síntesis de 1-acetilindol (**75i**).¹¹⁴



A una solución de indol (1.15 g, 10 mmol) en DCE (20 mL) se adicionaron anhídrido acético (3.6 mL, 40 mmol) Et₃N (4.2 mL, 30 mmol) y DMAP (0.4642 g, 3.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h.

Completada la reacción, se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (30 mL) y se extrajo con DCM (3x20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexano/AcOEt 9:1) y se obtuvo el compuesto como un aceite amarillo en un rendimiento del 98% (1.55 g). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 8.3, 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 6.68 – 6.64 (m, 1H), 2.66 (s, 3H).

2.6.3. Estudio de la reacción de adición oxidante por ¹H RMN.

Reacción de tetrafluoroborato de 4-nitrobenzodiazonio con [AuCl(SMe₂)] en presencia de ácido ascórbico.

A una solución de tetrafluoroborato de 4-nitrobenzodiazonio **28a** (20.1 mg, 1.0 equiv, 0.085 mmol) en DMSO-*d*₆ anhidro (1 mL) se adicionaron ácido ascórbico (0.05 M en DMSO-*d*₆, 0.1 equiv, 0.17 mL) y [AuCl(SMe₂)] (25 mg, 1.0 equiv, 0.085 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente a diferentes tiempos y se analizó por ¹H RMN.

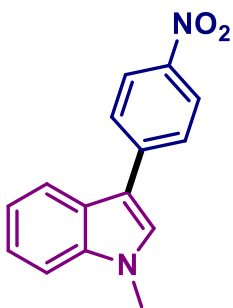
¹¹⁴ R. M. Claramunt, D. Sanz, *J. Heterocycl. Chem.*, **2001**, 38, 443–450.

Reacción de cloruro de 4-nitrobencendiazonio con [AuCl(SMe₂)] en presencia de ácido ascórbico o ácido gálico.

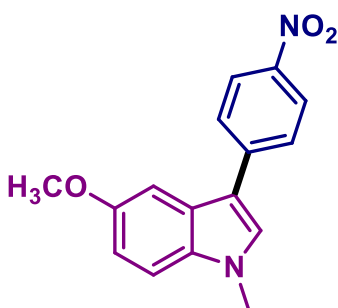
A una solución de 4-nitroanilina (11.7 mg, 1.0 equiv, 0.085 mmol) en THF anhidro (1 mL) se adicionó HCl•Et₂O (1 M, 2.0 equiv, 0.17 mmol, 0.17 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó hasta la aparición de un precipitado blanco, entonces se enfrió a -15 °C y se adicionó *tert*-butilnitrito (1.2 equiv, 0.01 mmol, 15.5 µL). La mezcla de reacción se agitó de -15 °C a 0 °C durante un periodo de 20 min. Después el disolvente se evaporó al vacío y la sal de diazonio se disolvió en DMSO-*d*₆ (1 mL). Posteriormente, se adicionaron ácido ascórbico (0.05 M en DMSO-*d*₆, 0.1 equiv, 0.17 mL) o ácido gálico (0.1 equiv, 0.0085 mmol) y [AuCl(SMe₂)] (25 mg, 1.0 equiv, 0.085 mmol) bajo atmosfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente a diferentes tiempos y se analizó por ¹H RMN.

2.6.4. Reacción de arilación de indoles mediada por Au(I).

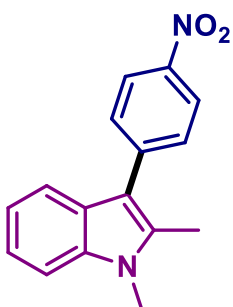
Procedimiento general. A una solución de la respectiva anilina (1.0 equiv, 0.085 mmol) en THF anhidro (1 mL) se adicionó HCl•Et₂O (1 M, 2.0 equiv, 0.17 mmol, 0.17 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó hasta la aparición de un precipitado blanco, entonces se enfrió a -15 °C y se adicionó *tert*-butilnitrito (1.2 equiv, 0.01 mmol, 13.5 µL). La mezcla de reacción se agitó de -15 °C a 0 °C durante un periodo de 20 min. Después el disolvente se evaporó al vacío y la sal de diazonio se disolvió en DMSO (1 mL). Posteriormente, se adicionaron ácido ascórbico (0.05 M en DMSO, 0.1 equiv, 0.17 mL) y [AuCl(SMe₂)] (25 mg, 1.0 equiv, 0.085 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente a diferentes tiempos (Tablas 1 y 2). Una vez terminado la reacción de adición oxidante (verificado por ¹H RMN o por el cese del burbujeo) una solución del respectivo indol **75** (1.0 equiv, 0.085 mmol) en DMSO anhidro (0.5 mL) se adicionó vía jeringa a la mezcla de reacción y se agitó a diferentes tiempos y temperaturas (Tablas 1 y 2). Terminada la reacción, se adicionó cloroformo (10 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (20 mL) y agua fría (3x20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt o hexanos/Et₂O como eluyentes).

1-Metil-3-(4-nitrofenil)indol (**77aa**).⁸²

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2), se obtuvo el compuesto como un sólido naranja (15.1 mg, 71%); **p.f.** 144-146 °C. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 3.87 (s, 3H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 145.3, 143.0, 137.9, 128.5, 126.8, 125.7, 124.5, 122.8, 121.1, 119.8, 114.7, 110.2, 33.3. **HRMS-FAB** calculado para C₁₅H₁₂N₂O₂ [M]⁺: 252.0899; encontrado: 252.0903. **IR (ATR):** 1591, 1500, 1132, 1224, 1087, 849, 825, 745, 694, 569, 528, 489, 467, 430 cm⁻¹.

1-Metil-5-metoxi-3-(4-nitrofenil)indol (**77ba**).

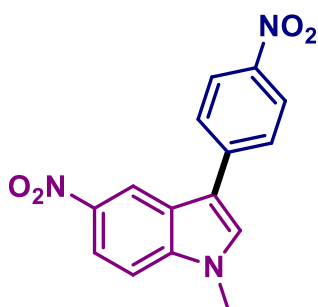
Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2), se obtuvo el compuesto como un sólido naranja (14.9 mg, 61%); **p.f.** 135-137 °C. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 155.5, 145.2, 143.2, 133.3, 129.0, 126.6, 126.2, 124.6, 114.3, 112.8, 111.0, 101.9, 56.2, 33.5. **HRMS-FAB** calculado para C₁₆H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺: 283.10827; encontrado: 283.10813. **IR (ATR):** 3066, 2994, 2923, 1621, 1588, 1537, 1499, 1446, 1313, 1275, 1234, 1214, 1182, 1134, 1109, 1083, 1030, 923, 866, 836, 813, 789, 752, 741, 709, 692, 670, 643, 628, 606, 582, 491, 429 cm⁻¹.

1,2-Dimetil-3-(4-nitrofenil)indol (**77ca**).

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (14.6 mg, 64%); **p.f.** 177-179 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.35 - 8.29 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.5, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 145.6, 143.5, 137.1, 135.1, 129.8, 126.4, 124.1, 122.1,

120.7, 118.5, 112.6, 109.4, 30.0, 11.5. **HRMS-ESI** calculado para $C_{16}H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 267.11335; encontrado: 267.11284. **IR (ATR)**: 3046, 2962, 2924, 2841, 1721, 15891502, 1336, 1087, 1015, 849, 742, 698, 430 cm^{-1} .

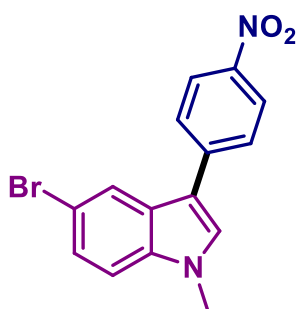
1-Metil-5-nitro-3-(4-nitrofenil)indol (**77da**).



Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 1:1), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (23 mg, 89%); **p.f.** 234-236 °C. **1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6)** δ 8.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz,**

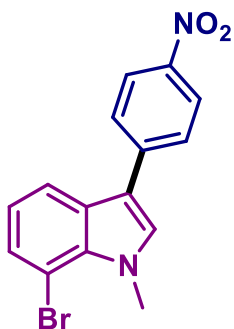
DMSO- d_6) δ 145.2, 141.9, 141.0, 140.3, 133.8, 126.9, 124.5, 124.0, 117.3, 116.1, 115.3, 111.5, 33.4. **HRMS-FAB** calculado para $C_{15}H_{11}N_3O_4$ $[M]^+$: 297.0750; encontrado: 297.0742. **IR (ATR)**: 3084, 2914, 1594, 1502, 1476, 1308, 1230, 1102, 1065, 960, 895, 848, 814, 783, 747, 690, 602, 493, 473, 428 cm^{-1} .

5-Bromo-1-metil-3-(4-nitrofenil)indol (**77ea**).

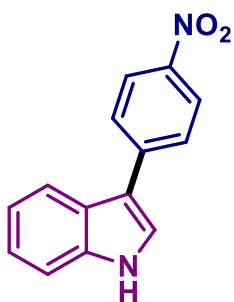


Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (21.7 mg, 75%); **p.f.** 149-151 °C. **1H RMN (500 MHz, CDCl $_3$)** δ 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz, CDCl $_3$)**

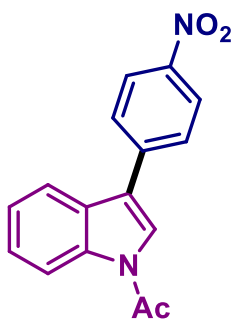
δ 145.6, 142.1, 136.5, 129.4, 127.3, 126.9, 125.7, 124.5, 122.3, 114.6, 114.4, 111.6, 33.5. **HRMS-DART** calculado para $C_{15}H_{12}N_2O_2Br$ $[M+H]^+$: 331.00822; encontrado: 331.00802. **IR (ATR)**: 3099, 3068, 2923, 1591, 1539, 1497, 1463, 1421, 1332, 1313, 1226, 1148, 1138, 1109, 1086, 1051, 945, 852, 830, 787, 754, 695, 578, 492, 420 cm^{-1} .

7-Bromo-1-metil-3-(4-nitrofenil)indol (**77fa**).

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 9:1), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (18.4 mg, 64%); **p.f.** 148-150 °C. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.31 – 8.26 (m, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 3H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 145.7, 142.0, 134.1, 131.1, 128.8, 127.8, 127.4, 124.4, 122.0, 118.9, 114.7, 104.6, 37.5. **HRMS-FAB** calculado para C₁₅H₁₁BrN₂O₂ [M]⁺: 330.0004; encontrado: 330.0001. **IR (ATR)**: 3073, 2920, 2854, 1718, 1592, 1555, 1497, 1450, 1334, 1305, 1246, 1210, 1185, 1107, 1085, 1045, 849, 841, 817, 773, 727, 691, 584, 563, 527, 498, 484, 471 cm⁻¹.

3-(4-Nitrofenil)indol (**77ga**).¹¹⁵

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 7:3), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (10.5 mg, 53%). **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.41 (s, 1H), 8.25 – 8.20 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 145.7, 142.9, 137.0, 127.2, 125.2, 124.5, 123.7, 123.3, 121.5, 119.7, 116.5, 112.0. **HRMS-ESI** calculado para C₁₄H₁₁N₂O₂ [M+H]⁺: 239.08205; encontrado: 239.08161.

1-Acetil-3-(4-nitrofenil)indol (**77ha**).¹¹⁶

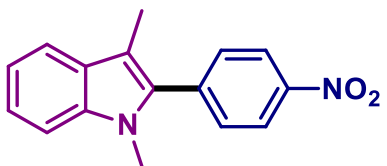
Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (2.8 mg, 12%); **p.f.** 205-207 °C. **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 168.6, 147.1, 140.5, 136.5, 128.5, 128.2, 126.3, 124.6,

¹¹⁵ Z. Zhang, Z. Hu, Z. Yu, P. Lei, H. Chi, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 2415–2419.

¹¹⁶ S. Kumar, R. Singh, K. Nand, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 422–426.

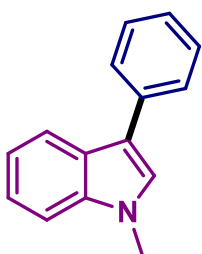
124.5, 123.7, 122.0, 119.6, 117.2, 24.3. **HRMS-FAB** calculado para $C_{16}H_{12}N_2O_3$ $[M]^+$: 280.0848; encontrado: 280.0849. **IR (ATR)**: 2924, 1712, 1697, 1596, 1511, 1449, 1379, 1340, 1221, 1185, 1101, 1030, 963, 851, 747, 695, 682, 632, 421 cm^{-1} .

1,3-Dimetil-2-(4-nitrofenil)indol (**77ia**).¹¹⁷



Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 96:4), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (6 mg, 27%); **p.f.** 125-127 °C. **1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.31 – 8.27 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$)** δ 147.1, 139.1, 138.2, 135.3, 131.2, 128.5, 123.8, 123.1, 119.9, 119.5, 111.1, 109.7, 31.5, 9.7. **HRMS-ESI** calculado para $C_{16}H_{15}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 267.11335; encontrado: 267.111213. **IR (ATR)**: 3098, 3046, 2921, 2852, 1596, 1507, 1465, 1382, 1338, 1234, 1179, 1156, 1127, 1107, 1069, 1012, 856, 805, 740, 701, 607, 575, 552, 528, 490, 451 cm^{-1} .

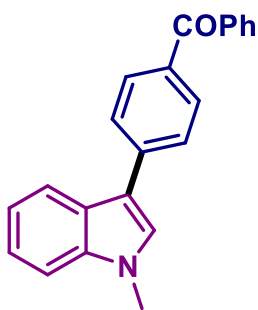
3-Fenil-1-metilindol (**77ab**).¹⁰⁷



Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un aceite amarillo (14 mg, 79%). **1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.88 (dt, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.61 – 7.57 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.30 (dt, $J = 8.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 7.12 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$)** δ 137.6, 135.8, 128.9, 127.5, 126.7, 126.3, 125.8, 122.1, 120.1, 120.0, 116.9, 109.7, 33.1. **HRMS-ESI** calculado para $C_{15}H_{14}N$ $[M+H]^+$: 208.11262; encontrado: 208.11273.

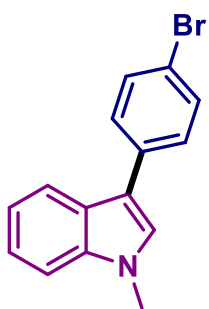
¹¹⁷ H. P. L. Gemoets, I. Kalvet, A. V. Nyuchev, N. Erdmann, V. Hessel, F. Schoenebeck, T. Noel, *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 1046-1055.

[4-(1-Methylindol-3-il)fenil]fenil-metanona (**77ac**).

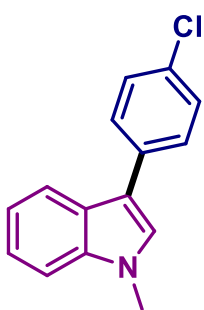


Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (15.2 mg, 58%); **p.f.** 84-86 °C. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 2H), 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.80 – 7.76 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 3.88 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 196.4, 140.5, 138.3, 137.8, 134.5, 132.2, 131.2, 130.1, 128.4, 127.8, 126.6, 126.0, 122.5, 120.7, 120.0, 115.8, 110.0, 33.2. **HRMS-ESI** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.13884; encontrado: 312.13813. **IR (ATR)**: 3052, 2927, 1645, 1596, 1540, 1500, 1464, 1446, 1414, 1369, 1309, 1273, 1223, 1176, 1158, 1137, 1088, 1016, 936, 919, 853, 792, 736, 698 652, 618, 567, 495, 427 cm^{-1} .

3-(4-Bromofenil)-1-metilindol (**77ad**).¹⁰⁷

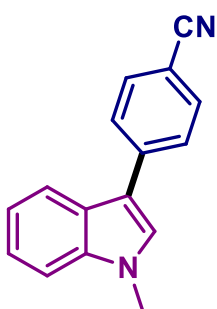


Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido café (16.2 mg, 67%); **p.f.** 66-68 °C. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.88 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 3.84 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 134.8, 131.9, 128.9, 126.8, 126.0, 122.3, 120.3, 119.8, 119.4, 115.7, 109.8, 33.1. **HRMS-ESI** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.02314; encontrado: 286.02316. **IR (ATR)**: 3042, 2924, 1896, 1614, 1587, 1555, 1535, 1476, 1422, 1402, 1377, 1331, 1264, 1223, 1180, 1157, 1141, 1089, 1069, 1004, 936, 823, 804, 769, 746, 732, 689, 587, 568, 499, 417 cm^{-1} .

3-(4-Clorofenil)-1-metilindol (**77ae**).¹¹⁸

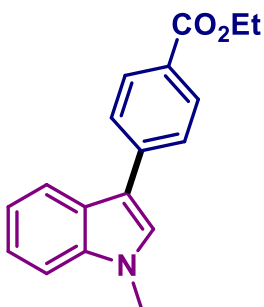
Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (17.7 mg, 87%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.21 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.15 – 7.091 (m, 2H), 3.76 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 136.4, 133.1, 130.2, 127.8, 127.4, 125.6, 124.9, 121.1, 119.1, 118.6, 114.5, 108.6, 31.9.

HRMS-ESI calculado para C₁₅H₁₃NCl [M+H]⁺: 242.07365; encontrado: 242.07328.

4-(1-Metilindol-3-il)-benzonitrilo (**77af**).¹¹⁹

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 7:3), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (9.8 mg, 50%); p.f. 110-112 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 140.8, 137.9, 132.8, 128.0, 127.2, 125.8

, 122.7, 120.9, 119.7, 119.6, 115.1, 110.1, 108.6, 33.3. HRMS-ESI calculado para C₁₆H₁₃N₂ [M+H]⁺: 233.10787; encontrado: 233.10793. IR (ATR): 3056, 2923, 2220, 1716, 1682, 1601, 1540, 1470, 1423, 1382, 1365, 1335, 1263, 1224, 1177, 1160, 1136, 1091, 1050, 1015, 938, 846, 815, 745, 575, 542, 429 cm⁻¹.

4-(1-Metilindol-3-il)benzoato de etilo (**77ag**).

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (13.5 mg, 57%); p.f. 69-71 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C RMN

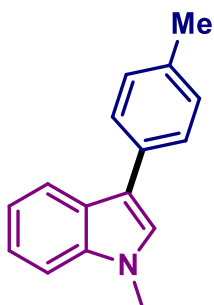
(125 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 139.4, 136.6, 129.1, 126.5, 126.3, 125.5, 124.9, 121.3, 119.4,

¹¹⁸ Y. Zhang, X. Feng, Y. Yang, B. Cao, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 2298–2302.

¹¹⁹ D. Roy, S. Mom, S. Royer, D. Lucas, J. Hierso, H. Doucet, *ACS Catal.*, **2012**, 2, 1033–1041.

118.8, 114.7, 108.7, 59.7, 32.0, 13.4. **HRMS-ESI** calculado para $C_{18}H_{18}NO$ $[M+H]^+$: 280.13375; encontrado: 280.13358. **IR (ATR)**: 3060, 2962, 2924, 2850, 1701, 1614, 1560, 1467, 1360, 1263, 1102, 1020, 867, 728, 703, 571, 411 cm^{-1} .

1-Metil-3-(4-metilfenil)indol (**77ah**).¹²⁰

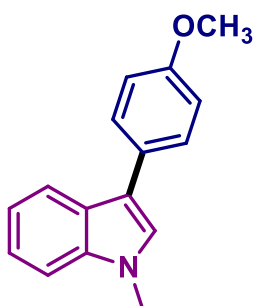


Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ Et_2O 9:1), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo claro (10.9 mg, 57%).

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$)** δ 137.6, 135.5, 132.8, 129.6, 127.4,

126.4, 126.4, 122.0, 120.1, 119.9, 116.8, 109.6, 33.0, 21.3. **HRMS-ESI** calculado para $C_{16}H_{16}N$ $[M+H]^+$: 222.12827; encontrado: 222.12835.

1-Methyl-3-(4 metoxifenil)indol (**77ai**).¹¹⁵

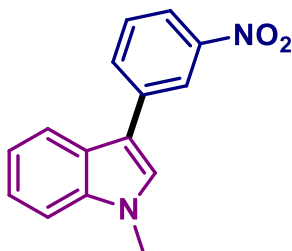


Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ $AcOEt$ 9:1), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (10.6 mg, 53%).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). **^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 158.1, 137.5, 128.6, 128.4, 126.4, 126.1, 122.0, 120.0, 119.8,

116.6, 114.4, 109.6, 55.5, 33.0. **HRMS-ESI** calculado para $C_{16}H_{16}NO$ $[M+H]^+$: 238.12319; encontrado: 238.12339.

1-Metil-3-(3-nitrofenil)indol (**77aj**).

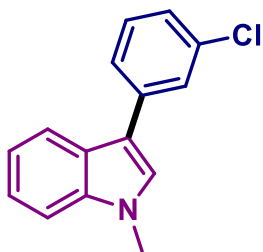


Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ Et_2O 9:1), se obtuvo el compuesto como un sólido naranja (16.2 mg, 69%). **1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 8.50 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 9.2, 2.3$ Hz, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

¹²⁰ I. A. Kashulin, I. E. Nifant, N. All, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5476–5479.

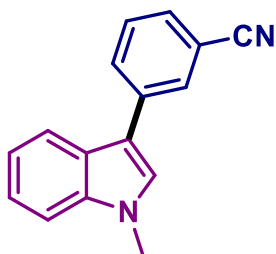
7.38 – 7.21 (m, 3H), 3.88 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 148.9, 137.7, 137.7, 132.9, 129.7, 127.6, 125.8, 122.7, 121.6, 120.8, 120.3, 119.5, 114.5, 110.1, 33.2. **HRMS-ESI** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 253.09770; encontrado: 253.09788. **IR (ATR)**: 3121, 3091, 3052, 2968, 2919, 2850, 1615, 1561, 1521, 1472, 1344, 1220, 1072, 791, 731, 662, 564, 430 cm^{-1} .

3-(3-Clorofenil)-1-metilindol (**77ak**).

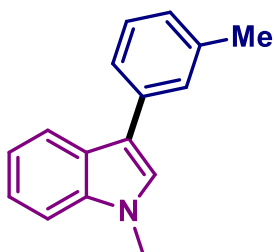


Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 96:4), se obtuvo el compuesto como un aceite amarillo (17.8 mg, 84%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.43 – 7.18 (m, 6H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 137.6, 134.7, 130.1, 127.2, 127.1, 126.0, 125.7, 125.4, 122.4, 120.4, 119.8, 115.5, 109.8, 33.1. **HRMS-ESI** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NCl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.07365; encontrado: 242.07366. **IR (ATR)**: 3059, 2922, 2849, 1718, 1598, 1535, 1473, 1372, 1162, 1087, 881, 777, 729, 607, 562, 417 cm^{-1} .

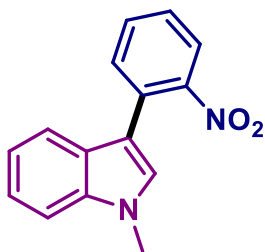
3-(1-Metilindol-3-il)-benzonitrilo (**77al**).



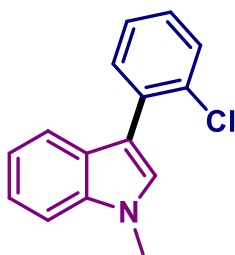
Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 85:15), se obtuvo el compuesto como un sólido café (15.2 mg, 67%); **p.f.** 64-66 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 – 7.85 (m, 3H), 7.53 – 7.50 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 137.2, 131.4, 130.5, 129.7, 129.1, 127.3, 125.7, 122.6, 120.7, 119.5, 119.4, 114.6, 113.0, 110.0, 33.2. **HRMS-ESI** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233.10787; encontrado: 233.10758. **IR (ATR)**: 3045, 2918, 2841, 2221, 1608, 1574, 1526, 1458, 1370, 1219, 1092, 1009, 873, 790, 727, 684, 547, 421 cm^{-1} .

1-Metil-3-(3-metilfenil)indol (**77am**).

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/Et₂O 95:5), se obtuvo el compuesto como un aceite amarillo (8.5 mg, 45%). **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.87 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 138.4, 137.6, 135.7, 128.8, 128.2, 126.7, 126.3, 124.6, 122.1, 120.2, 119.9, 116.9, 109.6, 33.0, 21.8. **HRMS-ESI** calculado para C₁₆H₁₆N [M+H]⁺: 222.12827; encontrado: 222.12824. **IR (ATR)**: 3043, 2944, 2845, 1711, 1598, 1547, 1469, 1371, 1325, 1227, 1173, 1013, 778, 737, 702, 569, 425 cm⁻¹.

1-Metil-3-(2-nitrofenil)indol (**77an**).¹²¹

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/Et₂O 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido naranja (8 mg, 37%). **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.74 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.1, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 149.9, 137.1, 132.6, 132.0, 129.3, 128.1, 127.0, 126.8, 124.1, 122.5, 120.5, 119.1, 111.00, 109.9, 33.2. **HRMS-ESI** calculado para C₁₅H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 253.09770; encontrado: 253.09738.

3-(2-Clorofenil)-1-metilindole (**77ao**).

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/Et₂O 98:2), se obtuvo el compuesto como un aceite amarillo (5.6 mg, 27%). **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 5.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). **¹³C RMN (125**

¹²¹ H.-R. Huo, X.-Y Tang, Y.-F. Gong, *Synthesis (Stuttg)*, **2018**, *50*, 2727–2740.

MHz, CDCl₃) δ 136.8, 134.0, 133.2, 132.0, 130.3, 129.0, 127.5, 127.2, 126.8, 122.1, 120.3, 119.9, 113.3, 109.6, 33.1. **HRMS-ESI** calculado para C₁₅H₁₃NCl [M+H]⁺: 242.07365; encontrado: 242.07384. **IR (ATR)**: 3050, 2922, 2844, 1726, 1598, 1539, 1449, 1359, 1313, 1220, 1036, 943, 818, 732, 701, 569, 421 cm⁻¹.

2.6.5. Estudios de RPE para la detección del radical 4-NO₂C₆H₄•.

Todos los experimentos se realizaron en una celda plana de cuarzo (Wilma Glass) a temperatura ambiente en solución de DMSO, usando el espectrómetro Jeol JES-TE300 (JEOL Ltd. Tokio, Japón) operando a una modulación de frecuencia de 100 kHz y a una cavidad cilíndrica en el modo TE₀₁₁. La calibración externa del campo magnético se realizó usando un gaussmetro de precisión Jeol ES-FC5 (JEOL Ltd. Tokio, Japón) con un contador de frecuencias de microondas 5350B HP (Hewlett Packard, California, USA). La adquisición de espectros, manipulación y simulación fueron realizados usando el software ES-IPRITS-TE (Jeol Ltd.). Los espectros de RPE se obtuvieron como la primera derivada y los parámetros principales, como valores del factor g fueron calculados. Los parámetros de adquisición son los siguientes: campo central 335 ± 5 mT, ancho de modulación = 0.079, amplitud = 125, potencia = 2.0 mW, frecuencia = 9.4421 GHz, tiempo de adquisición: 2 min.

Procedimiento experimental.

En presencia de ácido ascórbico. A una solución de la respectiva anilina (1.0 equiv, 0.085 mmol) en THF anhidro (1 mL) se adicionó HCl•Et₂O (1 M, 2.0 equiv, 0.17 mmol, 0.17 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó hasta la aparición de un precipitado blanco, entonces se enfrió a -15 °C y se adicionó *tert*-butilnitrito (1.2 equiv, 0.01 mmol, 13.5 μ L). La mezcla de reacción se agitó de -15 °C a 0 °C durante un periodo de 20 min. Después el disolvente se evaporó a vacío y la sal de diazonio se disolvió en DMSO (0.3 mL). *N*-óxido de la 5,5-dimetil-1-pirrolina (0.27 M en DMSO, 0.1 mL) y ácido ascórbico (0.05 M en DMSO, 0.1 equiv, 0.17 mL) fueron adicionados. La mezcla fue analizada por RPE.

En ausencia de ácido ascórbico. A una solución de la respectiva anilina (1.0 equiv, 0.085 mmol) en THF anhidro (1 mL) se adicionó HCl•Et₂O (1 M, 2.0 equiv, 0.17 mmol, 0.17 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó hasta la aparición de un precipitado blanco, entonces se enfrió a -15 °C y se adicionó *tert*-butilnitrito (1.2 equiv, 0.01 mmol, 13.5 μ L). La mezcla de reacción

se agitó de $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un periodo de 20 min. Después el disolvente se evaporó a vacío y la sal de diazonio se disolvió en DMSO (0.3 mL). *N*-óxido de la 5,5-dimetil-1-pirrolina (0.27 M en DMSO, 0.1 mL). La mezcla fue analizada por RPE.

En ausencia de cloruro de 4-nitrobencendiazonio. Ácido ascórbico (0.05 M en DMSO, 0.1 equiv, 0.17 mL) se diluyó en 0.3 mL de DMSO anhidro y se adicionó *N*-óxido de la 5,5-dimetil-1-pirrolina (0.27 M en DMSO, 0.1 mL). La mezcla fue analizada por RPE.

2.6.6. Experimentos de voltamperometría cíclica.

Todos los experimentos electroquímicos se realizaron usando soluciones 5 mmol L^{-1} de $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{BF}_4$, $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$, $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$ y $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ en DMSO anhidro conteniendo hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (*n*- Bu_4NPF_6 , secado previamente a su uso a $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 16 h) como electrolito soporte. Todas las soluciones se mantuvieron bajo atmósfera inerte por saturación con nitrógeno de alta pureza a temperatura ambiente. Una solución 0.1 mol L^{-1} de cloruro de tetraetilamonio (Et_4NCl , secado previamente a su uso a $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 16 h) en DMSO anhidro fue usado para la titulación de $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$. Todos los experimentos se realizaron usando un potentiostato PGSTAT 100N una velocidad de barrido de $v = 0.1\text{ V s}^{-1}$ y aplicando una compensación de caída IR con valores de RU determinados a partir de mediciones de retroalimentación positiva ($R_u \sim 400\ \Omega$). Se usó un electrodo de disco de carbón vítreo (3 mm de diámetro) como electrodo de trabajo. La superficie se pulió con polvo de diamante de $0.05\ \mu\text{m}$ y se enjuagó sucesivamente con acetona y DMSO antes de cada corrida voltamétrica. Un alambre de platino sirvió como electrodo auxiliar, usando un electrodo de referencia un electrodo comercial no acuoso $\text{Ag}/\text{AgCl}/\text{KCl}\ 0.1\text{ mol L}^{-1}$ en acetonitrilo y *n*- $\text{Bu}_4\text{NBF}_4\ 0.1\text{ mol L}^{-1}$.

Síntesis de cloruros de arildiazonio para los análisis de voltametría cíclica.

A una solución de la respectiva anilina (1.0 equiv, 0.0246 mmol) en THF anhidro (0.5 mL), se adicionó $\text{HCl}\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1 M, 2.0 equiv, 0.049 mmol, 50 μL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó hasta la aparición de un precipitado blanco, entonces se enfrió a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó *tert*-butilnitrito (1.2 equiv, 0.03 mmol, 4 μL). La mezcla de reacción se agitó de $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un periodo de 20 min. Después el disolvente se evaporó a vacío y la sal de diazonio se disolvió en 1 mL de la solución electrolito (*n*- $\text{Bu}_4\text{NPF}_6\ 0.1\text{ mol L}^{-1}$ en DMSO anhidro) y

fue transferida vía jeringa a la celda electroquímica conteniendo 4 mL de la misma solución electrolito y fue analizada por voltametría cíclica.

2.6.7. Métodos computacionales para el estudio del mecanismo de adición oxidante.

El perfil de energía de la reacción de $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$ con $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ se evaluó a través de la teoría funcional de la densidad (DFT) en el nivel de teoría M06/Def2TZVP con el conjunto de programas Gaussian16.¹²² El funcional M06 se diseñó con buen equilibrio entre las energías de activación y las energías termoquímicas como ha sido demostrado en varios estudios.¹²³ Específicamente para reacciones con oro, también se ha demostrado que da buenos resultados, aunque existen otros funcionales doble híbridos que dan incluso mejores resultados, pero son muy costosos desde el punto de vista computacional porque escalan como el método MP2.¹²⁴ Además, las diferencias de energía son lo suficientemente grandes como para confiar en la ruta de reacción. Se usó un modelo de solvente implícito, el modelo de solvatación basado en la densidad (SDM),¹²⁵ con DMSO como solvente. Todas las estructuras fueron completamente optimizadas. El análisis de frecuencia vibratoria para todos los compuestos mostró solo una frecuencia imaginaria en el caso del estado de transición (TS) o ninguna en el caso de todos los demás. De este mismo análisis se obtuvieron los valores de energía libre bajo las aproximaciones de rotor rígido y oscilador armónico. Para realizar una búsqueda exhaustiva de los estados de transición, se escaneó la energía potencial de superficie (PES). Para la reacción bimolecular de $4\text{-NO}_2\text{Ph}\cdot$ con el complejo Au(I), no se logró encontrar ningún máximo en la trayectoria de aproximación (Figura 12a). La reacción también bimolecular del complejo Au(II) y $4\text{-NO}_2\text{PhCl}$ tampoco muestra ningún máximo en

¹²² Gaussian 16, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

¹²³ (a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *120*, 215–241; (b) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167; (c) Y. Sun, H. Chen, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 4735–4743.

¹²⁴ (a) R. Kang, W. Lai, J. Yao, S. Shaik, H. Chen, *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 3119–3127; (b) G. Ciancaleoni, S. Rampino, D. Zuccaccia, F. Tarantelli, P. Belanzoni, L. Belpassi, *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 1021–1034.

¹²⁵ A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009** *113* 6378–96.

la trayectoria de aproximación (Figura 12b). En ambos escaneos de energía, se optimizaron todas las coordenadas geométricas excepto la distancia Au--C y Au--Cl, respectivamente.

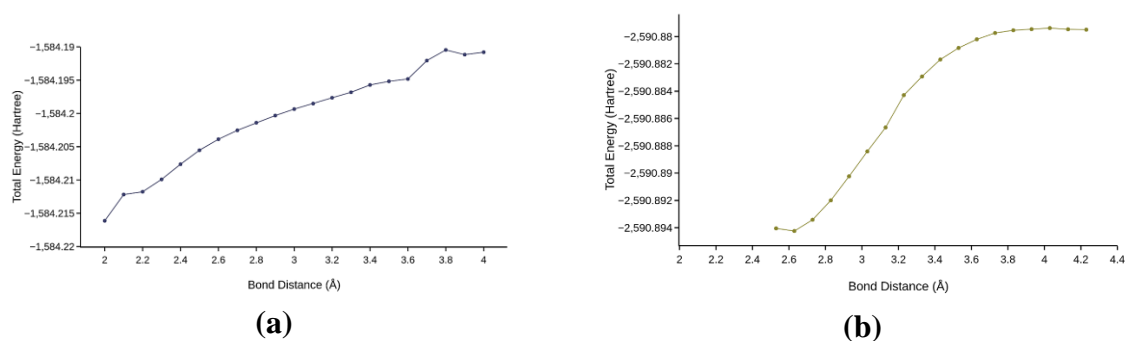


Figura 12. (a) PES de la distancia Au--C para la reacción bimolecular del complejo Au(I) y el radical 4-NO₂Ph[•]. (b) PES de la distancia Au--Cl para la reacción bimolecular del complejo Au(II) y 4-NO₂PhN₂Cl.

CAPÍTULO III

*Carbociclación Arilativa de
Alquinos con Sales de
Arildiazonio Catalizada por Au(I)
e Inducida por Ácido Ascórbico*

3.1. Antecedentes.

3.1.1. Olefinas tetrasustituidas

Las olefinas tetrasustituidas son estructuras importantes presentes en moléculas biológica y farmacéuticamente activas, como son el tamoxifen, Vioxx, Isovirescenol A y el Brasilenol (Figura 13).¹²⁶ Además, por sus propiedades estructurales y electrónicas son de gran importancia en el diseño de rotores e interruptores moleculares, diodos orgánicos emisores de luz y sondas fluorescentes.¹²⁷ Sin embargo, la síntesis estereodefinida de olefinas tetrasustituidas no es trivial,¹²⁸ ya que las metodologías tradicionales como reacciones de eliminación o de Wittig sufren de valores pobres de regio y/o estereoselectividad. Por otra parte, la difuncionalización de alquinos catalizado por metales de transición se ha convertido en una poderosa estrategia para la obtención de olefinas tetrasustituidas de manera estereoselectiva.

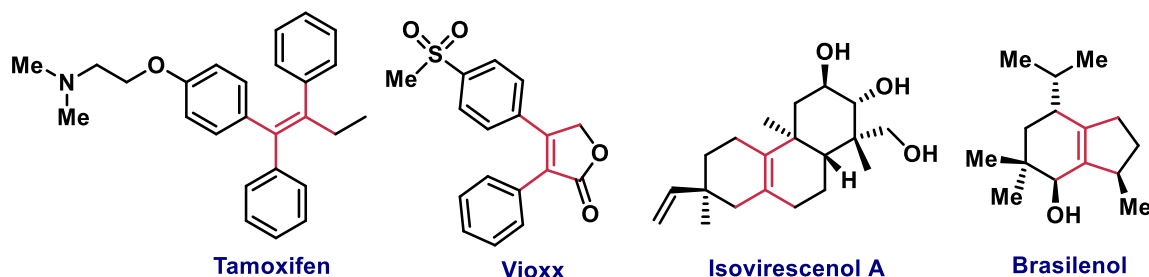


Figura 13. Olefinas tetrasustituidas presentes en moléculas farmacéuticamente activas y en productos naturales.

3.1.2. Carbometalación de alquinos.

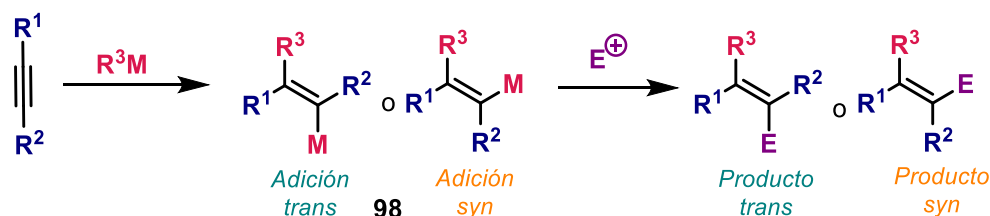
Los alquinos son compuestos ampliamente disponibles, baratos o de fácil acceso, lo que los convierte en excelentes precursores para la síntesis de olefinas tetrasustituidas. La

¹²⁶ (a) N. F. McKinley, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9552–9555.; (b) M. Thérien, J. Yves Gauthier, Y. Leblanc, S. Lèger, H. Perrier, P. Prasit, Z. Wang, *Synthesis (Stuttg.)* **2001**, *2001*, 1778–1779; (c) M. C. Marcotullio, O. Rosati, M. Curini, *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 975–988; (d) A. E. Greene, F. Coelho, E. J. Barreiro, P. R. R. Costa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4250–4253.

¹²⁷ (a) A. Nandakumar, P. T. Perumal, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 382–385. (b) Y. Liu, Y. Lv, H. Xi, X. Zhang, S. Chen, J. W. Y. Lam, R. T. K. Kwo, F. Mahtab, H. S. Kwok, X. Tao, et al., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7216–7218. (c) J. Mei, N. L. C. Leung, R. T. K. Kwok, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11718–11940. (d) S. Kassem, T. Van Leeuwen, A. S. Lubbe, M. R. Wilson, B. L. Feringa, D. A. Leigh, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2592–2621. (e) V. García-López, F. Chen, L. G. Nilewski, G. Duret, A. Aliyan, A. B. Kolomeisky, J. T. Robinson, G. Wang, R. Pal, J. M. Tour, *Nature* **2017**, *548*, 567–572.

¹²⁸ A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698–4745.

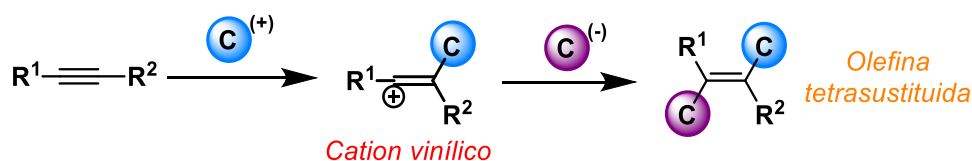
carbometalación de alquinos es el método más usado para la síntesis de estos derivados.¹²⁹ En general, esta transformación consiste en la adición de un compuesto organometálico a un alquino para la formación de una especie metal-vinilo nucleofílica **98**, la cual puede ser transformada a la olefina deseada mediante la reacción con un electrófilo. (Esquema 46). Dependiendo de la naturaleza del metal o del catalizador, la adición puede ser de tipo *syn* o *trans*.



Esquema 46. Reacción general de la carbometalación de alquinos.

3.1.3. Dicarbofuncionalización electrofílica de alquinos

Una alternativa para la obtención de olefinas tetrasustituidas menos explorada es la dicarbofuncionalización electrofílica de alquinos en la cual centraremos nuestra atención. En general, este método consiste en la reacción de un alquino con un carbono altamente electrofílico, la cual genera un catión vinílico como intermediario. Posteriormente el catión vinílico puede ser atacado por un carbono de tipo nucleofílico, dando lugar a la olefina tetrasustituida (Esquema 47).

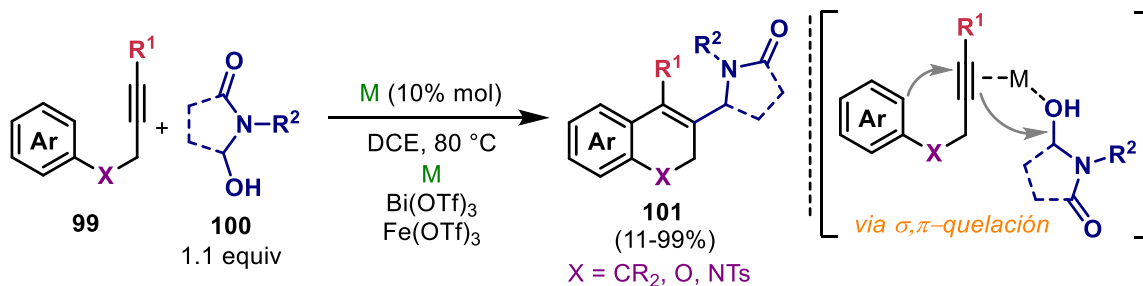


Esquema 47. Dicarbofuncionalización general de alquinos.

Bajo este principio, en el año 2012 el grupo de investigación de Takaki reportó la primera carboarilación de tipo electrofílica de alquilarenos **99** con iones *N*-aciliminio generados a partir de *N,O*-acetales **100**. El proceso es catalizado por sales de bismuto o hierro bajo

¹²⁹ (a) A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698–4745; (b) S. E. Bottcher, L. E. Hutchinson, D. J. Wilger, *Synth.* **2020**, *52*, 2807–2820; (c) D. S. Müller, I. Marek, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4552–4566; (d) Y. Nishimoto, M. Yasuda, *Chem. – An Asian J.* **2020**, *15*, 636–650.

condiciones suaves de reacción y con una gran tolerancia funcional (Esquema 48).¹³⁰ Los autores mencionan que la excelente actividad catalítica de estos metales se debe principalmente a un modo único de activación: la σ,π -quelación simultánea del enlace múltiple y del grupo hidroxilo.

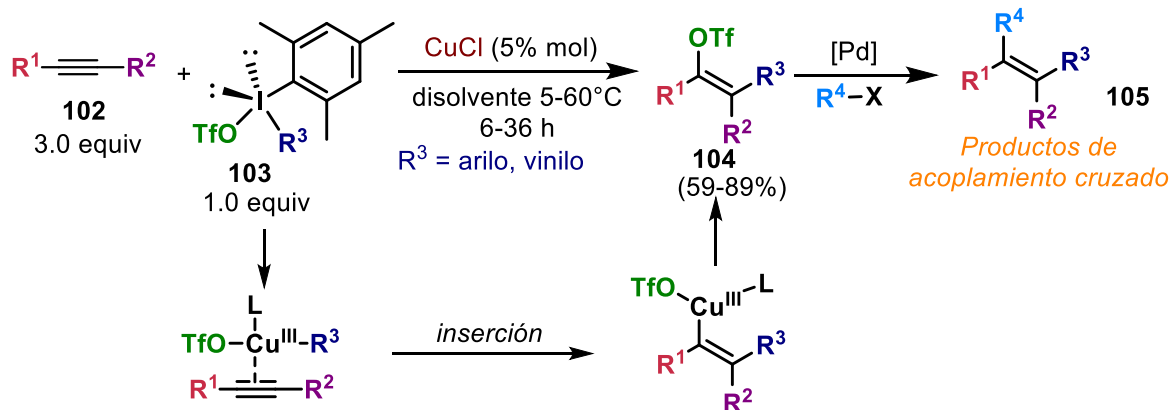


Esquema 48. Carboarilación de alquinos con *N,O*-acetales catalizado por bismuto o hierro.

Un año más tarde, Gaunt reportó una reacción de carbofuncionalización electrofílica intermolecular de alquinos **102** con triflatos de vinil y diariliodonio **103** catalizada por CuCl para la síntesis de alqueniltriflatos **104**, los cuales se utilizaron como intermediarios en la obtención de olefinas **105** altamente funcionalizadas a través de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (Esquema 49).¹³¹ Esta transformación procede posiblemente a través de una especie de alto estado de oxidación Cu(III)-R³, la cual se coordina al alquino facilitando la inserción de esta especie en el triple enlace. Finalmente la especie de Cu(III) sufre una reacción de eliminación reductora incorporando un grupo triflato en el producto final.

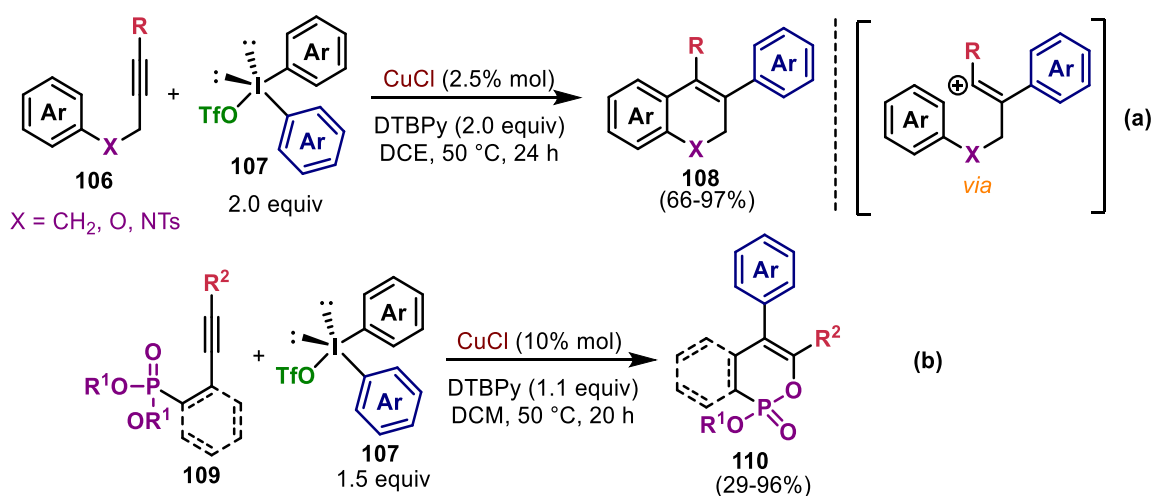
¹³⁰ K. Komeyama, T. Yamada, R. Igawa, K. Takaki, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6372–6374.

¹³¹ M. G. Suero, E. D. Bayle, B. S. L. Collins, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5332–5335.



Esquema 49. Carbofuncionalización de alquinos con sales de arildiazonio catalizada por Cu(I).

De igual manera, empleando triflatos de diarylodonio **107** bajo condiciones similares y adicionando una base, en el mismo año Gaunt y colaboradores¹³² reportaron la carboarilación intramolecular de alquinos **106** para la síntesis de 1,2-dihidronaftalenos **108** con excelentes rendimientos (Esquema 50a). Los autores mencionan que el proceso ocurre posiblemente por una especie aromática electrofílica que es atrapada por el alquino generando un catión vinílico y este a su vez es atacado por el anillo aromático nucleofílico. Adicionalmente, Fañanás mostró que utilizando condiciones similares a las de Gaunt es posible llevar a cabo la oxiarilación de alquiniolfosfonatos **109**¹³³ (Esquema 50b).

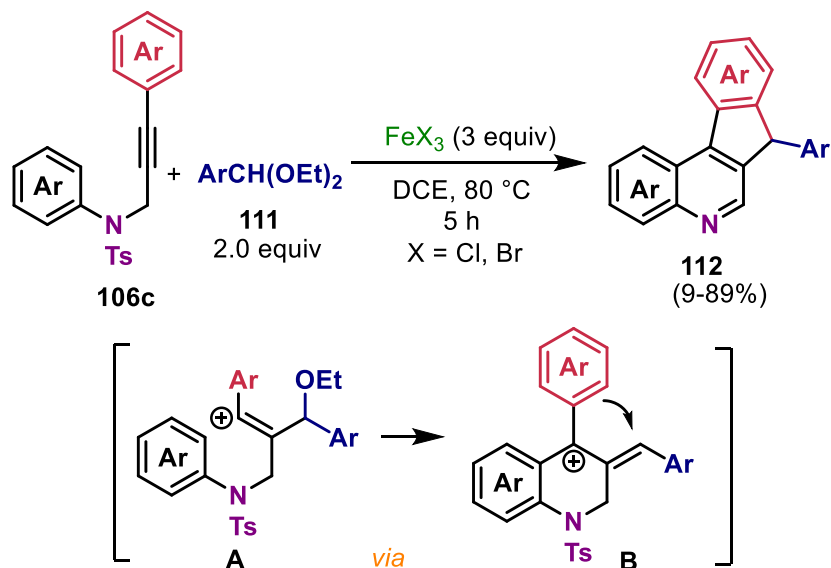


Esquema 50. Carbo- y oxiarilación de alquinos con sales de diarylodonio catalizado por Cu(I).

¹³² A. J. Walkinshaw, W. Xu, M. G. Suero, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12532–12535.

¹³³ B. Pérez-Saavedra, N. Vázquez-Galiniñanes, C. Saá, M. Fañanás-Mastral, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6104–6109.

En 2014 Yu reportó una reacción tándem de carboarilación/ciclación de propargilaril sulfonamidas **106c** con acetales de dietilbenzaldehído **111** mediado por sales de hierro para la síntesis de anillos tetracíclicos de indeno[2,1-c]quinolinas **112** (Esquema 51).¹³⁴ La función del hierro es generar un catión de oxocarbenio $\text{ArCH}=\text{OEt}^+$, el cual es atrapado por el alquino generando el catión vinílico **A**, el cual sufre una reacción intramolecular de Friedel-Crafts. Posteriormente la segunda reacción de ciclación es asistida nuevamente por FeX_3 a través del intermediario **B** formando **112** por una reacción de detosilación.



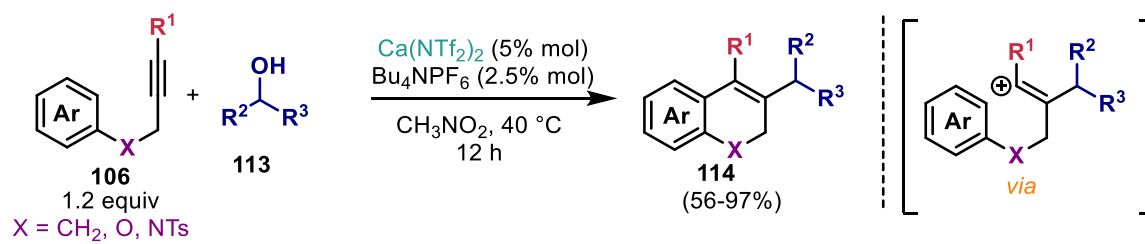
Esquema 51. Reacción tándem de carboarilación/ciclación de propargilaril sulfonamidas con acetales de dietilbenzaldehído mediado por Fe(III).

En 2015, el grupo de investigación de Niggemann¹³⁵ reportó la carboarilación de alquinos **106** catalizada por calcio bajo condiciones suaves de reacción, utilizando alcoholes secundarios **113** comercialmente disponibles como sustratos electrofílicos (Esquema 52). Esta reacción procede por ataque del alquino al carbocatión generado a partir del alcohol, formando un catión vinílico altamente reactivo frente al ataque nucleofílico del anillo aromático. Recientemente Jana demostró que este tipo de transformación también puede ser catalizada por FeCl_3 o Fe(OTf)_3 .¹³⁶

¹³⁴ Q. Yang, T. Xu and Z. Yu, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 6310–6313.

¹³⁵ L. Fu, M. Niggemann, *Chem. – A Eur. J.* **2015**, *21*, 6367–6370.

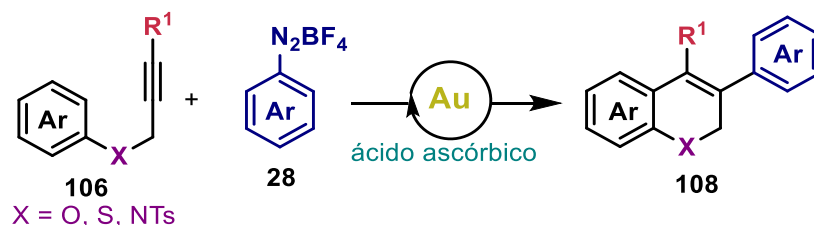
¹³⁶ R. Chanda, A. Kar, A. Das, B. Chakraborty, U. Jana, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5155–5160.



Esquema 52. Carboarilación de alquinos catalizada por calcio.

3.2. Planteamiento del Problema

Dado que el oro es considerado como el metal más eficiente y versátil para la activación electrofílica de enlaces π C-C, así como la importancia de la síntesis de olefinas tetrasustituidas y los pocos reportes de este tipo de estructuras mediante la dicarbofuncionalización electrofílica de alquinos, se propone estudiar una reacción de carbociclación arilativa de alquinos con sales de arildiazonio catalizada por complejos de Au(I) e inducido por ácido ascórbico para la síntesis de derivados de 2*H*-cromeno, 2*H*-tiocromenos y 1,2-dihidroquinolinas (Esquema 53). Aunque recientemente el grupo de Patil reportó la diarilación de alquenos con yoduros de arilo catalizada por el complejo MeDalphosAuCl,^{49a} es de nuestro conocimiento que la carboarilación de alquinos catalizada por Au(I) no ha sido reportada.



Esquema 53. Carbociclación arilativa de alquinos con sales de arildiazonio catalizada por Au(I).

3.3. Objetivos

Objetivo general

- Desarrollar una reacción de carbociclación arilativa de alquinos con sales de arildiazonio catalizada por Au(I) e inducida por ácido ascórbico.

Objetivos específicos

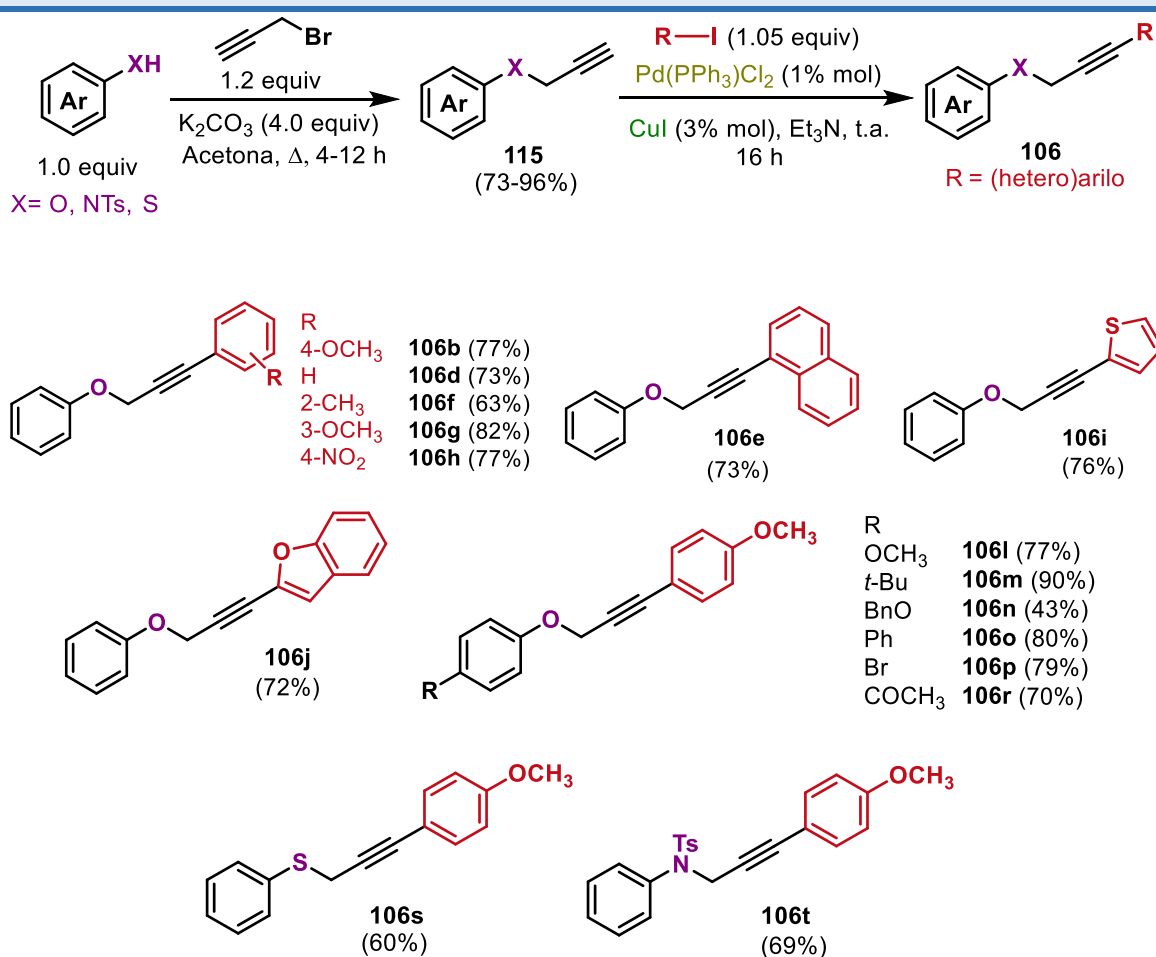
- Sintetizar una serie de aril propargil éteres, tioéteres y sulfonamidas a partir de compuestos comercialmente disponibles, así como preparar un conjunto de sales de arildiazonio a partir de la diazotización de anilinas.
- Optimizar la reacción de carbociclación arilativa de alquinos con sales de arildiazonio catalizada por Au(I)
- Estudiar el alcance de la reacción de carbociclación arilativa de alquinos.
- Caracterizar cada uno de los productos finales por RMN, IR y EM
- Determinar el mecanismo de reacción mediante cálculos DFT.

3.4. Discusión de Resultados

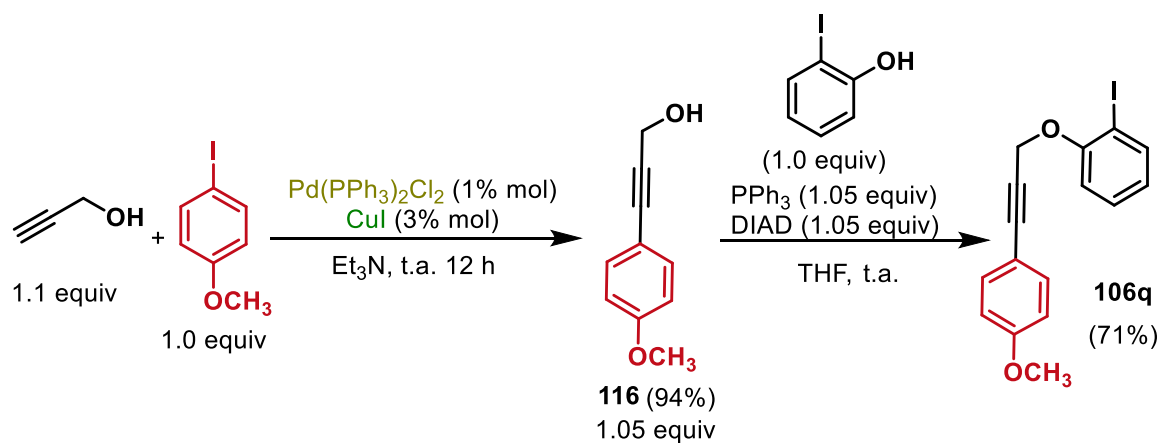
3.4.1. Síntesis de arilpropargil éteres, tioéter y sulfonamida

Nuestro estudio comenzó con la síntesis de una serie de arilpropargil éteres, tioéter y sulfonamida **106** (Tabla 4). Primero, se realizó una reacción de propargilación de diferentes fenoles, tiofenol y fenilsulfonamida con bromuro de propargilo en presencia de un exceso de K_2CO_3 a temperatura de reflujo de acetona, para obtener los intermediarios **115** en rendimientos de 73 a 96%, los cuales se utilizaron sin purificar para el siguiente paso de reacción. Posteriormente mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira se obtuvieron los alquinos **106** en rendimientos de hasta 90%.

Tabla 4. Síntesis de arilpropargil éteres, tioéter y sulfonamida.

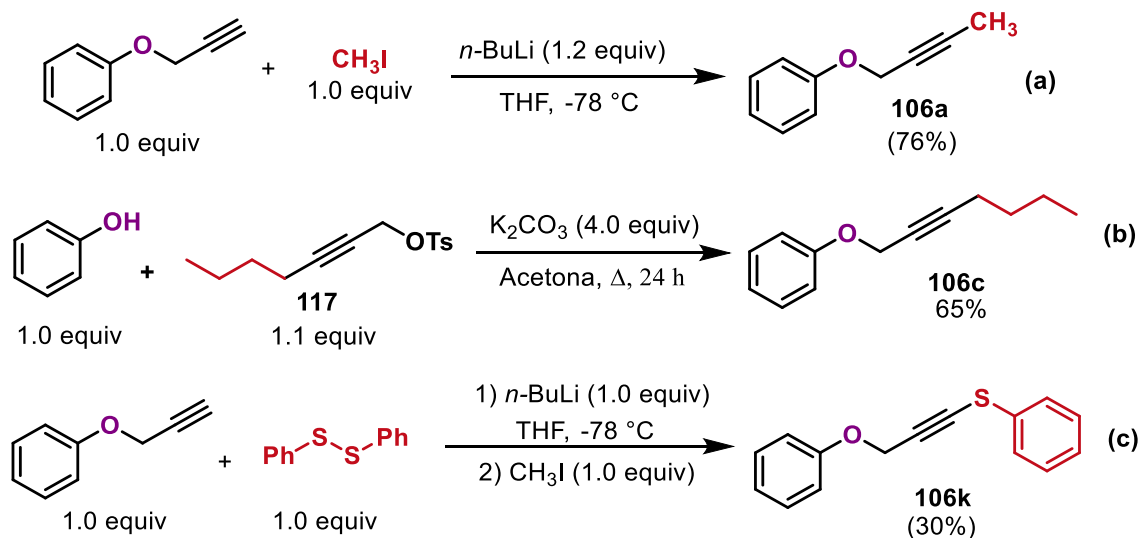


Para la síntesis del alquino **106q** que contiene un sustituyente yodo en la posición *orto* con respecto al éter, se realizó primero el acoplamiento de Sonogashira entre el alcohol propargílico y el 4-yodoanisol. Posteriormente, aplicando las condiciones de reacción de Mitsunobu se hizo reaccionar el intermediario **116** con 2-yodofenol formando el compuesto **106q** con un 71% de rendimiento (Esquema 54).



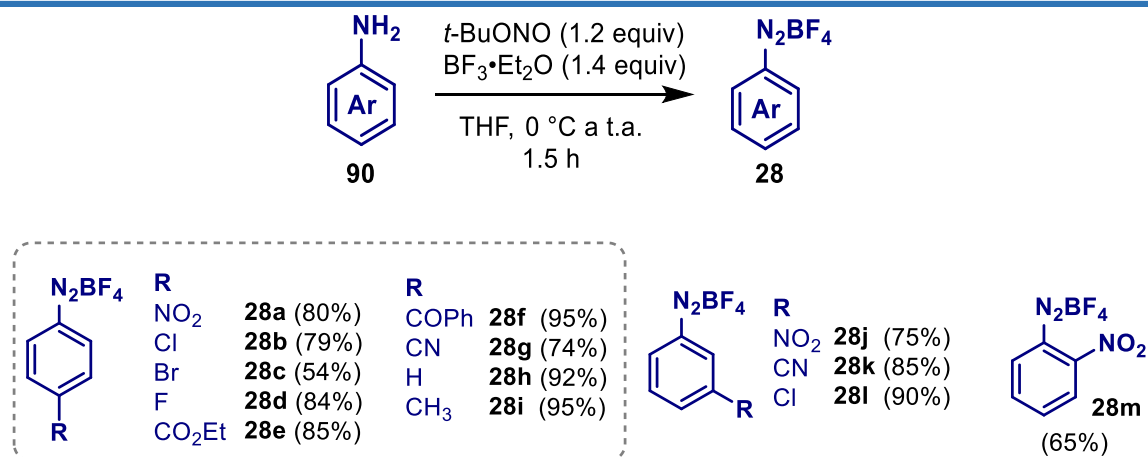
Esquema 54. Síntesis del alquino **106p**.

Por otro lado, el alquino **106a** fue preparado por la reacción entre el fenilpropargil éter con yodometano en presencia de *n*-BuLi como base en un rendimiento del 76% (Esquema 55a), mientras que el alquino **106c** se obtuvo por una reacción de sustitución nucleofílica entre fenol y el derivado **117** usando K_2CO_3 como base en un rendimiento del 65% (Esquema 55b). Haciendo uso de las mismas condiciones de reacción en la síntesis de **106a**, se realizó la síntesis del derivado **106k** empleando el difenil disulfuro como electrófilo (Esquema 55c).


 Esquema 55. Síntesis de los alquinos **106a**, **106c** y **106k**.

3.4.2. Síntesis de tetrafluoroboratos de arildiazonio

La síntesis de las sales de arildiazonio se realizó empleando la metodología reportada por Doyle.¹³⁷ Partiendo de anilinas **90**, en presencia de un ligero exceso de *t*-BuONO y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en THF se obtuvieron los tetrafluoroboratos de arildiazonio **28a-k** con sustituyentes en posiciones *orto*, *meta* y *para* en buenos rendimientos (Tabla 5). Cabe mencionar que estos compuestos se guardaron bajo oscuridad y a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ para evitar su descomposición.

 Tabla 5. Síntesis de sales de arildiazonio **28**


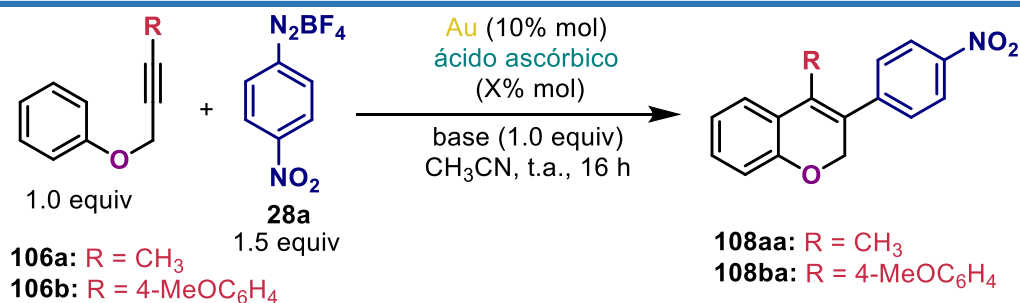
¹³⁷ M. P. Doyle, W. J. Bryker, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1572–1574.

3.4.3. Optimización de la reacción de carbociclación arilativa de alquinos catalizada por Au(I)

Para llevar a cabo la optimización de nuestra reacción de carbociclación arilativa de alquinos con sales de arildiazonio catalizada por Au(I), se escogieron los arilpropargil éteres **106a** y **106b** que contienen metilo y *p*-metoxifenilo respectivamente (Tabla 6), con el objetivo de enriquecer la densidad electrónica en el alquino. Como modelo de la sal de arildiazonio, tomamos el tetrafluoroborato de *p*-nitrobencendiazonio **28a**, ya que como observamos previamente, el grupo nitro confiere una reactividad especial a la sal de diazonio hacia el Au(I) debido a su carácter electroattractor. En nuestro trabajo precedente relacionado con la arilación de indoles, notamos que la naturaleza del contraión de la sal de diazonio tiene una influencia significativa en la etapa de adición oxidativa. No obstante, esta vez se reemplazó el anión cloruro con tetrafluoroborato, con el propósito de crear una vacante de coordinación en la esfera de coordinación del Au, para facilitar la activación del alquino.

Con esto en mente, se examinó la reacción de **106a** con la sal de diazonio **28a** usando Ph_3PAuCl (10% mol) en presencia de ácido ascórbico (5% mol) en acetonitrilo. Después de 16 h de reacción a t.a. el *2H*-cromeno **108aa** deseado se obtuvo con un rendimiento modesto (23%, Tabla 6, entrada 1). La disminución de la cantidad de ácido ascórbico a 1 y a 0.5% mol aumentó el rendimiento hasta un 55% y 57%, respectivamente (entradas 2 y 5). Esto último puede entenderse porque una disminución en la cantidad de ácido ascórbico reduce la tasa de formación de radicales, evitando la descomposición rápida de la sal de diazonio. Poco después, examinamos el efecto de reemplazar un ligando Ph_3P por uno de mayor carácter electrodonador como el carbeno IPr y otro de tipo electroattractor como el fosfito ($(2,4\text{-}t\text{Bu}_2\text{PhO})_3\text{P}$) (entradas 3 y 4). En ambos casos, el rendimiento disminuyó por debajo del 5%. Haciendo uso del alquino más rico en densidad electrónica **106b**, se aisló el respectivo compuesto **108ba** en un rendimiento del 55% (entrada 6). Con el propósito de favorecer el paso de aromatización en la formación de **108ba**, probamos la adición de algunas bases inorgánicas como Cs_2CO_3 y Li_2CO_3 , aumentando el rendimiento hasta un 65% y 70%, respectivamente (entradas 7 y 8).

Tabla 6. Optimización de la reacción de carbociclación arilativa de alquino



	alquino	[Au]	Ácido asc.	Base	Rdto.
1	106a	Ph ₃ PAuCl	5	-	23%
2	106a	Ph ₃ PAuCl	1	-	55%
3	106a	IPrAuCl	1	-	<5%
4	106a	(ArO) ₃ PAuCl ^a	1	-	<5%
5	106a	Ph ₃ PAuCl	0.5	-	57%
6	106b	Ph ₃ PAuCl	0.5	-	55%
7	106b	Ph ₃ PAuCl	0.5	Li ₂ CO ₃	70%
8	106b	Ph ₃ PAuCl	0.5	Cs ₂ CO ₃	65%
9	106b	Ph ₃ PAuCl	0.5	DBU	42%
10	106b	Ph₃PAuCl	0.5	DTBPy	80%
11	106a	Ph₃PAuCl	0.5	DTBPy	64%
12	106b	Ph ₃ PAuCl	0.5	BPy	nr
13	106b	Ph ₃ PAuCl	-	BPy	nr
14	106b	(pCF ₃ C ₆ H ₄) ₃ PAuCl	0.5	DTBPy	29%
15	106b	JhonphosAuCl	0.5	DTBPy	nr
16	106b	Ph ₃ PAuNTf ₂ ^b	0.5	DTBPy	nr
17	106b	Ph ₃ PAuCl	-	DTBPy	47%
18	106b	-	0.5	DTBPy	nr
19	106b	Ph ₃ PAuCl ^c	-	DTBPy	47%
20	106b	Ph ₃ PAuCl ^d	-	DTBPy	32%

^a Ar = 2,4-*t*Bu₂Ph; ^bReacción llevaba a cabo con cloruro como contranión de la sal de diazonio; ^cReacción irradiada con LEDs azules; ^dReacción llevaba a cabo con [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (2.5 mol%) como cocatalizador bajo irradiación de LEDs azules.

Por contrario, la adición de una base orgánica como DBU fue perjudicial, obteniéndose **108ba** en un 40% (entrada 9); mientras que la DTBPy tuvo un efecto positivo marcado, aumentando el rendimiento hasta un 80% (entrada 10). De manera satisfactoria, confirmamos que esta base también aumentó el rendimiento de reacción del sustrato **108aa** (64%, entrada 11). Después, probamos el efecto quelante del ligando BPy, que ha sido utilizado con éxito en promover la adición oxidativa de Au(I) con sales de arildiazonio;⁶⁶ sin embargo, en

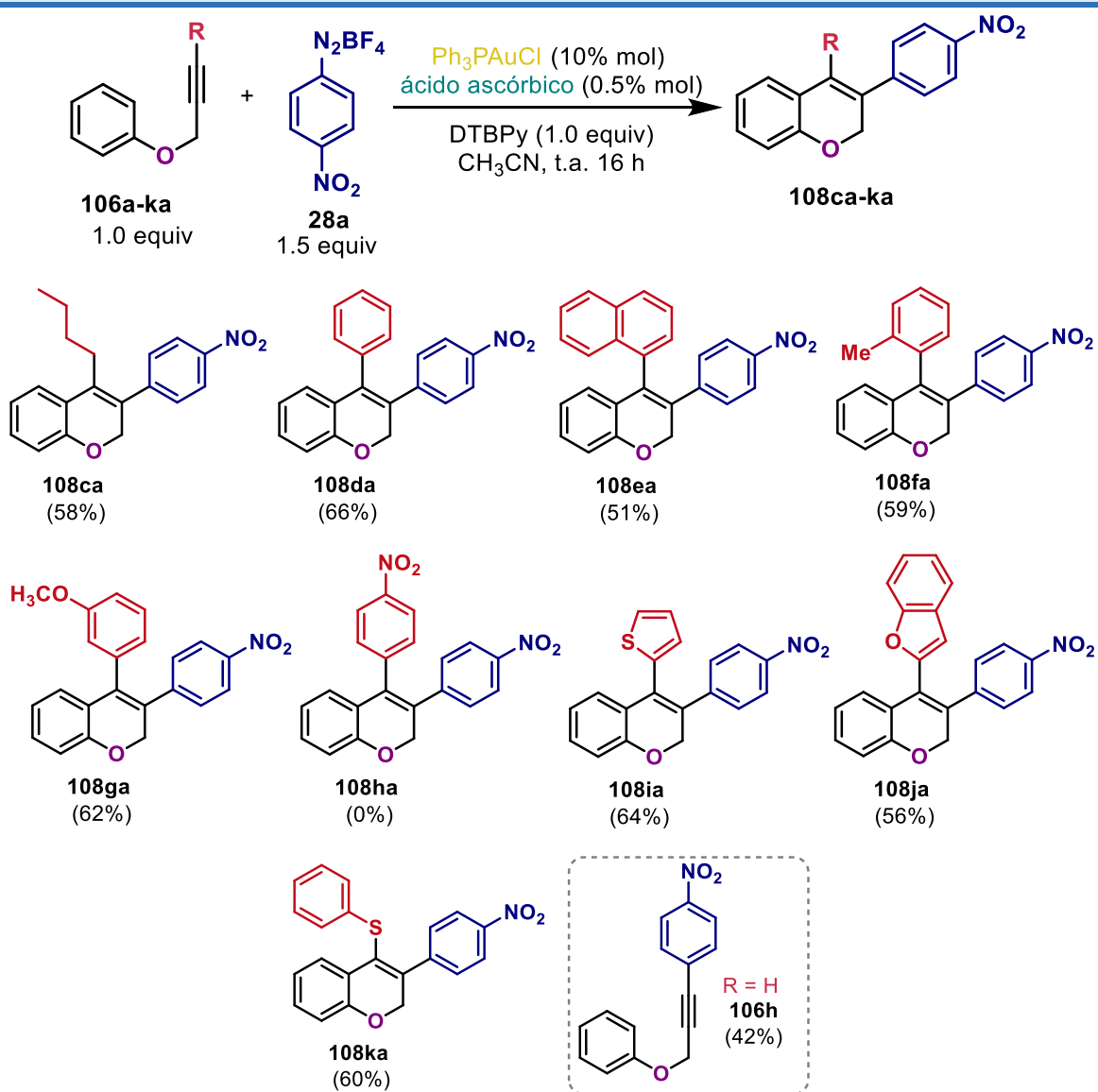
nuestro caso, no se observó reacción (entradas 12 y 13). Usando DTBPy como base, también evaluamos el rendimiento de $(pCF_3C_6H_4)_3PAuCl$ y $JhonphosAuCl$ (entradas 14 y 15). En el primer caso, el rendimiento fue del 29%, mientras que en el segundo no se produjo ninguna reacción. Adicionalmente, examinamos la reactividad del cloruro de *p*-nitrobencendiazonio y **106b** en presencia del complejo de oro catiónico $Ph_3PAuNTf_2$, pero en estas condiciones, se recuperó **106b** sin cambios (entrada 16). En resumen, los mejores resultados fueron obtenidos, utilizando Ph_3PAuCl (10% mol) como catalizador en presencia de ácido ascórbico (0.5% mol) y DTBPy (1.0 equiv) como base. Realizamos algunos experimentos de control para verificar la influencia del catalizador de oro y ácido ascórbico. En ausencia de este último, el rendimiento de la reacción de **106b** con **28a** se redujo a 47% (entrada 17), mientras que, en ausencia del catalizador de Au, no tuvo lugar la reacción (entrada 18). Estos resultados confirmaron que tanto el ácido ascórbico como el Ph_3PAuCl son esenciales en la reacción para proceder con un buen rendimiento. Finalmente, para comparar la eficiencia de la carbociclización arilativa de **106b** bajo nuestras condiciones optimizadas (entrada 10) contra otros protocolos reportados, estudiamos la reactividad de **106b** bajo irradiación con LEDs azules y en presencia de $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (2.5% mol) como fotocatalizador. Como se muestra en las entradas 19 y 20, el rendimiento fue menor en ambos casos (47 y 32%, respectivamente), evidenciando el mayor rendimiento de nuestras condiciones optimizadas.

3.4.4. Estudio del alcance de la reacción de carbociclación arilativa de alquinos

Con las mejores condiciones de reacción, evaluamos el alcance de la reacción variando el sustituyente en el alquino (Tabla 7). El compuesto **106c** que lleva un grupo *n*-butilo dio el 2*H*-cromeno **108ca** con un rendimiento del 58%. Este resultado es importante ya que de los métodos reportados para la carbociclación arilativa de alquinos hasta la fecha, no se habían reportado ejemplos con sustituyentes alquilo en el alquino. Los compuestos **106d** y **106e** con un grupo fenilo y naftilo reaccionaron con un rendimiento del 66% y 51% respectivamente. El compuesto **106f** con un grupo metilo en posición *orto* reaccionó con un rendimiento del 59%, mientras que el compuesto **1106g** con un grupo metoxi en posición *meta* lo hizo con un rendimiento del 62%. La presencia de un grupo nitro en posición *para* inhibió por completo la formación del compuesto **108ha**. Lo anterior probablemente se deba al poco carácter nucleofílico del alquino. También exploramos el efecto de sustituir el alquino con

heterociclos ricos en electrones, como el tiofeno (**106i**) y benzofurano (**106j**). En el primer caso el rendimiento fue del 64%, mientras para el segundo lo fue del 54%. El compuesto **106k** con un grupo fenilsulfanilo unido directamente al alquino, produjo el respectivo *2H*-cromeno en un rendimiento del 64%, indicando que la reacción no fue inhibida por la presencia del átomo de azufre. Para finalizar, examinamos el alquino de tipo terminal (**115a**), sin embargo este compuesto dio lugar al producto de acoplamiento de tipo Sonogashira **106h** en 42% de rendimiento. Los resultados de la Tabla 7 muestran que la reacción es sensible a las propiedades electrónicas e impedimento estérico del sustituyente del alquino.

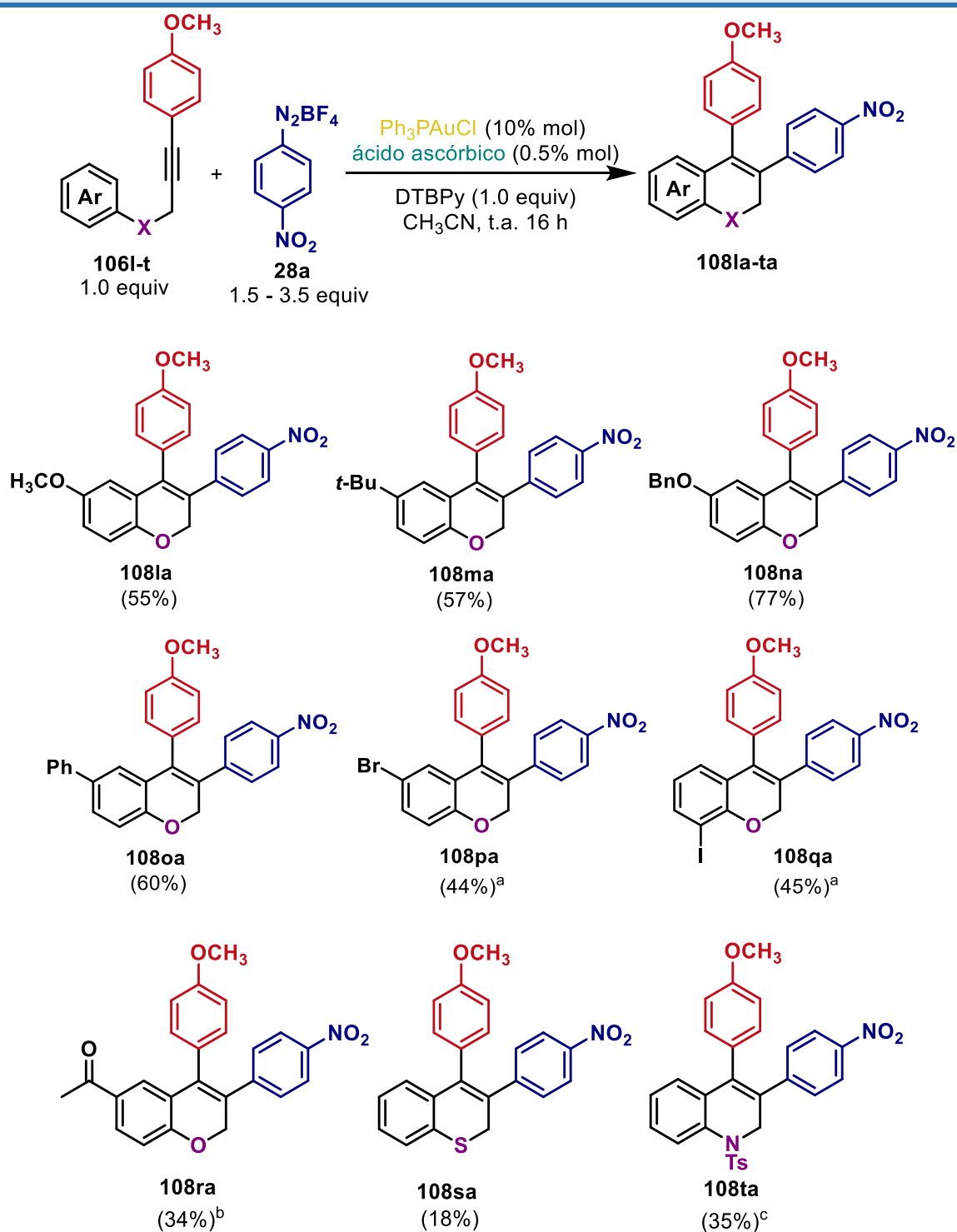
Tabla 7. Variación del sustituyente en el alquino



Posteriormente, centramos nuestra atención en estudiar el efecto de modificar el carácter nucleofílico del anillo aromático derivado del fenol. Grupos de tipo electrodonador como MeO-, *t*-BuO-, BnO- y Ph- en posición *para* con respecto al propargil éter mantuvieron los rendimientos en el rango de 55 a 77% (Tabla 8). Por otro lado, sustratos con grupos electroattractores reaccionaron más lentamente y requirieron mayor cantidad de sal de diazonio para obtener mejores rendimientos. Así, sustratos sustituidos con halógenos como *p*-Br (**106p**) y *o*-I (**106q**) reaccionaron con rendimientos de 44 y 45% respectivamente requiriendo 2.0 equiv de **28a**, mientras que un grupo acetilo en posición *para* requirió de 3.5 equiv de **28a**, para dar un 34% de rendimiento del compuesto **108ra**. Es importante recalcar que esta reacción de carbociclación arilativa es compatible con sustituyentes halógeno, permitiendo su posterior funcionalización para obtener *2H*-cromenos más complejos. También se reemplazó el átomo puente por azufre (**106s**) y el grupo NTs (**106t**). En el primer caso solo se obtuvo el producto deseado en un rendimiento del 18%. Para este caso sospechamos que la reacción de acoplamiento azo se encuentra en competencia, ya que al mezclar el sustrato con la sal de diazonio de inmediato se observó un cambio de coloración y un segundo compuesto polar (TLC) que no fue posible caracterizar. Para el sustrato **106t**, se obtuvo la 1,2-dihidroquinolina **108ta** en un rendimiento del 35%, debido al menor carácter nucleofílico por presencia de la sulfonamida.

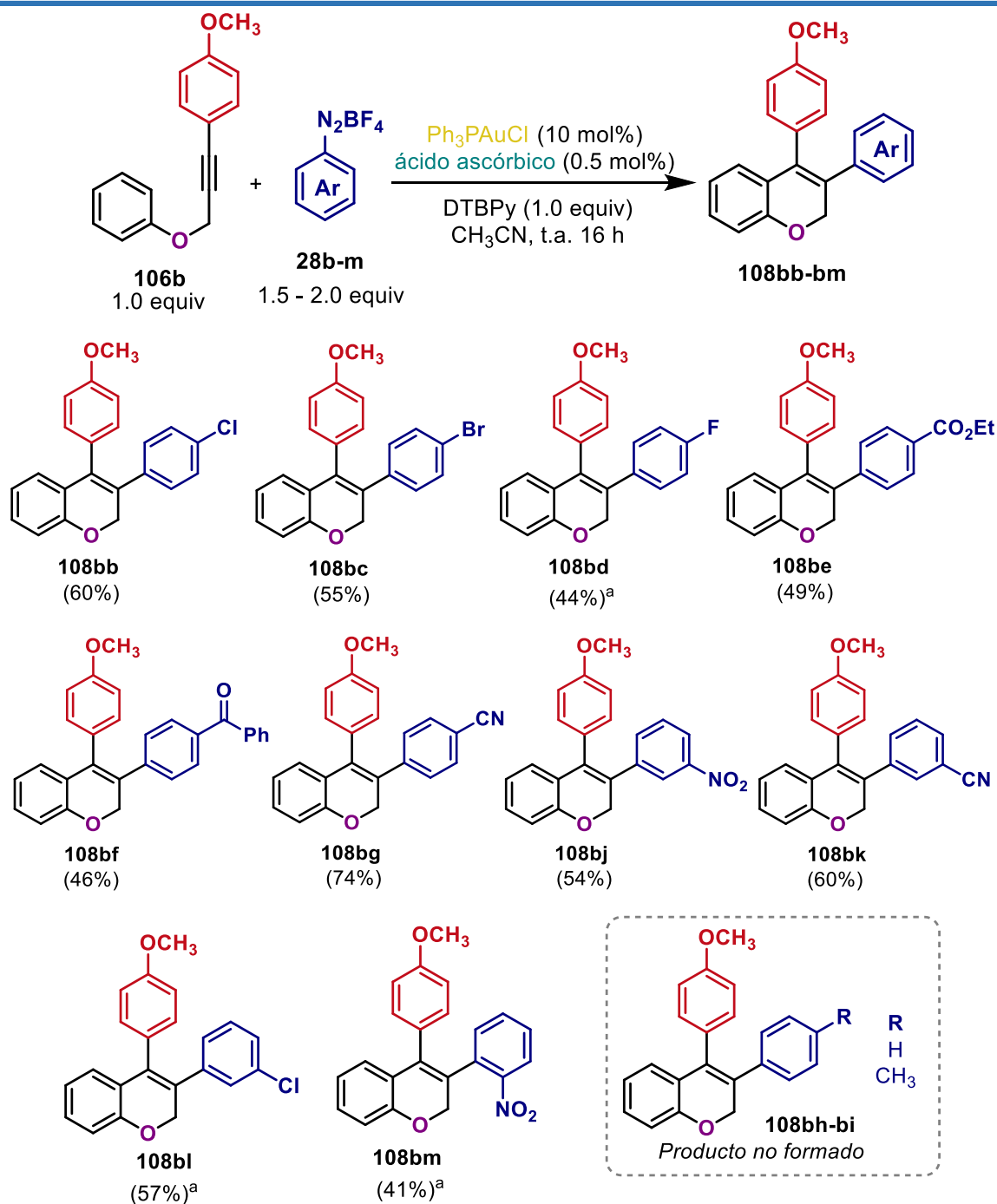
Finalmente, exploramos el alcance de la reacción sobre una variedad de sales de arildiazonio (Tabla 9). Primero comenzamos variando sustituyentes de tipo electroattractor en posición *para*. Las sales de arildiazonio que contienen sustituyentes halógeno (**28b** = *p*-Cl, **28c** = *p*-Br y **28d** = *p*-F) reaccionaron con un rendimiento del 68-44%. La introducción de un grupo éster en el anillo de la sal de diazonio, condujo a la formación del *2H*-cromeno **108be** con un rendimiento de 49%. Un grupo voluminoso como *p*-benzoilo produjo el compuesto **108bf** en un rendimiento del 46%, mientras que el grupo ciano aumento el rendimiento hasta un 74% (compuesto **108bg**).

Tabla 8. Variación de los sustituyentes del anillo nucleofílico



Equivalentes de **28a**: ^a2.0 equiv; ^b 2.5 equiv; ^c 3.5 equiv.

Tabla 9. Variación del sustituyente en la sal de diazonio.

^a Reacción a 50 °C

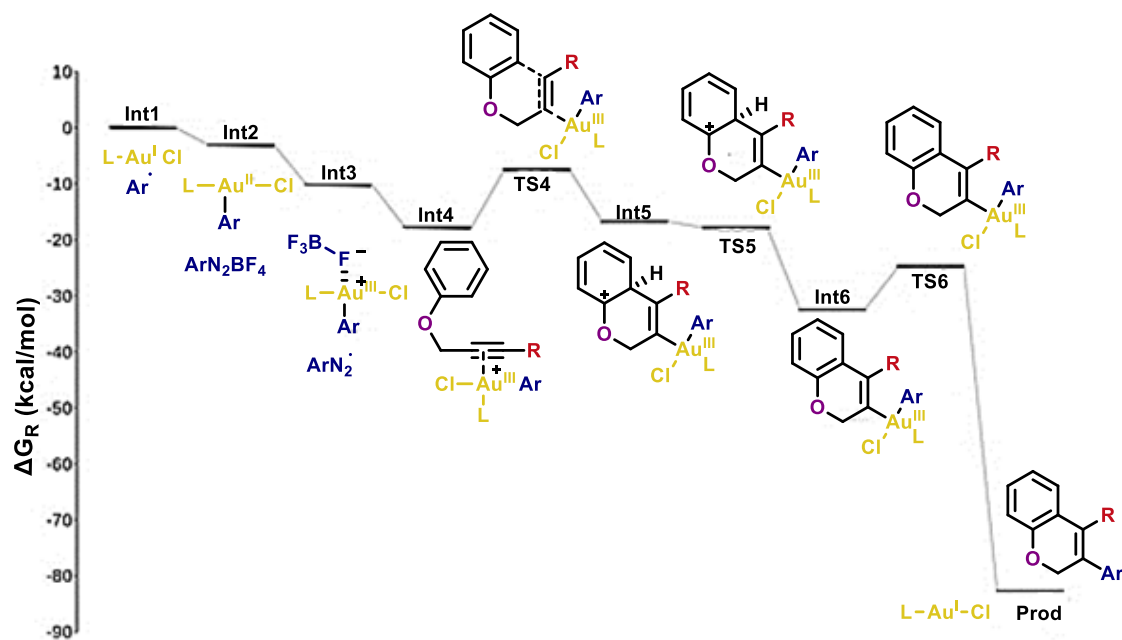
Después evaluamos la influencia de introducir sustituyentes en posiciones *meta* y *orto* de la sal de arildiazonio (**28j** = *m*-NO₂, **1k** = *m*-CN, **1l** = *m*-Cl, **1m** = *o*-NO₂). Aunque este tipo de acoplamientos son un desafío por razones de tipo estérico, se obtuvieron satisfactoriamente los respectivos 2*H*-cromenos en rendimientos de 41 a 60%. Con respecto a grupos

electrodonadores, evaluamos la reactividad del tetrafluoroborato de bencendiazonio **28h** y *p*-metilbencendiazonio **28i** frente a **106b**, sin embargo, en ambos casos recuperamos el sustrato de partida o se observó la descomposición de este. Nuestro protocolo de carbociclación arilativa de alquinos está limitado al uso de sales de arildiazonio que contengan grupos sustituyentes de tipo electroatractor.

3.4.5. Estudio del mecanismo de reacción por cálculos DFT

Después de un estudio exhaustivo del alcance de la reacción, dirigimos nuestra atención al estudio del mecanismo de reacción. En nuestro trabajo previo sobre la reacción de arilación de indoles, demostramos por RPE y análisis electroquímicos que el ácido ascórbico es capaz de generar radicales arilo, los cuales se adicionan al complejo de Au(I) sin barrera energética formando la especie arilAu(II), que finalmente se oxida al arilAu(III) por reacción con otra molécula de sal de diazonio. Esta reacción sorprendentemente ocurre sin barrera de activación y es desencadenada por la alta afinidad del ion Cl^- por el centro Au(II). En este trabajo nos preguntamos si un átomo de flúor del anión BF_4^- podría mostrar un papel similar al cloruro, induciendo la oxidación de Au(II) a Au(III). El esquema **56** muestra el perfil energético del mecanismo de reacción propuesto. La energía de los intermediarios propuestos se calculó en el nivel de teoría M06/Def2TZVP. Para simplificar el sistema, reemplazamos la trifenilfosfina con trimetilfosfina como ligando. Afortunadamente, se confirmó que la oxidación de Au(I)/Au(III) con $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$ procede por una vía similar a lo mostrado con $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{Cl}$. Primero, el complejo Me_3PAuCl es oxidado sin barrera energética a una especie $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Au(II)}$ por un radical $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4^\bullet$. Después, el Au(II) se oxida a $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Au(III)}$ por reacción con otro equivalente de la sal de arildiazonio. Este paso es asistido por un anión BF_4^- de la sal de diazonio, que accede a la esfera de coordinación del metal. La interacción Au-BF_4^- es lo suficientemente fuerte como para alargar el enlace B-F que está en la esfera de coordinación (1.55 Å). En particular, la oxidación de Au (II) por un anión penetrante se observó en nuestro estudio precedente con Cl^- , y como se señaló anteriormente, este paso no tiene barrera energética. La diferencia de energía entre el arilAu(II) y la especie arilAu(III) ($E_{\text{Au(III)}} - E_{\text{Au(II)}}$) fue de $-7.19 \text{ kcal mol}^{-1}$. Comparativamente, esta diferencia de energía fue mucho mayor cuando el anión oxidante

era Cl^- (-16.63 kcal/mol en la fase gaseosa). El valor de energía más grande indica que la formación de un enlace Cl-Au(III) es más favorable que la interacción $\text{F}_3\text{B-F-Au(III)}$.



Coordenada de reacción

Esquema 56. Perfil energético de la reacción de adición oxidante en Au(I) con $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{BF}_4$

Una vez generado el complejo arylAu(II) , este se coordina con el alquino para generar el aducto $\text{arylAu(III)-alquino}$, en el cual el carbono de la posición β al oxígeno se une más fuertemente al metal (2.36 \AA) que el carbono de la posición γ (2.51 \AA). De hecho, el LUMO de este intermediario se localiza tanto en el centro metálico, como en el carbono de la posición γ al oxígeno (Figura 14). Así, este carbono puede reaccionar fácilmente con los electrones π del anillo aromático (HOMO).

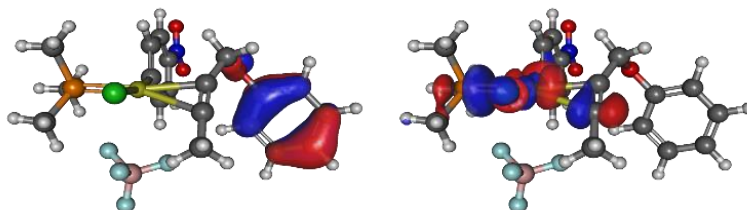


Figura 14. HOMO y LUMO del aducto Au(III)-alquino .

Estos orbitales moleculares explican la baja barrera de activación para el paso de la ciclación (10.28 Kcal/mol). Una vez formado el intermediario bicíclico, este se estabiliza más por rearomatización. El estado de transición (TS) de este paso tiene una energía muy baja, de modo que una vez que se suma la entropía, la energía libre de activación (ΔG^\ddagger) es negativa. Finalmente, el último paso también es un proceso muy favorable, ya que la eliminación reductora procede a través de **TS5** con una energía relativamente baja (7.54 kcal/mol) lo que lleva al producto final y al complejo inicial de Au(I). En nuestro estudio anterior encontramos que la formación de las especies arilAu(II) y arilAu(III) procede sin barreras de activación tanto con el grupo NO_2 y OMe, por lo que esperábamos una tendencia similar en esta reacción. Esta vez para entender mejor la falta de reactividad con sales de arildiazonio con grupos electrodonadores, se estudió la diferencia en la barrera energética en el paso de la carbociclación (**TS4**). Sin embargo, los valores energéticos de **TS4** son muy similares con NO_2 y OMe (Figura 15). Teniendo en cuenta estos resultados, la falta de reactividad de las sales de diazonio con grupos electrodonadores debe provenir de la posible descomposición de los radicales generados en el primer paso de la reacción.

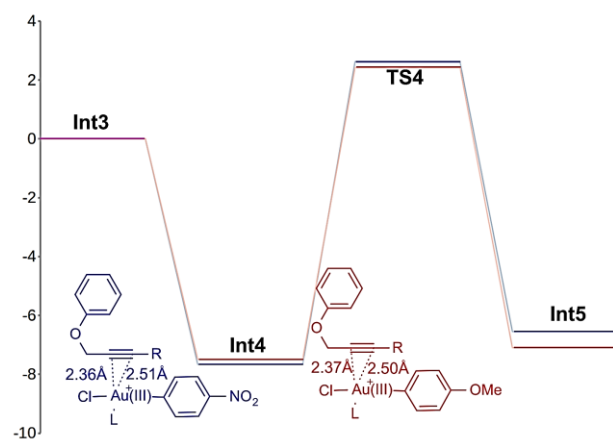


Figura 15. Energías relativas del **Int3** con grupo NO_2 (azul) y OMe (rojo). Energías en kcal/mol.

En resumen, todos los TS y los intermediarios representados en el mecanismo de reacción (Esquema 56) son de energía relativamente baja, lo que demuestra la viabilidad de la ruta de reacción propuesta. Es importante destacar que los resultados derivados de los cálculos DFT respaldan que bajo nuestras condiciones, se puede acceder a la oxidación de Au(I) con sales de arildiazonio en ausencia de un cocatalizador o una fuente de irradiación externa, siendo simplemente desencadenada por la afinidad del contraión de la sal de diazonio al centro de

Au(II). Por lo tanto, el contraión ayuda a la transferencia de un electrón de Au(II) a una molécula de tetrafluoroborato de arildiazonio para finalmente transformarse a una especie arilAu(III) y un radical arildiazonio, el cual regenera el radical arilo inicial al perder nitrógeno.

3.4.6. Estudios de estado sólido para el compuesto **108ba**

Mientras se realizaba la optimización de la reacción de carbociclación oxidativa de alquinos, notamos que al evaporar las fracciones de hexano a temperatura ambiente, después de realizar la purificación por cromatografía en columna del compuesto **108ba**, este se obtenía como una mezcla de cristales de color naranja oscuro y amarillo. Más tarde se encontró que cuando la solución se evapora a 60 °C, se obtiene exclusivamente el sólido naranja **108ba(I)**, mientras que al hacerlo cerca de 10 °C solo se obtiene el sólido amarillo **108ba(II)**. Este comportamiento sugiere un fuerte fenómeno de polimorfismo cristalino,¹³⁸ ya que en solución corresponden al mismo compuesto puro (RMN ¹H). Para obtener más información acerca de este fenómeno, hicimos crecer cristales de ambos sólidos para ser analizados por difracción de rayos X. Sus patrones de difracción fueron indexados y refinados en grupos espaciales triclinico $P\bar{1}$ o monoclinico $P2_1$ respectivamente. Un análisis cuidadoso de las estructuras cristalinas mostró que hay una diferencia significativa para los ángulos ϕ_1 y ϕ_2 (5° y 10°) formados entre los sustituyentes aromáticos y el núcleo del 2H-cromeno como se muestra en la Figura **16a** y **b**. Además, fue posible reconocer la formación de interacciones de apilamiento π entre anillos adyacentes que contienen el grupo nitro con una distancia centroide-centroide de 4.046 Å (Figura **16c**). Caso contrario, la disposición cristalina de **108ba(II)** es gobernada por una interacción $O \cdots \pi$ (N) NO₂, con una distancia de 2.944 Å (Figura **16d**), que se encuentra dentro del rango informado para este contacto en cristales orgánicos (2.939-3.006 Å).¹³⁹ Para determinar la estabilidad térmica de estos sólidos cristalinos, realizamos un análisis de calorimetría diferencial de barrido (DGS) y

¹³⁸ El polimorfismo es la habilidad de ciertos compuestos de existir en diferentes formas cristalinas, resultado de los diferentes arreglos de empaquetamiento de sus moléculas en la estructura cristalina, presentando diferencias en sus propiedades fisicoquímicas y mecánicas. La diferencia de estas propiedades tiene implicaciones prácticas dando como resultado una amplia gama de aplicaciones como el diseño de fármacos, agroquímicos; así como el diseño de nuevos tipos de materiales.

Artículos de revisión: (a) A. J. Cruz-Cabeza, J. Bernstein, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2170–2191; (b) B. A. Nogueira, C. Castiglioni, R. Fausto, *Commun. Chem.* **2020**, *31*, 1–12.

¹³⁹ M. Daszkiewicz, *CrystEngComm* **2013**, *15*, 10427–10430.

termogavimetría (TGA) (Figuras 17 y 18). Se confirmó que su estructura cristalina no se ve afectada por calentamiento y que ambos compuestos se funden sin interconversión entre sus formas, con puntos de fusión distintivos de 157 °C para **108ba(I)** y 153 °C para **108ba(II)**. Estos resultados demostraron que los sólidos naranja y amarillo obtenidos para **108ba** representan un caso conformacional de dimorfismo. Además el comportamiento de estos *2H*-cromenos en estado sólido podría extenderse a otros derivados en el futuro.

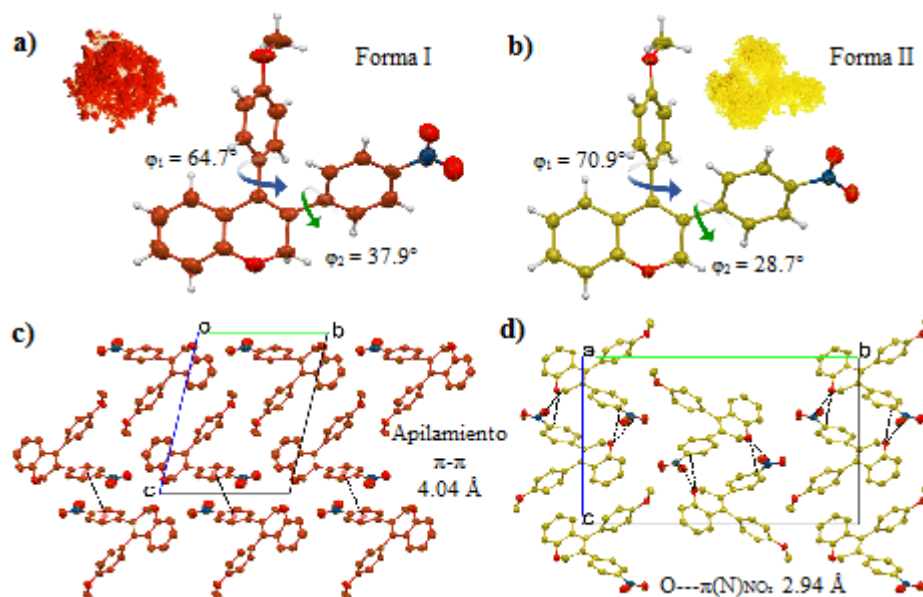


Figura 16. (a y b) Diagrama ORTEP de los sólidos **108ba(I)** y **108ba(II)**. (c y d) interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino de los sólidos polimorfos.

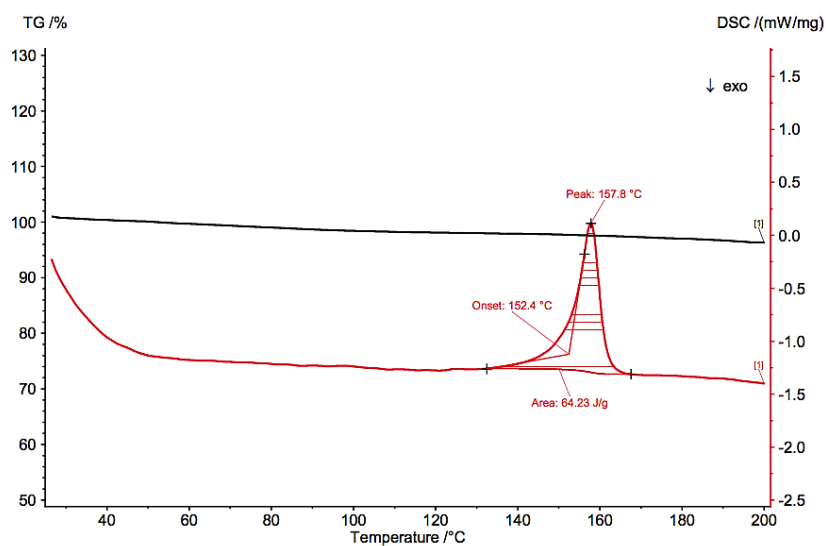


Figura 17. Análisis térmico de la forma sólida **108ba(I)**. Calorimetría diferencial de barrido (línea roja) y análisis termogravimétrico (línea negra).

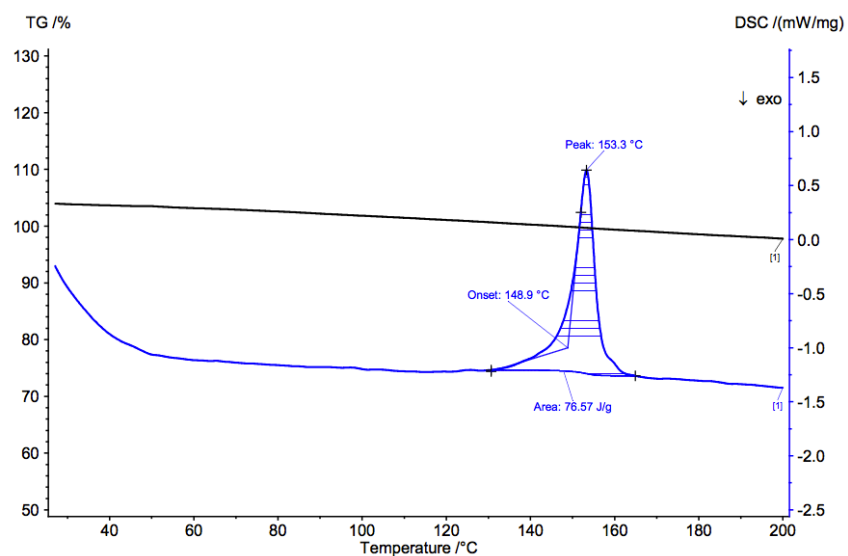


Figura 18. Análisis térmico de la forma sólida **108ba(II)**. Calorimetría diferencial de barrido (línea azul) y análisis termogravimétrico (línea negra).

3.5. Conclusiones

- Se ha demostrado que el Au(I) puede catalizar la reacción de carbociclación arilativa de alquinos con tetrafluoroboratos de arildiazonio mediante la formación de radicales arilo inducido por el ácido ascórbico.
- El protocolo permite la síntesis de derivados de *2H*-cromeno de manera regio y estereoselectiva, los cuales pueden presentar diferentes propiedades en su estado sólido.
- En este trabajo se ha dejado evidente que el anión BF_4^- juega un papel clave en la reacción, asistiendo la oxidación de Au(II) a Au(III). Este resultado permitirá el desarrollo de nuevos procesos catalíticos que involucren el sistema Redox Au(I)/Au(III) sin la necesidad de adicionar un cocatalizador o irradiar.

3.6. Parte experimental

3.6.1. Información general.

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno usando técnicas estándar Schlenk. El THF y MeCN se secaron utilizando los métodos estándar y destilados antes de su uso. El DMSO anhidro se adquirió de Aldrich y se guardó sobre mallas moleculares (4 Å, polvo, activado, -325 tamaño de partícula). El CDCl_3 y los reactivos comerciales se adquirieron de Aldrich y se utilizaron sin purificar. El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina usando TLC Alugram G/UV254 0.20 mm. La purificación en columna se realizó usando silica gel (SDS Chromatogel 60 Acc, 40-60 μm). Los espectros de RMN se obtuvieron a 25 °C en los equipos Jeol Eclipse 300 Mz, Bruker Fourier 300 Mz, Bruker Avance III 400 MHz y Varian Unity Inova 500 MHz. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm y usando el residuo del disolvente deuterado como referencia. Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron en un espectrómetro Jeol The Accutof JMS-T100LC usando polietilenglicol como estándar interno. Los puntos de fusión se determinaron usando un microscopio Reichert y no están corregidos.

3.6.2. Síntesis de materias primas.

Síntesis de los complejos de Au(I)



Paso I. A una solución de $\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.0638 g, 1.0 equiv, 2.7 mmol) en metanol (10 mL), se adicionó sulfuro de dimetilo (0.77 mL, 4.0 equiv, 10.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 30 min a temperatura ambiente. El sólido se filtró *vía* cánula, se lavó con éter etílico frío (3 x 5mL) y se secó al vacío. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 94% (0.7501g).

Paso II. A una solución de DMSAuCl (1.0 equiv) en DCM anhidro, se adicionó la respectiva fosfina o fosfito (1.0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó por 2 h bajo oscuridad. Después el disolvente se evaporó a presión reducida y el resultante sólido se disolvió en una mínima

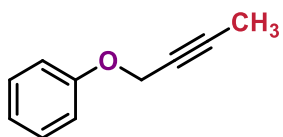
cantidad de DCM y se precipitó con hexano. El sólido se filtró *vía* cánula, se secó al alto vacío y se guardó bajo atmósfera de nitrógeno.

Ph₃PAuCl Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando DMSAuCl (0.229 g, 0.78 mmol), Ph₃P (0.2029 g, 0.78 mmol) y DCM (10 mL). El compuesto se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento de 97% (0.372 g).

(2,4-*tert*-Bu₂PhO)₃PAuCl Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando DMSAuCl (0.2519 g, 0.85 mmol), tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito (0.5532 g, 0.85 mmol) DCM (10 mL). El compuesto se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento cuantitativo (0.7508 g).

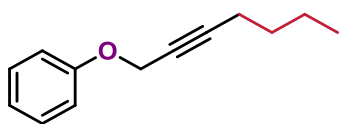
Síntesis de los alquino **106a,c**.

Síntesis de (but-2-in-1-iloxi)benceno (**106a**).¹⁴⁰



Una solución de fenilpropargil éter (0.3962 g, 2.99 mmol) en THF anhidro (15 mL) se enfrió a -78 °C, se adicionó *n*-BuLi (1.6 M, 2.8 mL, 4.48 mmol) y se agitó por 2 h. Después, se adicionó CH₃I (0.56 mL, 2.8 mL, 8.99 mmol), se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió con DCM (20 mL) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 98:2) obteniéndose el producto como un aceite incoloro (0.3351 g, 76%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.04 – 6.92 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 1.88 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 129.5, 121.3, 114.9, 83.8, 74.2, 56.5, 3.9.

Síntesis de (Hept-2-in-1-iloxi)benceno (**106c**).¹⁴⁰



A una solución de fenol (0.1376 g, 1.0 equiv, 1.46 mmol) y 1-tosil-2-heptino (0.4286g, 1.1 equiv, 1.6 mmol) en acetona (20 mL), se adicionó K₂CO₃ (0.8087 g, 4.0 equiv, 5.8 mmol) y la

¹⁴⁰ W. W. Qiu, K. Surendra, L. Yin, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5893–5895.

mezcla se calentó a temperatura de reflujo del disolvente por 24 h. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (20 mL) y se extrajo con AcOEt (3x20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 9:1) obteniéndose el producto como un aceite incoloro (0.1776 g, 65%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.05 – 6.93 (m, 3H), 4.69 (t, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.25 (tt, *J* = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 129.5, 121.3, 115.0, 88.3, 75.0, 56.5, 30.6, 22.0, 18.6, 13.7.

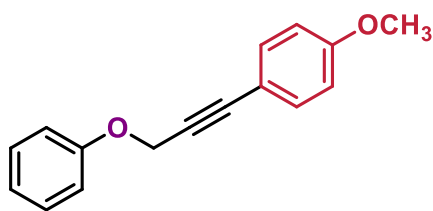
Síntesis de los alquino **106b**, **106d-j**, **106l-t**.

Procedimiento general.

Paso I. A una solución del respectivo fenol o tiofenol o sulfonamida (1.0 equiv) en acetona, se adicionó K₂CO₃ (4.0 equiv) y la mezcla se calentó a reflujo del disolvente por 30 min. Entonces, se adicionó bromuro de propargilo (1.2 equiv) y se continuó con el calentamiento por 12 h. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el arilpropargil éter, tioéter o sulfonamida (73-96 %) y se usó sin purificación en la siguiente reacción.

Paso II. A una solución de arilpropargil éter, tioéter o sulfonamida (1.0 equiv), Pd(PPh₃)Cl₂ (0.01 equiv) y Ar-I (1.05 equiv) en Et₃N (5 mL), se adicionó CuI (0.03 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Después se lavó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt).

4-(3-Fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (**106b**).¹⁴¹



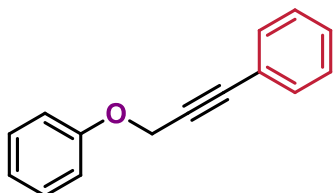
Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando (prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.4791 g), 4-yodoanisol (0.9332 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25.4 mg) y CuI (20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna

(silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (0.6697 g, 77%) como un sólido

¹⁴¹ S. A. Worlikar, T. Kesharwani, T. Yao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1347–1353.

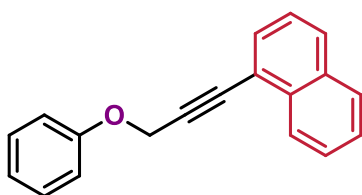
blanco. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.37 (m, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 158.0, 133.5, 129.6, 121.5, 115.1, 114.5, 114.0, 87.2, 82.7, 56.8, 55.4.

(3-Fenoxiprop-1-in-1-il)benzeno (**106d**).¹⁴¹



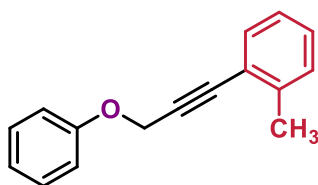
Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando (prop-2-in-1-iloxi)benzeno (0.2 g), yodobenceno (0.3087 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10.6 mg) y CuI (6.3 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (0.2356 g, 73%) como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.24 (m, 5H), 7.10 – 6.96 (m, 3H), 4.94 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 131.9, 129.6, 128.8, 128.4, 122.4, 121.6, 115.1, 87.3, 84.1, 56.8.

1-(3-Fenoxiprop-1-in-1-il)naftaleno (**106e**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando (prop-2-in-1-iloxi)benzeno (0.2 g), 1-yodonaftaleno (0.3964 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10.6 mg) y CuI (6.3 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (0.3081 g, 73%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 – 8.22 (m, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 2H), 7.71 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 5.10 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 133.4, 133.2, 130.9, 129.6, 129.3, 128.4, 127.0, 126.6, 126.2, 125.2, 121.6, 120.1, 115.3, 89.0, 85.5, 56.9. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.11229; encontrado: 259.11144. **IR (ATR)**: 3056, 2908, 2858, 2228, 1597, 1586, 1493, 1368, 1211, 1172, 1030, 1012, 992, 798, 772, 750, 689, 565 cm^{-1} .

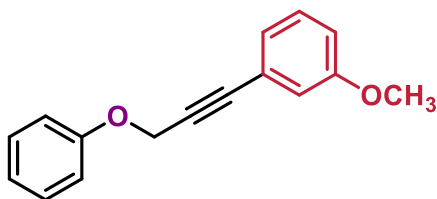
2-(3-Fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metilbenzeno (**106f**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando (prop-2-in-1-iloxi)benzeno (0.3 g), 2-yodotolueno (0.505 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (15.9 mg) y CuI (9.5 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ AcOEt 95:5) se

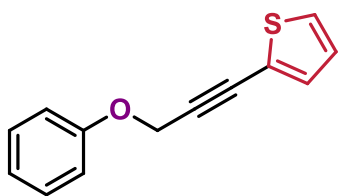
obtuvo el producto (0.5045 g, 62%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 6.99 (m, 6H), 5.01 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 140.6, 132.2, 130.3, 129.5, 128.7, 125.5, 122.1, 121.4, 115.2, 87.9, 86.2, 56.7, 20.7. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223.11229; encontrado: 223.11129. **IR (ATR)**: 3062, 3027, 2919, 2859, 15978, 1588, 1485, 1455, 1372, 1335, 1212, 1173, 1032, 1016, 749, 689, 507 cm^{-1} .

3-(3-Fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (**106g**).¹⁴²



Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando (prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.2 g), 3-yodoanisol (0.3606 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10.6 mg) y CuI (6.3 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (0.298 g, 82%) como un aceite amarillo claro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 15.9, 8.0$ Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 3H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.89 (ddd, $J = 3.9, 2.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.80 (ddd, $J = 8.3, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.70 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 157.9, 129.6, 129.5, 124.5, 123.4, 121.6, 116.8, 115.4, 115.1, 87.2, 83.9, 56.7, 55.4.

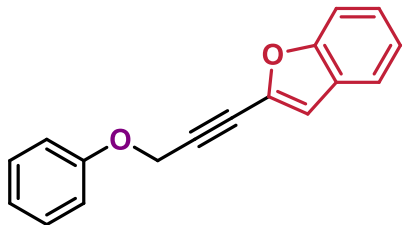
2-(3-Fenoxiprop-1-in-1-il)tiofeno (**106h**).¹⁴³



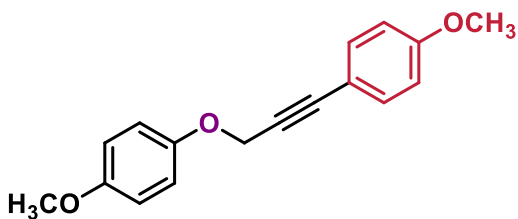
Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando (prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.2 g), 2-yodotiofeno (0.3243 g), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10.6 mg) y CuI (6.3 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanes/ AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (0.2077 g, 76%) como un sólido beige. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 3H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 4.93 (s, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 132.8, 129.5, 127.7, 127.0, 122.2, 121.5, 115.0, 88.0, 80.5, 56.7.

¹⁴² X. Nie, S. Liu, Y. Zong, P. Sun, J. Bao, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1570–1573.

¹⁴³ S. Raju, P. R. Kumar, K. Mukkanti, P. Annamalai, M. Pal, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6185–6189.

2-(3-Fenoxiprop-1-in-1-il)benzofurano (**106i**).

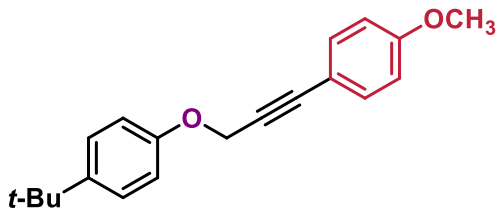
Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando (prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.3 g, 2.26 mmol), 2-yodobenzofurano (0.5932 g, 2.43 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16 mg, 0.02 mmol) y CuI (13 mg, 0.06 mmol). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 98:2) se obtuvo el producto (0.4063 g, 72%) como un sólido beige. **p.f.** 58-60 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.56 (ddd, *J* = 7.7, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.46 (dq, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 3H), 7.00 (dd, *J* = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 157.7, 155.0, 137.9, 129.7, 127.5, 126.0, 123.5, 121.8, 121.5, 115.1, 112.7, 111.4, 90.4, 77.7, 56.5. **HRMS-DART** calculado para C₁₇H₁₃O₂ [M+H]⁺: 249.09155; encontrado: 249.09075. **IR (ATR):** 3062, 3039, 2913, 2856, 1597, 1588, 1566, 1493, 1448, 1369, 1304, 1256, 1210, 1173, 1159, 1108, 1079, 1033, 1009, 981, 883, 812, 747, 689, 644, 613, 546, 506 cm⁻¹.

1-Metoxi-4-(3-(4-metoxifenoxi)prop-1-in-1-il)benceno (**106l**).¹⁴⁴

Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando 1-metoxi-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.5838 g), 4-yodoanisol (0.8835 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (25.2 mg) y CuI (20.5 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 9:1) se obtuvo el producto (0.7418 g, 77%) como un sólido blanco. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 6.91 – 6.79 (m, 5H), 4.85 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 160.0, 154.5, 152.2, 133.4, 116.4, 114.7, 114.6, 114.0, 87.1, 83.0, 57.7, 55.8, 55.4.

¹⁴⁴ Y. L. Wang, W. M. Zhang, J. J. Dai, Y. S. Feng, H. J. Xu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 61706–61710.

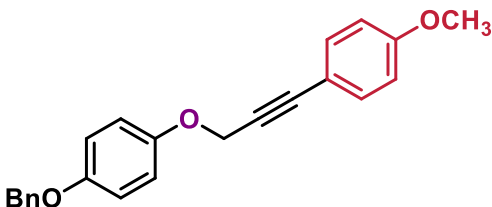
1-(*Tert*-butil)-4-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)benceno (**106m**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando 1-(*tert*-butil)-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.3262 g), 4-yodoanisol (0.4258 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (12.1 mg) y CuI (9.9 mg).

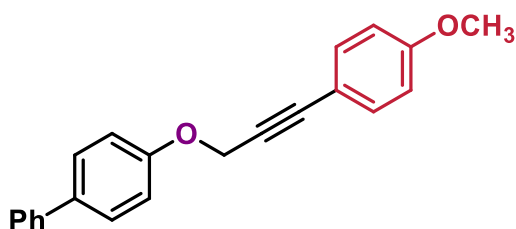
Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 9:1) se obtuvo el producto (0.4617 g, 90%) como un sólido blanco **p.f.** 113-115 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.02 – 6.95 (m, 2H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 160.0, 155.8, 144.2, 133.5, 126.4, 114.6, 114.5, 114.0, 87.0, 83.0, 57.0, 55.4, 34.2, 31.7. **HRMS-DART** calculado para C₂₀H₂₃O₂ [M+H]⁺: 295.16980; encontrado: 295.16979. **IR (ATR)**: 3011, 2959, 2904, 2864, 2226, 1604, 1568, 1506, 1462, 1442, 1376, 1292, 1248, 1233, 1186, 1172, 1105, 1026, 1011, 984, 924, 832, 817, 638, 554, 536, 519 cm⁻¹.

1-(Benciloxi)-4-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)benceno (**106n**).



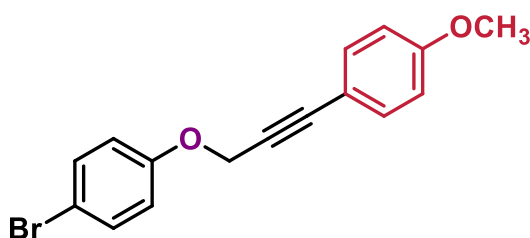
Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando 1-(benciloxi)-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.3371 g), 4-yodoanisol (0.3476 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9.9 mg) y CuI (8.1 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel,

hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (0.2082 g, 43%) como un sólido blanco. **p.f.** 106-108 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.48 – 7.30 (m, 7H), 7.02 – 6.92 (m, 4H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 160.0, 153.7, 152.3, 137.3, 133.5, 128.7, 128.0, 127.6, 116.3, 115.9, 114.5, 114.0, 87.1, 83.0, 70.7, 57.7, 55.4. **HRMS-DART** calculado para C₂₃H₂₁O₃ [M+H]⁺: 345.14907; encontrado: 345.14817. **IR (ATR)**: 3003, 2964, 2908, 2866, 2836, 2229, 1602, 1568, 1504, 1454, 1439, 1376, 1288, 1249, 1221, 1181, 1173, 1109, 1019, 987, 923, 825, 747, 700, 672, 528, 483 cm⁻¹.

4-((3-(4-Metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)-1,1'-bifenilo (**106o**).¹⁴⁵

Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando 4-(prop-2-in-1-iloxi)-1,1'-bifenilo (0.5862 g), 4-yodoanisol (0.6916 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (19.7 mg) y CuI (16 mg).

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 9:1) se obtuvo el producto (0.7121 g, 80%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.53 (m, 4H), 7.47 – 7.38 (m, 4H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 157.5, 140.9, 134.6, 133.5, 128.9, 128.3, 126.9, 126.9, 115.4, 114.5, 114.0, 87.4, 82.6, 57.0, 55.4.

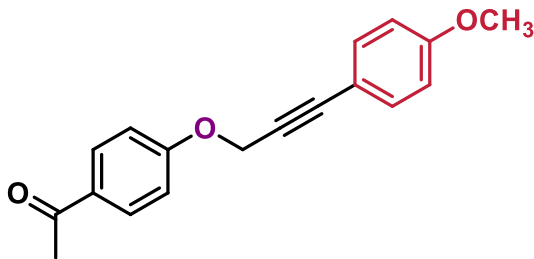
1-Bromo-4-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)benceno (**106p**).¹⁴⁶

Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando 1-bromo-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.5597 g), 4-yodoanisol (0.6516 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (18.6 mg) y CuI (15.1 mg).

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (0.6635 g, 79%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.33 (m, 4H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 157.0, 133.5, 132.4, 117.0, 114.2, 114.1, 113.7, 87.7, 82.1, 57.1, 55.4.

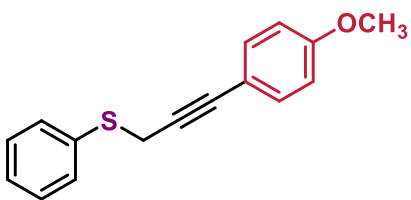
¹⁴⁵ A. Arcadi, F. Blesi, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, F. Marinelli, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9700–9708.

¹⁴⁶ J. D. Fang, X. B. Yan, L. Zhou, Y. Z. Wang, X. Y. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1985–1990.

1-Acetoil-4-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)benceno (**106r**).¹⁴⁵

Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando 1-acetoil-4-(prop-2-in-1-iloxi)benceno (0.6318 g), 4-yodoanisol (0.8248 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (23.6 mg) y CuI (19.2 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2) se obtuvo el

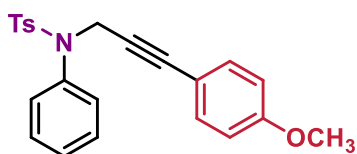
producto (0.6625 g, 70%) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 – 7.89 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 6.87 – 6.78 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 196.9, 161.7, 160.1, 133.5, 130.9, 130.6, 114.8, 114.1, 87.9, 81.8, 57.0, 55.4, 26.5.

(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)(fenil)sulfano (**106s**).

Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando fenil(prop-2-in-1-il)sulfano (0.4182 g), 4-yodoanisol (0.6603 g), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) and CuI (16 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 98:2) se obtuvo el producto (0.4319

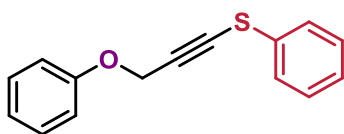
g, 60%) como un sólido amarillo claro. **p.f.** 35-37 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 135.5, 133.2, 130.6, 129.0, 127.0, 115.2, 114.0, 83.8, 83.7, 55.4, 24.0. **HRMS-DART** calculado para C₁₆H₁₅OS [M+H]⁺: 255.08436; encontrado: 255.08335. **IR (ATR)**: 3059, 3006, 2960, 2930, 2835, 1602, 1509, 1478, 1435, 1292, 1250, 1218, 1172, 1107, 1025, 831, 812, 751, 741, 687, 537, 476 cm⁻¹.

N-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)-4-metil-*N* fenilbencensulfonamida (**106t**).¹⁴⁷



Preparado de acuerdo al procedimiento general (paso II) usando fenilpropargil sulfonamida, (0.5014 g, 1.0 equiv, 1.75 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (37 mg, 0.01 equiv, 0.05 mmol), CuI (10 mg, 0.03 equiv, 0.05 mmol) y 4-yodoanisol (0.4934 g, 1.2 equiv, 2.1 mmol). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2) se obtuvo el producto como un sólido blanco en un rendimiento del 69% (0.4731 g). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.8, 143.6, 140.0, 136.1, 133.1, 129.3, 129.1, 128.6, 128.2, 128.2, 114.6, 113.9, 85.7, 82.3, 55.4, 42.3, 21.7.

(3-fenoxiprop-1-in-1-il)(fenil)sulfuro (**106k**).

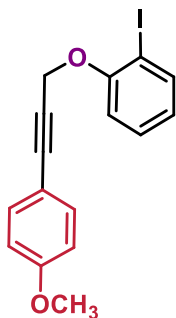


Este compuesto se sintetizó siguiendo la metodología reportada.¹⁴⁸ A una solución de fenilpropargil éter (0.2643 g, 2 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C, se adicionó *n*-BuLi (1.6 M, 1.25 mL, 2 mmol) y la mezcla se agitó por 30 min. Después, una solución preagitada (1 h, t.a.) de difenil disulfuro (0.4366 g, 2 mmol) y yodometano (0.12 mL, 2 mmol) en THF (8 mL) se adicionó al matraz de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo con una solución saturada de NH₄Cl (20 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando hexanos como eluyente. El alquino se obtuvo como un aceite amarillo claro en un rendimiento del 30% (0.1447 g). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.42 – 7.28 (m, 6H), 7.27 – 7.19 (m, 1H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 4.93 (s, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 157.7, 132.2, 129.6, 129.4, 126.9, 126.7, 121.7, 115.2, 94.2, 75.1, 56.9. **HRMS-DART** calculated for C₁₅H₁₃OS [M+H]⁺: 241.06871; found: 241.06844. **IR (ATR):** 3060, 2911, 2853, 2185, 1597, 1585, 1492, 1478, 1456, 1441, 1361, 1291, 1260, 1209, 1173, 1108, 1063, 1024, 988, 883, 821, 750, 686, 504, 467 cm⁻¹.

¹⁴⁷ A. J. Walkinshaw, W. Xu, M. G. Suero, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12532–12535.

¹⁴⁸ S. T. Kabanyane, D. I. MaGee, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2758–2763.

2-((3(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi-1-yodobenceno (**106q**).¹⁴⁹



Paso I. A una solución de Pd(PPh₃)Cl₂ (35 mg, 0.01 equiv, 0.05 mmol), CuI (19 mg, 0.03 equiv, 0.1 mmol) y 4-yodoanisol (1.17 g, 1.0 equiv, 5 mmol) en Et₃N (20 mL) se adicionó alcohol propargílico (0.32 mL, 1.1 equiv, 5.5 mmol) y se agitó por 16 h a temperatura ambiente. Después se filtró por celita, se lavó con AcOEt y se concentró al vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 2:1). El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo claro (0.7598 g, 98%).

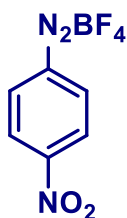
Paso II. 3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-ol (0.2554 g, 1.05 equiv, 1.575 mmol), 2-yodofenol (0.33 g, 1.0 equiv, 1.5 mmol) y PPh₃ (0.4130 g, 1.05 equiv, 1.575 mmol) se disolvieron en THF anhidro (15 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó DIAD (0.31 mL, 1.05 equiv, 1.575 mmol). El baño frío se retiró y se agitó por 12 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 98:2). El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo (0.3886 g, 71%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 6.79 – 6.72 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 156.7, 139.8, 133.5, 129.5, 123.4, 114.3, 114.1, 113.5, 87.8, 86.9, 82.2, 58.1, 55.4.

Síntesis de tetrafluoroboratos de arildiazonio.

Procedimiento general. A una solución de la correspondiente anilina (1.0 equiv) en THF anhidro, se adicionó BF₃•Et₂O (1.4 equiv) a 0 °C y se agitó por 30 min. Después se adicionó tert-butilnitrito (1.2 equiv), se retiró el baño frío y la reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, el sólido resultante se lavó con metanol frío, seguido de éter etílico y se filtró *vía* cánula. Todas las sales de arildiazonio se secaron al alto vacío y fueron almacenadas en la oscuridad a -20 °C.

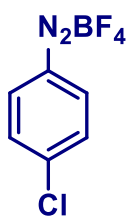
¹⁴⁹ K. Paul, S. Jalal, S. Kundal, U. Jana, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1164–1174.

Tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (**28a**).¹⁵⁰



Preparado acorde con el procedimiento general usando 4-nitroanilina (2.01 g, 14.6 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.5 mL, 20.2 mmol), *tert*-butilnitrito (2 mL, 15.1 mmol) y THF (30 mL). El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro (2.79 g, 80%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.98 – 8.88 (m, 2H), 8.76 – 8.67 (m, 2H).

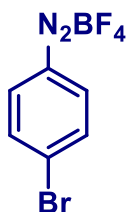
Tetrafluoroborato de 4-clorobencendiazonio (**28b**).¹⁵⁰



2H).

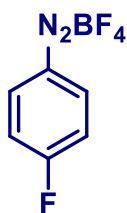
Preparado acorde con el procedimiento general usando 4-cloroanilina (0.5 g, 3.91 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.67 mL, 5.4 mmol), *tert*-butilnitrito (0.62 mL, 4.7 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido café claro (0.8877 g, 79%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.72 – 8.64 (m, 2H), 8.18 – 7.98 (m,

Tetrafluoroborato de 4-bromobencendiazonio (**28c**).¹⁵⁰



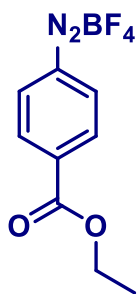
Preparado acorde con el procedimiento general usando 4-bromoanilina (0.5 g, 2.9 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5 mL, 4.05 mmol), *tert*-butilnitrito (0.46 mL, 3.5 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.4254 g, 54%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.61 – 8.49 (m, 2H), 8.31 – 8.20 (m, 2H).

Tetrafluoroborato de 4-fluorobencendiazonio (**28d**).¹⁵⁰

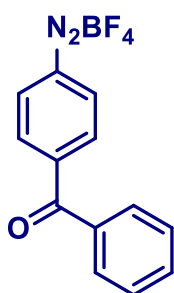


Preparado acorde con el procedimiento general usando 4-fluoroanilina (0.6371 g, 5.73 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1 mL, 8.1 mmol), *tert*-butilnitrito (0.9 mL, 6.8 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido blanco (1.015 g, 84%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.85 – 8.74 (m, 2H), 7.97 – 7.81 (m, 2H).

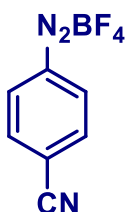
¹⁵⁰ A. J. Reay, L. A. Hammarback, J. T. W. Bray, T. Sheridan, D. Turnbull, A. C. Whitwood, I. J. S. Fairlamb, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5174–5179.

Tetrafluoroborato de 4-etoxicarbonilbencendiazonio (**28e**).¹⁵¹

Preparado acorde con el procedimiento general usando 4-aminobenzoato de etilo (0.3763 g, 2.28 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.39 mL, 3.16 mmol), *tert*-butilnitrito (0.38 mL, 2.87 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.5108 g, 85%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Tetrafluoroborato de 4-benzoilbencendiazonio (**28f**).¹⁵²

Preparado acorde con el procedimiento general usando 4-aminobenzofenona (0.4998g, 2.53 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.43 mL, 3.5 mmol), *tert*-butilnitrito (0.4 mL, 3.0 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.7166 g, 95%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.84 – 7.70 (m, 3H), 7.70 – 7.54 (m, 2H).

Tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (**28g**).¹⁵¹

Preparado acorde con el procedimiento general usando 4-aminobenzonitrilo (0.504 g, 4.26 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.73 mL, 5.91 mmol), *tert*-butilnitrito (0.67 mL, 5.07 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.6878 g, 74%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.91 – 8.75 (m, 2H), 8.53 – 8.35 (m, 2H).

Tetrafluoroborato de 3-nitrobencendiazonio (**28j**).¹⁵³

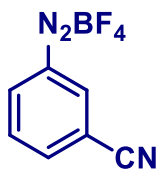
Preparado acorde con el procedimiento general usando 3-nitroanilina (0.4978 g, 3.6 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.62 mL, 5.0 mmol), *tert*-butilnitrito (0.57 mL, 4.3 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido amarillo claro (0.644 g, 75%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.62 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.01 (tdd, $J = 8.7, 2.1, 1.0$ Hz, 2H), 8.24 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H).

¹⁵¹ B. Xing, C. Ni, J. Hu, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57*, 9896–9900.

¹⁵² Z. Salmi, A. Lamouri, P. Decorse, M. Jouini, A. Boussadi, J. Achard, A. Gicquel, S. Mahouche-Chergui, B. Carbonnier, M. M. Chehimi, *Diam. Relat. Mater.* **2013**, *40*, 60–68.

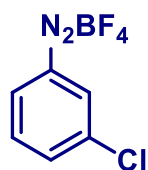
¹⁵³ C. Gosset, S. Pellegrini, R. Jooris, T. Bousquet, L. Pelinski, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3401–3405.

Tetrafluoroborato de 3-cianobencendiazonio (**28k**).¹⁵⁰



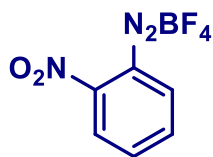
Preparado acorde con el procedimiento general usando 3-aminobenzonitrilo (0.5026 g, 4.25 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.73 mL, 5.9 mmol), *tert*-butilnitrito (0.67 mL, 5.01 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.7834 g, 85%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.94 (ddd, $J = 8.5, 2.1, 1.1$ Hz, 1H), 8.71 (ddd, $J = 8.0, 1.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.24 – 8.12 (m, 1H).

Tetrafluoroborato de 3-clorobencendiazonio (**28l**).



Preparado acorde con el procedimiento general usando 3-cloroanilín (0.5g, 3.91 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.67 mL, 5.4 mmol), *tert*-butilnitrito (0.62 mL, 4.7 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido rosa (0.8013g, 90%).

Tetrafluoroborato de 2-nitrobencendiazonio (**28m**).¹⁵⁴

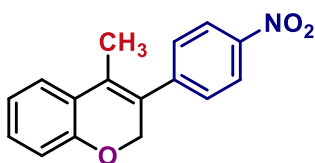


Preparado acorde con el procedimiento general usando 2-nitroanilina (0.5031 g, 3.64 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.63 mL, 5.1 mmol), *tert*-butilnitrito (0.57 mL, 4.3 mmol) y THF (15 mL). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.560 g, 65%).

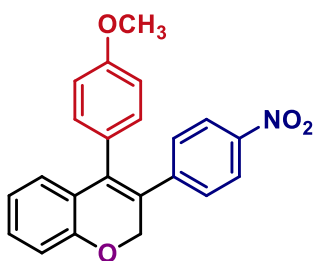
3.6.3. Carbociclación arilativa de alquinos catalizada por Au.

Procedimiento general. En un matraz Schlenk se colocaron Ph_3PAuCl (0.1 equiv), la respectiva sal de arildiazonio (1.5 - 3.5 equiv) y alquino (1.0 equiv) bajo atmósfera de nitrógeno. Después se adicionó acetonitrilo (previamente desgasificado) para obtener una solución 0.1 M. Entonces, una solución recién preparada de ácido ascórbico 0.05 M en DMSO anhidro (0.005 equiv) se adicionó seguida de DTBPy (1.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 – 24 h (o calentando a 50 °C). Completada la reacción (análisis por TLC), el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (silica gel) usando hexanos/AcOEt o hexanos/ Et_2O como eluyentes.

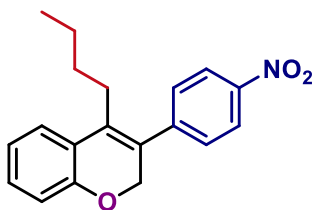
¹⁵⁴ G. J. Sherborne, A. G. Gevondian, I. Funes-Ardoiz, A. Dahiya, C. Fricke, F. Schoenebeck, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, *59*, 15543–15548.

4-Metil-3-(4-nitrofenil)-2H-cromeno (**108aa**).

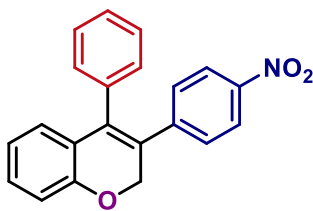
Preparado de acuerdo al procedimiento general usando (but-2-in-1-iloxi)benceno (50.2 mg, 0.2 mmol), Ph₃PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL, 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL, 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (34.6 mg, 64%) sólido amarillo; **p.f.** 180–182 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.31 – 8.24 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.05 – 6.97 (m, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 4.89 (q, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.05 (t, *J* = 1.6 Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 154.0, 147.0, 145.5, 129.9, 129.7, 128.4, 128.2, 124.8, 124.5, 124.0, 121.9, 116.1, 68.9, 14.7. **HRMS-DART** calculado para C₁₆H₁₄NO₃ [M+H]⁺: 268.09737; encontrado: 268.09771. **IR (ATR)**: 3073, 2961, 2922, 2850, 2815, 1625, 1591, 1509, 1447, 1341, 1261, 1214, 1109, 1026, 1008, 978, 950, 856, 827, 753, 691, 565, 526, 428 cm⁻¹.

4-(4-Metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-2H-cromeno (**108ba**).

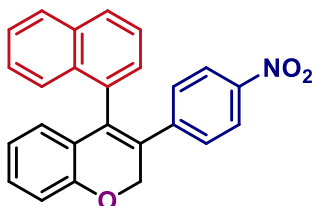
Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-Fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (24.1 mg, 0.1 mmol), Ph₃PAuCl (5 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (35.9 mg, 1.5 equiv, 0.15 mmol), ácido ascórbico (10 μL, 0.005 mmol), DTBPy (22.7 μL, 0.1 mmol) y acetonitrilo (1.5 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (29.1 mg, 80%) como un sólido amarillo. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.21 (ddd, *J* = 8.1, 5.9, 3.1 Hz, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 159.4, 154.3, 146.2, 145.4, 135.8, 131.8, 130.1, 129.1, 128.2, 127.2, 126.7, 125.2, 123.5, 121.8, 116.1, 114.2, 69.0, 55.3. **HRMS-DART** calculado para C₂₂H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 360.12358, encontrado: 360.12190. **IR (ATR)**: 2930, 2850, 1589, 1508, 1343, 1244 cm⁻¹.

4-Butil-3-(4-nitrofenil)-2*H*-cromeno (**108ca**).

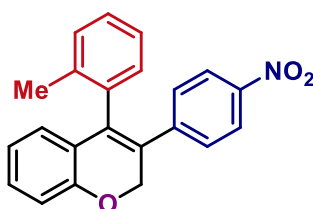
Preparado de acuerdo al procedimiento general usando (hept-2-in-1-iloxi)benceno (38.5 mg, 0.2 mmol), Ph₃PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobenzendiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL, 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL, 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (37 mg, 58%) como un sólido amarillo; **p.f.** 71-73 °C **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.31 – 8.23 (m, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.50 – 2.39 (m, 2H), 1.51 – 1.37 (m, 2H), 1.25 (h, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 154.5, 147.1, 145.9, 132.8, 129.6, 129.5, 128.4, 124.6, 124.1, 123.4, 121.8, 116.5, 69.1, 31.5, 27.5, 22.7, 13.9. **HRMS-DART** calculado para C₁₉H₂₀NO₃ [M+H]⁺: 310.14432; encontrado: 310.14347. **IR (ATR)**: 3073, 3033, 2959, 2922, 2861, 1615, 1587, 1506, 1488, 1467, 1448, 1342, 1246, 1216, 1190, 1109, 1076, 1058, 1015, 928, 851, 792, 754, 696, 522 cm⁻¹.

3-(4-Nitrofenil)-4-fenil-2*H*-cromeno (**108da**).

Preparado de acuerdo al procedimiento general usando (3-fenoxiprop-1-in-1-il)benceno (42.1 mg, 0.2 mmol), Ph₃PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobenzendiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL, 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL, 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/Et₂O 95:5) se obtuvo el producto (66.5 mg, 66%) como un sólido amarillo; **p.f.** 141-144 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 – 7.07 (m, 8H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 5.11 (s, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 154.1, 146.3, 145.1, 136.2, 136.0, 130.6, 130.1, 129.1, 128.8, 128.1, 127.2, 127.1, 124.9, 123.4, 121.8, 116.1, 69.0. **HRMS-DART** calculado para C₂₁H₁₅NO₃ [M+H]⁺: 330.11302; encontrado: 330.11332. **IR (ATR)**: 3062, 2957, 2922, 2852, 1618, 1587, 1508, 1482, 1448, 1441, 1339, 1249, 1214, 1106, 1036, 1003, 937, 852, 835, 800, 764, 754, 696, 585, 506 cm⁻¹.

4-(Naftalen-1-il)-3-(4-nitrofenil)-2*H*-cromeno (**108ea**).

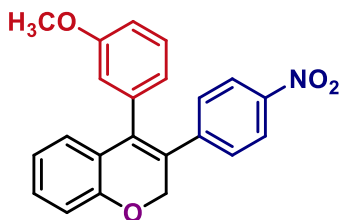
Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 1-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)naftaleno (26.1 mg, 0.1 mmol), Ph₃PAuCl (5 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (35.9 mg, 1.5 equiv, 0.15 mmol), ácido ascórbico (10 μL, 0.005 mmol), DTBPy (22.7 μL, 0.1 mmol) y acetonitrilo (1.5 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/Et₂O 95:5) se obtuvo el producto (19.5 mg, 51%) como un sólido amarillo; **p.f.** 160-163 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.92 – 7.79 (m, 4H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.72 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 153.7, 146.4, 144.8, 134.6, 133.8, 133.7, 132.4, 130.1, 129.1, 128.73, 128.68, 128.4, 128.2, 127.2, 126.8, 126.3, 125.7, 125.0, 123.4, 122.0, 116.1, 69.0. **HRMS-DART** calculado para C₂₅H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 380.12867; encontrado: 380.12693. **IR (ATR):** 3102, 3050, 2930, 2840, 1620, 1590, 1509, 1445, 1397, 1339, 1249, 1210, 1108, 1035, 1000, 941, 853, 839, 800, 766, 754, 696, 589, 516 cm⁻¹.

3-(4-Nitrofenil)-4-(*o*-tolil)-2*H*-cromeno (**108fa**).

Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 1-metil-2-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)benceno (20.5 mg, 0.1 mmol), Ph₃PAuCl (5 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (35.9 mg, 1.5 equiv, 0.15 mmol), ácido ascórbico (10 μL, 0.005 mmol), DTBPy (22.7 μL, 0.1 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/Et₂O 95:5) se obtuvo el producto (20.5 mg, 59%) como un sólido amarillo; **p.f.** 140-143 °C. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 4H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.84 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.03 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 153.9, 146.4, 144.9, 136.8, 135.6, 130.6, 130.1, 128.4, 128.3, 127.3, 126.7, 126.3, 124.5, 123.5, 122.0, 116.1, 68.8, 19.8. **HRMS-DART** calculado para C₂₂H₁₈NO₃ [M+H]⁺: 344.12867; encontrado:

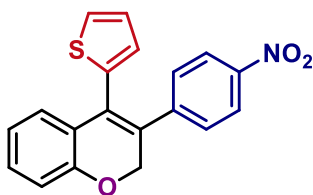
344.12715. **IR (ATR):** 3065, 2958, 2923, 2853, 1740, 1626, 1591, 1510, 1450, 1340, 1250, 1215, 1107, 1035, 1021, 851, 838, 811, 750, 726, 697, 592, 513, 430 cm^{-1} .

4-(3-Metofenil)-3-(4-nitrofenil)-2*H*-cromeno (**108ga**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 1-metoxi-3-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)benceno (48.2 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (46.2 mg, 62%) como un sólido amarillo; **p.f.** 153-155 $^\circ\text{C}$. **^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)** δ 8.10 – 7.93 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 3H), 6.72 – 6.64 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). **^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3)** δ 159.8, 154.1, 146.4, 145.1, 137.5, 135.8, 130.1, 129.9, 129.0, 127.2, 127.0, 124.8, 123.5, 123.0, 121.9, 116.1, 116.1, 113.5, 69.0, 55.3. **HRMS-DART** calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.12358; encontrado: 360.12247. **IR (ATR):** 3121, 2998, 2690, 2923, 2849, 1621, 1587, 1514, 1482, 1446, 1417, 1341, 1253, 1240, 1152, 1108, 1035, 940, 844, 832, 793, 753, 697, 516 cm^{-1} .

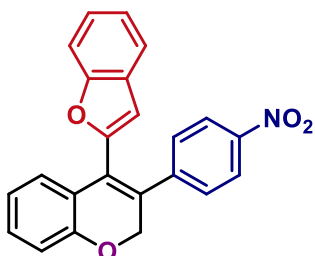
3-(4-Nitrofenil)-4-(tiofen-2-il)-2*H*-cromeno (**108ha**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 2-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)tiofeno (21.6 mg, 0.1 mmol), Ph_3PAuCl (5 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (35.9 mg, 1.5 equiv, 0.15 mmol), ácido ascórbico (10 μL , 0.005 mmol), DTBPy (22.7 μL , 0.1 mmol) y acetonitrilo (1.5 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ Et_2O 95:5) se obtuvo el producto (19.5 mg, 51%) como un sólido amarillo; **p.f.** 124-125 $^\circ\text{C}$. **^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)** δ 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 3H), 7.09 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.0, 3.4$ Hz, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 3.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H). **^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3)** δ 154.0, 146.7, 145.0, 136.6, 130.4, 129.9, 129.5, 129.0, 128.9, 127.4, 127.1, 127.0, 124.8, 123.6, 122.0, 116.2, 69.0. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$

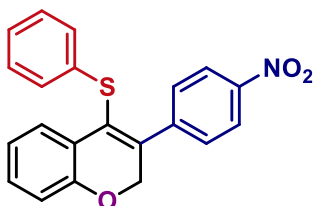
$[M+H]^+$: 336.06944; encontrado: 340.06896. **IR (ATR)**: 3104, 3071, 2957, 2923, 2850, 1590, 1509, 1482, 1450, 1339, 1251, 1215, 822, 754, 696, 521 cm^{-1} .

4-(Benzofuran-2-il)-3-(4-nitrofenil)-2H-cromeno (**108ja**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 2-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)benzofurano (50.2 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (95.8 mg, 2.0 equiv, 0.4 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ Et_2O 95:5) se obtuvo el producto (42.2 mg, 56%) sólido amarillo; **p.f.** 170-172 $^\circ\text{C}$. **$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 6H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.10 (s, 2H). **$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ 154.8, 154.1, 150.8, 147.0, 144.7, 131.6, 130.6, 128.6, 128.2, 126.8, 125.8, 125.1, 123.8, 123.3, 122.9, 122.2, 121.4, 116.5, 111.5, 109.0, 68.9. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[M+H]^+$: 370.10793; encontrado: 370.10722. **IR (ATR)**: 3109, 3081, 2846, 1590, 1510, 1486, 1449, 1341, 1288, 1253, 1216, 1172, 1110, 1002, 851, 818, 750, 696, 441 cm^{-1} .

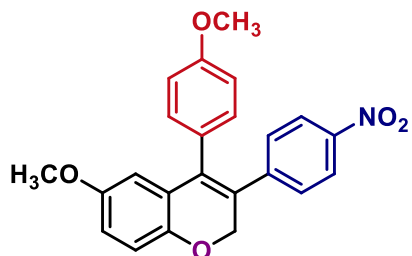
3-(4-Nitrofenil)-4-(feniltio)-2H-cromeno (**108ka**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando (3-fenoxiprop-1-in-1-il)(fenil)sulfuro (48.6 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (43.6 mg, 60%) como un sólido amarillo; **p.f.** 158-160 $^\circ\text{C}$. **$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3)** δ 8.26 – 8.16 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.23 – 7.03 (m, 6H), 6.94 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 6.87 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H). **$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3)** δ 154.6, 147.4, 144.2, 139.4, 135.8, 130.4, 129.5, 129.3, 127.3, 127.2, 126.5, 126.0, 123.7, 122.5, 122.3, 116.3, 69.8. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[M+H]^+$: 362.08509; encontrado: 362.08544. **IR (ATR)**: 3106, 3069, 2849,

2831, 1593, 1580, 1513, 1475, 1438, 1342, 1261, 1230, 1209, 1148, 1116, 1078, 1024, 1001, 945, 852, 824, 752, 693, 588, 520, 452 cm^{-1} .

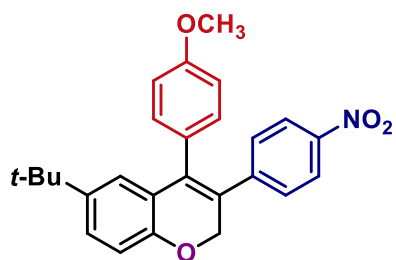
6-Metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-2*H*-cromeno (**108la**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 1-metoxi-4-(3-(4-metoxifenoxi)prop-1-in-1-il)-benceno (54.2 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol),

DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 9:1) se obtuvo el producto (43.3 mg, 55%) como un sólido naranja; **p.f.** 179-181 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.86 – 6.80 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 154.4, 148.3, 146.3, 145.5, 135.8, 131.8, 129.1, 128.1, 127.7, 126.0, 123.5, 116.6, 115.1, 114.2, 112.7, 69.2, 55.8, 55.3. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.13415; encontrado: 390.13324. **IR (ATR)**: 3066, 3003, 2948, 2926, 2836, 1608, 1571, 1505, 1486, 1448, 1424, 1336, 1283, 1248, 1204, 1178, 1107, 1062, 1032, 879, 834, 787, 757, 735, 698, 560, 518 cm^{-1} .

6-(*Tert*-butil)-4-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-2*H*-cromeno (**108ma**).

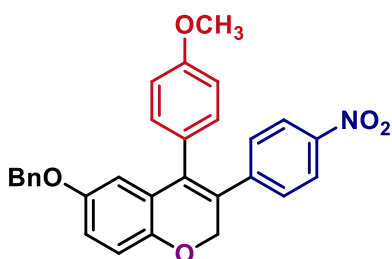


Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 1-(*tert*-butil)-4-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)benceno (59.5 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol),

DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) y recristalización (DCM-hexanos) se obtuvo el producto (47.8 mg, 55%) como un sólido amarillo; **p.f.** 160-162 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.97 – 6.82 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.21 (s, 9H). ^{13}C

RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 152.1, 146.1, 145.8, 144.5, 136.2, 131.9, 129.1, 128.3, 127.0, 126.5, 124.5, 124.2, 123.5, 115.5, 114.1, 69.1, 55.3, 34.4, 31.5. **HRMS-DART** calculado para C₂₆H₂₆NO₄ [M+H]⁺: 416.18618; encontrado: 416.18472. **IR (ATR)**: 3066, 3002, 2948, 2926, 2845, 1608, 1589, 1571, 1505, 1486, 1460, 1424, 1336, 1283, 1248, 1204, 1178, 1107, 1032, 1010, 879, 852, 821, 757, 698, 560 cm⁻¹.

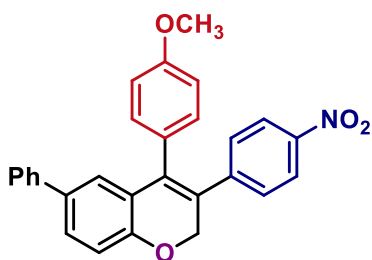
6-(Benziloxi)-4-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-2*H*-cromeno (**108na**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 1-(benziloxi)-4-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-yl)oxi)-benceno (69.6 mg, 0.2 mmol), Ph₃PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobenzodiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μ L, 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μ L, 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL).

Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 9:1) se obtuvo el producto (72.2 mg, 77%) como un sólido amarillo; **p.f.** 123-125 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.41 – 7.24 (m, 5H), 7.14 – 7.08 (m, 2H), 6.99–6.93 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 159.4, 153.5, 148.4, 146.2, 145.5, 137.0, 135.8, 131.8, 129.1, 128.7, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 123.5, 116.6, 116.3, 114.2, 113.8, 70.7, 69.2, 55.3. **HRMS-DART** calculado para C₂₉H₂₄NO₅ [M+H]⁺: 466.16545; encontrado: 466.16408. **IR (ATR)**: 3030, 2970, 2934, 2905, 1606, 1592, 1571, 1510, 1486, 1461, 1424, 1342, 1282, 1245, 1199, 1173, 1108, 1023, 911, 880, 852, 832, 756, 727, 696, 577, 564, 513 cm⁻¹.

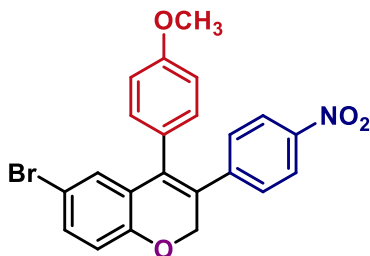
4-(4-Metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-6-fenil-2*H*-cromeno (**108oa**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)-1,1'-bifenilo (54.2 mg, 0.2 mmol), Ph₃PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobenzodiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μ L, 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μ L, 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt

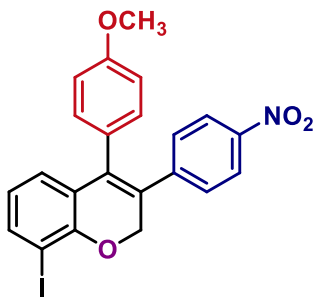
9:1) se obtuvo el producto (52.4 mg, 60%) como un sólido amarillo; **p.f.** 154-156 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 – 7.99 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 7.07 – 7.02 (m, 3H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.4, 153.9, 146.3, 145.4, 140.7, 135.8, 135.0, 131.8, 129.1, 128.84, 128.80, 128.0, 127.04, 127.03, 126.9, 125.8, 125.4, 123.5, 116.5, 114.3, 69.2, 55.3. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.15488; encontrado: 436.15696. **IR (ATR)**: 3106, 3069, 2849, 2831, 1593, 1580, 1513, 1475, 1438, 1342, 1261, 1230, 1209, 1148, 1116, 1078, 1024, 1001, 945, 852, 824, 752, 693, 588, 520, 452 cm^{-1} .

6-Bromo-4-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-2H-cromeno (**108pa**).

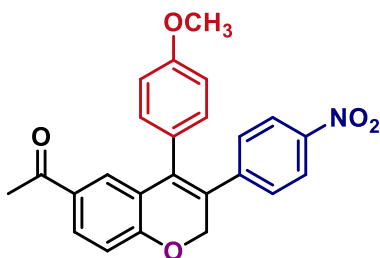


Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 1-bromo-4-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)benceno (64.1 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (95.8 mg, 2.0 equiv, 0.4 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol),

DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (39 mg, 44%) como un sólido amarillo; **p.f.** 190-192 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.01 – 6.94 (m, 3H), 6.88 – 7.78 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 153.3, 146.4, 144.9, 134.7, 132.6, 131.7, 129.6, 129.1, 127.9, 127.3, 127.1, 123.5, 117.9, 114.4, 114.1, 69.1, 55.4. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.03410; encontrado: 438.03297. **IR (ATR)**: 3069, 3009, 2972, 2931, 2833, 1610, 1585, 1477, 1452, 1403, 1340, 1285, 1245, 1217, 1172, 1109, 1027, 1006, 933, 873, 853, 825, 730, 697, 555 cm^{-1} .

8-Iodo-4-(4-metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-2*H*-cromeno (**108qa**).

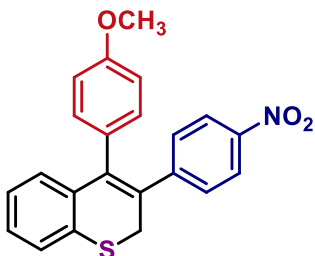
Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 1-iodo-2-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)benceno (73.6 mg, 0.2 mmol), Ph₃PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (95.8 mg, 2.0 equiv, 0.4 mmol), ácido ascórbico (20 μL, 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL, 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (73.8 mg, 45%) como un sólido amarillo; **p.f.** 139-142 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.88 – (m, 3H), 6.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 159.5, 153.4, 146.4, 144.9, 139.4, 135.4, 131.8, 129.1, 127.7, 127.5, 127.3, 125.9, 123.6, 123.4, 114.3, 84.1, 69.7, 55.4. **HRMS-DART** calculado para C₂₂H₁₇INO₄ [M+H]⁺: 486.02023; encontrado: 486.02053. **IR (ATR):** 3068, 3031, 2976, 2934, 2841, 1613, 1590, 1514, 1462, 1435, 1340, 1286, 1249, 1231, 1173, 1111, 1021, 857, 783, 754, 692, 556, 523 cm⁻¹.

1-(4-(4-Metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-2*H*-cromen-6-il)etan-1-ona (**108ra**).

Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 1-(4-((3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)oxi)fenil)etan-1-ona (56.7 mg, 0.2 mmol), Ph₃PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (119.7 mg, 2.5 equiv, 0.5 mmol), ácido ascórbico (20 μL, 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL, 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2) se obtuvo el producto (27.9 mg, 34%) como un sólido amarillo; **p.f.** 177-179 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.06 – 7.98 (m, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 7.02 – 6.94 (m, 3H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 196.9, 159.6, 158.4, 146.5, 144.9, 135.0, 131.7, 131.3, 130.8, 129.1, 127.7, 127.3, 127.1, 124.6, 123.6, 116.3, 114.5, 69.3, 55.4, 26.5. **HRMS-DART** calculado para C₂₄H₂₀NO₅ [M+H]⁺: 402.13415; encontrado: 402.13312. **IR (ATR):** 3073, 3020, 2971, 2934, 2853,

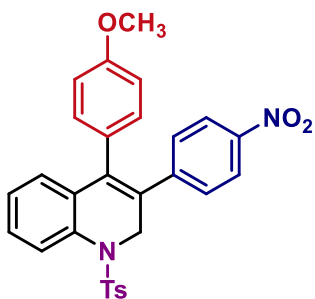
2836, 1677, 1591, 1510, 1491, 1456, 1422, 1343, 1286, 1250, 1238, 1172, 1109, 1025, 1003, 944, 852, 834, 807, 754, 730, 699, 614, 569, 511 cm^{-1} .

4-(4-Metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-2*H*-tiochromene (**108sa**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando (3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)(fenil)sulfano (53.5 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 98:2) se obtuvo el producto (13.8 mg, 18%) como un sólido amarillo; **p.f.** 201-203 $^{\circ}\text{C}$. **^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)** δ 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.16 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 6.92 – 6.86 (m, 3H), 6.78 – 6.71 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 2H). **^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3)** δ 159.2, 149.0, 146.0, 139.5, 136.2, 133.5, 132.6, 131.2, 129.7, 129.6, 128.9, 128.2, 127.6, 125.6, 123.5, 113.9, 55.3, 31.8. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376.10074; encontrado: 376.10014. **IR (ATR)**: 2954, 2923, 2853, 2181, 1732, 1601, 1509, 1463, 1344, 1257, 1080, 1031, 967, 804, 751 cm^{-1} .

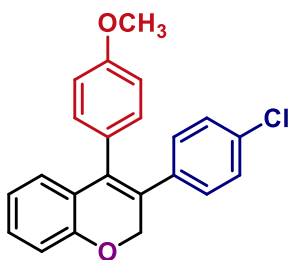
(4-Metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-1-tosil-1,2-dihidroquinolina (**108ta**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando *N*-(3-(4-metoxifenil)prop-2-in-1-il)-4-metil-*N*-fenilbencenesulfonamida (79.1 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), 4 tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (167.6 mg, 3.5 equiv, 0.7 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2) se obtuvo el producto (36.3 mg, 35%) como un sólido amarillo; este compuesto se descompone arriba de 200 $^{\circ}\text{C}$. **^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)** δ 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.38 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 – 7.07 (m, 5H), 6.76 (td, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 3H), 6.70 – 6.62 (m, 2H), 6.36 – 6.28 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). **^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3)** δ 159.3, 146.2, 145.7,

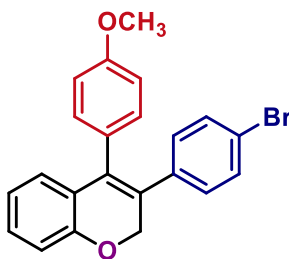
143.9, 136.8, 136.4, 135.3, 132.3, 131.6, 129.4, 129.1, 128.8, 128.3, 128.0, 127.6, 127.5, 127.3, 127.0, 123.4, 113.9, 55.3, 50.2, 21.6. **HRMS-DART** calculado para $C_{29}H_{25}N_2O_5S$ $[M+H]^+$: 513.14842; encontrado: 513.14854. **IR (ATR)**: 3078, 3004, 2934, 2839, 1593, 1509, 1341, 1245, 1159, 1089, 1029, 848, 814, 782, 702, 689, 657, 565, 528 cm^{-1} .

3-(4-Clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2*H*-cromeno (**108bb**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (24.1 mg, 0.1 mmol), Ph_3PAuCl (5 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborate de 4-clorobencendiazonio (34.3 mg, 1.5 equiv, 0.15 mmol), ácido ascórbico (10 μL , 0.005 mmol), DTBPy (22.7 μL , 0.1 mmol) y acetonitrilo (1.5 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 98:2) se obtuvo el producto (24 mg, 68%) como un sólido amarillo claro; **p.f.** 134-135 $^{\circ}C$. **1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.19 – 7.15 (m, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 7.04 – 6.99 (m, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 3H), 6.87 – 6.84 (m, 2H), 6.84 – 6.81 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$)** δ 159.0, 154.0, 136.9, 133.3, 132.7, 131.9, 129.6, 129.3, 128.8, 128.4, 128.0, 126.7, 125.5, 121.6, 115.9, 114.0, 69.4, 55.3. **HRMS-DART** calculado para $C_{22}H_{18}ClO_2$ $[M+H]^+$: 349.09953; encontrado: 349.09879. **IR (ATR)**: 2959, 2926, 2836, 1603, 1508, 1460, 1211, 751 cm^{-1} .

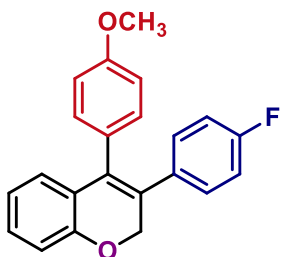
3-(4-Bromofenil)-4-(4-metoxifenil)-2*H*-cromeno (**108bc**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (24.1 mg, 0.1 mmol), Ph_3PAuCl (5 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborate de 4-bromobencendiazonio (41.1 mg, 1.5 equiv, 0.15 mmol), ácido ascórbico (10 μL , 0.005 mmol), DTBPy (22.7 μL , 0.1 mmol) y acetonitrilo (1.5 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (21.9 mg, 55%) como un sólido amarillo claro; **p.f.** 144-145 $^{\circ}C$. **1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.17 (ddd, $J = 8.1, 6.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.04 – 6.99 (m, 2H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 4H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$)** δ 159.0, 154.0, 137.4, 133.3, 131.9, 131.3,

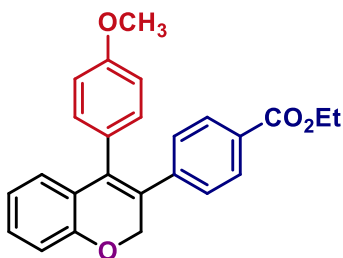
129.9, 129.3, 128.8, 128.0, 126.8, 125.6, 121.6, 120.9, 115.9, 114.0, 69.4, 55.3. **HRMS-DART** calculado para $C_{22}H_{18}BrO_2$ $[M+H]^+$: 393.04902; encontrado: 393.04857. **IR (ATR)**: 2956, 2924, 2850, 1598, 1507, 1482, 1446, 1240, 1211, 801, 766 cm^{-1} .

3-(4-Fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2*H*-cromeno (**108bd**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (48.2 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborate de 4-fluorobencendiazonio (63.6 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.005 mmol), DTBPy (45.4 μL , 0.1 mmol), acetonitrilo (3 mL) y calentando a 50 $^{\circ}C$. Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 98:2) se obtuvo el producto (29.5 mg, 44%) como un sólido amarillo claro; **p.f.** 154-156 $^{\circ}C$. **1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.16 (ddd, $J = 8.1, 6.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 2H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 3H), 6.84 – 6.80 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 161.6 (d, $J_{C-F} = 246.8$ Hz), 158.9, 153.9, 134.5 (d, $J_{C-F} = 3.2$ Hz), 132.8, 131.9, 130.0 (d, $J_{C-F} = 7.9$ Hz), 129.2, 129.0, 128.4, 126.6, 125.6, 121.5, 115.9, 115.1 (d, $J_{C-F} = 21.4$ Hz), 113.9, 69.6, 55.3. **^{19}F RMN (375 MHz, $CDCl_3$)** δ -114.5. **HRMS-DART** calculado para $C_{22}H_{18}FO_2$ $[M+H]^+$: 333.12908; encontrado: 333.12854. **IR (ATR)**: 2956, 2837, 1740, 1600, 1506, 1452, 1245, 811, 729 cm^{-1} .

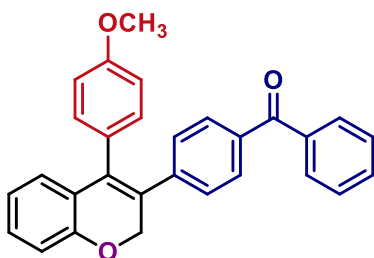
4-(4-(4-Metoxifenil)-2*H*-cromen-3-il)benzoato de etilo (**108be**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (48.2 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 4-etoxicarbonilbencendiazonio (80 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol) y acetonitrilo (3 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ Et_2O 95:5) se obtuvo el producto (38.1 mg, 49%) como un sólido amarillo claro; **p.f.** 121-123 $^{\circ}C$. **1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.18 (ddd, $J = 8.1, 6.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 2H), 7.03 – 6.99 (m, 2H), 6.97 – 6.92 (m, 1H), 6.90 – 6.84 (m,

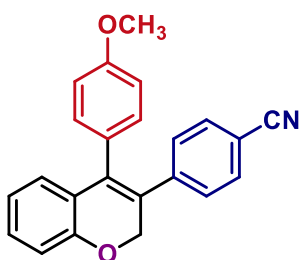
2H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 159.1, 154.2, 143.2, 134.1, 131.9, 129.5, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.2, 126.9, 125.5, 121.6, 116.0, 114.0, 69.4, 61.1, 55.3, 14.5. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 387.15963; encontrado: 387.15906. **IR** (ATR): 2958, 2868, 1712. 1604, 1510, 1463, 1271, 1244 cm^{-1} .

3-(4-Benzoilfenil)-4-(4-metoxifenil)-2H-cromeno (**108bf**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (96.3 mg, 0.1 mmol), Ph_3PAuCl (20 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborato de 4-benzoilbencendiazonio (179.5 mg, 1.5 equiv, 0.15 mmol), ácido ascórbico (40 μL , 0.005 mmol), DTBPy (90.8 μL , 0.1 mmol) y acetonitrilo (6 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 9:1) se obtuvo el producto (77 mg, 45%) como un sólido amarillo claro; **p.f.** 142-144 $^\circ\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.56 (dt, $J = 6.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.19 (ddd, $J = 8.1, 6.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 7.07 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.85 – 6.78 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 196.3, 159.1, 154.2, 143.0, 137.7, 135.7, 134.4, 132.5, 131.9, 130.1, 130.1, 129.6, 128.7, 128.4, 128.2, 128.1, 127.0, 125.5, 121.7, 116.0, 114.0, 69.4, 55.3. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.16472; encontrado: 419.16352. **IR** (ATR): 2959, 2837, 1651, 1595, 1508, 1245, 1218, 1171 cm^{-1} .

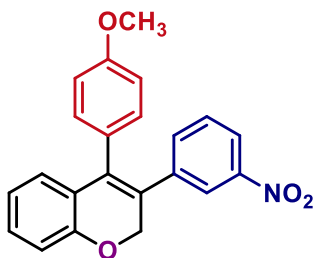
4-(4-(4-Metoxifenil)-2H-cromen-3-il)benzonitrilo (**108bg**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (96.3 mg, 0.4 mmol), Ph_3PAuCl (20 mg, 0.04 mmol), tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (131.5 mg, 1.5 equiv, 0.6 mmol), ácido ascórbico (40 μL , 0.02 mmol), DTBPy (90.8 μL , 0.4 mmol) y acetonitrilo (6 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 9:1) se obtuvo el producto (101.3 mg, 74%) como un sólido

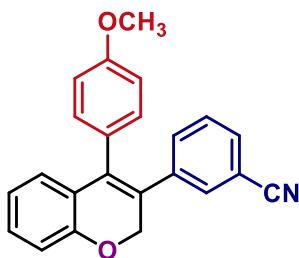
blanco; **p.f.** 129-130 °C. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.20 (ddd, $J = 8.1, 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.2, 154.1, 143.2, 135.1, 131.8, 131.7, 129.8, 128.8, 128.1, 127.0, 126.9, 125.1, 121.6, 118.8, 116.0, 114.0, 110.2, 68.9, 55.2. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.13375; encontrado: 340.13308. **IR (ATR)**: 2901, 2833, 2222, 1595, 1510, 1481, 1249, 1215 cm^{-1} .

4-(4-Metoxifenil)-3-(3-nitrofenil)-2H-cromeno (**108bj**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (24.1 mg, 0.1 mmol), Ph_3PAuCl (5 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborato de 3-nitrobenendiazonio (35.9 mg, 1.5 equiv, 0.15 mmol), ácido ascórbico (10 μL , 0.005 mmol), DTBPy (22.7 μL , 0.1 mmol) y acetonitrilo (1.5 mL). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5) se obtuvo el producto (19.5 mg, 54%) como un sólido naranja; **p.f.** 146-147 °C. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (ddd, $J = 7.9, 2.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.14 (ddd, $J = 8.1, 5.6, 3.4$ Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 2H), 6.79 – 6.75 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 154.1, 148.1, 140.2, 135.2, 134.6, 131.8, 129.9, 129.0, 128.1, 127.1, 126.6, 125.1, 123.0, 121.9, 121.7, 116.1, 114.2, 69.1, 55.4. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.12358; encontrado: 360.12233. **IR (ATR)**: 2958, 2931, 2836, 1604, 1509, 1454, 1288, 1244 cm^{-1} .

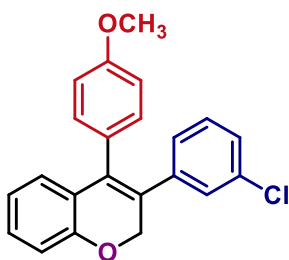
3-(4-(4-Metoxifenil)-2H-cromen-3-il)benzocnitrilo (**108bk**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (24.1 mg, 0.1 mmol), Ph_3PAuCl (5 mg, 0.01 mmol), tetrafluoroborato de 3-cianobencendiazonio (32.9 mg, 1.5 equiv, 0.15 mmol), ácido ascórbico (10 μL , 0.005 mmol), DTBPy (22.7 μL , 0.1 mmol) y acetonitrilo (1.5 mL). Purificación por cromatografía en columna

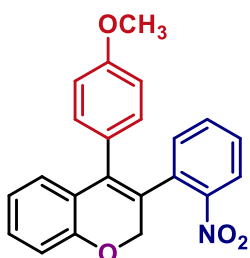
(silica gel, hexanos/AcOEt 9:1) se obtuvo el producto (20.8 mg, 60%) como un sólido amarillo claro; **p.f.** 129-130 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 4H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.85 – 6.79 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 154.1, 139.9, 134.8, 132.8, 131.8, 131.7, 130.5, 129.8, 129.0, 128.1, 127.0, 126.7, 125.2, 121.7, 118.7, 116.1, 114.1, 112.4, 69.1, 55.4. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 340.13375; encontrado: 340.13453. **IR (ATR)**: 2922, 2854, 2227, 1607, 1510, 1446, 1288, 1248, 1174 cm^{-1} .

3-(3-Clorofenil)-4-(4-metoxifenil)-2*H*-cromeno (**108bl**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (48.2 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 3-clorobencendiazonio (91.5 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol), acetonitrilo (3 mL) y calentando a 50 °C. Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/ Et_2O 95:5) se obtuvo el producto (40.4 mg, 57%) como un sólido amarillo claro; **p.f.** 101-103 °C. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.12 (m, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 6H), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.90 – 6.77 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 154.1, 140.4, 134.0, 133.8, 131.9, 129.4, 129.4, 128.6, 128.2, 127.9, 127.1, 126.9, 126.8, 125.5, 121.6, 116.0, 114.0, 69.4, 55.4. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.09953; encontrado: 349.09804. **IR (ATR)**: 3065, 3007, 2928, 2838, 1741, 1657, 1606, 1572, 1510, 1482, 1448, 1284, 1245, 1174, 1113, 1082, 1027, 932, 871, 838, 790, 762, 695, 601, 565, 458 cm^{-1} .

4-(4-Metoxifenil)-3-(2-nitrofenil)-2*H*-cromeno (**108bm**).



Preparado de acuerdo al procedimiento general usando 4-(3-fenoxiprop-1-in-1-il)-1-metoxibenceno (48.2 mg, 0.2 mmol), Ph_3PAuCl (10 mg, 0.02 mmol), tetrafluoroborato de 2-nitrobencenediazonio (71.8 mg, 1.5 equiv, 0.3 mmol), ácido ascórbico (20 μL , 0.01 mmol), DTBPy (45.4 μL , 0.2 mmol), acetonitrilo (3 mL)

y calentando a 50 °C. Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/Et₂O 9:1) se obtuvo el producto (30 mg, 45%) como un aceite naranja. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.94 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.98 – 6.91 (m, 3H), 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.76 – 6.68 (m, 2H), 5.09 (bs, 1H), 4.79 (bs, 1H), 3.74 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 159.0, 154.4, 148.6, 134.6, 133.8, 133.5, 132.7, 131.3, 129.6, 128.4, 128.3, 127.6, 126.9, 125.0, 124.6, 121.6, 116.1, 113.8, 68.7, 55.3. **HRMS-DART** calculado para C₂₂H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 360.12358; encontrado: 360.12437. **IR (ATR)**: 2956, 2933, 2910, 2860, 2837, 1607, 1571, 1522, 1510, 1483, 1453, 1343, 1288, 1243, 1212, 1174, 1109, 1059, 1031, 1002, 908, 828, 78, 729, 704, 596, 564, 541 cm⁻¹.

3.6.4. Estudios de estado sólido para 2H-cromeno 108ba.

Difracción de rayos X monocristalino: la recopilación de datos se realizó a 150 K en un difractor Bruker-APEX-II CCD con radiación Mo K α ($\lambda = 0,71073$ Å). La recopilación de datos y los cálculos de los parámetros de las celdas se realizaron utilizando el software APEX II. La solución y el refinamiento de la estructura se lograron utilizando el paquete de cristalografía SHELX. Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente y sus posiciones se calcularon usando el comando HFIX.

Análisis térmico: Se determinaron los experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA) en un instrumento TGA-DSC Netzsch STA 449 F3 Jupiter simultáneo. Las muestras se tomaron en bandejas de aluminio y se calentaron desde temperatura ambiente hasta 200 °C a una velocidad de 10 °C/min en atmósfera de nitrógeno.

3.6.5. Métodos computacionales para el estudio del mecanismo de reacción.

Todos los cálculos se realizaron con el funcional M06, el conjunto básico Def2TZVP y el método de dispersión empírica de Grimme implementado en Gaussian 16. Todas las estructuras se optimizaron por completo y se realizó un cálculo de frecuencia para garantizar que las estructuras optimizadas fueran un verdadero mínimo. Para comprobar la falta de barrera energética de los pasos bimoleculares, se realizó un cálculo de barrido en el que la variable barrida fue la distancia entre las dos moléculas reaccionantes. La energía siempre decreta con las distancias, en estos pasos sin barreras.

CAPÍTULO IV

*Acoplamiento Biarilo de Sales de
Arildiazonio y Ácidos Borónicos
Catalizado por Au(I)*

4.1. Antecedentes

4.1.1. Los compuestos biarilo y la reacción de Suzuki-Miyaura

Los compuestos biarilo son una clase de moléculas importantes ya que éstas suelen poseer propiedades farmacéuticas, estar presentes en productos naturales, además de usarse ampliamente como ligantes (Figura 19).¹⁵⁵ Desde su descubrimiento en 1979, la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura se ha convertido en la metodología más usada para la síntesis de estos derivados. En general esta reacción consiste en el acoplamiento cruzado entre derivados de ácidos arilborónicos y halogenuros de arilo catalizado por compuestos de Pd(0) en presencia de cantidades superestequiométricas de una base (Esquema 57).¹⁵⁶

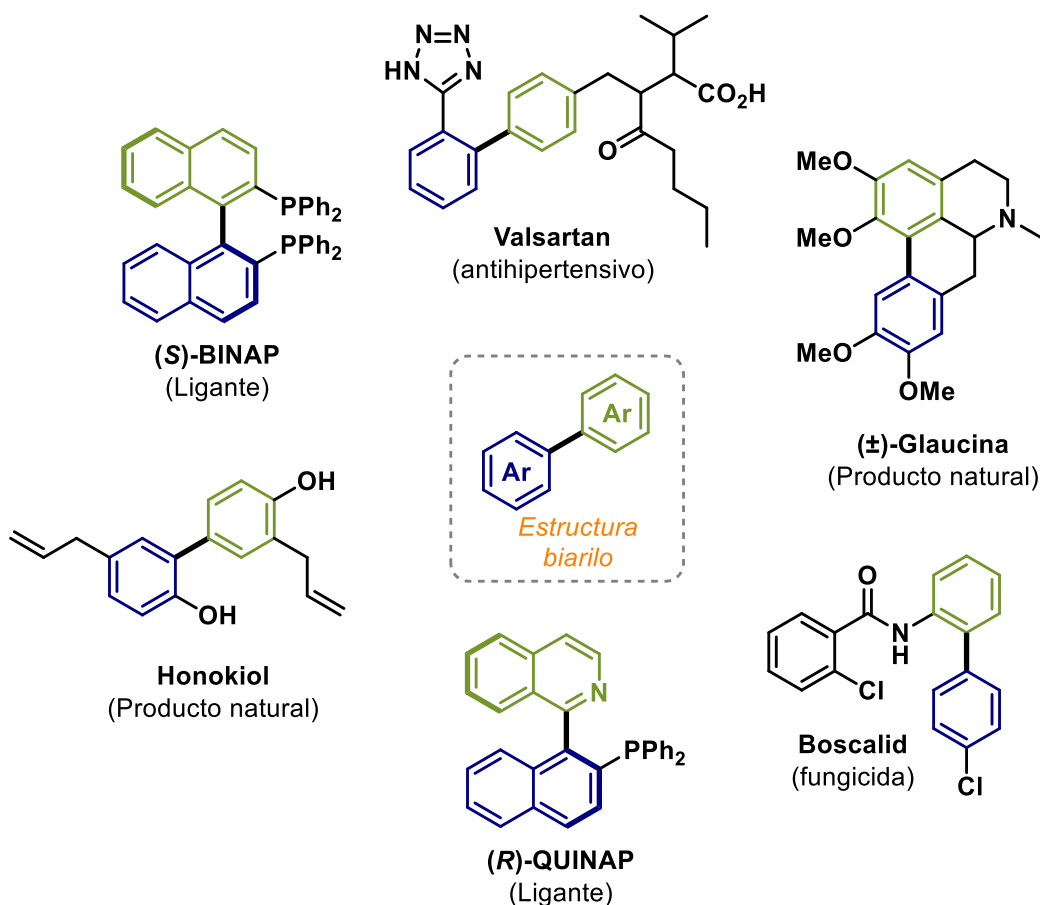
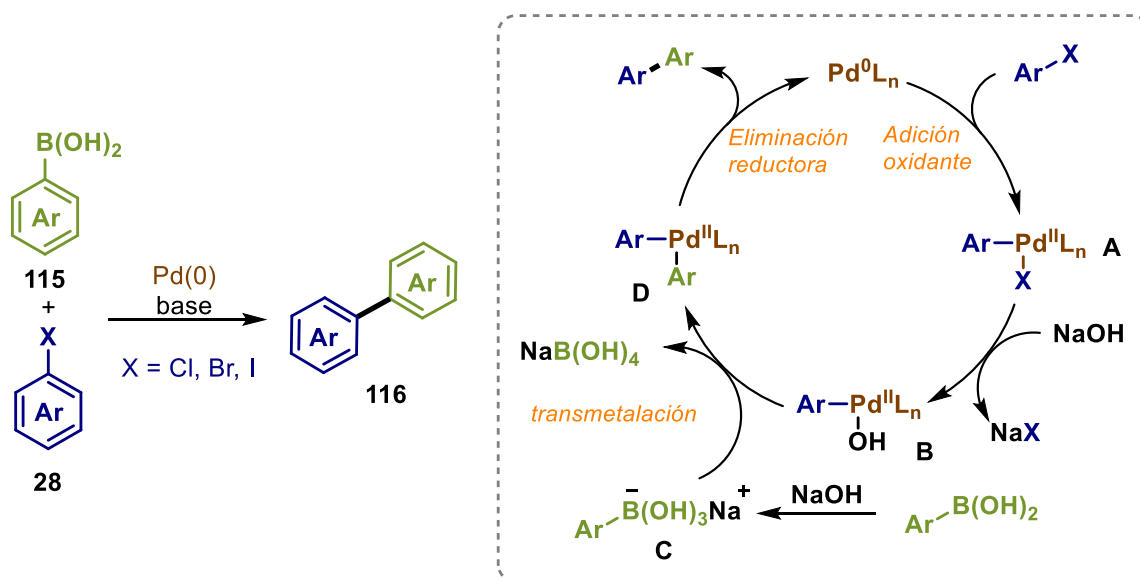


Figura 19. Compuestos relevantes con estructuras biarilo.

¹⁵⁵ (a) J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418–3430; (b) M. Simonetti, D. M. Cannas, I. Larrosa, *Adv. Organomet. Chem.* **2017**, *67*, 299–399; (c) S. Yuan, J. Chang, B. Yu, *Top. Curr. Chem.* **2020**, *378*, 1–70.

¹⁵⁶ (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440; (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.

Mecanísticamente, la reacción comienza con la adición oxidante del halogenuro de arilo en el compuesto de Pd(0), generando la especie de Pd(II) **A**, que en presencia de la base sufre un intercambio de ligante formando **B**. Al mismo tiempo, el ácido arilborónico reacciona con la base para generar el respectivo borato **C**, el cual reacciona con **B** para generar el intermediario **D** mediante una reacción de transmetalación. Finalmente **D** sufre una reacción de eliminación reductora para formar el compuesto biarilo **116** y regenerar nuevamente el compuesto de Pd(0) (Esquema 57, derecha).



Esquema 57. Acoplamiento Suzuki-Miyaura y mecanismo de reacción.

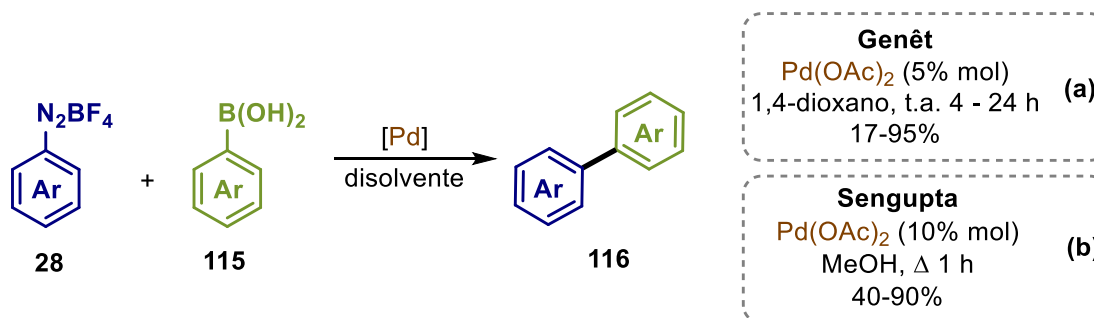
El uso de ácidos arilborónicos como contraparte nucleofílica tiene algunas ventajas contra otro tipo de compuestos organometálicos, ya que estos se encuentran ampliamente disponibles comercialmente, no son tóxicos, son estables al medio ambiente y por lo tanto son fáciles de manejar.

4.1.2. Sales de arildiazonio como electrófilos en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura

En 1996, Genêt y colaboradores¹⁵⁷ demostraron que las sales de arildiazonio pueden usarse como electrófilos en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Empleando 5% mol de Pd(OAc)₂ como catalizador y 1,4-dioxano como disolvente lograron obtener el compuesto biarilo en

¹⁵⁷ S. Darses, T. Jeffery, J.-L. Brayer, J.-P. Demoute, J.-P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 1095–1102.

rendimientos moderados a buenos (Esquema 58a). Un año más tarde el grupo de Sengupta¹⁵⁸ reportó la misma transformación usando metanol como disolvente a temperatura de reflujo y empleando mayores cantidades del compuesto de Pd (Esquema 58b). Cabe mencionar que estos trabajos demostraron que empleando sales de arildiazonio como electrófilos en el acoplamiento de Suzuki no es necesario adicionar una base.



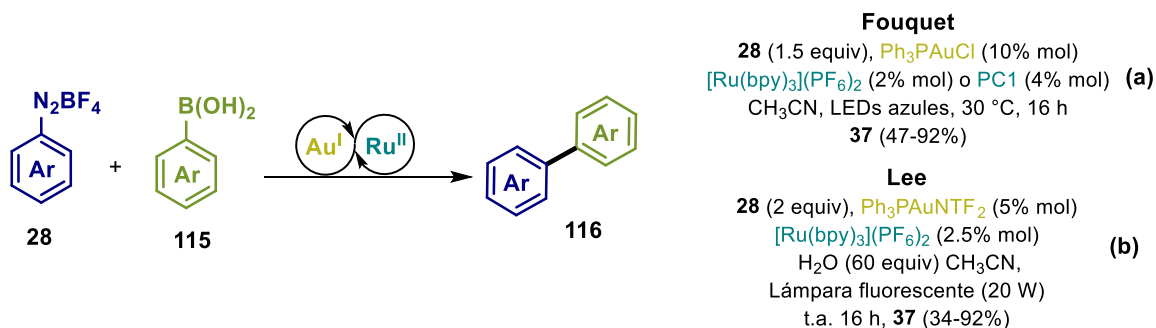
Esquema 58. Acoplamiento de Suzuki empleando sales de arildiazonio como electrófilos.

4.1.3. Síntesis de compuestos biarilo catalizado por Au(I).

Durante los últimos años, varios grupos de investigación han demostrado que el Au(I) puede catalizar la síntesis de compuestos biarilo mediante el acoplamiento cruzado de tipo Suzuki de sales de arildiazonio con ácidos arilborónicos. En 2016 el grupo de investigación de Fouquet¹⁵⁹ reportó este tipo de acoplamiento empleando fotocatalisis Redox. Utilizando el complejo neutro de Ph₃PAuCl como catalizador, CsF como aditivo y los fotocatalizadores [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ y tetrafluoroborato de 9-mesitil-10-acridinio (PC1), lograron obtener los respectivos compuestos biarilo en rendimientos de 42 a 92% (Esquema 59a).

¹⁵⁸ S. Sengupta, S. Bhattacharyya, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3402–3404.

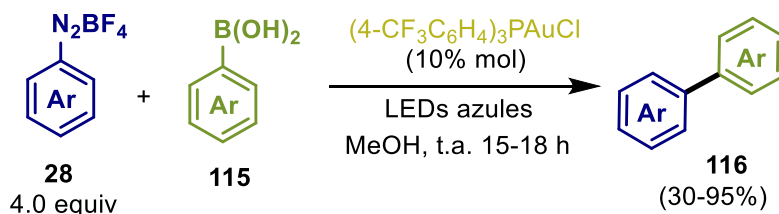
¹⁵⁹ T. Cornilleau, P. Hermange, E. Fouquet, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10040–10043.



Esquema 59. Síntesis de compuesto biarilo catalizado por Au(I).

Simultáneamente, el grupo de Lee¹⁶⁰ también reportó la síntesis de compuestos biarilo empleando la catálisis dual Au(I)/fotocatalizador (Esquema 59b). En su protocolo emplearon $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ como fotocatalizador, el compuesto catiónico $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ como catalizador y agua en lugar de CsF para promover la transmetalación.

Un año más tarde y basándose en sus condiciones libres de fotocatalizador ya descritas previamente, el grupo de Hashmi también describió el acoplamiento entre sales de arildiazonio y ácidos arilborónicos para la síntesis de derivados biarilo (Esquema 60).¹⁶¹ Empleando el compuesto $(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl}$ como catalizador, metanol como disolvente y bajo irradiación de LEDs azules lograron obtener los compuestos **116** en rendimientos de hasta 95%.



Esquema 60. Síntesis de compuestos biarilo catalizado por Au(I) en ausencia de fotocatalizador.

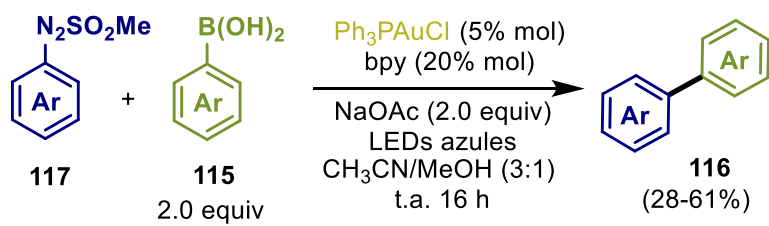
Por otra parte, Bandini y Protti también describieron el acoplamiento de tipo Suzuki entre ácidos arilborónicos y arilazosulfonas **117** bajo irradiación de luz azul (Esquema 61).¹⁶² De acuerdo a los autores, las propiedades fotolábiles de las arilazosulfonas les permitió realizar

¹⁶⁰ V. Gauchot, A. L. Lee, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10163–10166.

¹⁶¹ S. Witzel, J. Xie, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1522–1528.

¹⁶² C. Sauer, Y. Liu, A. De Nisi, S. Protti, M. Fagnoni, M. Bandini, *ChemCatChem* **2017**, 9, 4456–4459.

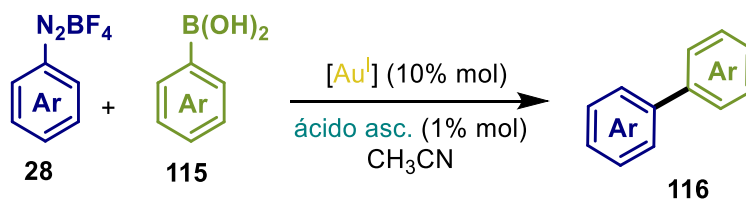
dicha transformación en ausencia de un fotocatalizador, utilizando solo el complejo Ph_3PAuCl en presencia acetato de sodio como base y bpy como ligante.



Esquema 61. Acoplamiento entre arilazosulfonas y ácidos arilborónicos catalizado por Au(I).

4.2. Planteamiento del Problema

El desarrollo de nuevas metodologías de acoplamiento cruzado catalizadas por Au ha cobrado gran interés en los últimos años debido a su gran biocompatibilidad, por lo cual muchos procesos catalizados por este metal pueden ser altamente usados dentro de la industria farmacéutica. Sin embargo, el empleo de fotocatalizadores metálicos como son los compuestos de rutenio en procesos catalizados por oro, limita seriamente su uso en la síntesis de nuevos compuesto de interés biológico. Como ya hemos demostrado en los capítulos anteriores, el ácido ascórbico surge como una gran alternativa verde y más barata para inducir la adición oxidante en Au(I). Por lo tanto, se pretende estudiar el acoplamiento de sales de arildiazonio con ácidos arilborónicos catalizado por Au(I) y empleando ácido ascórbico como inductor de radicales arilo para la síntesis de compuesto biarilo (Esquema 62).



Esquema 62. Síntesis de compuestos biarilo catalizado por Au(I) e inducido por ácido ascórbico.

4.3. Objetivos

Objetivo General

- Desarrollar una metodología de acoplamiento entre sales de arildiazonio y ácidos arilborónicos catalizado por Au(I) utilizando ácido ascórbico como inductor de radicales arilo.

Objetivos Específicos

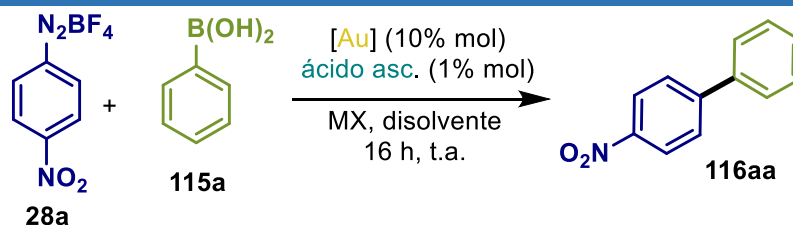
- Encontrar las condiciones óptimas para la síntesis de compuestos biarilo a partir del acoplamiento entre sales de arildiazonio y ácidos arilborónicos catalizado por Au(I) e inducido por ácido ascórbico.
- Realizar el estudio del alcance de la reacción con diferentes sustituyentes en la sal de arildiazonio así como en el ácido arilborónico

4.4. Discusión de Resultados.

Nuestro estudio comenzó examinando la reacción de tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (**28a**, 1 equiv) con ácido fenilborónico (1 equiv) en presencia de una cantidad catalítica de ácido ascórbico (1% mol), Ph₃PAuCl (10% mol) y KF (1 equiv) en acetonitrilo como disolvente. Después de 16 h se obtuvo el producto de acoplamiento deseado **116aa** en 59% (Tabla 10, entrada 1). Empleando una mayor cantidad de sal de arildiazonio disminuyó ligeramente el rendimiento (entradas 2-3). El uso de otros disolventes como DMSO, THF, MeOH y una mezcla de MeOH/CH₃CN, redujo los rendimientos (entradas 5-8). Al usar CH₃CN previamente desgasificado, el rendimiento aumentó hasta un 65% (entrada 9) mientras que en CH₃NO₂ desgasificado el rendimiento fue del 51% (entrada 10). Un experimento de control de la reacción después de 3h, mostró que el rendimiento de la reacción en este punto era del 39% (entrada 11). Después, examinamos el efecto de agregar KCl, KBr, KI y NaOH para activar el ácido fenilborónico **115a**, en lugar de KF. Sin embargo, el rendimiento se vio afectado negativamente (entradas 12-15). Cuando se utilizó KI, se aisló 4-nitroyodobenceno en 74% (entrada 14). Este compuesto proviene de una eliminación reductora muy favorable de un complejo de arilAu(III)-I, como Toste lo ha demostrado anteriormente.¹⁶³ Una disminución de la cantidad de KF a 0.5 equiv y en ausencia de KF, redujo el rendimiento al 58% y 43% respectivamente. Además, examinamos la actividad catalítica de diferentes fuentes de oro (entradas 4, 18-21). Con Me₂SAuCl, el rendimiento fue del 17% (entrada 4), mientras que con IPrAuCl, el rendimiento fue inferior al 5%. El complejo catiónico Ph₃PAuNTf₂ catalizó la reacción con un rendimiento del 20% (entrada 20). Comparativamente, el complejo catiónico [Ph₃PAuNCMe]SbF₆ condujo a la formación de **116aa** con un rendimiento similar al Ph₃PAuCl (68%, entrada 21). Finalmente, realizamos un experimento de control en ausencia de ácido ascórbico (entrada 22). Para nuestra sorpresa, el rendimiento aumentó al 76%, racionalizamos este resultado asumiendo que el aumento de la tasa de formación de radicales *p*-nitrobenceno en presencia de ácido ascórbico, disminuye el rendimiento por reacciones competitivas de desactivación de los radicales.

¹⁶³ M. S. Winston, W. J. Wolf, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7921-7928.

Tabla 10. Optimización de reacción



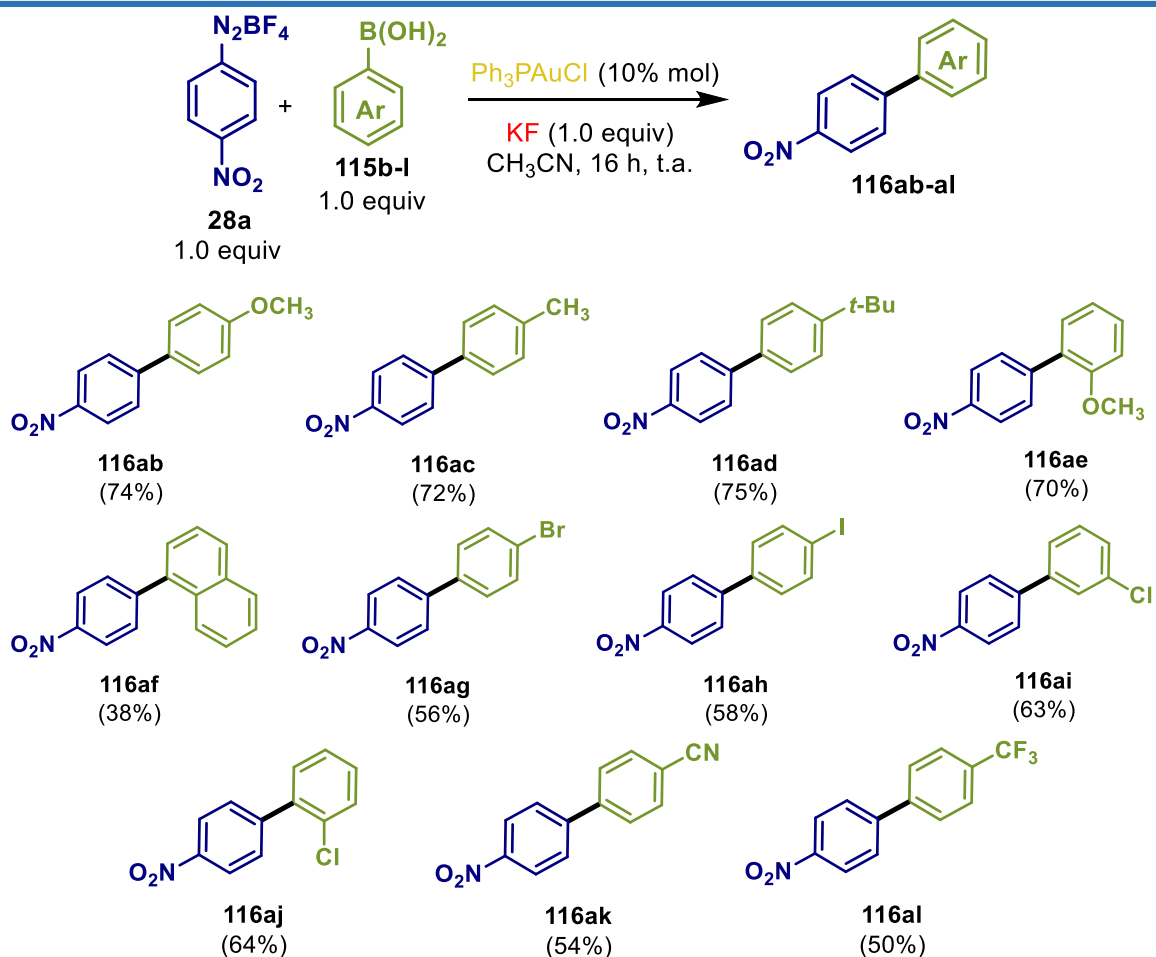
	ArN ₂ BF ₄	[Au]	Aditivo	Disolvente	Rdto.
1	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	CH ₃ CN	59%
2	2.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	CH ₃ CN	51%
3	1.5 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.5 equiv)	CH ₃ CN	52%
4	1.0 equiv	Me ₂ SAuCl	KF (1.0 equiv)	CH ₃ CN	17%
5	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	DMSO	22%
6	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	MeOH	20%
7	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	MeOH/CH ₃ CN (3:1)	19%
8	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	THF	23%
9	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	65%
10	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	CH ₃ NO ₂ ^[a]	51%
11	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a, b]	39%
12	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KCl (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	22%
13	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KBr (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	17%
14	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KI (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	<5% ^[b]
15	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	NaOH (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	39%
16	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	KF (0.5 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	58%
17	1.0 equiv	Ph ₃ PAuCl	-	CH ₃ CN ^[a]	43%
18	1.0 equiv	IPrAuCl	KF (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	<5%
19	1.0 equiv	(4-CF ₃ C ₆ H ₄) ₃ PAuCl	KF (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	48%
20	1.0 equiv	Ph ₃ PAuNTf ₂	KF (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	20%
21	1.0 equiv	[Ph ₃ PAuNCMe]SbF ₆	KF (1.0 equiv)	CH ₃ CN ^[a]	68%
22	1.0 equiv	Ph₃PAuCl	KF (1.0 equiv)	CH₃CN^[a]	76%

^[a] Disolvente desgasificado; ^[b] 4-nitrodobenceno aislado en un 74%.

Con las mejores condiciones de reacción encontradas (Tabla 10, entrada 22), examinamos el alcance de la reacción sobre una variedad de ácidos arilborónicos. Los ácidos arilborónicos ricos en electrones, como el ácido 4-metoxibencenborónico, el ácido 4-metilbencenborónico, el ácido 4-*tert*-butilbencenborónico, el ácido 4-metoxibencenoborónico y el ácido 1-naftalenilborónico, dieron compuestos **116ab-af** con rendimientos que oscilan entre el 48% y 74%. (Tabla 11). Los ácidos arilborónicos que contienen sustituyentes bromo, yodo o cloro

(ácido 4-bromobencenborónico, ácido 4-yodobencenborónico, ácido 3-clorobencenborónico y ácido 2-clorobencenborónico), proporcionaron los correspondientes productos biarilo **116ag-aj** en 58-68%. El alcance de este protocolo también se examinó sobre los ácidos arilborónicos que contienen grupos electroattractores como el ácido 4-cianobencenborónico y el ácido 4-trifluorobencenborónico los cuales formaron los compuestos **116ak** (54%) y **116al** (50%) respectivamente.

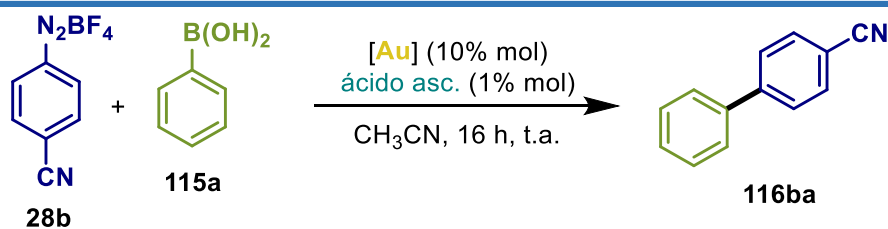
Tabla 11. Alcance de la reacción de acoplamiento entre **28a** y diferentes ácidos borónicos



Continuamos estudiando el alcance de la reacción variando los sustituyentes en la sal de diazonio. Desafortunadamente cuando hicimos reaccionar el 4-cianobencendiazonio **28b** con ácido fenilborónico bajo nuestras condiciones encontradas previamente, solo se obtuvo el compuesto biarilo en un 11% de rendimiento (Tabla 12, entrada 1). Por esta razón, repetimos el mismo experimento en presencia de 0.01 equiv de ácido ascórbico como iniciador de radicales. Esta vez, el rendimiento aumentó al 65% (entrada 2). Grupos anteriores y nosotros

mismos hemos observado que las sales de 4-nitrobenzodiazonio son muy propensas a formar radicales 4-nitrobenzoceno a temperatura ambiente¹⁶⁴ de modo que pueden sufrir reacciones de adición oxidativa sobre complejos de oro en ausencia de inductores de radicales. La sustitución del NO₂ por otros grupos dificulta este proceso, haciendo necesaria la adición de un iniciador radicalario, como notamos en nuestro caso. Después de esta observación, retomamos algunas reacciones de optimización.

Tabla 12. Reacción de optimización con la sal de diazonio **28b**



	ArN_2BF_4	$[Au]$	Aditivo	Rdto.
1	1.5 equiv	Ph_3PAuCl	KF (1.0 equiv)	11% ^[a]
2	1.5 equiv	Ph_3PAuCl	KF (1.0 equiv)	65%
3	1.5 equiv	Ph_3PAuCl	CsF (1.0 equiv)	65%
4	1.5 equiv	Ph_3PAuCl	NaF (1.0 equiv)	64%
5	1.5 equiv	Ph_3PAuCl	$NaBF_4$ (1.5 equiv)	51%
6	1.5 equiv	Ph_3PAuCl	-	50%
7	1.5 equiv	Ph_3PAuCl	KF (1.0 equiv)	75%^[b]
8	1.5 equiv	Ph_3PAuCl	KF (1.0 equiv)	61% ^[a,b]

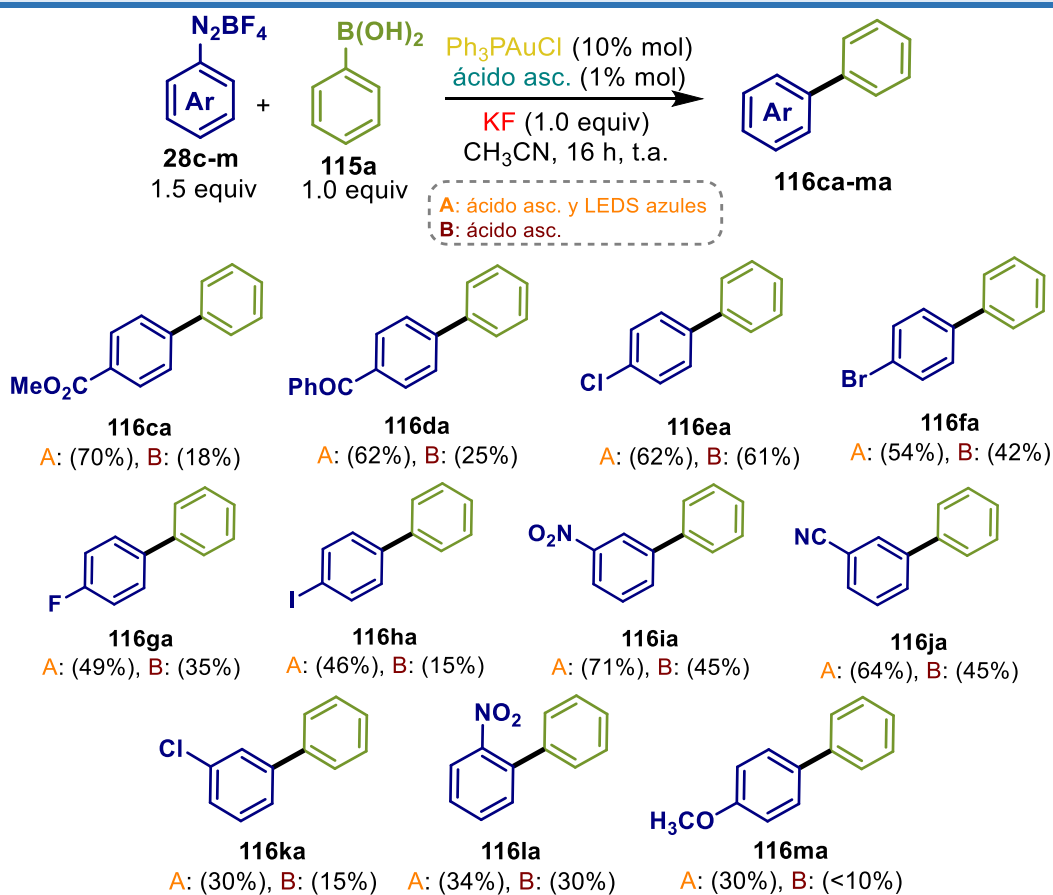
^[a] En ausencia de ácido ascórbico; ^[b] bajo irradiación de LEDs azules.

Reexaminamos el efecto de agregar diferentes fuentes de fluoruro a la reacción; en presencia de CsF y NaF los rendimientos fueron similares a los obtenidos con KF (entradas 3 y 4 vs entrada 2). Usando $NaBF_4$, el rendimiento se redujo al 51% (entrada 6). Confirmamos así que KF es fundamental para obtener el acoplamiento de biarilo con un buen rendimiento, ya que en ausencia de KF el rendimiento es menor (entradas 6 y 7). También nos intrigó el efecto de irradiar la reacción con LEDs azules. Por este motivo, realizamos un experimento donde la reacción se irradió con LEDs azules en presencia de ácido ascórbico (entrada 7). Esta vez se obtuvo **116ba** en un rendimiento del 75%. Un experimento de control en el que

¹⁶⁴ a) R. Bhattacharjee, A. Datta, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13636-13636; b) 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.

la reacción se irradió con LEDs azules en ausencia de ácido ascórbico condujo la formación de **116ba** en 61% (entrada 8) demostrando que tanto el ácido ascórbico como la irradiación con LEDs azules son esenciales para obtener un mayor rendimiento del compuesto biarilo. Con la información obtenida para la sal de diazonio con el grupo CN, decidimos estudiar el alcance de la reacción del ácido fenilborónico sobre una variedad de sales de arildiazonio, bajo dos condiciones de reacción diferentes (Tabla **13**). En las condiciones A, agregamos ácido ascórbico (0.01 equiv) e irradiamos la reacción con LEDs azules, mientras que en las condiciones B solo agregamos ácido ascórbico (0.01 equiv) sin irradiar. En general, el uso tanto de ácido ascórbico como de irradiación dio mayores rendimientos. Grupos electroattractores como CO₂Me y PhCO, dieron lugar a productos de acoplamiento biarilo **116ca** y **116da** con un rendimiento del 62 al 75% respectivamente en las condiciones A; mientras que empleando las condiciones B, los rendimientos fueron considerablemente más bajos (18% y 25% respectivamente). Con respecto a los halógenos como sustituyentes, cuando se ubica en la posición *para*, los rendimientos estuvieron comprendidos entre el 46 y el 62% (**116ea-116ha**) en las condiciones A. En las condiciones B, los rendimientos fueron menores especialmente para el tetrafluoroborato de 4-yodobencendiazonio **28h** que condujo al producto de acoplamiento biarilo **116ha** en un 15%. Con respecto a la sustitución en la posición *meta*, el tetrafluoroborato de 3-clorobencendiazonio **28k** reaccionó en 30% (condiciones A) y en 15% (condiciones B), mientras que el 3-nitro **28i** y 3-ciano **28j** reaccionaron en 71% y 64% (condiciones A), y en 45% (condiciones B). Además, se estudió el efecto de la sustitución en la posición *orto* con tetrafluoroborato de 2-nitrobencendiazonio **28l**, esta sal reaccionó con un rendimiento del 34% (condiciones A) y un rendimiento del 30% (condiciones B). Por último, analizamos la reactividad del tetrafluoroborato de 4-metoxibencendiazonio **28m**, que reaccionó lentamente dando el producto de acoplamiento en 30% (condiciones A) y menos del 10% (condiciones B). En general, pudimos notar que los tetrafluoroboratos de arildiazonio distintos del tetrafluoroborato de 4-nitrobenzenodiazonio reaccionaron con mejores rendimientos, cuando la reacción se realizó en presencia de ácido ascórbico bajo irradiación, y que las sales de arildiazonio que contienen grupos electroattractores resultaron ser más reactivas que las que tienen grupos electrodonadores.

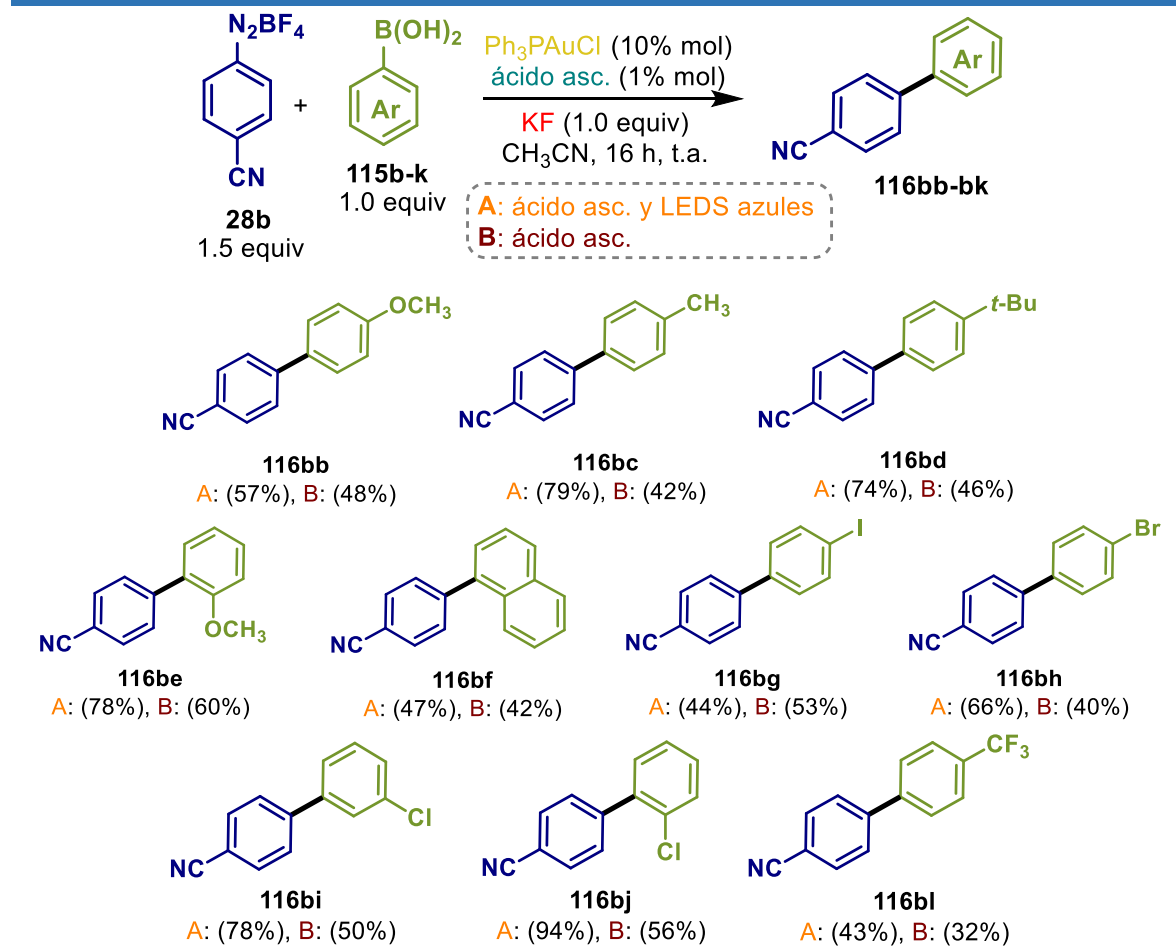
Tabla 13. Alcance de la reacción variando los sustituyentes en la sal de arildiazonio



Para finalizar, inspeccionamos el alcance de la reacción del tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio con una variedad de ácidos arilborónicos (Tabla 14). Grupos electrodonadores en posición *para* tales como CH₃, *tert*-Butil, y OMe (**115b-d**) reaccionaron con un rendimiento del 57 al 79% (en las condiciones A) y con un rendimiento del 42 al 56% (condiciones B). El ácido 2-metoxibencenborónico **115e** dio el producto de acoplamiento biarilo **116be** en un 62% (en las condiciones A) y en un 60% (condiciones B). El ácido 1-naftalenborónico **115f** reaccionó con un rendimiento del 47% (condiciones A) y con un rendimiento del 42% (condiciones B). Como en el caso del acoplamiento del tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio, sustituyentes halógeno también fueron compatibles en este acoplamiento. Por tanto, el ácido 4-yodo y 4-bromobencenborónico **115g** y **115h** reaccionaron con un rendimiento del 44% y el 66% respectivamente (condiciones A) y con un rendimiento del 53% y un 40% (condiciones B). Los ácidos 3-cloro **115i** y 2-clorobencenborónico **115j** reaccionaron en 78% y 94% (condiciones A) y en 50% y 56%

(condiciones B). Un grupo electroattractor fuerte como el CF_3 **115l**, dio la reacción con un rendimiento del 43% (condiciones A) y con un rendimiento del 32% (condiciones B).

Tabla 14. Alcance de la reacción variando los sustituyentes en el ácido borónico

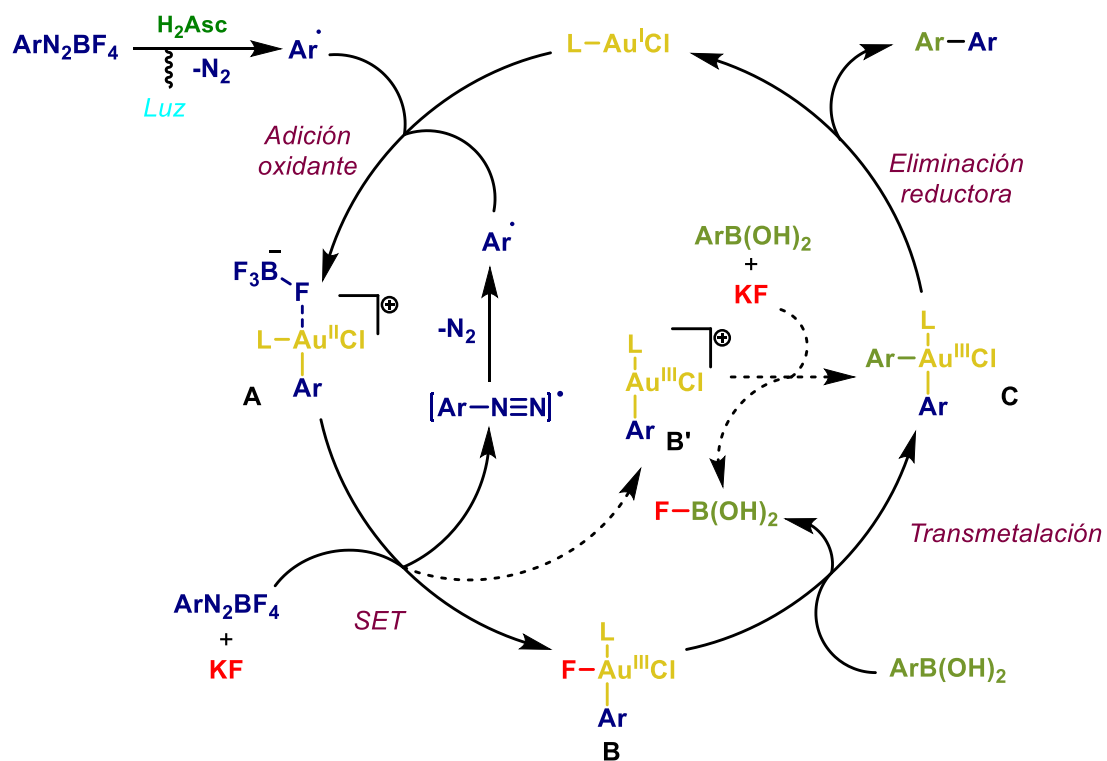


En cuanto al mecanismo de reacción, el acoplamiento de sales de arildiazonio con ácidos arilborónicos ha sido estudiado experimentalmente y mediante cálculos teóricos. Bajo condiciones fotocatalíticas en presencia¹⁵⁹ o en ausencia del fotocatalizador de rutenio,¹⁶¹ cuando se emplea complejos neutros como Ph_3PAuCl o $(4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl}$, la reacción comienza con el paso de adición oxidante de la sal de diazonio; mientras que si se usa el compuesto catiónico $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, el primer paso es la transmetalación con el ácido borónico.¹⁶⁰ Más tarde se comprobó que empleando ligantes de tipo bidentado las dos vías son posibles.¹⁶⁵ En general, todos los estudios llevados a cabo hasta ahora concuerdan que

¹⁶⁵ A. Tabey, M. Berlande, P. Hermange, E. Fouquet, *Chem. Commun* **2018**, 54, 12867.

las especies claves involucradas en el paso de la adición oxidante son radicales arilo. En nuestros trabajos anteriores discutidos en los capítulos 2 y 3, hemos demostrado por estudios de RPE y electroquímicos que las sales de arildiazonio forman radicales arilo en presencia de ácido ascórbico. Además, a partir de cálculos DFT, se encontró que una vez generados estos radicales, son capaces de adicionarse al Au(I) generando una especie de arilAu(II) que posteriormente es oxidada a la especie arilAu(III) por reacción con un segundo equivalente de sal de arildiazonio. Este paso de oxidación es asistido por un átomo de flúor del anión tetrafluoroborato y procede sin barrera de activación. De acuerdo a estos resultados, se propone que el mecanismo de reacción comienza por la adición oxidante (Esquema **63**). Bajo nuestras condiciones de reacción, la formación de los radicales arilo debe ser promovida tanto por el ácido ascórbico como por la luz visible y la adición oxidante debe ocurrir como ya se ha explicado previamente. Una vez generada la especie arilAu(III), se esperaría que un ion fluoruro proveniente de la sal de KF se coordine con el centro metálico formando un compuesto arilAu(III)F **B**, el cual se sometería fácilmente a una reacción de transmetalación con el ácido arilborónico generando el intermediario **C**. De manera alternativa, la especie arilAu(III) podría permanecer en su forma catiónica **B'** y sufrir la reacción de transmetalación. Finalmente **C** sufre una reacción de eliminación reductora formando el respectivo compuesto biarilo y regenerando el catalizador de Au(I). El mecanismo de reacción promovido solo por luz puede involucrar modos alternativos de activación de la sal de arildiazonio y puede proceder a través de complejos π - π entre la sal de arildiazonio y el compuesto de Au(I) como ha sido propuesto por Zhang.¹⁶⁶

¹⁶⁶ Y. Liu, R. Zhu, C. Liu, D. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2021**, *9*, 147–155.



Esquema 63. Mecanismo propuesto para la formación de **116**.

4.5. Conclusiones

- Se desarrolló una reacción de acoplamiento biarilo entre sales de arildiazonio y ácidos arilborónicos catalizado por Au(I). Se observó que empleando en conjunto ácido ascórbico e irradiación con LEDs azules se logró incrementar el rendimiento de reacción.
- El acoplamiento funciona con sustituyentes de tipo electroatractor en posiciones *para*, *meta* y *orto* en la sal de arildiazonio, así como grupos electrodonadores y electroattractores en el ácido arilborónico.
- También se observó que el tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio es capaz de llevar a cabo reacciones de acoplamiento con una gran variedad de ácidos arilborónicos en ausencia de ácido ascórbico e irradiación con LEDs azules.

4.6. Parte Experimental

4.6.1. Información general.

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno usando técnicas estándar Schlenk. El THF y MeCN se secaron utilizando los métodos estándar y destilados antes de su uso. El DMSO anhidro se adquirió de Aldrich y se guardó sobre mallas moleculares (4 Å, polvo, activado, -325 tamaño de partícula). El CDCl_3 y los reactivos comerciales se adquirieron de Aldrich y se utilizaron sin purificar. El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina usando TLC Alugram G/UV254 0.20 mm. La purificación en columna se realizó usando silica gel (SDS Chromatogel 60 Acc, 40-60 μm). Los espectros de RMN se obtuvieron a 25 °C en los equipos Jeol Eclipse 300 Mz, Bruker Fourier 300 Mz, Bruker Avance III 400 MHz y Varian Unity Inova 500 MHz. Los desplazamientos químicos están reportados en ppm y usando el residuo del disolvente deuterado como referencia. Espectros de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron en un espectrómetro Jeol The Accutof JMS-T100LC usando polietilenglicol como estándar interno. La irradiación de las reacciones se realizó empleado un fotoreactor de 8.5 cm de diámetro con LEDs azules de 9 W y provisto con un ventilador en la parte inferior para mantener la temperatura a 25 °C (Figura 20).

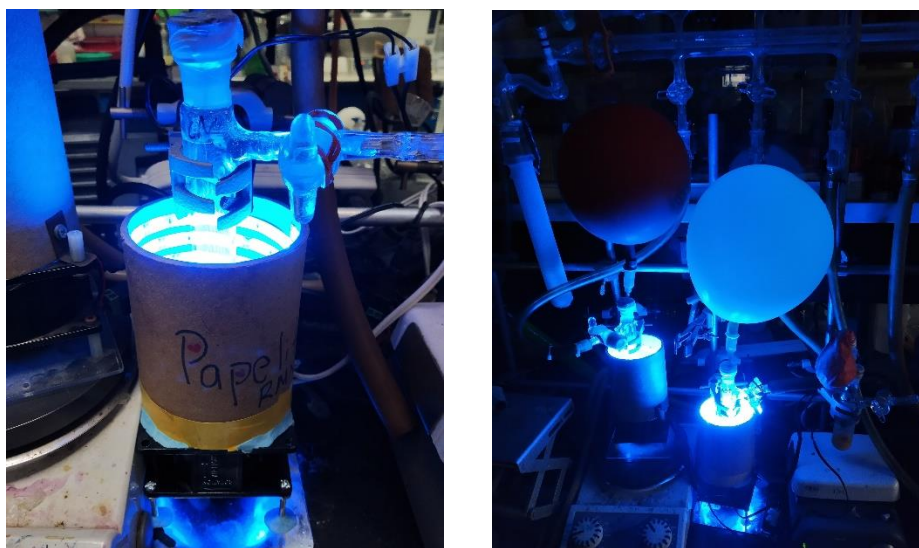


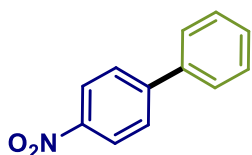
Figura 20. Fotoreactor empleado para las reacciones catalizadas por Au(I).

4.6.2. Síntesis de compuesto biarilo catalizado por Au(I).

Procedimiento A: En un matraz Schlenk se colocaron Ph_3PAuCl (8 mg, 0.016 mmol, 0.1 equiv), tetrafluoroborato de 4-nitrobencendiazonio (38.3 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) y el correspondiente ácido arilborónico (1.0 equiv, 0.16 mmol). Después el matraz fue evacuado y llenado con nitrógeno (x3). Se adicionó acetonitrilo previamente desgasificado y KF (9.4 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en silica gel usando mezcla de hexanos/AcOEt como eluyentes.

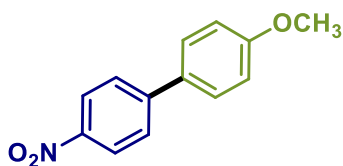
Procedimiento B: En un matraz Schlenk se colocaron Ph_3PAuCl (8 mg, 0.016 mmol, 0.1 equiv), tetrafluoroborato de arildiazonio (0.16 mmol, 1.0 equiv) y el correspondiente ácido arilborónico (1.0 equiv, 0.16 mmol). Después el matraz fue evacuado y llenado con nitrógeno (x3). Se adicionó acetonitrilo previamente desgasificado, seguido de una solución de ácido ascórbico en DMSO anhidro 0.05 M (32 μL , 0.0016 mmol, 0.01 equiv) y KF (9.4 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv). La mezcla de reacción se agitó por 16 h a temperatura ambiente bajo irradiación de LEDs azules (9 W) o sin irradiación. Posteriormente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en silica gel usando hexanos o mezcla de hexanos/AcOEt como eluyentes.

4-Nitro-1,1'-bifenilo (**116aa**).¹⁶⁷



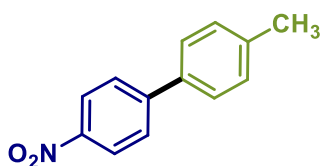
Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido (24.4 mg, 76%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 – 8.25 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.69 – 7.59 (m, 2H), 7.55 – 7.41 (m, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 147.2, 138.9, 129.3, 129.0, 127.9, 127.5, 124.2. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.07115; encontrado: 200.07092. **IR (ATR)**: 3076, 3006, 2932, 2838, 1594, 1506, 1449, 1338, 1103, 851, 738, 699 cm^{-1} .

¹⁶⁷ S.-D. Cho, H.-K. Kim, H.-S. Yim, M.-R. Kim, J.-K. Lee, J.-J. Kim, Y.-J. Yoon, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1345-1352.

4-Metoxi-4'-nitro-1,1'-bifenilo (**116ab**).¹⁶⁸

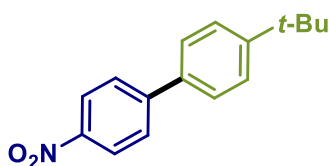
Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 4-metoxifenilborónico (95%, 25.9 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido naranja (27.3 mg, 74%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 160.6, 147.4, 146.7, 131.2, 128.7, 127.2, 124.3, 114.8, 55.6. **HRMS-DART** calculado para C₁₆H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 230.08172; encontrado: 230.08170. **IR (ATR)**: 3103, 2970, 2930, 2836, 1600, 1505, 1340, 1249, 1106, 1015, 829, 756, 696 cm⁻¹.

4-Metil-4'-nitro-1,1'-bifenilo (**116ac**).¹⁶⁹

Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido toluilborónico (95%, 25.9 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido (24.9 mg, 72%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 147.7, 147.0, 139.2, 136.0, 130.0, 127.6, 127.4, 124.2, 21.4. **HRMS-DART** calculado para C₁₃H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 214.08680; encontrado: 214.08676. **IR (ATR)**: 2962, 2919, 2847, 1594, 1509, 1484, 1337, 1260, 1107, 855, 821, 725 696 cm⁻¹.

4-(*Tert*-butil)-4'-nitro-1,1'-bifenilo (**116ad**).¹⁷⁰

Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 4-*tert*-butilborónico (95%, 30.3 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido (21.8 mg, 53%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 – 8.25 (m, 2H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.61 – 7.55

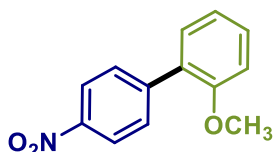
¹⁶⁸ G. Zhang, *Synthesis* **2005**, 4, 537-542.

¹⁶⁹ W.-J. Zhou, K.-H. Wang, J.-X. Wang, D.-F. Huang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 416-419.

¹⁷⁰ C. Qin, W. Lu, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7424-7427.

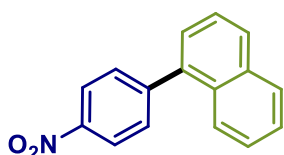
(m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 152.4, 147.6, 147.0, 135.9, 127.7, 127.2, 126.3, 124.2, 34.9, 31.4. HRMS-DART calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.08680; encontrado: 214.08676. IR (ATR): 2962, 2919, 2847, 1594, 1509, 1484, 1337, 1260, 1107, 855, 821, 725 696 cm^{-1} .

2-Metoxi-4'-nitro-1,1'-bifenilo (**116ae**).¹⁷¹



Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 2-metoxiborónico (95%, 25.9 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido (26.1 mg, 70%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 – 8.22 (m, 2H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.41 (ddd, $J = 8.3, 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 146.8, 145.6, 130.8, 130.5, 130.3, 128.4, 123.4, 121.2, 111.6, 55.7. HRMS-DART calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.08172; encontrado: 230.08089. IR (ATR): 3078, 3007, 2962, 2936, 2835, 1601, 1510, 1457, 1346, 1231, 1023, 856, 756 cm^{-1} .

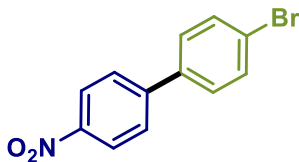
1-(4-Nitrofenil)naftaleno (**116af**).¹⁷²



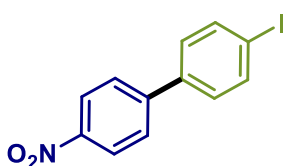
Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 1-naftalenborónico (95%, 29.3 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido (16.3 mg, 40%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.42 – 8.31 (m, 2H), 7.94 (dd, $J = 7.9, 3.2$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.59 – 7.41 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 147.8, 147.3, 137.9, 133.9, 131.1, 129.1, 128.7, 127.2, 126.9, 126.4, 125.5, 125.3, 123.7. HRMS-DART calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.08680; encontrado: 250.08767. IR (ATR): 3099, 3044, 1596, 1511, 1346, 858, 801, 778, 699, 557 cm^{-1} .

¹⁷¹ G. Zhang, *J. Chem. Res.* **2004**, 9, 593-595.

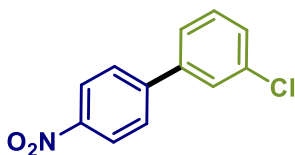
¹⁷² C. Song, Y. Ma, Q. Chai, C. Ma, W. Jiang, M. B. Andrus, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7438-7446.

4-Bromo-4'-nitro-1,1'-bifenilo (**116ag**).¹⁷³

Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 4-bromofenilborónico (95%, 34.2 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido (25.3 mg, 56%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 147.4, 146.5, 137.8, 132.5, 129.1, 127.8, 124.4, 123.6. **HRMS-DART** calculado para C₁₆H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 277.98167; encontrado: 277.98202. **IR (ATR)**: 3084, 2920, 2847, 1595, 1505, 1474, 1337, 1108, 1071, 819, 751, 693 cm⁻¹.

4-Yodo-4'-nitro-1,1'-bifenilo (**116ah**).¹⁷⁴

Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 4-yodofenilborónico (95%, 42.2 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco (30.5 mg, 58%). **¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)** δ 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ 147.4, 146.6, 138.5, 138.4, 129.2, 127.8, 124.4, 95.3. **HRMS-DART** calculado para C₁₂H₉INO₂ [M+H]⁺: 325.96780; encontrado: 325.96838. **IR (ATR)**: 3081, 2922, 1593, 1504, 1471, 1332, 1106, 998, 856, 817, 750, 691 cm⁻¹.

3-Cloro-4'-nitro-1,1'-bifenilo (**116ai**).¹⁷⁵

Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 3-clorofenilborónico (95%, 26.6 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido (23.6 mg, 63%). **¹H**

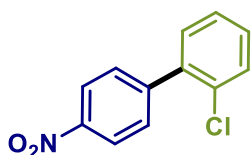
¹⁷³ G. J. Sherborne, A. G. Gevondian, J. Funes-Ardoiz, A. Dahiya, C. Fricke, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15543-15548.

¹⁷⁴ M. Schiek, K. Al-Shamery, A. Lützen, *Synthesis* **2007**, *4*, 613-621.

¹⁷⁵ N. S. C. R. Kumar, I. V. P. Raj, A. Sudalai, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *269*, 218-224.

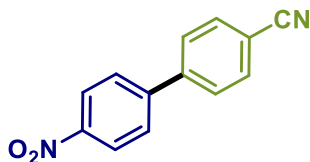
RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 147.6, 146.2, 140.7, 135.3, 130.5, 129.0, 128.0, 127.7, 125.7, 124.3. **HRMS-DART** calculado para C₁₂H₉ClNO₂ [M+H]⁺: 234.03218; encontrado: 234.03295. **IR (ATR)**: 3076, 2920, 2849, 1592, 1567, 1511, 1342, 1098, 854, 786, 749, 683 cm⁻¹.

2-Cloro-4'-nitro-1,1'-bifenilo (**116aj**).¹⁷⁶



Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 2-clorofenilborónico (95%, 26.6 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido (24.9 mg, 64%). **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.36 – 8.26 (m, 2H), 7.72 – 7.58 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 147.4, 146.0, 138.5, 132.4, 131.1, 130.6, 130.5, 130.0, 127.3, 123.5. **HRMS-DART** calculado para C₁₂H₉ClNO₂ [M+H]⁺: 234.03218; encontrado: 234.03262. **IR (ATR)**: 3068, 2919, 2849, 1597, 1510, 1466, 1348, 851, 742, 694 cm⁻¹.

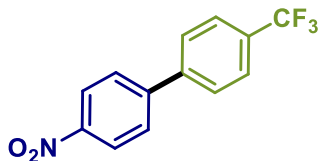
4'-Nitro-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**116ak**).¹⁷⁷



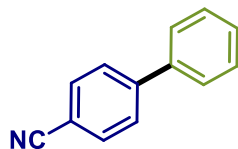
Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 4-cianofenilborónico (95%, 25 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 8:2), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo (19.4 mg, 54%). **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.39 – 8.28 (m, 2H), 7.85 – 7.66 (m, 6H). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃)** δ 148.0, 145.5, 143.3, 133.1, 128.3, 128.2, 124.5, 118.5, 112.8. **HRMS-DART** calculado para C₁₃H₉N₂O₂ [M+H]⁺: 225.06640; encontrado: 225.06593. **IR (ATR)**: 3100, 3076, 2226, 1596, 1505, 1344, 1319, 858, 824 cm⁻¹.

¹⁷⁶ J. Ahmed, S. Chakraborty, A. Jose, S. P. S. K. Mandal, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8330-8339.

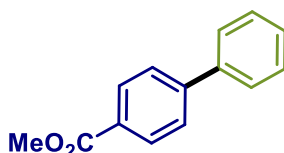
¹⁷⁷ R. F. Standaert, S. B. Park *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7952-7966.

4-Nitro-4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (**116al**).¹⁷⁸

Preparado de acuerdo al procedimiento general A, usando ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (95%, 32.3 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco (23.6 mg, 50%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 – 8.30 (m, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 6H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 147.8, 146.2, 142.4 (q, *J* = 1.2 Hz), 131.1 (q, *J* = 32.8 Hz), 128.3, 127.9, 126.3 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.4, 124.1 (q, *J* = 273.6 Hz). ¹⁹F RMN (475 MHz, CDCl₃) δ -62.7. HRMS-DART calculado para C₁₃H₉FNO₂ [M+H]⁺: 268.05854; encontrado: 268.05942. IR (ATR): 3108, 3079, 1600, 1577, 1514, 1343, 1320, 1160, 1107, 845, 828 cm⁻¹.

[1,1'-Bifenil]-4-carbonitrilo (**116ba**).¹⁷⁹

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 21.4 mg, 75%; sin irradiación 18.8 mg, 65%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.67 (m, 4H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 1H). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 145.7, 139.3, 132.7, 129.2, 128.8, 127.8, 127.3, 119.0, 111.0. HRMS-DART calculado para C₁₃H₁₀NO₄ [M+H]⁺: 180.08132; encontrado: 180.08143. IR (ATR): 2225, 1605, 1483, 1396, 847, 767, 696, 517 cm⁻¹.

[1,1'-Bifenil]-4-carboxilato de metilo (**116ca**).¹⁸⁰

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-(metoxicarbonil)bencendiazonio (60.6 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el

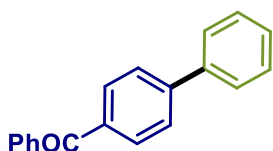
¹⁷⁸ S. Shi, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5927-5930.

¹⁷⁹ O. Grossman, D. Gelman, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1189-1191.

¹⁸⁰ L. Ackermann, C. J. Gschrei, A. Althammer, M. Riederer, *Chem. Commun.* **2006**, 13, 1419-1421.

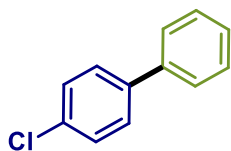
compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 24 mg, 70%; sin irradiación 6.3 mg, 18%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 – 8.09 (m, 2H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 3.95 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 145.8, 140.1, 130.2, 129.1, 128.3, 127.4, 127.2, 52.3. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213.09155; encontrado: 213.09194. **IR (ATR)**: 3403, 2945, 2846, 1708, 1435, 1267, 1111, 857, 746, 700 cm^{-1} .

[1,1'-Bifenil]-4-il(fenil)metanona (**116da**).¹⁸¹



Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-benzoilbencendiazonio (71.8 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 26 mg, 62%; sin irradiación 10.3 mg, 25%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 – 7.90 (m, 2H), 7.87 – 7.82 (m, 2H), 7.72 – 7.70 (m, 2H), 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 4H), 7.45 – 7.39 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 196.5, 145.4, 140.1, 137.9, 136.4, 132.5, 130.9, 130.1, 129.1, 128.4, 128.3, 127.4, 127.1. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.11229; encontrado: 259.11229. **IR (ATR)**: 3051, 3037, 1643, 1596, 1445, 1285, 938, 851, 756, 729, 691 cm^{-1} .

4-Cloro-1,1'-bifenilo (**116ea**).¹⁸²



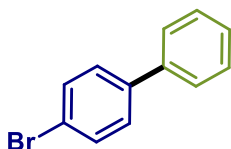
Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-clorobencendiazonio (55 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 21.8 mg, 75%; sin irradiación 18.8 mg, 65%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.1, 139.8, 133.5, 129.1, 129.0, 128.5, 127.7, 127.1. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}$ $[\text{M}]^+$: 188.03928; encontrado:

¹⁸¹ I. Sapountzis, W. Lin, C. C. Kofink, C. Despotopoulou, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1654-1658.

¹⁸² L. Bai, J.-X. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 315-320.

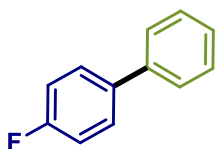
188.03900. **IR (ATR):** 3064, 3033, 2920, 2850, 1592, 1473, 1399, 1095, 1002, 831, 755, 687 cm^{-1} .

4-Bromo-1,1'-bifenilo (**116fa**).¹⁸³



Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-bromobencendiazonio (65.7 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 20.4 mg, 54%; sin irradiación 15.7 mg, 42%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.60 – 7.54 (m, 4H), 7.49 – 7.42 (m, 4H), 7.40 – 7.34 (m, 1H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 140.3, 140.2, 132.0, 129.0, 128.9, 127.8, 127.1, 121.7. **HRMS-DART** calculado para C₁₂H₉Br [M]⁺: 231.98876; encontrado: 231.98869. **IR (ATR):** 3063, 3030, 2920, 2851, 1584, 1472, 1393, 1076, 999, 828, 755, 690 cm^{-1} .

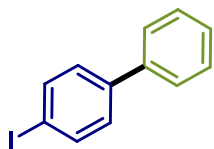
4-Fluoro-1,1'-bifenilo (**116ga**).¹⁸⁴



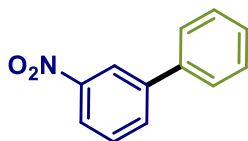
Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-fluorobencendiazonio (51 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 13.7 mg, 49%; sin irradiación 9.9 mg, 35%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.66 – 7.50 (m, 4H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 162.6 (d, $J = 246.2$ Hz), 140.4, 137.5 (d, $J = 2.8$ Hz), 129.0, 128.8 (d, $J = 7.9$ Hz), 127.4, 127.2, 115.7 (d, $J = 21.4$ Hz). **¹⁹F RMN (375 MHz, CDCl₃)** δ -115.8. **HRMS-DART** calculado para C₁₂H₉F [M]⁺: 176.06883; encontrado: 176.06897. **IR (ATR):** 3062, 3034, 1595, 1518, 1478, 1231, 1192, 1005, 835, 756, 686 cm^{-1} .

¹⁸³ F.-X. Felpin, E. Fouquet, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 863-868.

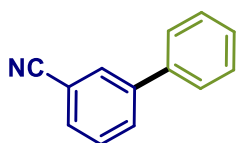
¹⁸⁴ D. A. Watson, M. Su, G. Teverovsky, Y. Zhang, J. García-fortanet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661-1664.

4-Yodo-1,1'-bifenilo (**116ha**).¹⁸⁵

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-yodobencendiazonio (77.1 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 20.6 mg, 46%; sin irradiación 6.8 mg, 15%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 140.9, 140.2, 138.0, 129.2, 129.1, 127.8, 127.0, 93.2. **HRMS-DART** calculado para C₁₂H₉I [M]⁺: 279.97489; encontrado: 279.97567. **IR (ATR)**: 3060, 3032, 1672, 1580, 1472, 1388, 1065, 996, 826, 753, 687 cm⁻¹.

3-Nitro-1,1'-bifenilo (**116ia**).¹⁸⁶

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 3-nitrobencendiazonio (57.5 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: LEDs azules 22.7 mg, 71%; sin irradiación 14.6 mg, 45%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 8.46 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (ddd, *J* = 8.2, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 3H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 1H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 148.9, 143.0, 138.8, 133.2, 129.8, 129.3, 128.7, 127.3, 122.2, 122.1. **HRMS-DART** calculado para C₁₂H₁₀NO₂ [M+H]⁺: 200.07115; encontrado: 200.07200. **IR (ATR)**: 3082, 1620, 1521, 1500 1347, 1080, 875, 765, 730, 694, 672 cm⁻¹.

[1,1'-Bifenil]-3-carbonitrilo (**116ja**).¹⁸⁷

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 3-cianobencendiazonio (52.6 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un aceite amarillo

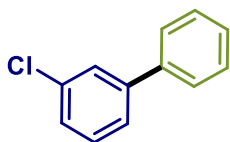
¹⁸⁵ J. L. Dektar, N. P. Hacker, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 639-647.

¹⁸⁶ S. Bernhardt, G. Manolikakes, T. Kunz, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *39*, 9205-9209.

¹⁸⁷ M. Moreno-Mañas, R. Pleixats, A. Serra-Muns, *Synthesis* **2006**, *18*, 3001-3004.

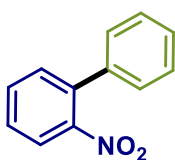
pálido. Rendimiento: LEDs azules 18.6 mg, 64%; sin irradiación 13 mg, 45%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.63 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 3H), 7.52–7.45 (m, 2H), 7.45–7.39 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 142.6, 139.0, 131.6, 130.8, 129.7, 129.2, 128.5, 127.2, 119.0, 113.1. HRMS-DART calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 180.08132; encontrado: 180.08191. IR (ATR): 3063, 3032, 2923, 2229, 1476, 1409, 895, 802, 755 693, 610 cm^{-1} .

3-Cloro-1,1'-bifenilo (**116ka**).¹⁸⁸



Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 3-clorobencendiazonio (54.9 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos), se obtuvo el compuesto como un aceite incoloro. Rendimiento: LEDs azules 9.2 mg, 30%; sin irradiación 4.5 mg, 15%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61–7.54 (m, 3H), 7.50–7.42 (m, 3H), 7.41–7.35 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.2, 140.0, 134.8, 130.1, 129.0, 128.0, 127.4, 127.4, 127.3, 125.4. HRMS-DART calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}$ $[\text{M}]^+$: 188.03928; encontrado: 188.03992. IR (ATR): 3061, 3072, 2962, 1592, 1564, 1473, 1405, 1257, 1097, 1081, 1045, 1020, 879, 789, 751 cm^{-1} .

2-Nitro-1,1'-bifenilo (**116la**).¹⁸⁹



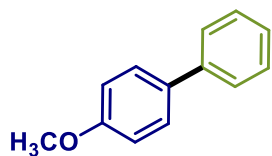
Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 2-nitrobencendiazonio (57.5 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un aceite amarillo. Rendimiento: LEDs azules 10.8 mg, 34%; sin irradiación 9.6 mg, 30%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.47–7.40 (m, 4H), 7.36–7.30 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 149.5, 137.5, 136.5, 132.4, 132.1, 128.8, 128.4, 128.3, 128.0,

¹⁸⁸ E. Lourdasamy, S. Arumugam, *Arkivoc* **2007**, 4, 126-133.

¹⁸⁹ L. Caron, L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4533-4536.

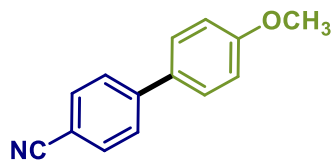
124.2. **HRMS-DART** calculado para $C_{12}H_{10}NO_2$ $[M+H]^+$: 200.07115; encontrado: 200.07145. **IR (ATR)**: 3063, 3032, 2926, 2858, 1520, 1351, 852, 770, 738, 696 666 cm^{-1} .

4-Metoxi-1,1'-bifenilo (**116ma**).¹⁶⁷

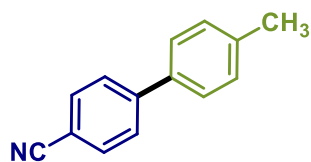


Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-metoxibencendiazonio (53.8 mg), ácido fenilborónico (95%, 20.7 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo. Rendimiento: LEDs azules 9 mg, 30%; sin irradiación 2.6 mg, 9%. **1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H). **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 159.3, 141.0, 133.9, 128.9, 128.3, 126.9, 126.8, 114.4, 55.5. **HRMS-DART** calculado para $C_{13}H_{13}O$ $[M+H]^+$: 185.09664; encontrado: 185.09685. **IR (ATR)**: 3002, 2962, 2935, 2836, 1604, 1520, 1482, 1247, 1183, 1034, 833, 758, 686 cm^{-1} .

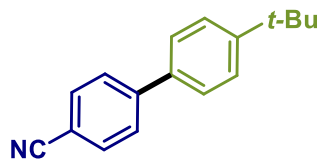
4'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**116bb**).¹⁸⁶



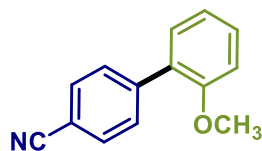
Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido 4-metoxifenilborónico (95%, 25.9 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: LEDs azules 19.6 mg, 57%; sin irradiación 16.1 mg, 48%. **1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$)** δ 160.3, 145.4, 132.7, 131.7, 128.5, 127.3, 119.2, 114.7, 110.3, 55.6. **HRMS-DART** calculado para $C_{14}H_{12}NO$ $[M+H]^+$: 210.09189; encontrado: 210.09121. **IR (ATR)**: 2964, 2916, 2842, 2222, 1604, 1493, 1305, 1240, 1176, 1036, 821, 536 cm^{-1} .

4'-Metil-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**116bc**).¹⁹⁰

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido toluilfenilborónico (95%, 23.1 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 24.8 mg, 79%; sin irradiación 13.1 mg, 42%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.73 – 7.64 (m, 4H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 145.7, 138.9, 136.4, 132.7, 130.0, 127.6, 127.2, 119.2, 110.7, 21.3. **HRMS-DART** calculado para C₁₄H₁₂N [M+H]⁺: 194.09697; encontrado: 194.09731 **IR (ATR)**: 3027, 2951, 2920, 2223, 1604, 1494, 1395, 1184, 1035, 852, 810, 734, 564, 522 cm⁻¹.

4'-(*Tert*-butil)-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**116bd**).¹⁹¹

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido 4-*tert*-butilfenilborónico (95%, 30.3 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 28.4 mg, 74%; sin irradiación 21.1 mg, 56%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.74 – 7.66 (m, 4H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 1.37 (s, 9H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 152.1, 145.6, 136.3, 132.7, 127.6, 127.0, 126.2, 119.2, 110.7, 34.8, 31.4. **HRMS-DART** calculado para C₁₇H₁₈N [M+H]⁺: 236.14392; encontrado: 236.14294. **IR (ATR)**: 2965, 2952, 2866, 2224, 1604, 1493, 1362, 1112, 817, 553 cm⁻¹.

2'-Metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**116be**).¹⁹²

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido 2-metoxifenilborónico (95%, 25.9 mg). Purificación por cromatografía

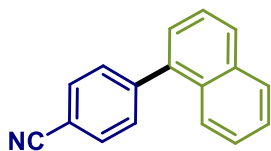
¹⁹⁰ D.-G. Yu, M. Yu, B.-T. Guan, B.-J. Li, Y. Zheng, Z.-H. Wu, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3374-3377.

¹⁹¹ J. Qiu, L. Wang, M. Liu, Q. Shen, J. Tang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6489-6491.

¹⁹² V. Papoian, T. Minehan, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7376-7379.

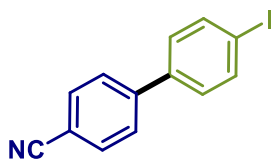
en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 28 mg, 82%; sin irradiación 20.5 mg, 60%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.62 (m, 4H), 7.39 (ddd, $J = 8.3, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 156.5, 143.5, 131.9, 130.8, 130.4, 130.1, 128.8, 121.2, 119.3, 111.5, 110.6, 55.7. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 210.09189; encontrado: 210.09191. **IR (ATR)**: 3005, 2959, 2833, 2230, 1605, 1455, 1230, 1022, 840, 759, 574 cm^{-1} .

4-(Naftalen-1-yl)benzonitrilo (**116bf**).¹⁹³



Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido 1-naftalenborónico (95%, 25.9 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 17.3 mg, 47%; sin irradiación 15.4 mg, 42%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.89 (m, 2H), 7.82 – 7.75 (m, 3H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 145.8, 138.3, 133.9, 132.3, 131.1, 131.0, 128.9, 128.7, 127.2, 126.8, 126.3, 125.5, 125.3, 119.1, 111.3. **HRMS-DART** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.09697; encontrado: 230.09620. **IR (ATR)**: 3051, 2962, 2918, 2225, 1606, 1592, 1500, 1394, 1020, 842, 801, 777, 576 cm^{-1} .

4'-Yodo-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**116bg**).¹⁹⁴



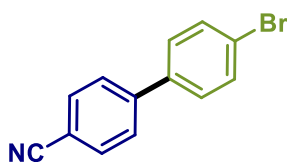
Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido 4-yodofenilborónico (95%, 42.2 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 100:1), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 21.8 mg, 44%; sin irradiación 25.9 mg, 53%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.35 –

¹⁹³ C. Desmarets, R. Omar-Amrani, A. Walcarius, J. Lambert, B. Champagne, Y. Fort, R. Schneider, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 372-381.

¹⁹⁴ A. Nagaki, Y. Ashikari, T. Kawaguchi, K. Mandai, Y. Aizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17039-17047.

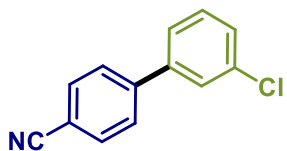
7.29 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 138.8, 138.4, 132.9, 129.1, 127.6, 118.9, 111.5, 95.0. HRMS-DART calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{IN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.97797; encontrado: 305.97783. IR (ATR): 2226, 1604, 1477, 1384, 1062, 1000, 851, 810, 561, 519 cm^{-1} .

4'-Bromo-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**116bh**).¹⁹⁵



Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido 4-bromofenilborónico (95%, 34.2 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 27.4 mg, 66%; sin irradiación 16.6 mg, 40%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 144.6, 138.2, 132.9, 132.4, 128.9, 127.7, 123.3, 118.9, 111.5. HRMS-DART calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 257.99184; encontrado: 257.99266. IR (ATR): 2225, 1605, 1480, 1387, 1070, 1003, 853, 814, 563, 520 cm^{-1} .

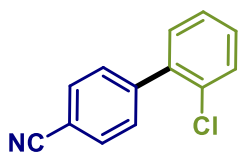
3'-Cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**116bi**).¹⁹⁶



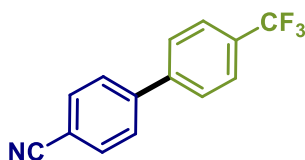
Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido 4-bromofenilborónico (95%, 26.6 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 27 mg, 78%; sin irradiación 17.1 mg, 50%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.57 (dt, $J = 2.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 141.1, 135.2, 132.8, 130.5, 128.8, 127.9, 127.5, 125.5, 118.8, 111.7. HRMS-DART calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.04235; encontrado: 214.04321. IR (ATR): 3060, 3039, 2230, 1577, 1474, 1394, 1097, 842, 776, 579 cm^{-1} .

¹⁹⁵ M. Schiek, K Al-Shamery, A. Lützen, *Synthesis* **2007**, 4, 613-621.

¹⁹⁶ N. Sinha, P. A. Champagne, M. J. Rodríguez, Y. Lu, M. E. Kopach, D. Mitchell, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2009**, 25, 6508-6512.

2'-Cloro-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (**116bj**).¹⁹⁷

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido 4-bromofenilborónico (95%, 26.6 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 32.5 mg, 94%; sin irradiación 19.3 mg, 56%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 144.1, 138.8, 132.3, 132.0, 131.1, 130.4, 130.4, 129.8, 127.3, 118.9, 111.7. **HRMS-DART** calculado para C₁₃H₉ClN [M+H]⁺: 214.04235; encontrado: 214.04213. **IR (ATR)**: 3060, 3039, 2230, 1577, 1474, 1394, 1097, 842, 776, 579 cm⁻¹.

4'-(Trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-carbonitrilo (**116bl**).¹⁹⁸

Preparado de acuerdo al procedimiento general B, usando tetrafluoroborato de 4-cianobencendiazonio (52.7 mg), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (95%, 32.3 mg). Purificación por cromatografía en columna (silica gel, hexanos/AcOEt 95:5), se obtuvo el compuesto como un sólido blanco. Rendimiento: LEDs azules 17.3 mg, 43%; sin irradiación 12.9 mg, 32%. **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.80 – 7.73 (m, 4H), 7.73 – 7.67 (m, 4H). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ 144.3, 142.8, 132.9, 130.8 (q, $J = 32.7$ Hz), 128.1, 127.8, 126.2 (q, $J = 4.1$ Hz), 124.1 (q, $J = 273.2$ Hz), 118.7, 112.1. **¹⁹F RMN (375 MHz, CDCl₃)** δ -62.7. **HRMS-DART** calculado para C₁₄H₉F₃N [M+H]⁺: 248.06871; encontrado: 248.06803. **IR (ATR)**: 3102, 3072, 2229, 1609, 1395, 1324, 1107, 819, 559 cm⁻¹.

¹⁹⁷ S. Rao, J. T. Mague, M. S. Balakrishna, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 11695-11708.

¹⁹⁸ B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, C.-T. Lee, A. Lower, D. M. Nihan, B. R. Taft, *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 417-429.

Anexos

Publicaciones

Oxidative Addition | Hot Paper |

Ascorbic Acid as an Aryl Radical Inducer in the Gold-Mediated Arylation of Indoles with Aryldiazonium Chlorides

Ignacio Medina-Mercado,^[a] Eric Omar Asomoza-Solís,^[a] Eduardo Martínez-González,^[b] Victor Manuel Ugalde-Saldívar,^[b] Lydia Gabriela Ledesma-Olvera,^[a] José Enrique Barquera-Lozada,^[a] Virginia Gómez-Vidales,^[a] Joaquín Barroso-Flores,^[a, c] Bernardo A. Frontana-Uribe,^[a, c] and Susana Porcel*^[a]

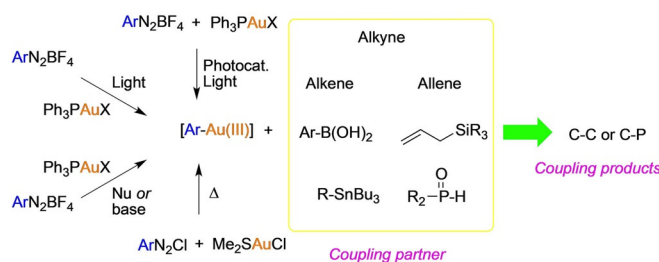
Abstract: In recent years interest in the development of protocols that facilitate the oxidative addition of gold to access mild cross-coupling processes mediated by this metal has increased. In this context, we report herein that ascorbic acid, a natural and readily accessible antioxidant, can be used to accelerate the oxidative addition of aryldiazonium chlorides onto Au^I. The aryl–Au^{III} species generated in this way, has

been used to prepare 3-arylindoles in a one-pot protocol starting from anilines and *para*-, *meta*-, and *ortho*-substituted aryldiazonium chlorides. The mechanism underlying the oxidative addition has been examined in detail based on EPR analyses, cyclic voltammetry, and DFT calculations. Interestingly, we have found that in this protocol, the chloride atom induces the Au^I/Au^{III} oxidation step.

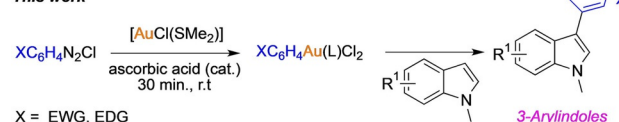
Introduction

The established proficiency of gold to activate C–C multiple bonds toward nucleophilic attack^[1] is complemented by the ability of this metal to participate in cross-coupling reactions, under certain conditions. Initial endeavors employed stoichiometric amounts of strong oxidants to realize Au^I/Au^{III} oxidation,^[2] but appealing alternatives based on the development of suitable ligands that activate gold,^[3] or that utilize reactive electrophiles, soon appeared (Scheme 1). In the latter case, diazonium salts have been the electrophiles of preference.^[4] In initial reports on the use of diazonium salts, the Au^I oxidation proceeded via a two single-electron oxidation mechanism,

Previous work



This work



Scheme 1. Modes of aryldiazonium salts activation for the oxidation of Au^I in cross-coupling processes.

mediated by a photocatalyst under irradiation. More recently, alternative protocols that avoid the use of a photocatalyst have been developed. In these cases, the Au^I oxidation is promoted by simple irradiation, thermally, or by a base, but the underlying mechanism remains elusive.^[5] In particular, our group showed that aryldiazonium chlorides can be used to oxidize Au^I complexes under thermal conditions.^[6] To extend the application of this chemistry, and to shed light on the operating mechanism, we decided to explore the arylation of indoles. Gold has been used before to address this transformation, employing alkynylidonium salts, arylsilanes or electron-deficient arenes as coupling partners.^[7,8] The examples mentioned show that the aryl moiety is transferred to the C3 position, thus com-

[a] I. Medina-Mercado, E. O. Asomoza-Solís, L. G. Ledesma-Olvera, Dr. J. E. Barquera-Lozada, V. Gómez-Vidales, Dr. J. Barroso-Flores, Dr. B. A. Frontana-Uribe, Dr. S. Porcel
Instituto de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
Circuito Exterior s/n
Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 04510 (México)
E-mail: sporcel@unam.mx

[b] Dr. E. Martínez-González, Dr. V. M. Ugalde-Saldívar
Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
Av. Universidad 3000
Coyoacán, Cd. Mx., 04510 (México)

[c] Dr. J. Barroso-Flores, Dr. B. A. Frontana-Uribe
Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable
UAEM-UNAM
Carretera Toluca-Atzacmulco Km 14.5
C.P. 50200 Toluca
Estado de México (México)

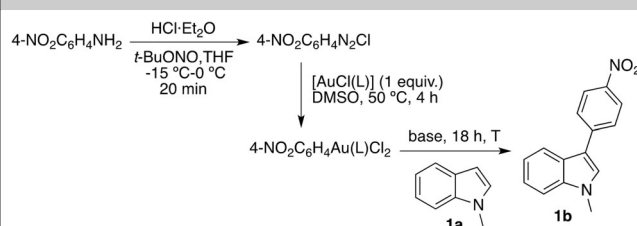
Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/chem.201904413>.

plementing the performance of palladium, which usually lead to 2-arylindoles.^[9,10]

Results and Discussion

We started our investigation by examining the arylation of 1-methylindole (**1a**) with *p*-nitroaniline in a one-pot sequence (Table 1). To this end we prepared 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl in situ, and

Table 1. Optimization of the arylation of 1-methylindole.



Entry ^[a]	L	Base	T [°C]	Yield [%] ^[b]
1	SMe ₂	–	25	69
2	PPh ₃	–	25	60
3	SMe ₂	–	50	63
4	PPh ₃	Li ₂ CO ₃	25	67
5	SMe ₂	dtbpy	50	68

[a] [AuCl(L)] = 0.085 mmol mL⁻¹, [1-methylindole] = 0.085 mmol mL⁻¹.
[b] Yield of isolated product.

generated the required aryl–Au^{III} complex, by following the protocol previously reported by us.^[6a] Next, **1a** was added and the reaction was allowed to proceed at room temperature for 18 h. After this time, 1-methyl-3-(2-nitrophenyl)-1*H*-indole (**1b**) was isolated in 69% yield (Table 1, entry 1) over three steps (diazotization, oxidative addition, and arylation). The position of the new aryl moiety was corroborated by comparison with reported NMR data,^[11] and was in accordance with that expected for Au^{III}.^[7,12] To improve the yield, we examined the effect of using Ph₃P as a ligand (Table 1, entry 2), and the effect of increasing the temperature up to 50 °C (Table 1, entry 3), but the yields were found to be reduced. We then analyzed the influence of adding bases such as Li₂CO₃ or 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl (dtbpy) (Table 1, entries 5 and 6). In this case, the yields remained in the same order, pointing to the conclusion that indole deprotonation is not the rate-limiting step of the reaction.

Although the oxidative addition step is done in the absence of radical inducers, in previous work we gained some insights on the participation of aryl radicals.^[6b] This time, to accelerate the oxidative addition, we decided to study the effect of adding natural reducing agents such as ascorbic acid or gallic acid. Detailed investigations from the groups of Reszka and Bravo-Diaz, have established that both compounds are capable of reducing aryldiazonium ions, producing aryl radicals.^[13] Moreover, such compounds have already been employed in metal-free arylations of heteroarenes,^[14] and in the coupling of terminal alkynes with diazonium salts.^[15] Nevertheless, to our knowledge, their role as radical inducers in the oxidative

addition of gold with arenediazonium salts, has not been explored.

In this sense, we inspected the reaction of 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl with [AuCl(SMe₂)] in the presence of ascorbic acid (10 mol%) or gallic acid (10 mol%) at room temperature. Immediate gas evolution was observed in both experiments. ¹H NMR spectra recorded after 1 h revealed that, at this point, the diazonium salt was completely consumed in both cases (Figure 1 b and c).

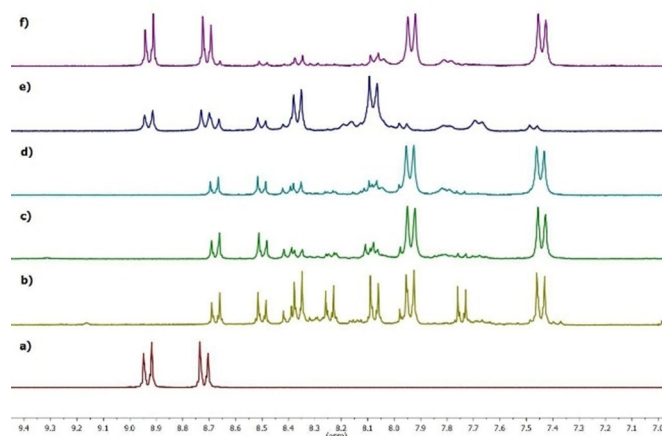
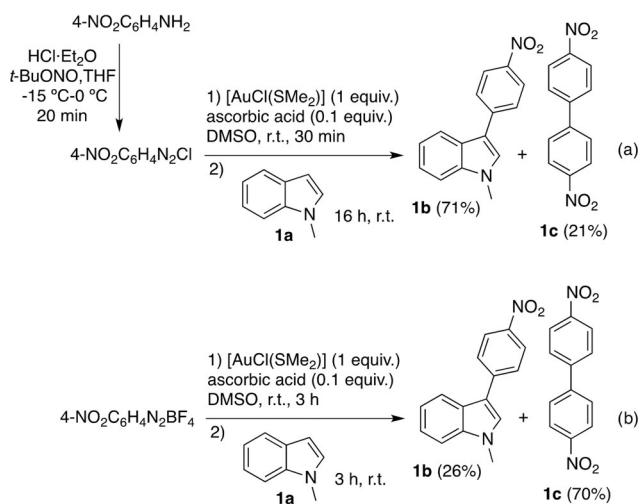


Figure 1. Screening of the reaction of a) 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl with [AuCl(SMe₂)] by ¹H NMR spectroscopy: b) in the presence of gallic acid (10 mol%), after 1 h; c) in the presence of L-ascorbic acid (10 mol%) after 1 h; d) in the presence of L-ascorbic acid (10 mol%), after 30 min; f) in the absence of radical inducers after 2.5 h. e) Monitoring of the reaction of 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄ with [AuCl(SMe₂)] in the presence of L-ascorbic acid (20 mol%) after 3 h.

The spectrum of the sample containing ascorbic acid, showed a main compound consisting of two doublets [7.45 (d) and 7.94 (d) ppm] (Figure 1 b). These signals were also present in the spectrum of the sample containing gallic acid, but along with a variety of signals of similar intensity (Figure 1 c). A second experiment with ascorbic acid, showed that the diazonium salt was consumed after 30 min (Figure 1 d). This finding excited us, given that in the absence of ascorbic acid it was necessary to heat the reaction at 50 °C for 4 h to achieve the complete consumption of the diazonium salt^[6a] (the evolution of the reaction after 2.5 h in the absence of radical inducers at room temperature is shown in Figure 1 f). Analysis of the crude mixture by mass spectrometry (FAB, [M]⁺) identified a peak corresponding to [4-NO₂-C₆H₄AuCl₂ + H] (*m/z* 391). For comparison, we also examined the reaction of 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄ with [AuCl(SMe₂)] in the presence of ascorbic acid; however, with this counter anion, the diazonium salt was consumed after 3 h, and a higher amount of ascorbic acid (20 mol%) was required (Figure 1 e).

With these results in hand, we tested a one-pot arylation protocol of *N*-methylindole, adding ascorbic acid in the oxidative addition step. As displayed in Scheme 2a, when 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl was used as starting material, **1b** was formed in 71% yield along with 4,4'-dinitrobiphenyl (**1c**) in 21%. This experiment nicely demonstrated that ascorbic acid accelerates the formation of the aryl–Au^{III} intermediate, without interfering in



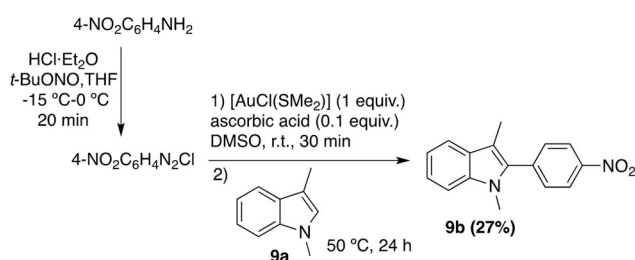
Scheme 2. Effect of adding ascorbic acid to the arylation protocol.

the arylation step. On the other hand, when 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄ was used as starting material, **1b** was isolated in only 26% yield, along with **1c** in 70% yield (Scheme 2b). The latter shows that the nature of the counter anion is an important factor, impacting on the amount of the homocoupling process.^[16]

According to the above points, we chose to use 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl to examine the scope of the arylation reaction over a variety of indole derivatives (Table 2). Indoles substituted with electron-donor substituents such as **2a** (5-OMe) and **3a** (2-Me), reacted at room temperature in yields of 61 and 64%, respectively. Comparatively, indoles bearing electron-withdrawing substituents such as 5-NO₂, 5-Br, and 7-Br (**4a–6a**), required an increase of the temperature to 50 °C to accelerate the arylation step, which is otherwise expected for an electrophilic aromatic substitution onto Au^{III}. Under these conditions, the corresponding arylated indoles (**4b–6b**) were obtained in 64–89% yield. We also studied the effect of replacing the methyl at nitrogen with a TBDPS or an acetyl group. In the former case (**7a**), the free (*NH*)-indole derivative **7b** was recovered in 52%, whereas for the latter (**8a**), the reactivity diminished significantly, with **8b** being obtained in low yield (12%). Interestingly, the group of Gaunt reported that the arylation of **8a** with diaryl-iodine(III) reagents, catalyzed by Cu^{II},^[10] delivers the C2 arylated regioisomer, which it is not observed in our case. To study the possibility of forcing the arylation at C2, we tested the reactivity of 1,3-dimethylindole (Scheme 3). To our delight, the arylation took place, but in only 27% yield, which is consistent with the less nucleophilic character of C2.

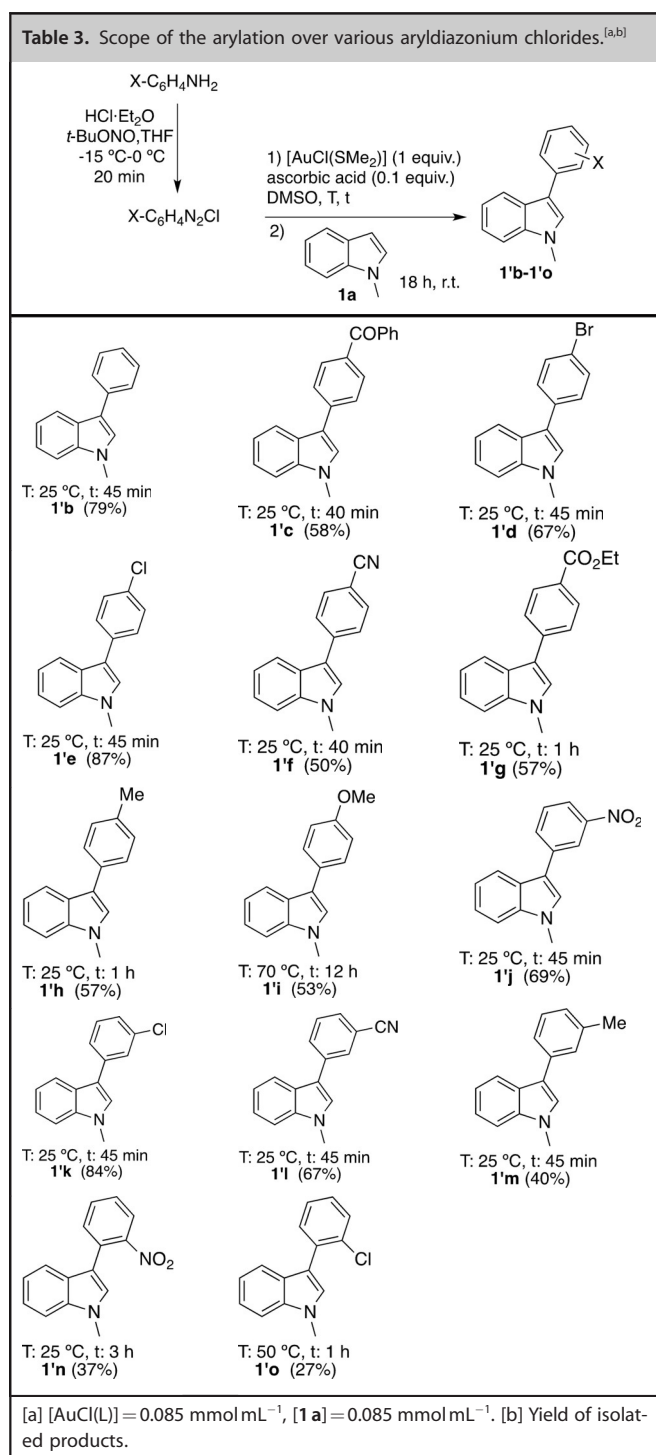
Having examined the scope of the reaction with respect to the indole scaffold, we studied the scope over a variety of aryldiazonium chlorides (Table 3). Benzenediazonium chloride furnished 1-methyl-3-phenyl-1*H*-indole in 79% yield. Aryldiazonium chlorides bearing a substituent at the *para*-position reacted in yields ranging from 53 to 87%. Notably, 4-MeO-C₆H₄N₂Cl showed a marked reluctance to undergo the oxidative addition. Under our previously reported thermal conditions, this aryldiazonium chloride required heating at 50 °C for 48 h to com-

Table 2. Scope of the arylation over various indole derivatives. ^[a,b]		
 T: 25 °C, 2b (61%)	 T: 25 °C, 3b (64%)	 T: 50 °C, 4b (89%)
 T: 50 °C, 5b (75%)	 T: 50 °C, 6b (64%)	 T: 25 °C, 7b (53%) ^c
 T: 90 °C, 8b (12%)		
[a] [AuCl(L)] = 0.085 mmol mL ⁻¹ , [Indole] = 0.085 mmol mL ⁻¹ . [b] Yield of isolated products. [c] R ¹ = TBDPS for 7a .		



Scheme 3. Arylation of 1,3-dimethylindole.

plete the oxidative addition step.^[6a] Upon the addition of ascorbic acid, this step finished in 12 h, and the corresponding arylated compound was obtained in 53% yield. 3-Substituted aryldiazonium chlorides reacted in yields from 40 to 84%, with the lower yield corresponding to 3-Me and the best to 3-Cl. Finally, 2-substituted aryldiazonium chlorides (2-NO₂ and 2-Cl) reacted in lower yields of 37 and 27%, respectively, probably for steric reasons. It is important to note that under the thermal conditions previously reported by us, neither 2- nor 3-substituted aryldiazonium salts reacted.^[6b]



Having optimized and inspected the scope of the arylation protocol, we wanted to study the mechanism of the oxidative addition step in more detail. First, we wanted to verify by EPR spectroscopic analysis that ascorbic acid induces the formation of aryl radicals. Earlier, Reszka and co-workers used the spin trapping technique to this end.^[13a] With this in mind, we dissolved freshly prepared 4-nitro-benzenediazonium chloride in DMSO, and added ascorbic acid (0.1 equiv) and 5,5-dimethyl-1-pyrroline *N*-oxide (DMPO, 0.02 equiv); the EPR spectrum of

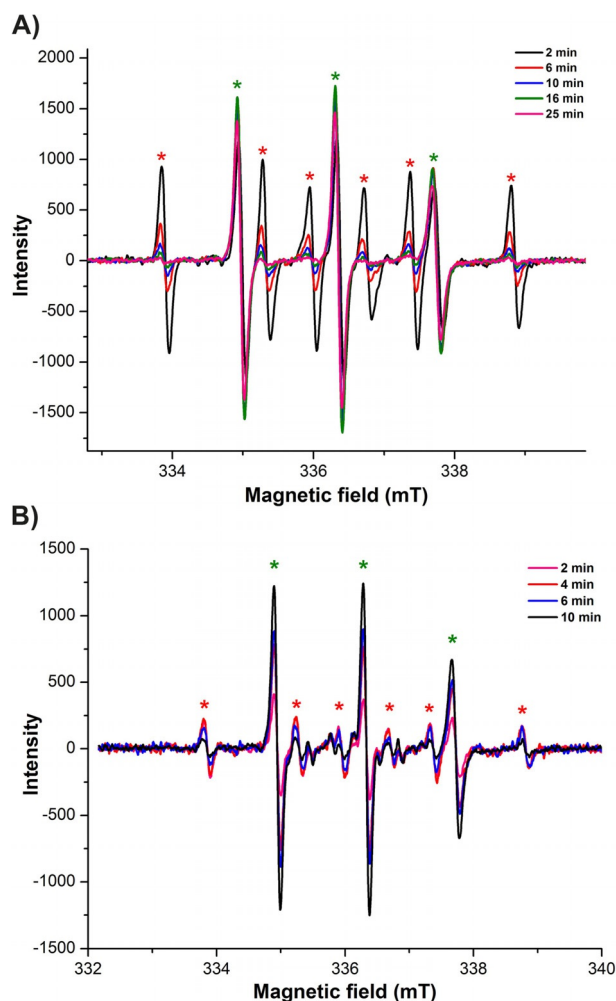


Figure 2. A) EPR spectrum of $pNO_2C_6H_4N_2Cl$, ascorbic acid and DMPO. B) EPR spectrum of $pNO_2C_6H_4N_2Cl$ and DMPO.

the mixture is displayed in Figure 2A. Two sets of signals were observed, a sextuplet and a triplet. Over time (25 min) the sextuplet evolved into the triplet. The sextuplet signal is consistent with a carbon-centered radical and corresponds to the DMPO/4-NO₂-C₆H₄• radical adduct ($a_N = 14.3$ G, $a_H = 20.9$ G). The gradual disappearance of the sextuplet and the increase in the intensity of the triplet signal suggests possible quenching or degradation of the spin-adduct (DMPO/4-NO₂-C₆H₄•), indicating a radical specie of open ring with $g = 2.0056$ and $a_N = 13.9$ G.^[17] In the absence of ascorbic acid (Figure 2B), the same set of signals is observed, but the sextuplet appears in a lower intensity, thus confirming that ascorbic acid induces the formation of the 4-NO₂-C₆H₄• aryl radical. Given that DMSO is a source of methyl radicals, we also examined the EPR spectrum of a solution containing only ascorbic acid and DMPO (see the Supporting Information, Figure S6). In this case, a sextuplet was observed that is consistent with the presence of a carbon-centered radical but with slightly different values of a_N and a_H ($a_N = 14.8$ G, $a_H = 20.0$ G). Additionally, this sextuplet was stable and did not evolve into a triplet. This evidence supports the conclusion that the observed sextuplet, in the presence of 4-

nitro-benzenediazonium chloride, corresponds to a DMPO/4-NO₂-C₆H₄• adduct and not to a DMPO/CH₃• adduct.

We then undertook a series of electrochemical studies to shed light on some aspects, using DMSO as solvent and Bu₄NPF₆ (0.1 mol L⁻¹) as the electrolyte in all measurements. First, we were intrigued by the effect of the substituent and the counter anion over the reduction potential of the diazonium salts. For this reason, we analyzed the cyclic voltammograms of 4-MeO-C₆H₄N₂BF₄, C₆H₅N₂BF₄, 4-NO₂-C₆H₄-N₂BF₄, 4-NO₂-C₆H₄-N₂Cl, and 4-MeO-C₆H₄N₂Cl (Figure 3).

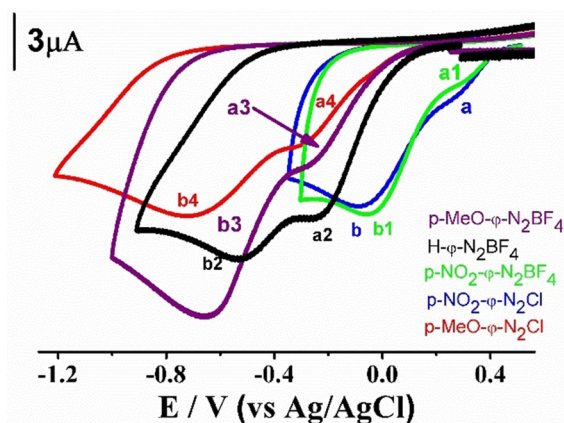
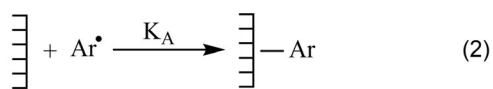
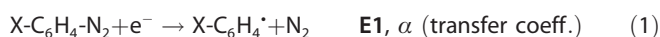


Figure 3. Cyclic voltammograms of 4-MeO-C₆H₄-N₂BF₄, C₆H₅-N₂BF₄, 4-NO₂-C₆H₄-N₂BF₄, 4-NO₂-C₆H₄-N₂Cl, and 4-MeO-C₆H₄-N₂Cl in DMSO (5 mmol L⁻¹) using Bu₄NPF₆ (0.1 mol L⁻¹) as electrolyte. Scan rate: 0.1 V s⁻¹.

All the compounds examined exhibited CV behavior typical for reduction reactions of diazonium salt solutions at a fully polished GC electrode.^[18] The two irreversible waves detected (denoted by **a** and **b**), are consistent with one-electron reduction reactions of electroactive molecules that form aryl radicals, which covalently attached to the electrode. The set of chemical equations occurring at the electrodes are depicted in Equations (1) and (2).



As has been previously demonstrated by Downard et al.,^[18c] this binding process involves the formation of multilayer films under two different thermodynamic conditions: the first grafted molecules interact directly with GC, being reduced at less negative potential values (peak **a**) than those transformed when the electrode surface is fully modified (peak **b**).

The reduction potentials of the diazonium salts at unmodified (**E1**, peak **a**) and modified (**E2**, peak **b**) GC electrodes are presented in Table 4. These values are modulated by the presence of the different substituents, according to Hammett's model.^[19] Thus, 4-NO₂-C₆H₄-N₂BF₄ and 4-NO₂-C₆H₄-N₂Cl containing the electron-withdrawing group -NO₂ are reduced at lower potentials than 4-MeO-C₆H₄N₂BF₄ and 4-MeO-C₆H₄N₂Cl (Table 4,

Table 4. Experimental values of reduction potential of diazonium salts to produce aryl radicals [Eq. (1)]. The adsorptive peak values at unmodified (**E1**) and modified (**E2**) GC electrode are presented.

Entry	Substrate	E1 [V] (peak a)	E2 [V] (peak b)
1	4-MeO-C ₆ H ₄ N ₂ BF ₄	-0.224	-0.652
2	C ₆ H ₅ N ₂ BF ₄	-0.149	-0.502
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -N ₂ BF ₄	0.333	-0.050
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -N ₂ Cl	0.296	-0.087
5	4-MeO-C ₆ H ₄ N ₂ Cl	-0.276	-0.734

entries 3 and 4 vs. entries 1 and 5), whereas C₆H₅N₂BF₄ is reduced at middle values (Table 4, entry 2). From a thermodynamic viewpoint, this explains that the NO₂ group favors the generation of aryl radicals [Eq. (1)] and its adsorption [Eq. (2)], because of its high affinity for receiving electrons. On the other hand, the nature of the counter anion that interacts with the diazo group does not affect significantly the reduction potential values (Table 4, entries 1 vs. 5, and 3 vs. 4).

To elucidate other molecular effects controlling the reactivity of the diazonium salts upon receiving electrons, we undertook a kinetic analysis strategy, based on estimations of the transfer coefficient α [Eq. (1)]. For dissociative electron-transfer reactions, such as those described in Equation (1), α values can be estimated from the peak width data of voltammograms obtained at different scan rates (Figure 4) by using Equation (3) (where E_p is the reduction potential peak of the system).^[18b,20]

$$\alpha = \frac{RT}{F} \frac{1.85}{E_{p/2} - E_p} \quad (3)$$

Upon analyzing the cyclic voltammograms of 4-MeO-C₆H₄N₂BF₄, C₆H₅N₂BF₄, 4-NO₂-C₆H₄-N₂BF₄, 4-NO₂-C₆H₄-N₂Cl, and 4-MeO-C₆H₄N₂Cl at different scan rates (Figure 4), we note that an increase in the scan rate enhances the intensity of peak **a** at the expense of peak **b**, which tends to decrease. Such behavior occurs because, under these conditions, the amount of diffusing material is small relative to the amount of material reacting near and directly with the GC electrode.^[18c,21] For this reason, and to analyze the species interacting directly with the GC electrode, α values were estimated at peak **a**, from responses obtained at high scan rates, except in the case of compounds containing nitro groups on their structures, because in these cases the first wave (peak **a**, Figures 3 and 4) is not well defined even at high scan rates (10 V s⁻¹). The resulting transfer coefficient calculated from Equation (3) are approximately 0.20 for 4-MeO-C₆H₄N₂BF₄, approximately 0.26 for C₆H₅N₂BF₄, and approximately 0.23 for 4-MeO-C₆H₄N₂Cl. These values are too small to consider a sequential mechanism (determined by $\alpha > 0.5$)^[21] in the reactions occurring at the electrode upon reducing diazonium salts; therefore, a concerted pathway is proposed, which implies that the aryl-azo bond breaking is extremely fast and exceeds the electron-transfer rate.

Next, we analyzed the effect of adding ascorbic acid to a solution of 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄ as model diazonium salt (Figure 5). The addition of 0.1 equivalent of ascorbic acid to a solution of

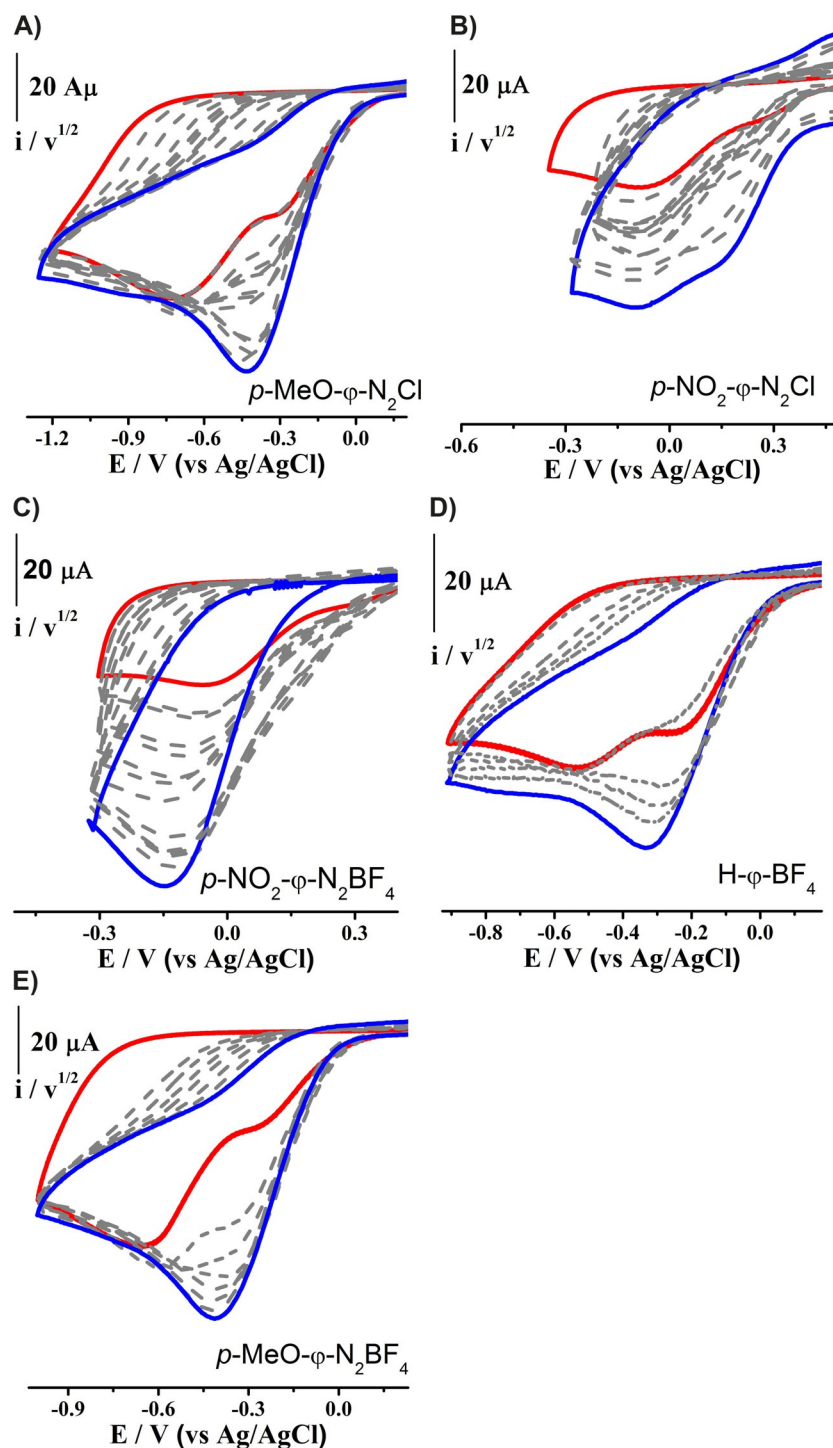


Figure 4. Cyclic voltammograms of A) 4-MeO-C₆H₄-N₂Cl, B) 4-NO₂-C₆H₄-N₂Cl, C) 4-NO₂-C₆H₄-N₂BF₄, D) C₆H₅-N₂BF₄, and E) 4-MeO-C₆H₄-N₂BF₄ in DMSO (5 mmol L⁻¹) by using Bu₄NPF₆ (0.1 mol L⁻¹) as electrolyte at different scan rates (red line: 0.1 V s⁻¹, blue line: 10 V s⁻¹). Current is given in [A] and normalized/ v^{1/2}.

4-NO₂C₆H₄N₂BF₄ led to the disappearance of the reduction potentials of this diazonium salt (peaks a and b), after 1 h. This shows that, under these conditions, there are no longer molecules to be reduced, since they were previously reduced by ascorbic acid, thus confirming its reducing power.

To continue with the electrochemical study of the system, as no significant effects of the counterion on the reactivity or sta-

bility of electrogenerated aryl radicals were detected, we were curious to examine whether the presence of chloride ions had an impact on the oxidation of the gold atom. For this purpose, we first studied the voltammetric oxidation of the gold compound [AuCl(SMe₂)]. However, no signals were detected upon scanning in a positive direction (Figure S8). Most likely the oxidation process Au^I/Au^{III} occurs at higher potential values than

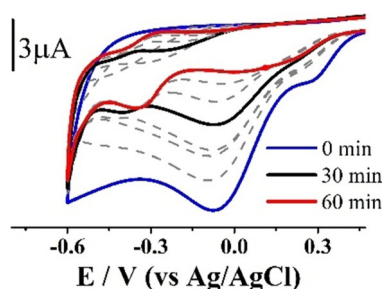


Figure 5. CVs for reduction reactions of 4-NO₂C₆H₄N₂BF₄ (5 mmol L⁻¹) in the absence and in the presence of ascorbic acid (0.5 mmol L⁻¹) as a function of time, using DMSO as solvent, and Bu₄NPF₆ (0.1 mol L⁻¹) as electrolyte. Scan rate: 0.1 V s⁻¹.

those detected for solvent oxidation reactions. In contrast, by adding solutions of different concentrations of Et₄NCl (as source of chloride ions) to a solution of [AuCl(SMe₂)], two oxidation waves appeared at positive potential values (ca. 1.1 V and 1.3 V, Figure 6b). The peak closest to the solvent oxidation arose from the oxidation process of chloride ions, as was corroborated upon reducing Et₄NCl in the absence of [AuCl(SMe₂)] (Figure 6a). On the other hand, the peak at 1.1 V can be related to a Au^I/Au^{III} oxidation process.^[22] In the presence of Et₄NCl the formation of a stable Au^{III} specie is favored, which modifies

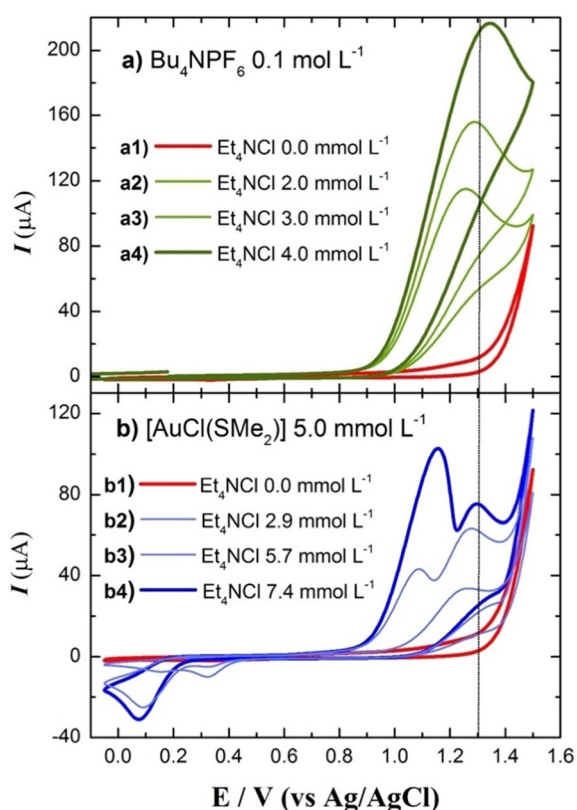
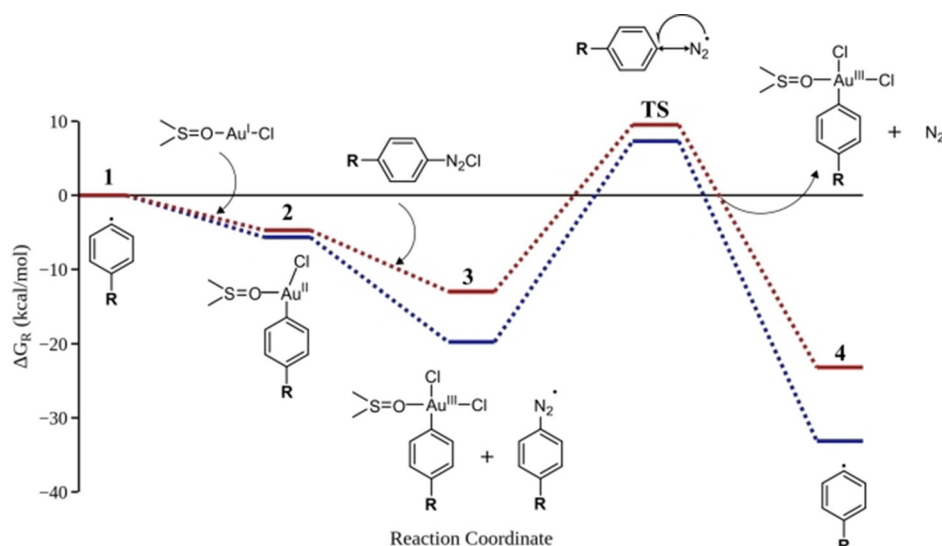


Figure 6. a) CVs of oxidation reactions of Et₄NCl by using DMSO as solvent and Bu₄NPF₆ as electrolyte. Scan rate: 0.1 V s⁻¹. b) CVs of oxidation reactions of solutions of [AuCl(SMe₂)] in the presence of increasing concentrations of Et₄NCl by using DMSO as solvent and Bu₄NPF₆ as electrolyte. Scan rate: 0.1 V s⁻¹.

the redox properties of the couple Au^I/Au^{III}, and depends upon the concentration of the chloride ions in the solution. This evidence is in line with the experimental observation that the oxidative addition of [AuCl(SMe₂)] is faster with 4-NO₂-C₆H₄N₂Cl than with 4-NO₂-C₆H₄N₂BF₄.

At this point we had no evidence of the specie ultimately responsible for the oxidation of gold. The addition of an aryl radical specie onto Au^I to deliver an aryl-Au^{II} intermediate, has been calculated to be a very favorable pathway,^[23] however, in the majority of reports dealing with diazonium salts, the single electron oxidation Au^{II}/Au^{III}, is proposed to arise from a photo-redox catalyst. Under our experimental conditions, this single-electron oxidation could occur by direct reaction of the transient aryl-Au^{II} complex with the starting aryldiazonium salt.^[24] To probe this hypothesis, we examined the energy profile of the reaction of the aryl radical 4-NO₂-C₆H₄• with [AuCl(DMSO)] by DFT calculations at the M06/Def2TZVP level of theory (see the Supporting Information for details). As shown in Scheme 4, the addition of 4-NO₂-C₆H₄• to [AuCl(DMSO)] led to the T-shape gold complex 4-NO₂-C₆H₄AuCl. This step is exergonic by 5.6 kcal mol⁻¹ and proceeds without activation barrier. An energy scan of the Au–C distance was performed. The energy continuously decreases until it reaches the minimum of the T-shape Au^{II} complex. Subsequently 4-NO₂-C₆H₄AuCl reacts with the starting aryldiazonium, which unexpectedly evolved transferring a chloride atom onto the Au^{II} center, to furnish 4-NO₂-C₆H₄AuCl₂ and an aryldiazonium radical. This step is exergonic by –19.7 kcal mol⁻¹ and, surprisingly, also proceeds without activation barrier. Again, an energy scan of the Au–Cl distance produces a potential energy surface on which the energy also decreases if the Au–Cl distance decreases. It seems to be triggered by the high affinity of the chloride atom for the Au^{II} center. A molecular orbital (MO) analysis of the Au–Cl distance PES shows that the oxidation of Au^{II} to Au^{III} occurs only when the Cl atom is very close to the Au atom. During most of the approach of the Cl to Au^{II} the single occupied molecular orbital (SOMO) is mainly around the metal, and the oxidation takes place only when the Cl is at ca. 2.5 Å from Au^{II} (Figure 7). These results provide evidence that the role of the chloride ion is non-innocent and are in line with the electrochemical studies that indicated that the oxidation of gold is favored in the presence of chloride ions that can access the coordination sphere of the metal. Finally, the aryldiazonium radical breaks into the initial aryl radical and nitrogen. This last step has a transition state (TS) with a relative energy of 7.3 kcal mol⁻¹. According to the aforementioned process, the oxidative addition of 4-NO₂-C₆H₄• to [AuCl(DMSO)] in the presence of chloride ions, is highly favored and proceeds with only one energy barrier, the TS of which has an energy of 7.3 kcal mol⁻¹. For comparison, we also calculated the reaction path when the substituent at the aryl ring is OMe. This pathway is very similar, with the energy of the TS only increasing to 9.5 kcal mol⁻¹. This result means that, independent of the nature of the substituent at the aryl ring, the oxidative addition of aryl radicals to [AuCl(DMSO)] in the presence of chloride ions is very favored energetically. Interestingly, the radical adduct **3** is significantly more stable for NO₂ than for OMe (6.8 kcal mol⁻¹). This could



Scheme 4. Reaction path of the radical propagation mechanism of 4-NO₂-C₆H₄• (blue) and 4-OMe-C₆H₄• (red).

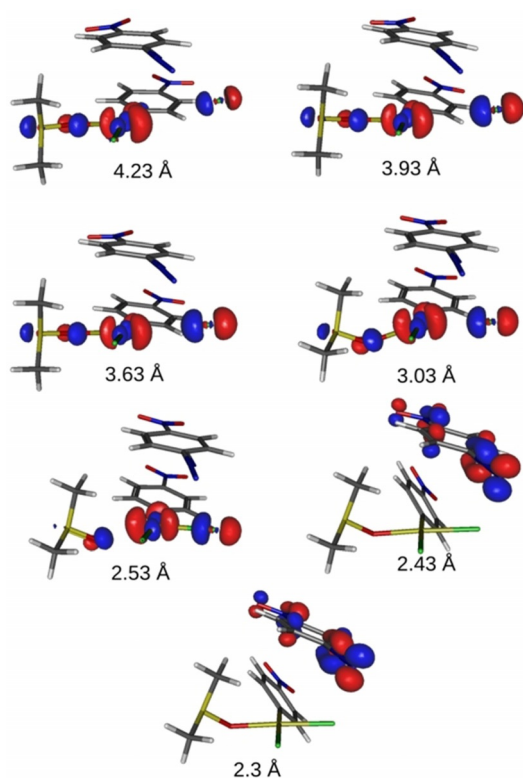


Figure 7. SOMOs of the [4-NO₂-C₆H₄AuCl][4-NO₂-C₆H₄N₂Cl] adduct with Au-Cl fixed at different distances. Isosurface at 0.075 a.u.

be due to electron-withdrawing nature of the NO₂ group, which allows a better delocalization of the unpaired electron.

Conclusions

We have found an efficient and economical way to facilitate the oxidative addition of Au^I with aryldiazonium salts, by using ascorbic acid as an aryl radical inducer. The protocol described is operationally simple and avoids the use of sophisticated li-

gands. 3-Arylindoles have been successfully synthesized by using this methodology in a one-pot reaction from 1-methylindoles and anilines. The coupling works for *para*-, *meta*-, and *ortho*-substituted aryldiazonium salts, tolerating the presence of electron-withdrawing and electron-donating groups, at both the indole and the diazonium salt structure. We also examined in detail the mechanism of the oxidative addition by EPR analysis, cyclic voltammetry experiments, and DFT calculations. The results obtained are in agreement with a two single-oxidation mechanism, in which the Au^{II}/Au^{III} oxidation comes from the reaction of an aryl-Au^{II} intermediate with the starting aryldiazonium salt, and is facilitated by the affinity of the chloride ion to the Au^{II} center.

Acknowledgements

This work was supported by CONACyT (A1-S-7805), DGAPA (IN202017), and I. Química. I.M.-M. thanks CONACyT for a predoctoral fellowship (701363). E.O.A.-S. thanks CONACyT for an undergraduate fellowship (596759). V.M.U.-S. thanks DGAPA for a PASPA national grant sabbatical stay. The authors would like to thank E. Huerta-Salazar, B. Quiroz-García, I. Chávez-Urbe, H. Ríos-Olivares, M. R. Patiño-Maya, L. Velasco-Ibarra, F. Javier Pérez-Flores, M. C. García-González, L. C. Márquez-Alonso, E. García-Ríos, and L. M. Ríos-Ruiz for technical support. In addition, authors would like to thank Citlalit Martínez and DGTIC for granting access to the supercomputer "Miztlí".

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: antioxidants • diazo compounds • gold • indoles • oxidation

- [1] Recent reviews: a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5360; b) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864; c) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925; d) Y. Zhang, T. Luo, Z. Yang, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489; e) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028; f) J. A. Goodwin, A. Aponick, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8730; g) V. K.-Y. Lo, A. O.-Y. Chan, C.-M. Che, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6667; h) W. Zi, F. D. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567; i) D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331.
- [2] a) B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505; b) X.-Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844; selected reviews: c) P. García, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, L. Fensterbank, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 493; d) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248; e) H. A. Wegner, M. Auzias, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8386.
- [3] a) M. D. Levin, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6211; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6325; b) M. Joost, A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14654; c) J. Serra, C. J. Whiteoak, F. Acuña-Parés, M. Font, J. M. Luis, J. Lloret-Fillol, X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13389; d) A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 565; e) J. Serra, T. Parella, X. Ribas, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 946.
- [4] Recent reviews: a) M. N. Hopkinson, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2261; b) M. O. Akram, S. Banerjee, S. S. Saswade, V. Bedi, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11069.
- [5] a) L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4888; b) L. Huang, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6435; c) S. Witzel, J. Xie, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1522; d) J.-R. Deng, W.-C. Chan, 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; e) R. Cai, M. Lu, E. Y. Aguilera, Y. Xi, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, H. Chen, X. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8896; f) H. Peng, R. Cai, C. Xu, H. Chen, X. Shi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6190; g) B. Dong, H. Peng, S. E. Motika, X. Shi, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11093; h) M. Barberoa, S. Dughera, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 295; i) M. O. Akram, P. S. Shinde, C. C. Chintawar, N. T. Patil, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2865; A. A. Jimoh, S. Hosseiny, X. Ye, L. Wojtas, Y. Hu, X. Shi, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8150.
- [6] a) E. O. Asomoza-Solís, J. Rojas-Ocampo, R. A. Toscano, S. Porcel, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7295; b) U. A. Carrillo-Arcos, S. Porcel, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1837.
- [7] a) J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9510; b) M. Hofer, C. Nevado, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5751; c) K. Hata, H. Ito, Y. Segawa, K. Itami, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2737; d) X. C. Cambeiro, N. Ahlsten, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15636; e) A. J. Cresswell, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12641; f) J.-R. Liu, Y.-Q. Duan, S.-Q. Zhang, L.-J. Zhu, Y.-Y. Jiang, S. Bi, X. Hong, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2360.
- [8] When this work was under review, the group of Bourissou reported the catalytic arylation of *N*-methyl indoles with iodoarenes: J. Rodriguez, A. Zeineddine, E. D. Sosa Carrizo, K. Miqueu, N. Saffon-Merceron, A. Amgoune, D. Bourissou, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7183–7192.
- [9] Selected examples: a) B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2897; b) N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972; c) S.-D. Yang, C.-L. Sun, Z. Fang, B.-J. Li, Y.-Z. Li, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1495; d) N. Lebrasseur, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926; e) R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6469; f) Y. Huang, Z. Lin, R. Cao, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12706; g) S. Islam, I. Larrosa, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15093; h) Z. Xum, Y. Xu, H. Lu, T. Yang, X. Lin, L. Shao, F. Ren, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2616; i) S. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2873; j) A. H. Sandtorv, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2403; k) L. Duan, R. Fu, B. Zhang, W. Shi, S. Chen, Y. Wan, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1062; l) H. P. L. Gemoets, I. Kalvet, A. V. Nyuche, N. Erdmann, V. Hessel, F. Schoenebeck, T. Noel, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1046; m) O. Moncea, D. Poinso, A. A. Fokin, P. R. Schreiner, J. C. Hierso, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 2915.
- [10] Under certain conditions the 3-arylated regioisomer is preferred. a) D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172; b) G. Cusati, L. Djakovitch, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2499; c) J. Cornella, P. Lu, I. Larrosa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506; d) L. Joucla, N. Batail, L. Djakovitch, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2929; e) H. Veisi, N. Morakabati, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 2901; f) M. Yamaguchi, K. Suzuki, Y. Sato, K. Manabe, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5388.
- [11] R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.
- [12] 3-Arylated indoles are also obtained by reaction of indoles with aryldiazonium salts in the presence of rhodamine B as photocatalyst: Y.-P. Zhang, X.-L. Feng, Y.-S. Yang, B.-X. Cao, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2298.
- [13] a) K. J. Reszka, C. F. Chignell, *Chem.-Biol. Interact.* **1995**, *96*, 223; b) U. Costas-Costas, E. González-Romero, C. Bravo-Díaz, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 632; c) S. Losada-Barreiro, V. Sánchez-Paz, C. Bravo-Díaz, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1559.
- [14] a) F. P. Crisóstomo, T. Martín, R. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2181; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 2213; b) M. D. Perretti, D. M. Monzón, F. P. Crisóstomo, V. S. Martín, R. Carrillo, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9036.
- [15] B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, F. Herrera, A. Luna, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 17227.
- [16] a) M. Trinchillo, P. Belanzoni, L. Belpassi, L. Biasiolo, V. Busico, A. D'Amora, L. D'Amore, A. Del Zotto, F. Tarantelli, A. Tuzi, D. Zuccaccia, *Organometallics* **2016**, *35*, 641–654; b) L. D'Amore, G. Ciancaleoni, L. Belpassi, F. Tarantelli, D. Zuccaccia, P. Belanzoni, *Organometallics* **2017**, *36*, 2364–2376.
- [17] J. M. Fontmorin, R. C. Burgos-Castillo, W. Z. Tang, M. Sillanpää, *Water Res.* **2016**, *99*, 24–32.
- [18] a) M. Delamar, R. Hitmi, J. Pinson, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5884–5886; b) P. Allongue, M. Delamar, B. Desbat, O. Fagebaume, R. Hitmi, J. Pinson, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 201–207; c) L. Lee, P. A. Brooksby, P. Hapiot, A. Downard, *Langmuir* **2016**, *32*, 468–476.
- [19] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165–195.
- [20] J. M. Savéant, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 455–461.
- [21] R. H. Wopschall, I. Shain, *Anal. Chem.* **1967**, *39*, 1514–1527.
- [22] Chloride ions can have strong effects on the thermodynamic and kinetics of oxidation of some metals, such as those observed in the oxidative addition of iodobenzene to low-ligated zero-valent palladium complexes: C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375–8384.
- [23] The group of Yu has previously studied by DFT the mechanism of the light-mediated gold-catalyzed oxyarylation of alkenes: a) Q. Zhang, Z.-Q. Zhang, Y. Fu, H.-Z. Yu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 798; b) Y. Liu, Y. Yang, R. Zhu, C. Liu, D. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14119.
- [24] The group of Toste has proved very recently (by using quantum yield determinations) that aryl–gold(II) intermediates can be oxidized by diazonium salts. S. Kim, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4308–4315.

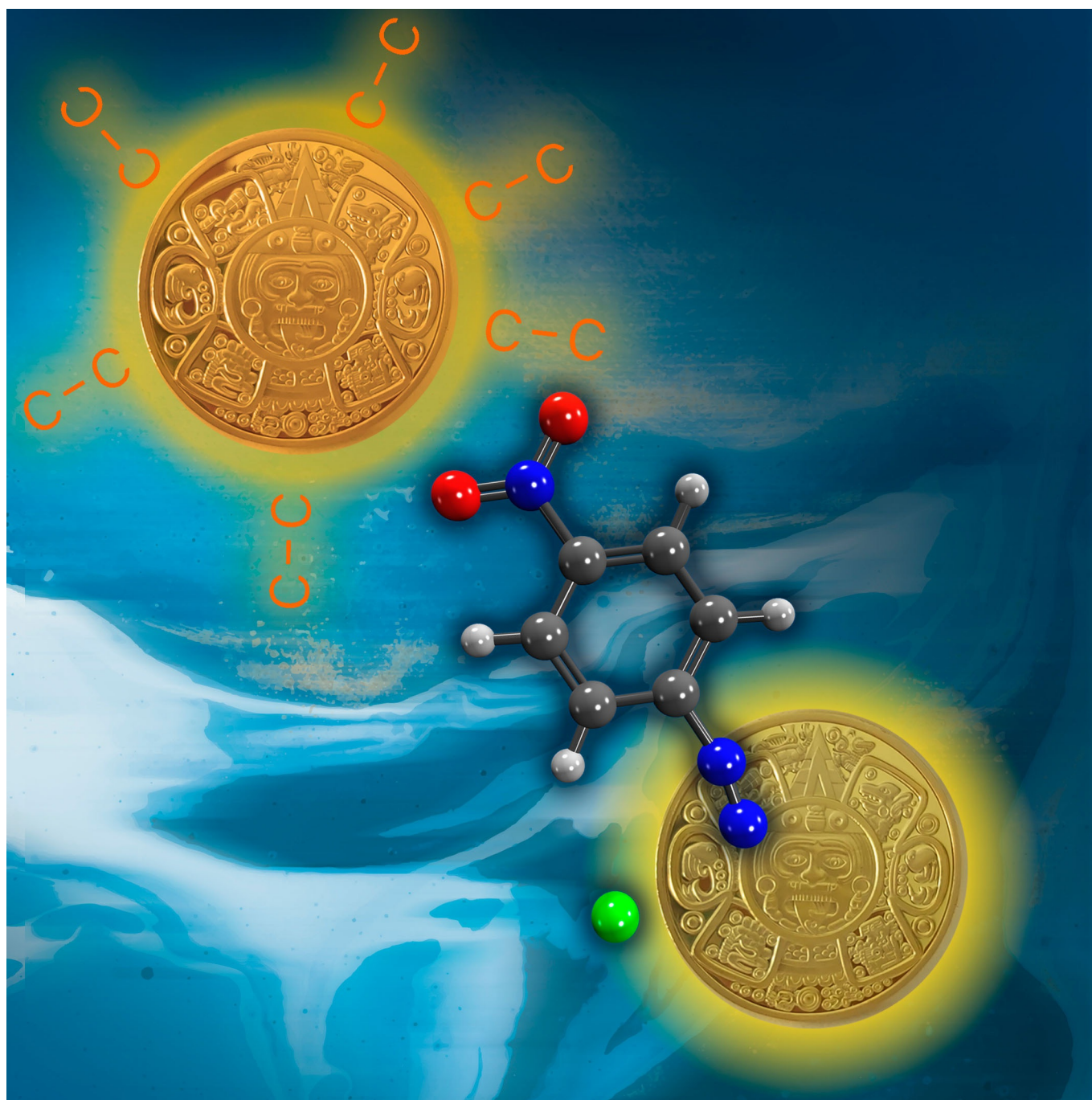
Manuscript received: September 25, 2019

Accepted manuscript online: October 17, 2019

Version of record online: November 27, 2019

■ Catalysis | *Reviews Showcase* |

🏆 Insights into the Mechanism of Gold(I) Oxidation with Aryldiazonium Salts

Ignacio Medina-Mercado and Susana Porcel^{*[a]}

Abstract: In the last decade, aryldiazonium salts have attracted interest as coupling partners in cross-coupling reactions mediated by gold. Initially, the presence of a photocatalyst and a light source was needed to achieve gold oxidation with these electrophiles. However, recently, it has been shown that in some instances just heating, light irradiation, or the addition of certain bases and/or nucleophiles is

enough. In this review, the transformations developed so far using aryldiazonium salts as electrophiles are summarized with special emphasis on mechanistic studies. The information gained by different authors, indicates that the specific steps of gold oxidation with aryldiazonium salts depends upon the activation mode of the diazonium salt.

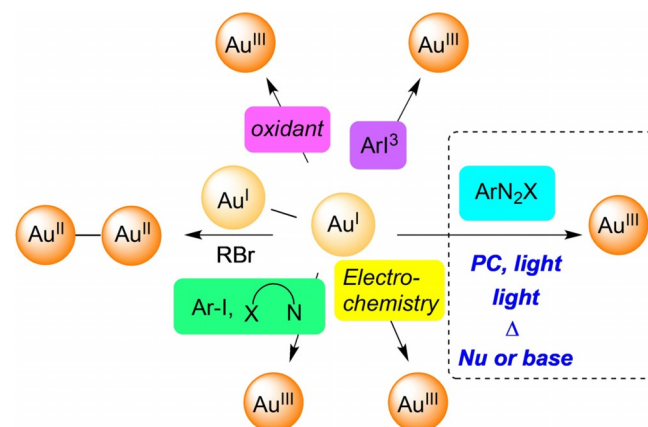
Introduction

From the last part of the 20th century, homogeneous gold catalysis has experienced a great boom owing to the ability of this metal to selectively activate unsaturated C–C bonds, especially alkynes, towards the attack of an array of diverse nucleophiles.^[1] These processes are redox-neutral, that is, the gold catalyst maintains its oxidation state, and can be executed both by Au^I or Au^{III} complexes.^[2] However, Au^{III} has been employed to a lesser extent owing to its lower thermal stability and its tendency to be reduced.^[3] Atom-economy and multi-step transformations have been fulfilled based on this mode of reactivity, which has also been successfully implemented in the total synthesis of various molecules.^[4] With the goal of expanding the flourishing redox-neutral chemistry of gold, it was ambitioned to develop catalytic processes involving Au^I/Au^{III} cycles to enable access to cross-coupling products. In the first decade of the 21st century, efforts were focused on circumventing the high redox potential of the couple Au^I/Au^{III} by the addition of strong external oxidants, typically Selectfluor or hypervalent iodine reagents.^[5,6] Although this approach led to unprecedented C–C couplings with gold, it was contrary to the benefits of using gold as a catalyst, such as good group compatibility, low toxicity, and atom-economy. In-depth studies were further made to elude the high redox potential by other means. One of the earliest strategies encountered was the use of a bimetallic Au^I–Au^I complex, as its two-electron oxidation led to a more energetically accessible Au^{II}–Au^{II} complex, which facilitated for the first time a gold cross-coupling reaction in the absence of oxidants.^[7] Later strategies relied on the design of specific ligands, which finely modulate the environment of Au^I to access Au^{III}.^[8] Although interesting from a fundamental viewpoint, this approach lack translation into catalytic processes, as up to now it required the presence of chelating atoms on the substrate being coupled, or the use of aryl iodides as electrophiles. The last led to undesirable competing reductive elimination to the corresponding arylhalides of departure, owing to the favorable C–I bond forming on the coordination

sphere of Au^{III}.^[9] Examples in which this event has been diminished require the use of stoichiometric quantities of a silver salt, decreasing the attractiveness of the process from a synthetic viewpoint.^[10] More recently, an atom-economic Au^I/Au^{III} electrochemical anodic oxidation has been described, which enables the catalytic synthesis of symmetrical and unsymmetrical conjugated diynes under mild conditions.^[11] However, the more frequently adopted approach to facilitate Au^I oxidation is the use of strong electrophiles such as diaryliodonium salts^[12] or aryldiazonium salts. Comparatively, diaryliodonium salts are less accessible synthetically,^[13] and lead to non-atom-economic transformations, whereas aryldiazonium salts are easily synthesized from the corresponding anilines, which are widespread and generate no waste. For the above reasons, aryldiazonium salts have emerged as the preferred tool when designing catalytic transformations involving Au^I/Au^{III} cycles.

The success of the application of aryldiazonium salts in the oxidative addition of Au^I came along with the development of photoredox catalysis.^[14,15] The mechanistic studies carried out so far indicate that aryl radicals are involved in these processes. Initially, both light and a photosensitizer were used to generate the aryl radicals, but later, it was observed that in some instances the photosensitizer was not necessary and that even nucleophiles, bases, or simple heating are enough to generate aryl radicals (Scheme 1).

The purpose of this review is to highlight the mechanistic studies and the experimental evidences gained around the mechanism underlying the aryldiazonium salt oxidative addition of Au^I, with the aim to shed light on the process, and to promote the refinement of future transformations.



Scheme 1. General modes of Au^I oxidative addition.

[a] I. Medina-Mercado, Dr. S. Porcel
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 04510 (México)
E-mail: sporcel@unam.mx

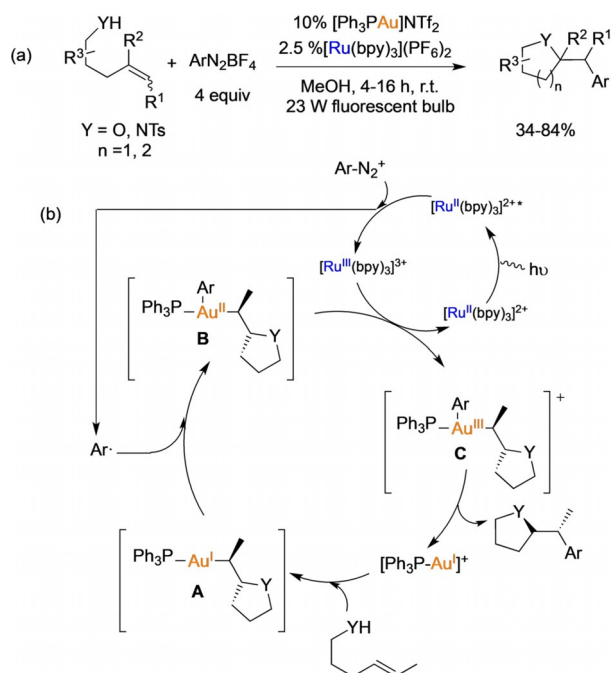
The ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under: <https://doi.org/10.1002/chem.202000884>.

Selected by the Editorial Office for our Showcase of outstanding Review-type articles <http://www.chemeurj.org/showcase>.

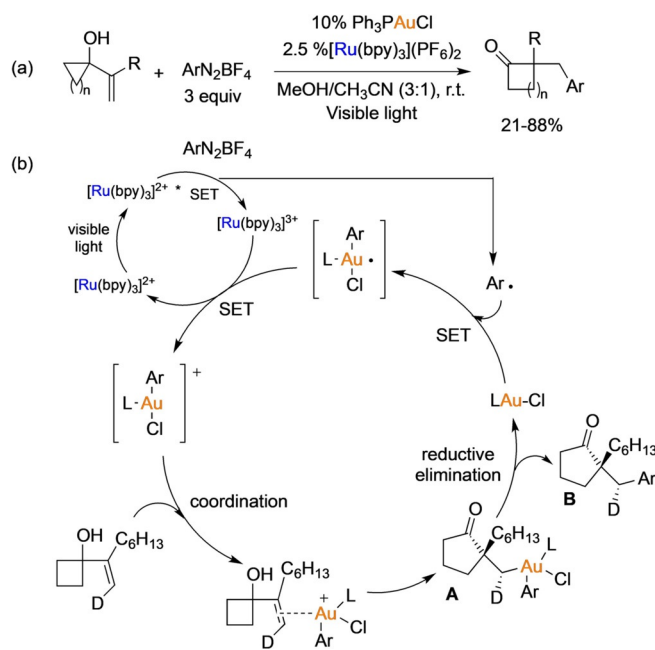
Gold(I) Oxidation with Aryldiazonium Salts under Photoredox Conditions

In 2013, Glorius and co-workers, inspired by the recent results at the time of dual catalytic systems based on a transition metal/photoredox catalyst combination,^[14b,16] carried out the first oxidative addition of gold, in the presence of a photoredox catalyst, by using an aryldiazonium salt as the electrophile.^[17] This example evidenced that it is possible to build C–C bonds by using gold catalysis, without the need of adding sacrificial external oxidants. The transformation involved an intramolecular oxy- and aminoarylation of alkenes leading to tetrahydrofurans and pyrrolidines (Scheme 2). The photocatalyst of choice was $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, and the best source of gold was identified to be the cationic complex $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$ (comparatively neutral analogs, such as Ph_3PAuCl or IPrAuCl were less reactive or inactive). Initially, it was proposed that the reaction began with the activation of the olefin by Au^{I} coordination, and subsequent nucleophilic attack to form an alkyl- Au^{I} intermediate (A). The last would evolve to an alkyl- Au^{II} species (B) by addition of an aryl radical, generated upon reaction of the aryldiazonium salt with the Ru^{II} photocatalyst. Owing to its instability, B would undergo one-electron transfer to the photocatalyst, regenerating the Ru^{II} center and delivering an electrophilic Au^{III} species. A final reductive elimination would lead to the corresponding tetrahydrofurans and pyrrolidines.

One year later, the group of Toste studied a related dual photoredox/gold catalyzed arylative ring expansion (Scheme 3).^[18] Importantly, in this work, the authors performed mechanistic studies by using time-resolved FTIR spectroscopy, which indicated that the oxidation of gold takes place before



Scheme 2. a) Oxy- and aminoarylation of alkenes combining gold and photoredox catalysis. b) Proposed mechanism.



Scheme 3. a) Photoredox-promoted, gold-catalyzed ring expansion-arylation reaction. b) Proposed mechanism.

the cyclization. They observed that the formation of the final ketone (B) displays an induction period relative to the rate of consumption of the diazonium salt, which suggested the formation of an intermediate that required the decomposition of the aryldiazonium salt for its formation. On the other hand, it was observed that the reaction took place with high levels of

Ignacio Medina-Mercado studied chemistry at Universidad Autónoma del Estado de México where he received his Bachelor's degree in 2014 and his Master's degree in 2018 under the guidance of Prof. Moisés Romero-Ortega. He then moved to Instituto de Química (UNAM) and joined the group of Dr. Susana Porcel for his Ph.D. studies. His current research consists of developing new methodologies for the oxidative addition of gold and its applications in cross-coupling reactions.



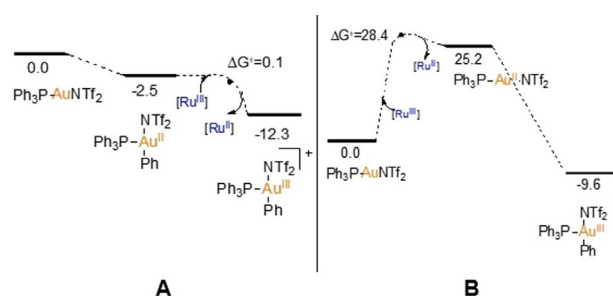
Susana Porcel earned her Ph.D. from the Universidad Autónoma de Madrid in 2007 under the supervision of Prof. Dr. A. M. Echavarren. After a postdoctoral stay at the Université de Toulouse with Prof. Dr. Didier Bourissou, she joined the Instituto de Química (UNAM) as a researcher in 2010. Her research interests focus on the development of new synthetic tools with gold and silver catalysts.



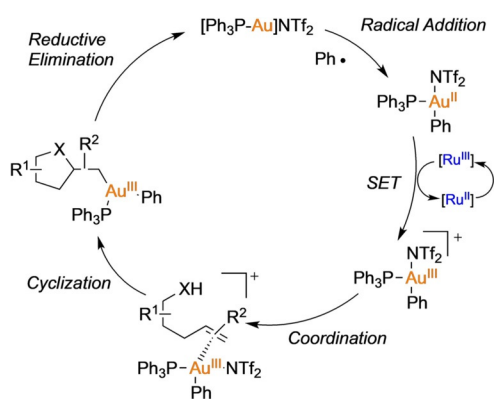
stereospecificity. On the basis of these results, they proposed a mechanism starting with the generation of an aryl radical, which reacts with the Au^I catalyst to generate an aryl-Au(II) complex. This intermediate would be further oxidized by Ru^{III}, delivering an aryl-Au(III) complex. Once formed, the aryl-Au(III) intermediate would promote an *anti*-ring expansion furnishing an alkyl-Au(III) intermediate, which finally would undergo reductive elimination.

In 2016, the group of Yu carried out an exhaustive theoretical study on the possible mechanisms operating that underlie the photoredox oxyarylation of alkenes reported by Glorius.^[19] In line with the experimental results of Toste, they ascertained that the oxidation of gold preceded the cyclization. They found that the mechanism starting with cyclization is higher in energy compared with the mechanism starting with the oxidation of gold. Moreover, they determined that the formation of the aryl-Au(III) intermediate occurs via an aryl radical addition–single electron transfer (SET) sequence (Scheme 4a), and not via a SET–radical addition sequence (Scheme 4b). This is because when the aryl radical addition occurs in the first step, the single electron density on the aryl radical is partially transferred to Au^I, facilitating its oxidation. Once formed, the aryl-Au(III) complex coordinates the alkene, promoting an intramolecular nucleophilic attack to yield the oxy- and aminoarylated derivatives (Scheme 4, Scheme 5).

These pioneering studies set the basis of subsequent contributions, which at the beginning centered on the arylation of



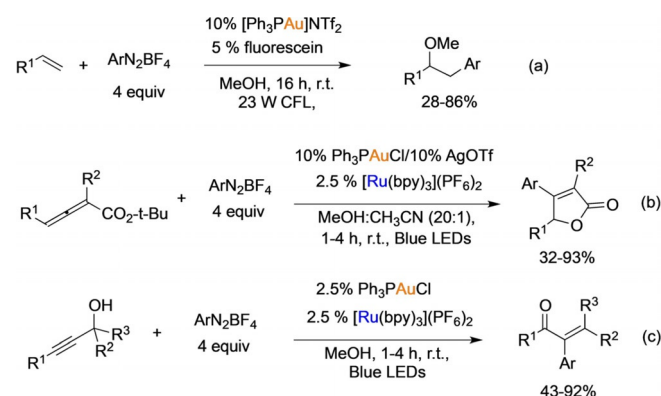
Scheme 4. a) Energy profile of aryl radical addition/SET sequence. b) Energy profile of SET/aryl radical addition sequence. Adapted from reference [19].



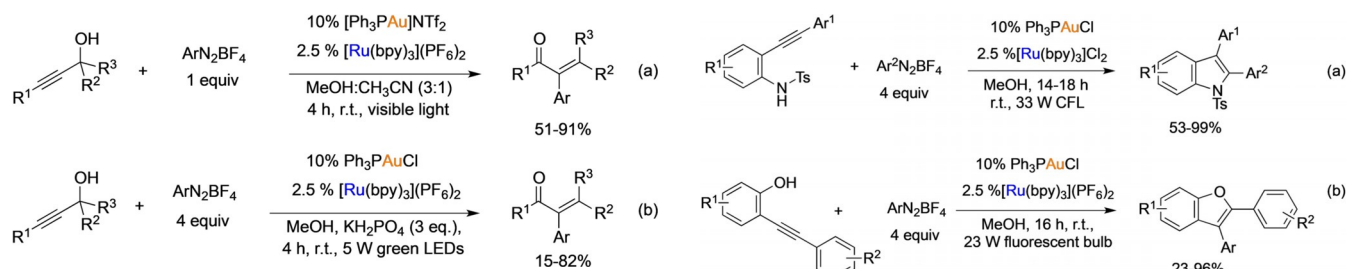
Scheme 5. The most favorable mechanism of the visible light-mediated gold-catalyzed oxy- and aminoarylation of alkenes.

C–C multiple bonds. Thus, in 2014, the group of Glorius described the intermolecular oxyarylation of terminal alkenes leading to α -arylated ethers. Notably, in this case, they could replace the ruthenium photocatalyst with fluorescein, an inexpensive organic dye (Scheme 6a).^[20] Later, the group of Shin achieved the synthesis of 3-arylated butenolides starting from *tert*-butyl allenolates through a gold/photoredox catalyzed cyclization/cross-coupling reaction (Scheme 6b).^[21] The same group described in a later contribution an interesting domino Meyer–Schuster rearrangement/arylation cross-coupling, which gives access to α -arylated enones, by using the neutral complex Ph₃PAuCl as the gold source (Scheme 6c).^[22] The authors proposed that the reaction involves the formation of an aryl-Au(III) intermediate, which activates the alkyne toward the nucleophilic addition of MeOH to form the vinyl-Au(III) intermediate I (Scheme 6d). Thereafter, ROH is eliminated, delivering the allenyl ether II, which is in equilibrium with the α,β -unsaturated ketone III. Finally, an aryl reductive elimination delivers the corresponding α -arylated enones.

The groups of Glorius and Benito Alcaide reported similar domino Meyer–Schuster/arylation protocols.^[23,24] For the reaction to proceed, the group of Benito Alcaide used the cationic complex [Ph₃PAu]NTf₂ in the presence of equimolar amounts of diazonium salt (Scheme 7a), whereas the group of Glorius



Scheme 6. a) Oxyarylation of terminal alkenes. b) Synthesis of 3-arylated butenolides by Shin's group. c) Synthesis of α -aryl enones by a domino Meyer–Schuster/arylation protocol. d) Proposed mechanism of domino Meyer–Schuster/arylation by Shin's group.



Scheme 7. Domino Meyer–Schuster/arylation protocols by the groups of Alcaide and Glorius.

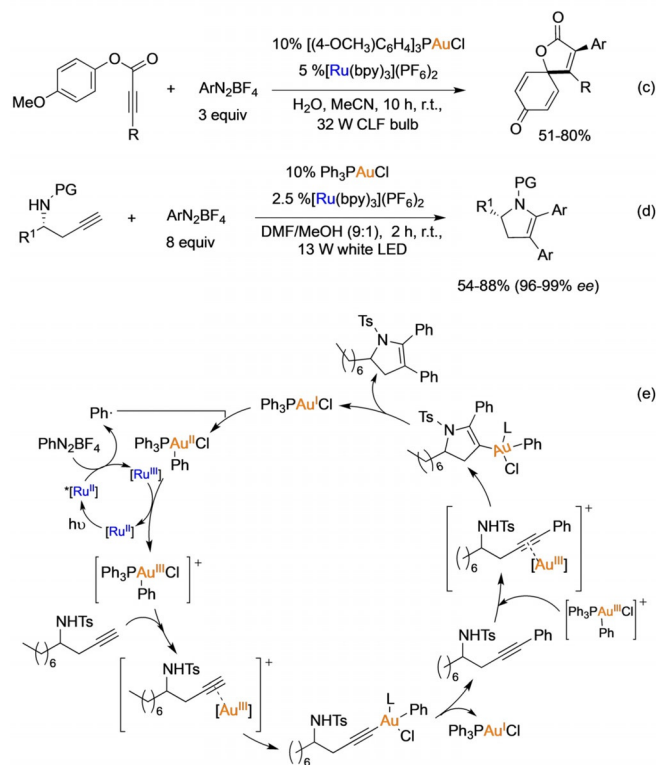
used an excess of aryldiazonium salt and the neutral complex Ph_3PAuCl as a catalyst (Scheme 7b), as under their reaction conditions, it was observed to extend the production to the corresponding non-arylated enone, when using the cationic complex. In addition, they added KH_2PO_4 as a base to achieve good levels of stereoselectivity.

The dual gold/photoredox catalytic system has also been used for the construction of heterocycles such as indoles, benzofurans, spiro lactones, and pyrroles. Du, Zhu, and co-workers reported the synthesis of 2,3-arylidoles through the aminoarylation of *N*-Ts-2-alkynylanilines (Scheme 8a).^[25] Intriguingly, they found that the best gold catalyst was again the neutral complex Ph_3PAuCl , conversely the cationic $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$ or the neutral $\text{AuCl}(\text{SMe}_2)$ complexes led to the competing 2-arylidoles coming from protodeauration. Control experiments with TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl or oxidanyl as a radical trap confirmed the participation of radicals in the reaction.

Ollivier, Fensterbank, and co-workers described the arylative cyclization of *o*-alkynylphenols leading to benzofurans (Scheme 8b). As in precedent cases, the best gold catalyst was found to be Ph_3PAuCl . The reaction was sensitive to the electronic nature of the substituents at the phenol and the acetylene moieties. Thus, the presence of electron donors at the phenol moiety inhibited the reaction, whereas electron-withdrawing groups on the acetylene led to enoethers and ketones, coming from the nucleophilic attack of the solvent onto the vinyl-gold intermediate generated after the electrophilic attack of the aryl-Au(III) complex to the alkyne.^[26]

The group of Patil described a ready access to challenging spiro lactones by reaction of aryl-alkynoates and *N*-arylpropionamides with aryldiazonium salts (Scheme 8c). They proposed that the spirocyclization is triggered by π -activation of the alkyne with an aryl-gold(III) intermediate. Interestingly, the coumarin derivatives coming from the corresponding intramolecular hydroarylation product were not observed in any of the conditions examined.^[27]

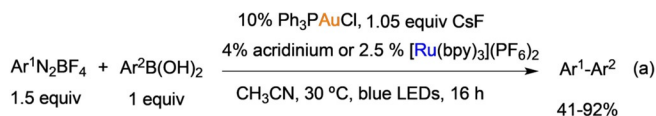
Soon after, Ye, Zhu, and co-workers reported the synthesis of enantioenriched 4,5-diaryl-2,3-dihydropyrroles in excellent enantiomeric excess, through a bis-arylation cyclization of chiral homopropargyl sulfonamides (Scheme 8d).^[28] The most significant aspect of this protocol, is the introduction of two aryl units coming from the aryldiazonium salt, in one step. The authors proposed that the bis-arylation proceeds via initial deprotonation of the alkyne moiety, activated by π coordination



Scheme 8. a) Synthesis of 2,3-arylidoles. b) Synthesis of 2,3-arylbenzofurans. c) Synthesis of spiro lactone. d) Synthesis of 4,5-diaryl-2,3-dihydropyrroles. e) Proposed mechanism for the synthesis of 4,5-diaryl-2,3-dihydropyrroles.

of the aryl-Au(III) species, formed by a SET–radical addition sequence. The resulting arylalkynyl-Au(III) complex undergoes reductive elimination to regenerate Au^I and furnish an arylhomopropargyl sulfonamide. This finally undergoes an arylative aminocyclization to provide the 4,5-diaryl-2,3-dihydropyrroles (Scheme 8e).

Along with these concerted π -activation/arylation processes, dual photoredox/gold catalytic systems have been used in cross-coupling reactions. One of the first contributions came from Hermange, Fouquet, and co-workers, who reported in 2016 the synthesis of biaryl compounds from aryldiazonium salts and arylboronic acids under photoredox irradiation (Scheme 9).^[29] They used the neutral complex Ph_3PAuCl as the catalyst, CsF as a base, and 9-mesityl-10-acridinium tetrafluoroborate or $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ as photosensitizers, observing that aryldiazonium salts bearing electron-donors groups gave better yields with $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$. Singularly, 4-nitro-benzene-diazonium tetrafluoroborate was found to react with phenylboronic acid even in the dark. They measured the value of the

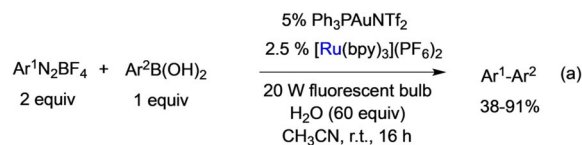


Scheme 9. a) Synthesis of biaryl compounds from aryldiazonium salts and arylboronic acids under photoredox irradiation catalyzed by $\text{Ph}_3\text{PAuCl}/[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$.

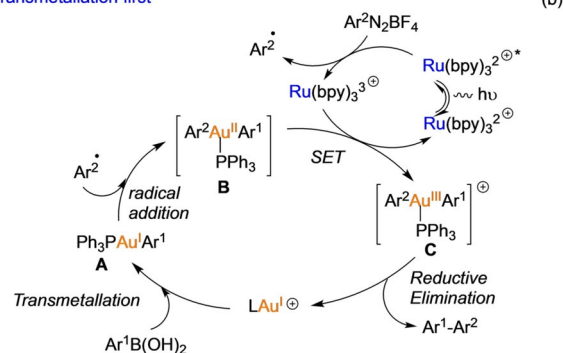
quantum yield of 4-nitro-benzenediazonium tetrafluoroborate with arylboronic acid under irradiation, obtaining a value of 9.6, which indicates that a chain mechanism operates in this case.^[30] However, comparing the evolution of the reaction under photoredox conditions and in the dark, it was observed that in the former case the conversion was completed after 1.5 h, whereas it reached only 50% in the dark. This is an additional sign that in the case of 4-nitro-benzenediazonium tetrafluoroborate a radical chain mechanism operates in combination with the photoredox process.

In parallel, the group of Lee also studied the synthesis of biaryl compounds with aryldiazonium salts and arylboronic acids under photoredox irradiation (Scheme 10).^[31] In their protocol, they used $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ as a photosensitizer, and water instead of CsF to promote the transmetalation. However, the most significant difference was the use of the cationic complex $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$ as the catalyst, as under their reported conditions, the neutral complex Ph_3PAuCl gave low yields of the biaryl compounds. As in the case of Hermange and Fouquet, they found that arylboronic acids bearing electron-donating groups gave better yields in the coupling, whereas electron-withdrawing groups made the aryldiazonium counterpart more reactive. Remarkably, they performed mechanistic studies with the neutral and the cationic complexes, finding a distinct reaction pathway (Schemes 10b and c). In the reaction catalyzed by the cationic complex, the first step is the transmetalation between $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$ and the arylboronic acid, to form $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{I})\text{Ar}^1$ (**A**; Scheme 10b). This complex subsequently undergoes an aryl radical addition, delivering $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{II})\text{Ar}^1\text{Ar}^2$ (**B**), which is further oxidized by the ruthenium complex to $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{III})\text{Ar}^1\text{Ar}^2$ (**C**). This finally undergoes reductive elimination to give the biaryl compound $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$. This mechanism was confirmed experimentally by detection of a peak in the ^{31}P NMR spectrum corresponding to $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{I})\text{Ar}^1$ (**A**) in the course of the reaction. On the other hand, the reaction catalyzed by Ph_3PAuCl begins with an aryl radical addition to form $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{II})\text{Ar}^2$ (**D**), which is further oxidized to $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{III})\text{Ar}^2$ (**E**) by the ruthenium complex. After the oxidation, the transmetalation with the arylboronic acid takes place to form the $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{III})\text{Ar}^1\text{Ar}^2$ (**C**) complex. This mechanism was supported by the detection in the ^{31}P NMR spectrum of the phosphonium Ph_3PAr^2 (**F**), coming from the reductive elimination (**F**) of $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{III})\text{Ar}^2$, whereas the peak of $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{I})\text{Ar}^1$ (**A**) was not observed, indicating that the transmetalation occurs after the oxidation (Scheme 10c).

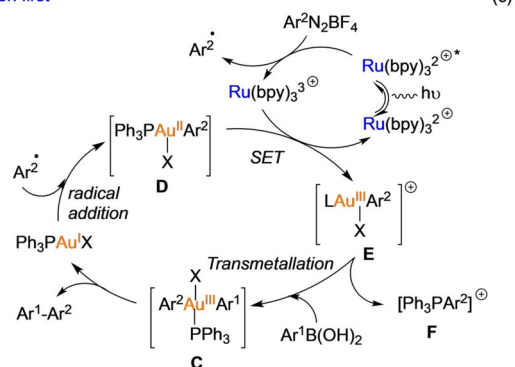
The group of Fouquet undertook further mechanistic studies on the biaryl coupling of aryldiazonium salts with arylboronic acids by using a (P,N) ligand to stabilize the Au^{III} intermedi-



Transmetalation first



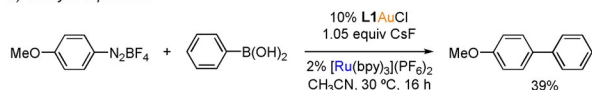
Oxidation first



Scheme 10. a) Synthesis of biaryl compounds from aryldiazonium salts and arylboronic acids under photoredox irradiation catalyzed by $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2/[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$. b) Mechanistic proposal considering transmetalation as the first step. c) Mechanistic proposal considering oxidation as the first step.

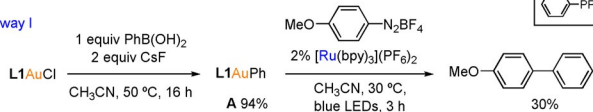
ate.^[32] In this work, they found that using 2-pyridylphenyl-diphenylphosphine **L1** as ligand, three possible mechanisms can operate in the cross-coupling reaction catalyzed by **L1**-AuCl (Scheme 11c). They evaluated the possibility that the first step could be the transmetalation reaction by examining the reactivity of **L1**-AuCl with phenylboronic acid (Scheme 11b, pathway I). As a result, the corresponding **L1**-AuPh complex (**A**) was formed in excellent yield (94%). The reaction of this complex with 4-metoxibenzenediazonium tetrafluoroborate in the presence of $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ and blue LEDs leads to the coupling product in yields similar to the yield obtained in the catalytic experiment, which confirms that the transmetalation can be the initial step. On the other hand, they evaluated the possibility that the oxidative addition takes place first, by reacting **L1**-AuCl with the diazonium salt in the presence of $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ under irradiation (Scheme 11b, pathway II). As a result, the corresponding Au^{III} complex **E** was obtained in very good yield (94%). The reaction of **E** with arylboronic acid in the presence of CsF led to the coupling product, in a similar yield to the catalytic experiment, indicating that the oxidation

A) Catalytic experiment

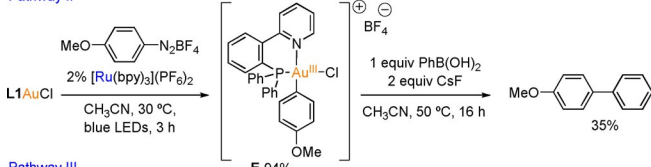


B) Stoichiometric experiments

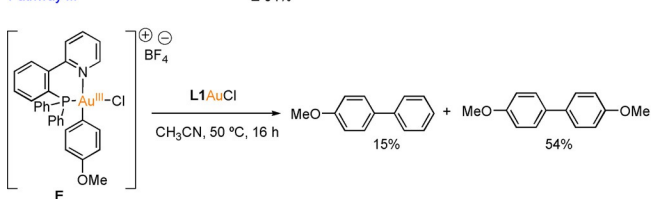
Pathway I



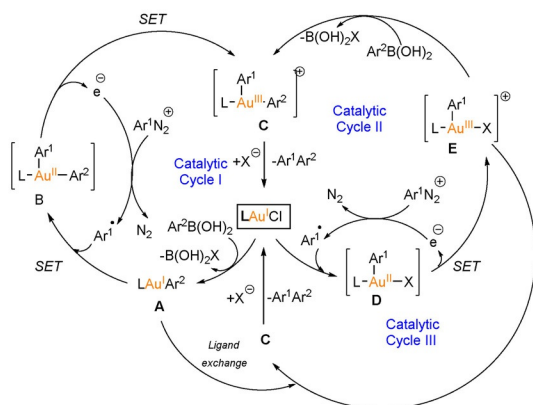
Pathway II



Pathway III



C) Possible catalytic cycles



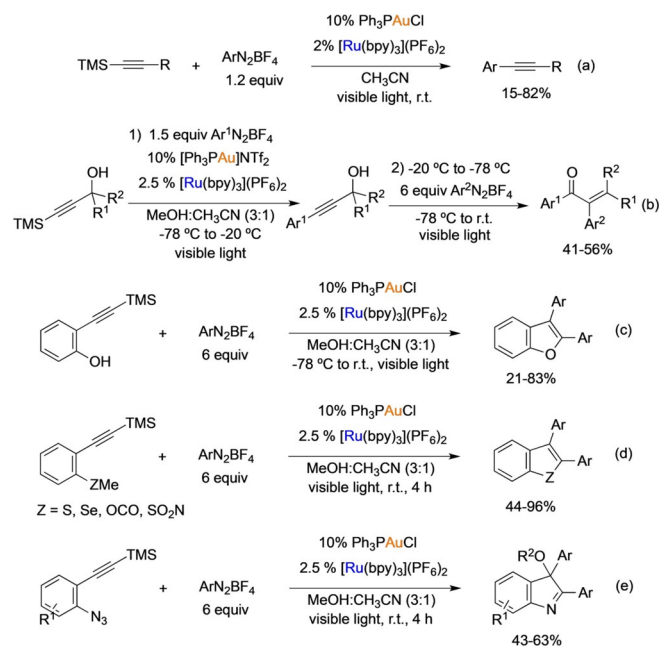
Scheme 11. a, b) Mechanistic studies for the (P,N)AuCl-catalyzed cross-coupling bisarylation. c) Possible catalytic cycles.

can also operate first. Finally, they evaluated the possibility that the complex coming from the transmetalation first (L1-AuPh) and the complex coming from the oxidation first (E) exchanged aryl ligands to give the coupling product (Scheme 11 b, pathway III). In this case, the coupling product was obtained in 15% yield, indicating that this pathway can also take place under the reaction conditions. As a result of this study, they concluded that the cross-coupling of aryldiazonium tetrafluoroborate salts with arylboronic acids using (P,N)AuCl complexes can occur through three catalytic cycles (Scheme 11 c), showing the peculiar behavior of gold compared with palladium in biaryl couplings with arylboronic acids.

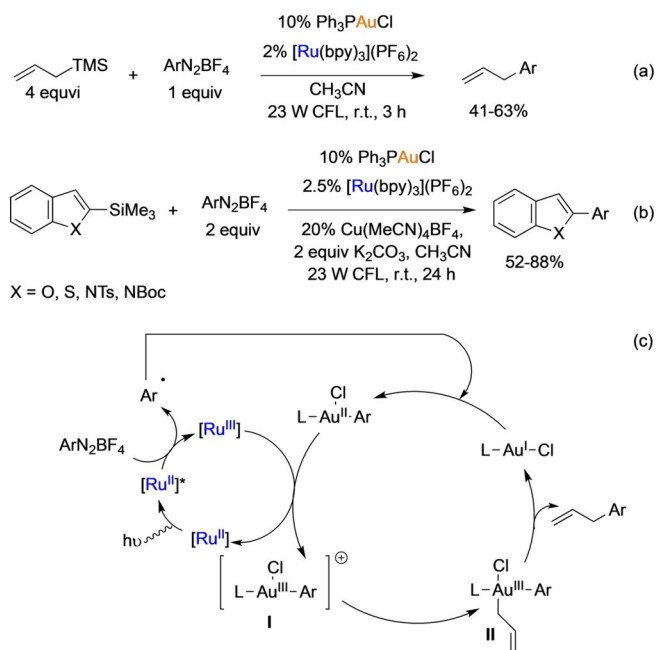
Silanes have also been used as coupling partners with aryldiazonium salts under photoredox conditions. In 2016, the group of Toste reported the coupling of trimethylsilylalkynes and aryldiazonium tetrafluoroborate by using Ph_3PAuCl and

$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ as catalysts under visible light (Scheme 11 a).^[33] They examined alternative ligands to Ph_3P and found that the yield of the reaction was sensitive to the steric and electronic effects at the phosphorous atom, so that sterically hindered phosphine ligands or electron-deficient substituents decreased the reaction yields. Regarding the reactivity of aryldiazonium salts, as in precedent works, better yields were obtained with electron-poor aryldiazonium salts. Additionally, they analyzed the effect of replacing the counter anion of the diazonium salt and observed that, whereas tosylate diazonium salts led to similar yields, hexafluorophosphate salts led to lower yields. Starting from TMS-terminated alkynols, Alcaide, Almendros, and co-workers were able to describe a bisarylation protocol, by using a domino Hiyama–Sonogashira-type coupling/arylativ Meyer–Schuster rearrangement (Scheme 11 b).^[34] Unlike previously reported Meyer–Schuster/arylation protocols (Schemes 6 c and 7),^[22,23,24] in this protocol two aryl units were introduced in *one-pot* with the possibility that the two aryl moieties can be different. In this way, they could synthesize diarylated α,β -unsaturated ketones starting from 3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ols and 2,3-diarylbenzofurans starting from 2-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenol. In the first case, the best gold source was the cationic complex $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$, whereas in the second case the best gold complex was Ph_3PAuCl . Soon after, they applied the same methodology for the synthesis of several heterocycles such as benzothiophenes, benzoselenophenes, 3*H*-indoles, isocoumarins, benzosultams, and (thio)flavones by using in all cases Ph_3PAuCl as the gold source.^[35]

Aryl-Au(III) complexes have also been engaged as electrophiles in a coupling reaction with allyltrimethylsilane, described by the group of Patil, to afford allylarenes (Scheme 12, Scheme 13 a).^[36] For this coupling, the best source of gold was found to be the neutral complex Ph_3PAuCl , other counter anions at gold such as NTf_2^- , OTf^- , and BF_4^- decreased the



Scheme 12. Coupling of aryldiazonium salts with trimethylsilylalkynes.

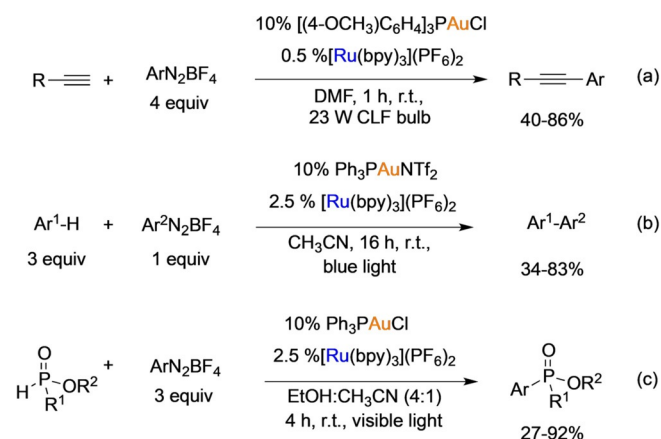


Scheme 13. a) Synthesis of allylarenes. b) Synthesis of bisaryl compounds. c) Mechanistic proposal for the synthesis of allylarenes.

yields. On the other hand, the counter anion at the diazonium salt was also found to be crucial for the reaction to proceed; among the counter anions examined, $(\text{OC}=\text{O})\text{CF}_3^-$ and PF_6^- lowered the yields whereas OTs^- inhibited the reaction. In addition, it was found that the reaction does not work for substituted allylsilanes, and that bulky substituents at silicon also inhibit the reaction. To investigate the mechanism, they examined the reaction between Ph_3PAuCl and allyltrimethylsilane in the presence of the ruthenium complex under irradiation but did not observe the corresponding allyl-Au(I) complex, which indicates that the transmetalation is not the first step. Consequently, they proposed a mechanism where the first step is the oxidation of gold by a radical addition/SET sequence promoted by the ruthenium complex. Once formed, the aryl-Au(III) complex (I) undergoes transmetalation with allyltrimethylsilane to generate complex II, which subsequently led to the corresponding allylarenes by reductive elimination (Scheme 13c). In a search of further transformations using organosilanes as coupling partners, later the group of Patil described the cross-coupling reaction of arylsilanes and aryldiazonium salts under photoredox conditions (Scheme 13b). In the event, for the reaction to proceed, they needed the addition of catalytic amounts of copper.^[37] As in the precedent case, the best source of gold was found to be the neutral complex Ph_3PAuCl , and the best source of copper was $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$. This time, arylsilanes with different electronic properties could be efficiently coupled with the aryldiazonium tetrafluoroborates. Again, the nature of the counter anion at the diazonium salt affected the yield with $(\text{OC}=\text{O})\text{CF}_3^-$, PF_6^- , and OTs^- leading to lower yields. On the other hand, bulky substituents at the silane were tolerated. Regarding the mechanism, as in the coupling with allyltrimethylsilanes, they proposed that the reaction

initiates with the formation of an aryl-Au(III) complex through the usual radical addition/SET sequence. It was proposed that the role of copper is to form an aryl-Cu(I) complex by in situ transmetalation with the arylsilane, which transfers the aryl moiety to form a bisaryl-Au(III) complex, leading to the bisaryl coupling products by reductive elimination.

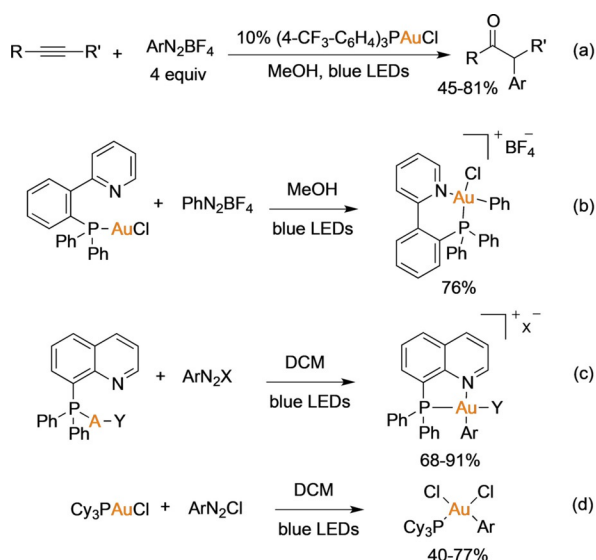
Along with the use of organoboranes and organosilanes as coupling partners, a few examples of direct C(sp)³-H arylation processes have been reported. In 2016, Glorius described a Sonogashira-type coupling leading to arylalkyne compounds (Scheme 14a). In this case, the use of electron-rich substituents at phosphorous in the gold complex favored the reaction yields. The presence of halogens at both the alkyne and the aryldiazonium salt were well tolerated, and further transformations of the resulting arylalkynes containing halogens were possible through palladium cross-coupling processes.^[38] Electron-rich arenes have also been used as coupling partners in aryl-aryl couplings with good levels of regioselectivity. In this transformation, the best gold source was the cationic complex $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$ (Scheme 14b).^[39] Finally, the group of Toste has used *H*-phosphonates as nucleophiles to create C–P bonds, leading to arylphosphonates in good yields (Scheme 14c).^[40]



Scheme 14. a) Sonogashira-type coupling. b) Aryl-aryl coupling. c) C–P coupling for the synthesis of arylphosphonates.

Gold(I) Oxidation with Aryldiazonium Salts Assisted by Light

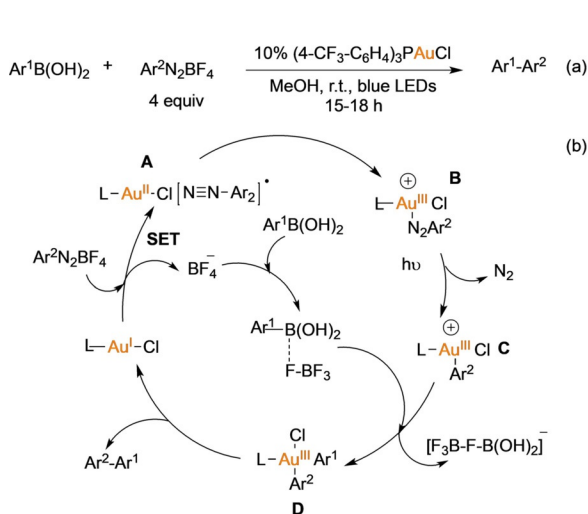
In 2016, the group of Hashmi described a 1,2-difunctionalization of alkynes with aryldiazonium salts to afford α -aryl ketones (Scheme 15a).^[41] In this work, they tried to use gold both as a catalyst and as a photosensitizer, inspired by previous results of the group and the work of Barriault and co-workers, which showed that dimeric gold complexes can act as photosensitizers.^[42] Curiously, they found that $(4-\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{PAuCl}$ alone afforded the desired target molecules under blue LEDs irradiation, although the UV/Vis absorption spectrum of the gold complex showed a very weak absorption at 450 nm. The suppression of the photosensitizer was very attractive from an economic viewpoint, and opened the question to how the oxidation process occurs. By using a P,N-biden-



Scheme 15. a) Photosensitizer-free 1,2-difunctionalization of alkynes. b–d) Synthesis of aryl-gold(III) complexes from aryldiazonium salts under blue LEDs irradiation.

tate ligand, they were able to isolate for the first time an aryl-Au(III) complex coming from the stoichiometric reaction with an aryldiazonium salt (Scheme 15 b). Although no further evidence for the mechanism was found, with this experiment they could substantiate the participation of aryl-Au(III) complexes in the reactions of Au(I) complexes with aryldiazonium salts. Later, they were able to expand this methodology for the synthesis of a variety of cationic aryl-gold(III) complexes with chelating P,N-ligands and neutral aryl-gold(III) complexes (Scheme 15 c and d).^[43]

Based on these photosensitizer-free conditions, they described the cross-coupling of boronic acids with aryldiazonium salts under blue LEDs irradiation (Scheme 16 a).^[44] It was proposed that the reaction begins with a gold-induced single electron transfer to the aryldiazonium salt to produce an aryl-diazo radical and a Au^{II} species (A; Scheme 16 b). Then, the ar-

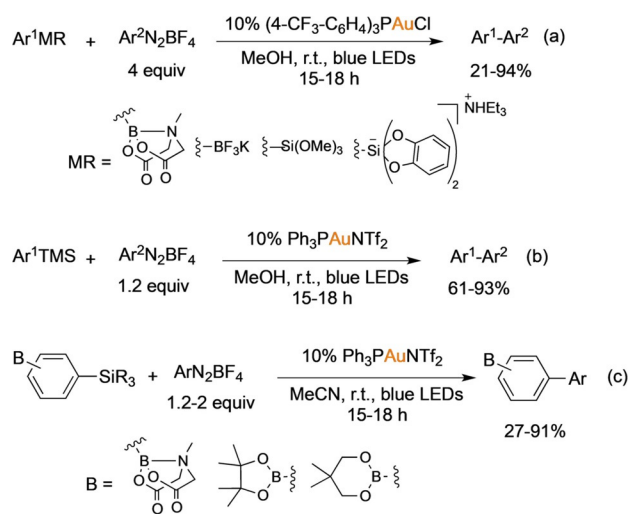


Scheme 16. a) Coupling of arylboronic acids with aryldiazonium salts under blue LEDs irradiation. b) Proposed mechanism.

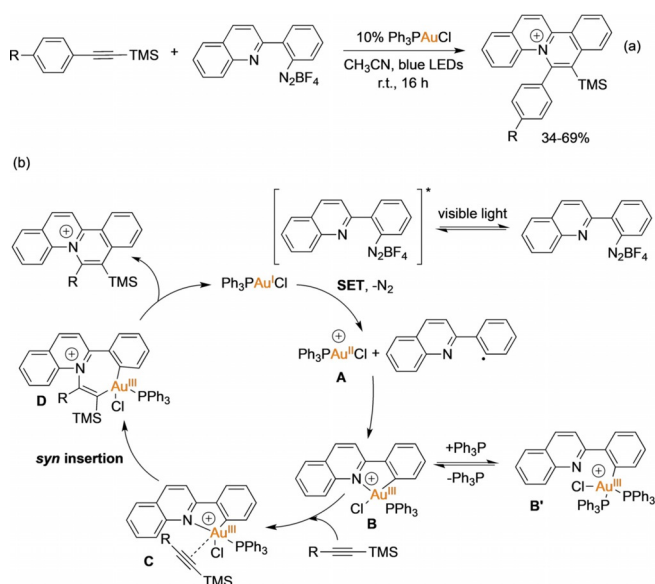
yl-diazo radical is added to the Au^{II} center, delivering the Au^{III} complex (B), which evolves by losing nitrogen to furnish the Au^{III} complex C. This transmetalates with the boronic acid with the assistance of BF₄⁻ to generate complex D, which finally undergoes reductive elimination. In a later work, they extended this coupling to other organoboron compounds such as MIDA (*N*-methyliminodiacetic acid) boronates, potassium trifluoroborates, and even organosilicon compounds, including trimethoxysilanes, bis(catecholato)-silicates, and aryltrimethylsilanes.^[45] Notably, they demonstrated that by using photosensitizer-free couplings with aryldiazonium salts it is possible to perform chemo-selective Miyama-type arylations of B,Si-bifunctionalized substrates leading to biarylboronates (Scheme 17).^[46]

In 2017, the group of Wong used Ph₃PAuCl as a catalyst to describe an interesting *cis*-difunctionalization of silyl-substituted alkynes, which delivered silyl-substituted quinolinium compounds under blue LEDs irradiation (Scheme 18 a).^[47] Notably, the reaction involved an unusual *syn* insertion and proceeded with high chemo- and regioselectivity. The mechanism was studied by NMR spectroscopy, ESI-MS, and UV/Vis absorption. It was found that whereas Ph₃PAuCl did not absorb at $\lambda_{abs} > 395$ nm, the aryl diazonium salt presented a tail of the lowest energy absorption peak at $\lambda_{abs} > 395$ nm. On the other hand, the fluorescence intensity of the aryldiazonium salt was lowered by the addition of Ph₃PAuCl, and its estimated excited state reduction potential was much higher ($E_{red}^* = 3.28$ V) than the redox potential of the Au^I/Au^{III} couple ($E_0 = 1.41$ V). These results suggested that the reaction could be initiated by excitation of the aryldiazonium salt (Scheme 18 b), which could oxidize Ph₃PAu(I)Cl to the Au^{II} complex A. Next, an aryl radical addition would lead to the Au^{III} complex B, which could be detected by ESI-MS analysis. Finally, B would coordinate the alkyne, undergoing a regioselective *syn* insertion and reductive elimination that delivers the quinolinium compound.

This proposed mechanism has been examined recently by Zhu, Zhang, and co-workers by using DFT calculations.^[48] In particular, the authors found that not only the aryldiazonium

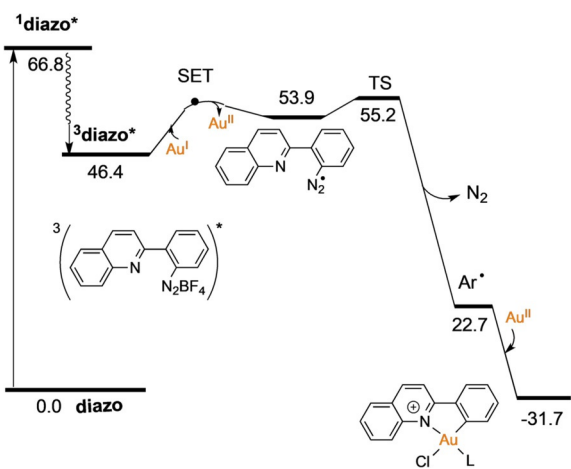


Scheme 17. a–c) Coupling of boronates, arylsilane derivatives, and B,Si-bifunctionalized arenes with aryldiazonium salts under blue LEDs irradiation.



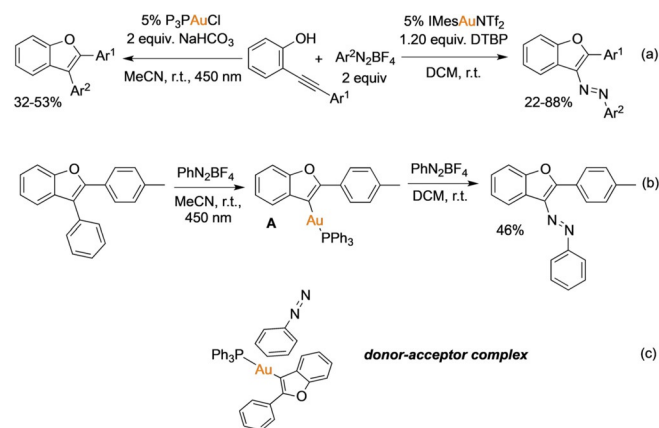
Scheme 18. a) Synthesis of quinolinizinium compounds under blue LEDs irradiation. b) Proposed mechanism.

salt absorbs in the visible light region but also a complex formed between the aryldiazonium salt and Ph_3PAuCl . According to this, the reaction could be initiated by excitation of the aryldiazonium salt or the complex aryldiazonium salt- Ph_3PAuCl . However, the authors rule out the last possibility owing to the fact that the concentration of this complex in the solution is much smaller than the concentration of the aryldiazonium salt, and that they were not able to produce from this complex the key aryl radical needed in the subsequent steps. For the above reasons, the authors propose that the reaction begins with the excitation of the aryldiazonium salt to a singlet state ($^1\text{diazonium}$, Scheme 19), which decays to a triplet state ($^3\text{diazonium}$). Then, the complex Ph_3PAuCl transfers one electron to $^3\text{diazonium}$ to form an aryldiazonium radical and a Au^{II} complex. Next, the aryldiazonium radical breaks into an aryl radical, which adds to the Au^{I} complex, affording the aryl- Au^{III} complex detected by Wong's group.



Scheme 19. DFT study of the oxidation of Au^{I} in the synthesis of quinolinizinium compounds under visible light irradiation. Adapted from reference [48].

In relation to this work, which shows that the aryldiazonium salt itself or a complex between the aryldiazonium salt and the gold source can act as the photocatalyst, Hashmi, Klein, and co-workers found that in the reaction of *o*-alkynylphenols with aryldiazonium salts, a donor-acceptor complex between the aryldiazonium salt and the gold source serves as the photocatalyst.^[49] Particularly, by analyzing this reaction, they observed a different reaction pathway when performed in the dark or under light irradiation. In the absence of light, azobenzofurans were obtained, whereas when applying a light source, arylated benzofurans were formed (Scheme 20a). Experimental mechanistic studies indicated that the reaction begins with the π -activation of the alkyne, as it was corroborated that the precursor complexes did not react directly with the aryldiazonium salts under the reaction conditions. According to this, the mechanism would involve the formation of a vinyl- Au^{I} complex A (Scheme 20), through nucleophilic attack of the hydroxy group onto the alkyne activated by coordination with gold. Then, the vinyl- Au^{I} complex would react with the aryldiazonium salt to give either the aryl benzofurans under light irradiation or azobenzofurans in the dark. To prove this hypothesis, they prepared independently the vinyl- Au^{I} complex A and allowed it to react with the aryldiazonium salt under both conditions (Scheme 20b). As a result, the same types of compounds were formed, proving that the vinyl- Au^{I} complex A is a real intermediate. With the aim of getting some insights about the effect of irradiating the reaction mixture, they carried out DFT calculations. It was found that A forms a donor-acceptor complex with the aryldiazonium salt (Scheme 20c), which has a low-lying S_1 excited state (45.8 kcal mol⁻¹ above the ground state S_0) and triplet state T^1 (which has an energy of 13.2 kcal mol⁻¹). Interestingly, in the triplet state, the spin density is distributed over the vinyl- Au^{I} and the ArN_2^+ fragment and the C–N bond length has increased, indicating the activation of the C–N bond. In this way, the DFT calculations supported that it is possible to activate the donor-acceptor complex photochemically, and the authors proposed that it is probably involved in the SET processes that lead to the aryl- Au^{III} species.



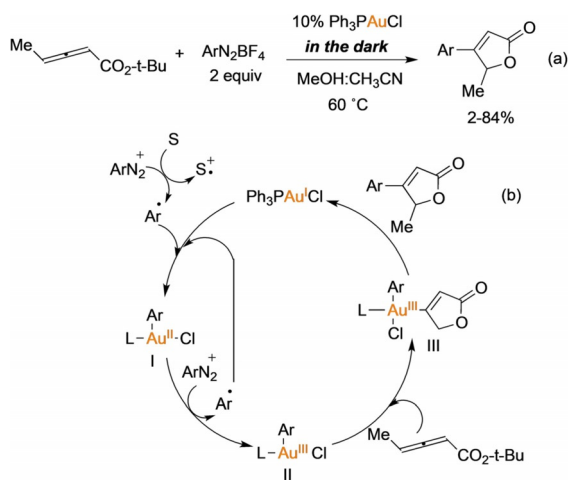
Scheme 20. a) Divergent reaction pathways in the reaction of *o*-alkynylphenols with aryldiazonium salts. b) Reaction of vinyl- Au^{I} complex A with benzenediazonium tetrafluoroborate in the dark and under irradiation. c) Donor-acceptor complex.

Gold(I) Oxidation with Aryldiazonium Salts Promoted by Heating or by Base and/or Nucleophile Addition

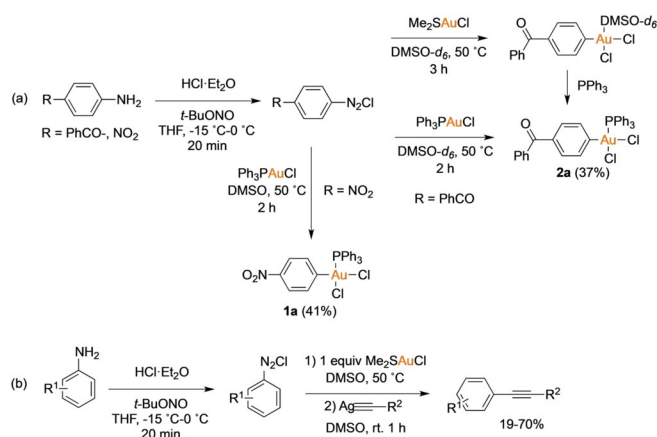
On some occasions, the activation of the aryldiazonium salt for the oxidation of Au^I has been achieved by simple heating without the need to add a photocatalyst or irradiate with a light source. In 2015, the group of Shin realized that the tandem cyclization/arylation of *tert*-butyl allenates with aryldiazonium salts catalyzed by gold, which could be performed not only under visible light photoredox conditions but also under thermal conditions (Scheme 21 a).^[21] They proposed a different reaction pathway for the reaction performed under thermal conditions. As they proved that Ph₃PAuCl alone is not able to activate the *tert*-butyl allenates, they proposed that the reaction must begin with the oxidation of gold to form an electrophilic Au^{III} species (Scheme 21 b). In the absence of a photocatalyst or light, they suggested that the solvent must be involved in the radical initiation to generate an aryl radical, which is added to Ph₃PAuCl, delivering the aryl-Au(II) intermediate I. The latter could be further oxidized by the aryldiazonium salt, furnishing the aryl-Au(III) complex II, which could activate the allene moiety toward its cyclization, giving the vinyl-Au(III) complex III. After a final reduction elimination step, the 3-arylated butenolides could be obtained.

In 2016, our group showed that aryldiazonium chlorides generated in situ from anilines are able to oxidize LAuCl complexes (L = SMe₂ and PPh₃) to the corresponding ArAuCl₂(L) derivatives in DMSO as a solvent by simple heating at 50 °C in the absence of a photocatalyst or light irradiation.^[50] Following this protocol, complexes **1a** with Ar = *p*-NO₂C₆H₅ and **2a** with Ar = *p*-PhC(O)C₆H₅ (Scheme 22 a) could be isolated and its structure confirmed by X-ray diffraction analyses. In situ generated ArAuCl₂(L) species were used as electrophiles in a *one-pot* cross-coupling reaction of anilines with silver acetylides (Scheme 22 b).

Interestingly, in 2018, the group of Patil described a cross-coupling reaction of organostannanes with aryldiazonium salts



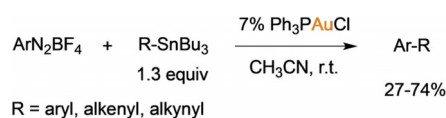
Scheme 21. a) Tandem cyclisation/arylation of *tert*-butyl allenates with aryldiazonium salts under thermal conditions. b) Proposed mechanism.



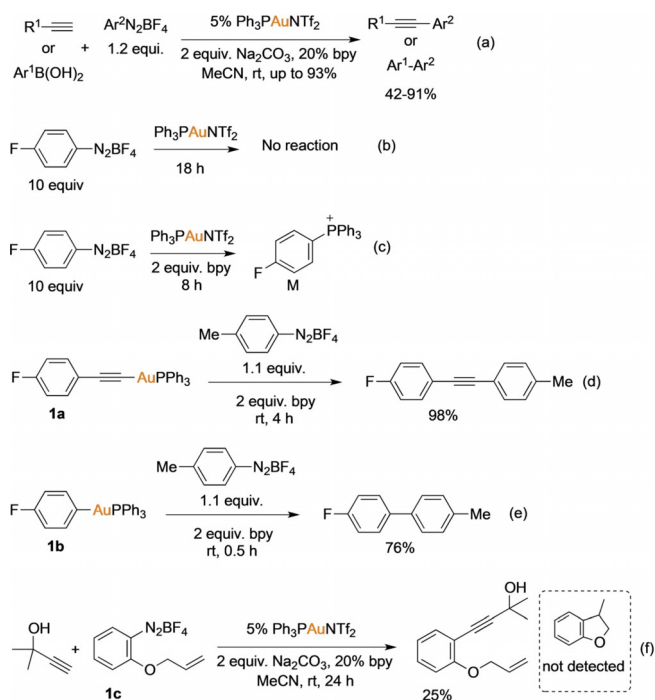
Scheme 22. a) Synthesis of ArAuCl₂(L) complexes under thermal conditions. b) Cross-coupling of anilines with silver acetylides by in situ generated Au^{III} complexes.

that proceeded without the need of adding a photocatalyst or using light, at room temperature (Scheme 23).^[51] Control experiments with ³¹P NMR spectroscopy and HRMS analysis showed that in this coupling, the first step is the transmetalation between the organostannane and Ph₃PAuCl to form an Ph₃PAuR complex. The authors suggested that the latter reacts directly with the aryldiazonium salt via a two-electron oxidative process to deliver the aryl-Au(III)R complex, which undergoes reductive elimination to the final cross-coupled product.

Along with these experiments where the oxidation of gold with aryldiazonium salts was induced just thermally, various reports have appeared that show that bases and/or nucleophiles can serve as activators for the oxidation of gold with aryldiazonium salts, in the absence of photocatalysts or light irradiation. In 2015, Chen, Shi, and co-workers described the cross-coupling of terminal alkynes or arylboronic acids with aryldiazonium salts by using Ph₃PAuNTf₂ as the gold source in the absence of a photocatalyst (Scheme 24 a).^[52] The authors realized that for the reaction to proceed in good yields, it was essential to add Na₂CO₃ as a base and 2,2'-bipyridine (bpy) as an ancillary ligand. Mechanistic control experiments showed that Ph₃PAuNTf₂ does not react with the aryldiazonium salt in the absence of bpy ligand (Scheme 24 b), but in the presence of bpy the formation of the complex [Ph₃PAu(bpy)]⁺ is observed, which reacts with the aryldiazonium salt forming the phosphonium **M** with time (Scheme 24 c). Evidence was obtained showing that the first step of the reaction is the formation of an Au^I acetylide or an aryl-Au(I) complex, as when the isolated complexes **1a** and **1b** reacted with *p*-tolylidiazonium tetrafluoroborate in the presence of bpy, the corresponding cross-coupling prod-



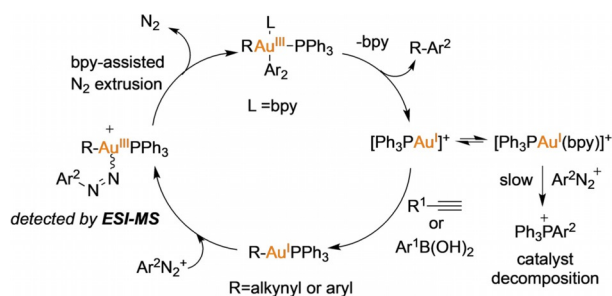
Scheme 23. Cross-coupling of organostannanes with aryldiazonium salt at room temperature.



Scheme 24. a) Cross-coupling of terminal alkynes or arylboronic acids with aryldiazonium salts in the absence of a photocatalyst. b–f) Mechanistic studies.

ucts were formed. On the other hand, to test the participation of radicals in the reaction, they studied the reaction of the aryldiazonium salt **1c**, which would cyclize to a dihydrobenzofuran, if an aryl radical was formed, but the only isolated compound was the cross-coupled product in low yield (Scheme 24 f). In addition, they undertook ESI-MS studies to detect possible intermediates, which confirmed the formation of aryldiazenido gold complexes in the reaction media. Based on the above results, they proposed a mechanism that begins with the formation of an alkynyl or aryl gold complex (Scheme 25), which is oxidized by the diazonium salt to form an aryldiazenido gold complex. The bpy ligand would assist the release of nitrogen to form a Au^{III} complex, which after rapid reductive elimination would lead to the desired coupling products.

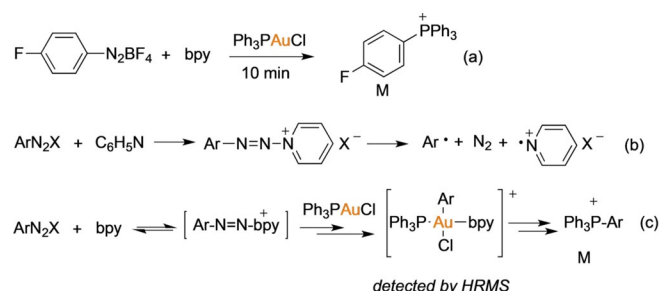
To get more insight into the role of the bpy ligand, they later examined the reaction of *p*-FC₆H₄N₂BF₄ with Ph₃PAuCl in



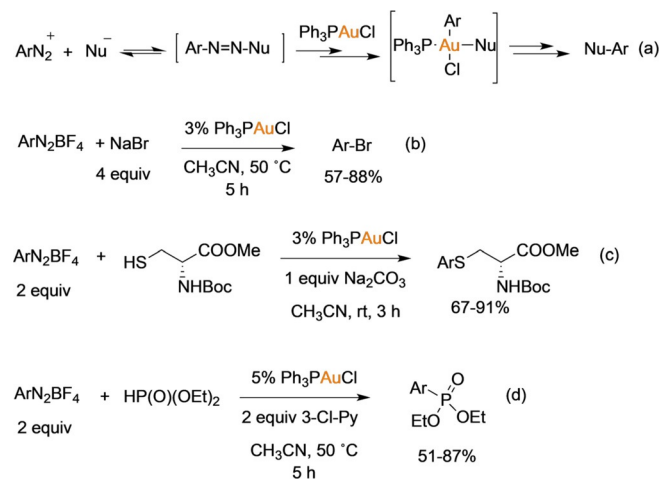
Scheme 25. Proposed mechanism.

the presence and in the absence of bpy ligand by NMR spectroscopy. Once again, it was found that the presence of the bpy ligand accelerates the formation of phosphonium **M** (Scheme 26 a), which points to the formation of an aryl-Au(III) species. Moreover, this time they were able to detect a peak corresponding to the cation [Ph₃PAu(Ar)bpy]⁺ in the reaction media by ESI-MS. Based on this and previous reports that show that pyridine promotes the formation of aryl radicals from aryldiazonium salts by nucleophilic coordination (Scheme 26),^[50] they postulated that the actual role of the bpy ligand is to promote diazonium activation through nucleophilic addition (Scheme 26 c).

Considering these results, they successfully extended this concept to the formation of C–Br bonds by using Br[−] as both diazonium activator and coupling partner, through reductive elimination (Scheme 27 b). In this case, the bpy ligand was not required, and again the yield of the reaction did not change when conducted in the dark, indicating that the reaction was nucleophile-promoted. In addition to Br[−], they achieved the formation of C–S and C–P bonds by using a cysteine derivative and *H*-phosphonates as nucleophiles (Scheme 27 b and c). In the first case, the yields were improved in the presence of Na₂CO₃ as a base, whereas in the second it was necessary to add 3-Cl-pyridine for the activation of the diazonium salt.^[51]



Scheme 26. a) Reaction of *p*-FC₆H₄N₂BF₄ with Ph₃PAuCl in the presence of bpy. b) Mechanism of aryl radical generation from aryldiazonium salts in the presence of pyridine. c) Proposed mechanism for the activation of diazonium salts with bpy.

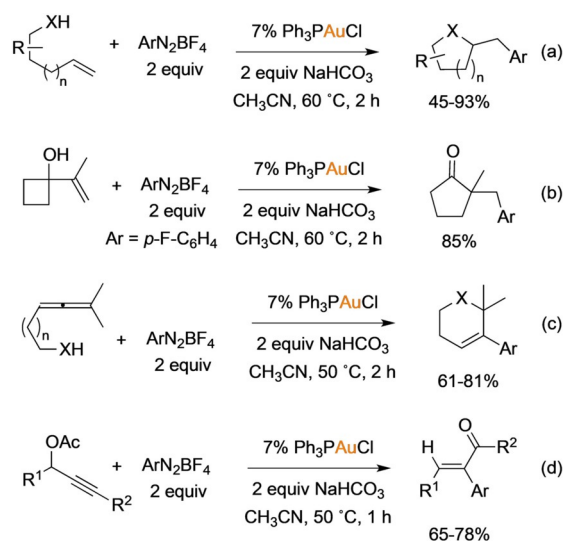


Scheme 27. a) Coupling using Nu[−] as a diazonium activator and coupling partner. b–d) C–Br, C–S, and C–P cross-coupling reactions.

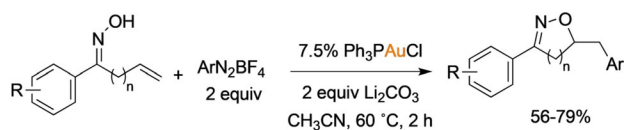
Following the concept of nucleophilic activation of diazonium salts, later the group of Shi proved that NaHCO_3 could be used to activate aryldiazonium salts for the oxidation of Au^I in various transformations of synthetic interest.^[52] The performance of the previously reported photoactivation methods was compared with the so call “chemical activation approach” in alkene oxyarylations (Scheme 28a), arylytic ring expansions (Scheme 28b), allene activation (Scheme 28c), and propargyl ester rearrangement reactions (Scheme 28d). In general, it was found that chemical or base activation was more robust and efficient than photoactivation, as it does not depend on strict solvent degassing, and the reactions were faster and the yields better.

In a recent contribution, Hu, Shi, and co-workers have shown again that the chemical or base aryldiazonium activation method is superior to photoactivation when applied to the cyclization/arylation of allylic oximes (Scheme 29). It was observed that when using Li_2CO_3 for the diazonium activation, isoxazolines were obtained in good to excellent yields, whereas under photoactivation conditions only trace amounts of the isooxazoline products were formed.^[56]

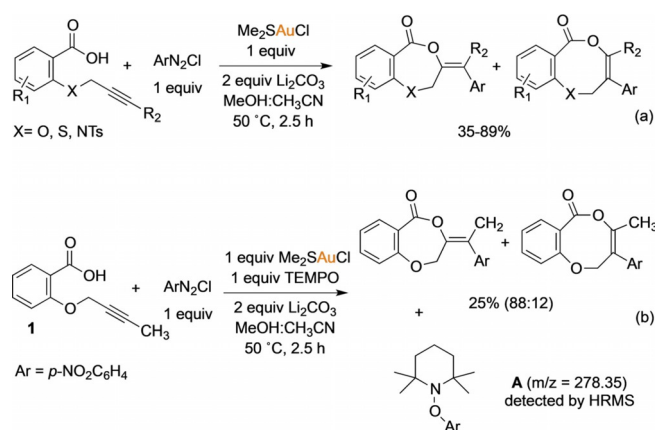
In relation to these works where a base or nucleophile is used to activate aryldiazonium salts toward the oxidation of gold, in 2018, our group described the arylytic cyclization of alkynoic acids derivatives, by using Li_2CO_3 as a base and aryldiazonium chlorides as electrophiles (Scheme 30a).^[57] Congruent with the results of Shi, it was observed that when the reaction was conducted in the dark the yield was not affected sig-



Scheme 28. Reaction of alkenes, alkynes, and allenes with aryldiazonium salts activated by a base.



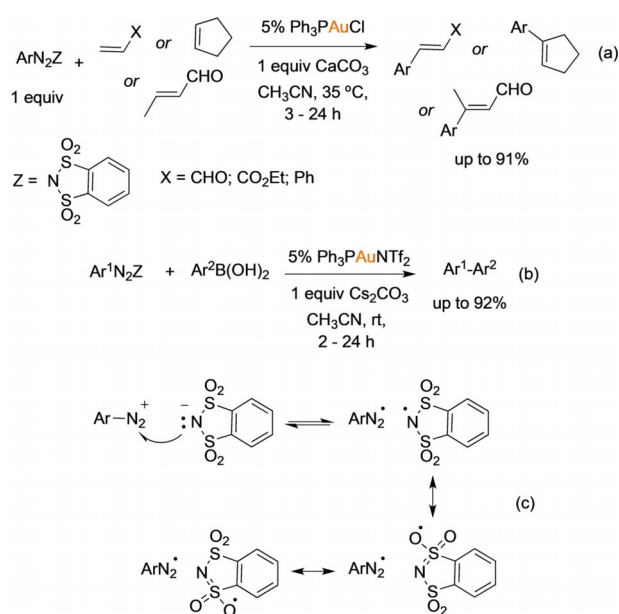
Scheme 29. Synthesis of isoxazolines by cyclization/arylation of allylic oximes with aryldiazonium salts under base activation.



Scheme 30. a) Arylytic cyclization of alkynoic acids with aryldiazonium salts. b) Trapping experiments with TEMPO.

nificantly, whereas the presence of Li_2CO_3 was essential for the reaction to proceed. Radical trapping experiments with TEMPO showed that when alkynoic acid **1** was reacted with $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$ in the presence of 1 equivalent of TEMPO (Scheme 30b), the yield dropped from 86% to 25%, and the formation of compound **A** was detected by mass spectrometry. Both results pointed to the participation of radicals in the reaction, despite not using a photocatalyst or light irradiation to induce its formation.

Interestingly, Dughera and Barbero reported in 2018 a new method for the Heck and Suzuki–Miyaura couplings, which did not require a photocatalyst nor light irradiation, based on the use of aryldiazonium salts bearing an *o*-benzenedisulfonimide anion.^[58] In this way, it was possible to obtain for the first time Heck coupling products by using the neutral complex Ph_3PAuCl (Scheme 31a), whereas in the case of the Suzuki re-

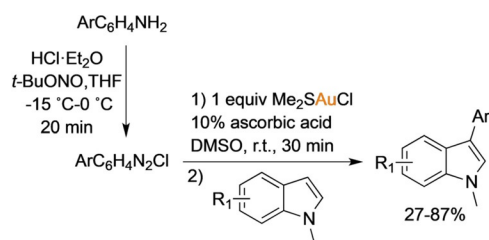


Scheme 31. a, b) Heck and Suzuki–Miyaura coupling of arenediazonium *o*-benzenedisulfonimides. c) Proposed electron transfer to the aryldiazonium cation.

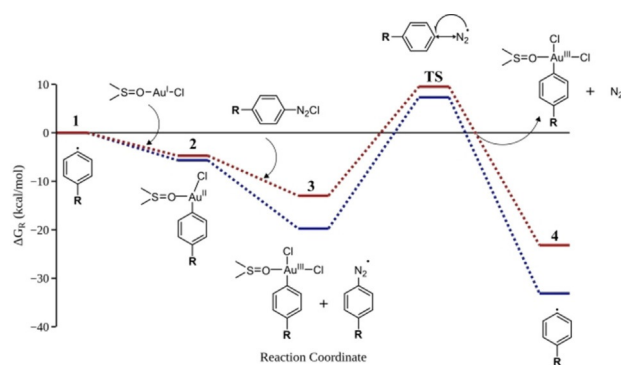
action the best catalyst was $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{NTf}_2$ (Scheme 31 b). Mechanistic studies suggested that the anion was actively involved in both processes by acting as an electron transfer agent. It is important to recall that several studies have shown that the nature of the counter anion of the aryldiazonium salt affects the reaction yields.^[36,37] On this occasion, it was evident that the counter anion acts as a surrogate for the photocatalyst or light by promoting the first electron transfer to produce an aryldiazonium radical (Scheme 31 c).

In an effort to expand our oxidation protocol with aryldiazonium chlorides to other transformations of synthetic interest, we decided to explore the arylation of *N*-methylindoles.^[59] This time, to accelerate the oxidation step, we examined the effect of adding ascorbic acid or gallic acid, as both compounds have been shown to be able to reduce aryldiazonium salts to aryl radicals.^[60] Satisfactorily, we observed that ascorbic acid had a notable acceleration effect, reducing the oxidative addition times. With this evidence, we developed a *one-pot* arylation protocol of *N*-methylindoles that yielded 3-arylidindoles, by using aryldiazonium chlorides as electrophiles, Me_2SAuCl as a gold source, and ascorbic acid to accelerate the oxidation step (Scheme 32).

The mechanism of the oxidation was studied in depth by EPR analysis, cyclic voltammetry, and DFT calculations. By using the spin trapping technique, it could be confirmed by EPR that aryl radicals are generated in the reaction media, and that ascorbic acid increases their concentration. On the other hand, cyclic voltammetry experiments confirmed that ascorbic acid reduces aryldiazonium chlorides and that the presence of chloride ions modifies the redox properties of the $\text{Au}^{\text{I}}/\text{Au}^{\text{III}}$ couple, favoring the oxidation of Au^{I} . With the evidence of aryl radicals being formed, we examined the energy profiles of the reaction of $4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4^+$ and $4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4^+$ with Me_2SOAuCl by DFT calculations (Scheme 33). In both cases, it was found that the addition of the aryl radicals to Me_2SOAuCl is exogenic and proceeds without an activation barrier, leading to T-shaped Au^{II} complexes. Next, these Au^{II} complexes react with the corresponding aryldiazonium salts, which involved transferring a chloride atom onto Au^{II} , to deliver the ArAu(III)Cl_2 complexes and aryldiazonium radicals. This step is also exogenic in both cases and proceeds without an activation barrier. A molecular orbital (MO) analysis of the Au-Cl distance potential energy surface (PES) showed that the oxidation of the Au^{II} to Au^{III} occurs only when the Cl atom is very close to the Au atom (at $\approx 2.5 \text{ \AA}$ from Au^{II}). This, interestingly, indicates that the role of



Scheme 32. Arylation of *N*-methylindoles with aryldiazonium chlorides by using ascorbic acid as a radical inducer.



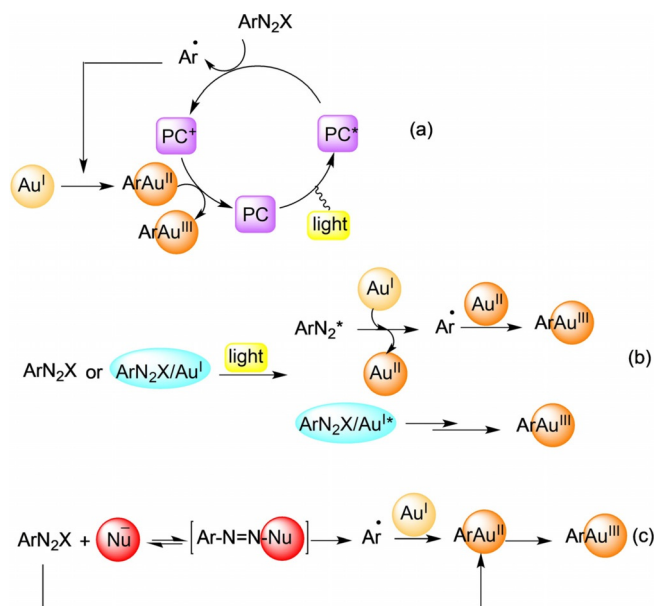
Scheme 33. Reaction path of the radical propagation mechanism of $4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4^+$ (blue) and $4\text{-OMe-C}_6\text{H}_4^+$ (red).

the chloride ion in the oxidation is non-innocent. To finalize, the aryldiazonium radicals breaks into the initial aryl radicals, with a low energy barrier in both cases.

The results of this study are congruent with the works of Shi and Dughera, manifesting that the oxidation of gold with aryldiazonium salts can be induced chemically, without the need to add a photocatalyst or use light irradiation.

Conclusion

Aryldiazonium salts have been disclosed as versatile electrophiles for the oxidation of gold. Initially, both a photocatalyst and a light source were required to generate the target aryl- Au(III) electrophilic complexes. Subsequent studies have shown that, in some instances, they can also be produced by simple light irradiation, heating, or chemical activation by bases or nucleophiles. The mechanistic evidence gained so far indicate that in all cases aryl radicals are involved, and that the specific steps to achieve the two-electron oxidation differ in each case (Scheme 34). When a photocatalyst (PC) and light is used (Scheme 34 a), the photocatalyst is first excited by light, transferring one electron to the aryldiazonium salt. Once generated, the aryl radical is added to the Au^{I} atom, delivering an aryl- Au(II) species. The latter is further oxidized by the photocatalyst, which is reduced to its initial oxidation state. In cases where only light is employed (Scheme 34 b), experimental and theoretical studies indicate that either the aryldiazonium salt itself, or a complex of the aryldiazonium salt and the gold precursor, absorb energy, forming an excited state, which is able to abstract one electron from the Au^{I} atom to produce a Au^{II} intermediate and an aryldiazonium radical. The latter breaks into an aryldiazonium radical, which adds to the Au^{II} complex delivering the final aryl- Au(III) complex. Finally, bases or nucleophiles can activate the aryldiazonium salt for the generation of aryl radicals by nucleophilic addition (Scheme 34 c). This behavior has been proved for pyridine,^[53] OH^- , and ascorbic acid, among others.^[60,61,62] In special circumstances, even the counter anion of the aryldiazonium salt can play this role. In these cases, the oxidation would occur by initial aryl radical addition to form an aryl- Au(II) complex, which would be further oxidized by reaction with the aryldiazonium salt of departure.



Scheme 34. a) Mechanism of Au^I oxidation with aryldiazonium salts under photoredox conditions. b) Mechanism of Au^I oxidation with aryldiazonium salts under light irradiation. c) Mechanism of Au^I oxidation with aryldiazonium salts by chemical activation.

With the information acquired so far, further improvements of transformations involving the redox pair Au^I/Au^{III} are expected, for example, by better design of the photocatalyst/light combination, careful choice of the coupled aryldiazonium salt/gold source for light-induced processes, or by finding new chemical activators. Another possible scenario is the discovery of new radical precursors compatible with the conditions needed for Au^I oxidation; this would be very desirable, as it could broaden the application of this chemistry not only to aryl but also to other types of radicals.^[43,63]

Acknowledgments

This work was supported by CONACyT (A1-S-7805) and DGAPA (IN202017). I. Medina-Mercado thanks CONACyT for a predoctoral fellowship (701363).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: aryl radicals · aryldiazonium salts · gold · mechanistic studies · oxidative addition

[1] For recent selected reviews, see: a) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5360; b) A. S. K. Hashmi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864; c) J. A. Goodwin, A. Aponick, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8730; d) W. Debrouwer, T. S. A. Heugebaert, B. I. Roman, C. V. Stevens, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2975; e) B. Ranieri, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7103; f) W. Zi, F. D. Toste, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567; g) D. Pflästerer, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331; h) A. Quintavalla, M. Bandini,

ChemCatChem **2016**, *8*, 1437; i) N. Ahlsten, A. Arcadi, X. C. Cambeiro, Z.-Y. Cao, I. Larrosa, F. López, J. L. Mascareñas, D. H. Miles, M. P. Muñoz, G. J. P. Perry, M. T. Quirós, F. D. Toste, Y.-H. Wang, L. Ye, L. Zang, J. Zhou, in *Au-Catalyzed Synthesis and Functionalization of Heterocycles. Topics in Heterocyclic Chemistry* (Eds.: M. Bandini), Vol. 46, Springer, Switzerland, **2016**; j) W. Fang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9998; k) R. T. Mertens, S. G. Awuah, *Gold Catalysis: Fundamentals and Recent Developments. Catalysis by Metal Complexes & Nanomaterials*, ACS Symposium Series, Vol. 1317, **2019**, Chapter 2, pp. 19–55; l) M. Marín-Luna, O. Nieto Faza, C. Silva López, *Front. Chem.* **2019**, *7*, 296; m) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1812; n) X. Zhao, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12127.

- [2] Selected examples of catalysis with Au^{III}: a) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, J. P. Weyrauch, M. Wöfle, W. Frey, J. W. Bats, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2798; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2858; b) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244; c) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, M. Rudolph, E. Kurpejovic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6545; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6707; d) D. Wang, Y. Zhang, R. Cai, X. Shi, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1014; e) Y. Yang, Y. Shen, X. Wang, Y. Zhang, D. Wang, X. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2280.
- [3] a) S. Orbisaglia, B. Jacques, P. Braunstein, D. Hueber, P. Pale, A. Blanc, P. de Frémont, *Organometallics* **2013**, *32*, 4153; b) D.-A. Roşca, J. A. Wright, M. Bochemann, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 20785.
- [4] a) A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925; Y. Zhang, T. Luo, Z. Yang, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489; b) R. Dorel, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028; c) V. K.-Y. Lo, A. O.-Y. Chan, C.-M. Che, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6667; d) D. P. Day, P. W. H. Chan, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1368; e) F. Gao, Y. Zhou, H. Liu, *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1530; f) R. Quach, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3098; g) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4215; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 4289; h) V. Pirovano, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1925; i) X. Cheng, C. D. Quintanilla, L. Zhang, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11054.
- [5] Selected examples: a) A. Kar, N. Mangu, H. M. Kaiser, M. Beller, M. K. Tse, *Chem. Commun.* **2008**, 386; b) L. Cui, G. Zhang, L. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3884; c) G. Zhang, Y. Peng, L. Cui, L. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3112; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3158; d) W. E. Brenzovich, Jr., D. Benitez, A. D. Lackner, H. P. Shunatona, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5519; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5651; e) T. de Haro, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 936; f) selected reviews: P. García, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, L. Fensterbank, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 493; g) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248; h) H. A. Wegner, M. Auzias, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8386.
- [6] In special cases milder oxidants have been used: a) H. A. Wegner, S. Ahles, M. Neuburger, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11310; b) J. Wang, S. Zhang, C. Xu, L. Wojtas, N. G. Akhmedov, H. Chen, X. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6915; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 7031.
- [7] M. D. Levin, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6211; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6325.
- [8] a) M. Joost, A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14654; b) J. Serra, C. J. Whiteoak, F. Acuña-Parés, M. Font, J. M. Luis, J. Lloret-Fillol, X. Ribas, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13389; c) A. Zeineddine, L. Estévez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, D. Bourissou, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 565; d) J. Serra, T. Parella, X. Ribas, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 946.
- [9] a) M. S. Winston, W. J. Wolf, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7777; b) M. S. Winston, W. J. Wolf, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7921.
- [10] a) J. Rodriguez, A. Zeineddine, E. D. Sosa-Carrizo, K. Miqueu, N. Saffon-Merceron, A. Amgoune, D. Bourissou, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7183; b) M. O. Akram, A. Das, I. Chakrabarty, N. T. Patil, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8101; c) J. Rodriguez, N. Adet, N. Saffon-Merceron, D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 94.
- [11] X. Ye, P. Zhao, S. Zhang, Y. Zhang, Q. Wang, C. Shan, L. Wojtas, H. Guo, H. Chen, X. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 17226; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 17386.
- [12] Selected initial examples: J. P. Brand, J. Charpentier, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9346; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9510.
- [13] a) M. D. Hossain, Y. Ikegami, T. Kitamura, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9903; b) M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Commun.* **2007**, 2521; c) M. Bielawski,

- M. Zhu, B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610; d) L. Kraszkiewicz, L. Skulski, *Synthesis* **2008**, *15*, 2373.
- [14] Selected reviews of photoredox catalysis: a) J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102; b) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322; c) J. C. Tellis, C. B. Kelly, D. N. Primer, M. Jouffroy, N. R. Patel, G. A. Molander, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1429; d) K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035; N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075; e) M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898; f) J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052; g) W.-J. Zhou, Y.-H. Zhang, Y.-Y. Gui, L. Sun, D.-G. Yu, *Synthesis* **2018**, *50*, 3359; h) S. D. Kim, J. Lee, N.-J. Kim, B. Y. Par, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1578; i) B. M. Hockin, C. Li, N. Robertson, E. Zysman-Colman, *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 889; j) M. De Abreu, P. Belmont, E. Brachet, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1327.
- [15] Recent reviews on oxidative addition of gold with aryldiazonium salts: a) M. N. Hopkinson, B. Sahoo, J.-L. Li, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3874; b) M. Zhang, C. Zhu, L.-W. Ye, *Synthesis* **2017**, *49*, 4996; c) J. Xie, H. Jin, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193; d) M. O. Akram, S. Banerjee, S. S. Saswade, V. Bedi, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11069; e) M. Zidan, S. Rohe, T. McCallum, L. Barriault, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 6019; f) A. Nijamudheen, A. Datta, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1442.
- [16] D. Kalyani, K. B. McMurtrey, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566.
- [17] B. Sahoo, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505.
- [18] X.-Z. Shu, M. Zhang, Y. He, H. Frei, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844.
- [19] Q. Zhang, Z.-Q. Zhang, Y. Fu, H.-Z. Yu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 798.
- [20] M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2794.
- [21] D. V. Patil, H. Yun, S. Shin, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2622.
- [22] J. Um, H. Yun, S. Shin, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 484.
- [23] A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, R. A. Garza-Sánchez, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5909.
- [24] B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, A. Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1526.
- [25] C. Qu, S. Zhang, H. Du, C. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14400.
- [26] Z. Xia, O. Khaled, V. Mouriès-Mansuy, C. Ollivier, L. Fensterbank, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7182.
- [27] A. H. Bansode, S. R. Shaikh, R. G. Gonnade, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9081.
- [28] Z.-S. Wang, T.-D. Tan, C.-M. Wang, D.-Q. Yuan, T. Zhang, P. Zhu, C. Zhu, J.-M. Zhou, L.-W. Ye, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6848.
- [29] T. Cornilleau, P. Hermange, E. Fouquet, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10040.
- [30] a) M. Majek, F. Filace, A. Jacobi von Wangelin, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 981; b) M. A. Cismesia, T. Yoon, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426; c) A. Studer, D. P. Curran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 58; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 58.
- [31] V. Gauchot, A.-L. Lee, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10163.
- [32] A. Tabey, M. Berlande, P. Hermange, E. Fouquet, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12867.
- [33] S. Kim, J. Rojas-Martin, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 85.
- [34] B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, C. Lázaro-Milla, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2177.
- [35] B. Alcaide, P. Almendros, E. Busto, F. Herrera, C. Lázaro-Milla, A. Luna, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2640.
- [36] M. O. Akram, P. S. Mali, N. T. Patil, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3075.
- [37] I. Chakrabarty, M. O. Akram, S. Biswas, N. T. Patil, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7223.
- [38] A. Tlahuext-Aca, M. N. Hopkinson, B. Sahoo, F. Glorius, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 89.
- [39] V. Gauchot, D. R. Sutherland, A.-L. Lee, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2885.
- [40] Y. He, H. Wu, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1194.
- [41] L. Huang, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4888.
- [42] a) G. Revol, T. McCallum, M. Morin, G. Gagosz, L. Barriault, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13342; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13584; b) J. Xie, S. Shi, T. Zhang, N. Mehrkens, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6046; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6144.
- [43] L. Huang, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6435.
- [44] S. Witzel, J. Xie, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1522.
- [45] S. Witzel, K. Sekine, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13802.
- [46] J. Xie, K. Sekine, S. Witzel, P. Krämer, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7677; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7791.
- [47] 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.
- [48] Y. Liu, Y. Yang, R. Zhu, C. Liu, D. Zhang, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16171.
- [49] 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; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 17144.
- [50] E. O. Asomoza-Solís, J. Rojas-Ocampo, R. A. Toscano, S. Porcel, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7295.
- [51] M. O. Akram, P. S. Shinde, C. C. Chintawar, N. T. Patil, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2865.
- [52] 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; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8896.
- [53] a) R. A. Abramovitch, J. G. Saha, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3297; b) T. Sakakura, M. Hara, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1545.
- [54] H. Peng, R. Cai, C. Xu, H. Chen, X. Shi, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6190.
- [55] B. Dong, H. Peng, S. E. Motika, X. Shi, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11093.
- [56] A. A. Jimoh, S. Hosseiny, X. Ye, L. Wojtas, Y. Hu, X. Shi, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8150.
- [57] U. A. Carrillo-Arcos, S. Porcel, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1837.
- [58] a) M. Barbero, S. Dughera, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5758; b) M. Barbero, S. Dughera, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 295.
- [59] I. Medina-Mercado, E. O. Asomoza-Solís, 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.
- [60] a) K. J. Reszka, C. F. Chignell, *Chem.-Biol. Interact.* **1995**, *96*, 223; b) U. Costas-Costas, E. González-Romero, C. Bravo-Díaz, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 632; c) S. Losada-Barreiro, V. Sánchez-Paz, C. Bravo-Díaz, *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1559.
- [61] G. Pratsch, T. Wallaschkowski, M. R. Heinrich, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11555.
- [62] M. P. Doyle, C. L. Nesloney, M. S. Shanklin, C. A. Marsh, K. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3785.
- [63] Recently, alkynyl iodides have been used as efficient electrophiles in a photosensitized oxidative addition to gold(I) with an iridium photocatalyst: Z. Xia, V. Corcé, F. Zhao, C. Przybylski, A. Espagne, L. Jullien, T. Le Saux, Y. Gimbert, H. Dossmann, V. Mouries-Mansuy, C. Ollivier, L. Fensterbank, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 797.

Manuscript received: February 18, 2020

Revised manuscript received: May 20, 2020

Accepted manuscript online: May 31, 2020

Version of record online: September 23, 2020

Gold-Catalyzed Ascorbic Acid-Induced Arylative Carbocyclization of Alkynes with Aryldiazonium Tetrafluoroborates

Ignacio Medina-Mercado, Abraham Colin-Molina, José Enrique Barquera-Lozada, Braulio Rodríguez-Molina, and Susana Porcel*



Cite This: *ACS Catal.* 2021, 11, 8968–8977



Read Online

ACCESS |



Metrics & More



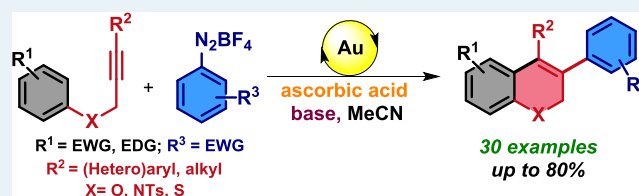
Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: We describe, herein, arylative carbocyclization of alkynes catalyzed by gold. In this process, Au(I) is oxidized to Au(III) with aryldiazonium tetrafluoroborates following a photosensitizer-free and irradiation-free protocol. Ascorbic acid acts as a radical initiator, generating aryl radicals. According to DFT calculations, these radicals are added to Au(I), leading to a Au(II) species that is further oxidized to Au(III) with the assistance of a tetrafluoroborate anion. The overall arylative carbocyclization process is very energetically favorable, transforming arylpropargyl ethers into valuable 3,4-diaryl-2H-chromenes in a completely regio- and stereoselective fashion. Furthermore, we show that one of the synthesized 3,4-diaryl-2H-chromenes exhibits polymorphism with marked differences in the color of its crystals, a property that could lead to the development of colored derivatives in the future.

KEYWORDS: arylative carbocyclization, gold, ascorbic acid, aryldiazonium salts, polymorphism



I. INTRODUCTION

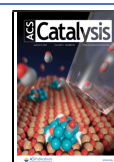
Tetrasubstituted olefins are important structural motifs present in biologically active compounds,¹ molecular switches, molecular motors, organic light-emitting diodes, and bioimaging.² However, the synthesis of stereodefined tetrasubstituted olefins is far from trivial.³ It is well known that traditional methodologies such as elimination,⁴ Wittig reactions,⁵ the McMurry coupling,⁶ and even olefin metathesis⁷ suffer from poor values of regio- and/or stereoselectivity. On the other hand, multicomponent reactions like Cattellani type reactions have reached high levels of regio- and stereoselectivity in some cases,⁸ although the most widely used method for the synthesis of stereodefined tetraolefins is the carbometallation of alkynes.⁹ This approach involves the formation of a nucleophilic vinyl metal species that is transformed stepwise or in situ into the desired olefin. Complementary alkynes can be transformed into tetrasubstituted olefins by a less explored metal-catalyzed electrophilic carbofunctionalization (Figure 1).¹⁰ It was initially described by Greany^{10a} using a palladium catalyst and aryliodonium salt as an electrophile and was later extended by Gaunt, who used a copper source.¹⁰ Other metals like iron, calcium, indium, or borderline bismuth have been shown to be active in this transformation, and along with aryliodonium salts, alcohols, acetals, and acrylates have been used as an electrophilic source. In this context, we were intrigued by exploring the synthesis of tetrasubstituted alkenes using a gold-catalyzed electrophilic carbofunctionalization. Our group has been focused on the development of gold redox processes with aryldiazonium salts. In particular, we have been interested in

processes where the diazonium salt is thermally or chemically activated.¹¹ Initial reports on catalytic redox processes of Au(I) with aryldiazonium salts required the use of a cocatalyst and light irradiation to promote the formation of Au(III) species, but later studies manifested that, in some cases, just light, heat, or certain ligands and bases are enough to promote this process.^{12,13} Recently, we evidenced that ascorbic acid, a natural reducing agent, is able to promote the oxidative addition of Au(I) with aryldiazonium chlorides, and used this protocol for the arylation of *N*-methyl indoles.^{11c} In that transformation, we needed to use a stoichiometric amount of gold because of the competitive formation of *N*-methylindol-diazo coupling derivatives. In this paper, we show that ascorbic acid in combination with aryldiazonium tetrafluoroborates is able to promote arylative carbocyclization of alkynes using a catalytic amount of gold in the absence of a cocatalyst or an external irradiating source. The products obtained are tetrasubstituted alkenes with total control of regio- and stereoselectivity.

Received: April 21, 2021

Revised: June 24, 2021

Published: July 8, 2021



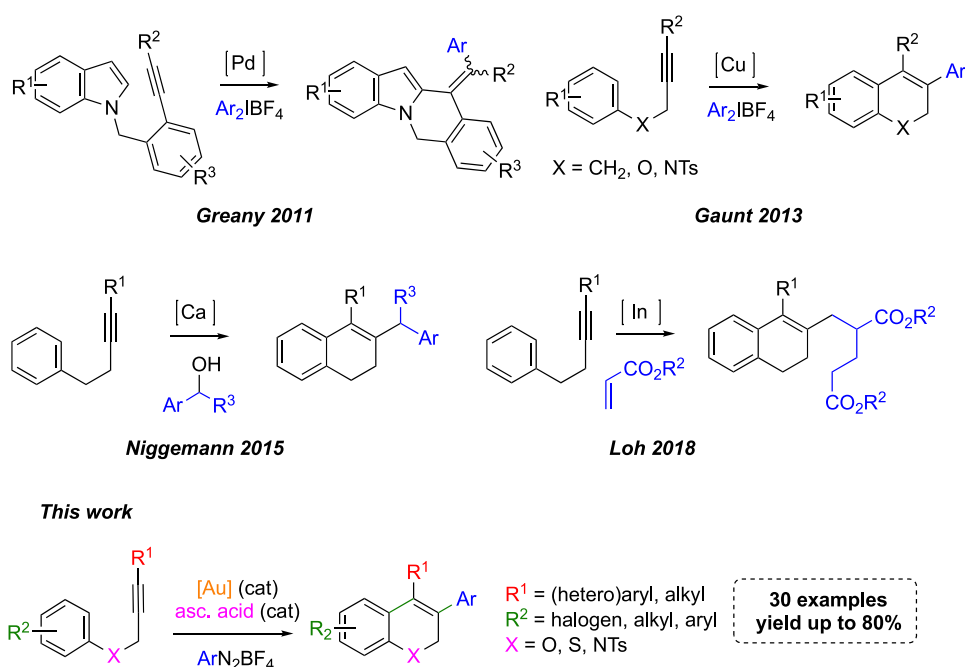
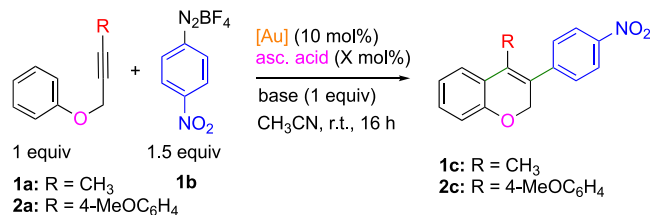


Figure 1. State-of-the-art of electrophilic arylation of alkynes for the synthesis of tetrasubstituted alkenes in this work.

II. RESULTS AND DISCUSSION

To perform our study, we chose arylpropargyl ethers as alkyne models because of the easy access to a variety of skeletal scaffolds and the biological significance of chromene derivatives.¹⁴ We first synthesized arylpropargyl ethers **1a** and **2a** containing methyl and *p*-methoxyphenyl, respectively (Table 1), with the aim of enriching the electron density onto the alkyne. As an aryldiazonium model, we took *p*-nitrobenzodiazonium tetrafluoroborate, as we have already observed that the nitro group confers special reactivity toward Au(I) because of its electron-withdrawing character. In our precedent work related to the arylation of indoles, we noticed that the nature of the counteranion of the diazonium salt has a significant influence on the oxidative addition step.^{11c} In that case, we found that chloride was the best counteranion to attain high arylation yields. Nonetheless, this time we replaced chloride with tetrafluoroborate, with the purpose of creating a coordination vacancy on the gold coordination sphere, which facilitates the coordination of the alkyne. With this in mind, we examined the reaction of **1a** with *p*-nitrobenzodiazonium tetrafluoroborate using Ph₃PAuCl (10 mol %) as a gold source in the presence of ascorbic acid (5 mol %). After stirring in acetonitrile at rt for 16 h, the desired *2H*-chromene **1c** was gratifyingly formed although in a modest yield (23%, Table 1, entry 1). Decreasing the amount of ascorbic acid to 1 and to 0.5 mol % increased the yield up to 55% and 57%, respectively (entries 2 and 5). The latter can be understood because a decrease in the amount of ascorbic acid decreases the rate at which radicals are being formed, avoiding competing decomposition pathways. Soon after, we examined the effect of replacing a Ph₃P ligand with a more electron-donating ligand like carbene *i*Pr and by the electron-withdrawing phosphite (2,4-*t*Bu₂PhO)₃P (entries 3 and 4). In both cases, the yield decreased below 5%. Using the more electron-rich arylpropargyl ether **2a** (entry 6) under the conditions depicted in entry 5, *2H*-chromene **2c** was isolated in a similar yield (55%). With this arylpropargyl ether, we tested the

Table 1. Optimization of the Reaction Conditions^a



	substrate	[Au]	ascorbic acid	base	yield ^b
1	1a	Ph ₃ PAuCl	5		23%
2	1a	Ph ₃ PAuCl	1		55%
3	1a	<i>i</i> PrAuCl	1		<5%
4 ^c	1a	(ArO) ₃ PAuCl ^e	1		<5%
5	1a	Ph ₃ PAuCl	0.5		57%
6	2a	Ph ₃ PAuCl	0.5		55%
7	2a	Ph ₃ PAuCl	0.5	Li ₂ CO ₃	70%
8	2a	Ph ₃ PAuCl	0.5	Cs ₂ CO ₃	65%
9	2a	Ph ₃ PAuCl	0.5	DBU	42%
10	2a	Ph ₃ PAuCl	0.5	DTBPy	80%
11	1a	Ph ₃ PAuCl	0.5	DTBPy	64%
12	2a	Ph ₃ PAuCl	0.5	BPy	nr
13	2a	Ph ₃ PAuCl		BPy	nr
14	2a	(<i>p</i> CF ₃ C ₆ H ₄) ₃ PAuCl	0.5	DTBPy	29%
15	2a	JhonphosAuCl	0.5	DTBPy	nr
16	2a	Ph ₃ PAuNTf ₂ ^d	0.5	DTBPy	nr
17	2a	Ph ₃ PAuCl		DTBPy	47%
18	2a		0.5	DTBPy	nr
19	2a	Ph ₃ PAuCl ^e		DTBPy	47%
20	2a	Ph ₃ PAuCl ^f		DTBPy	32%

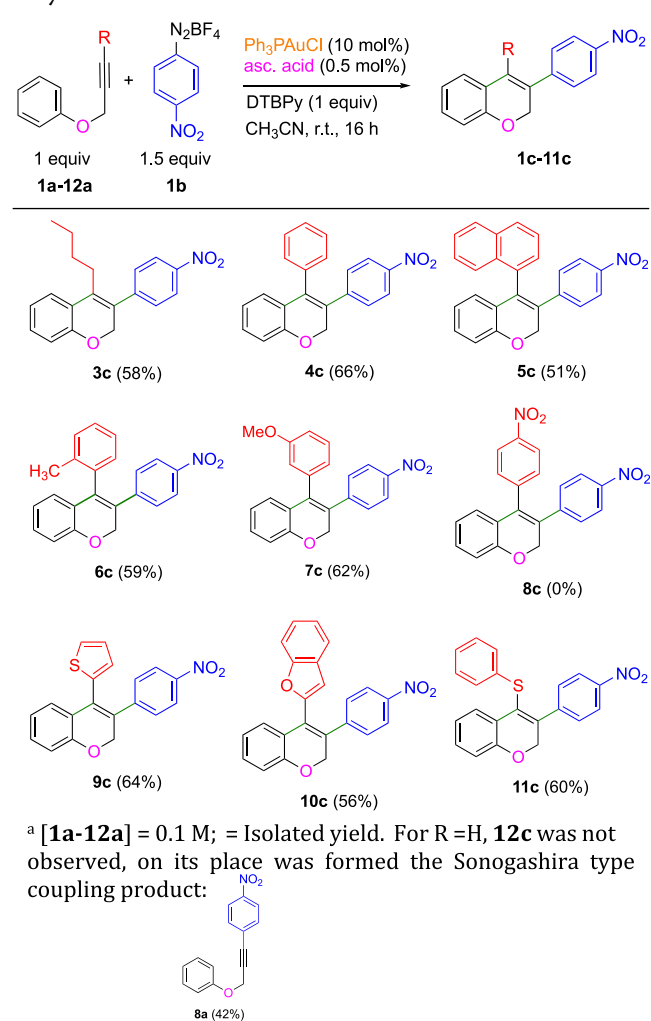
^a[**1a** or **2a**] = 0.1 M. ^bIsolated yield. ^cAr = 2,4-*t*Bu₂Ph. ^dReaction carried out with chloride as a counteranion of the diazonium salt. ^eReaction carried out under irradiation with blue LEDs. ^fReaction carried out with [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (2.5 mol %) as a cocatalyst and under irradiation with blue LEDs.

addition of inorganic bases like Cs₂CO₃ and Li₂CO₃, which increased the yield up to 65% and 70%, respectively (entries 7

and 8). Otherwise, the addition of an organic base like DBU was detrimental, **2c** being recovered in 40% (entry 9). On the contrary, DTBPy had a marked positive effect, increasing the yield to 80% (entry 10). Satisfyingly, we confirmed that this base also increased the reaction yield of substrate **1a** (64%, entry 11). Next, we tested the effect of the chelating BPy ligand, which has been successfully used in ligand-promoted oxidative addition of Au(I) with aryldiazonium salts;^{12d} however, in our case, no reaction was observed (entries 12 and 13). Using DTBPy as a base, we also evaluated the performance of (*p*-CF₃C₆H₄)₃PAuCl and JhonphosAuCl (entries 14 and 15). In the first case, the yield was 29%, whereas, in the second, no reaction took place. Additionally, we examined the reactivity of *p*-nitrobenzodiazonium chloride and **2a** in the presence of the cationic gold complex Ph₃PAuNTf₂, but under these conditions, **2a** was recovered unchanged (entry 16). To summarize, the best results were obtained using Ph₃PAuCl (10 mol %) as a catalyst in the presence of ascorbic acid (0.5 mol %) and DTBPy (1 equiv) as a base. Phosphines bearing electron-withdrawing bulky groups inhibited the reaction. We performed some control experiments to verify the influence of the gold catalyst and ascorbic acid. In the absence of the latter, the yield of the reaction of **2a** with *p*-nitrobenzodiazonium tetrafluoroborate dropped to 47% (entry 17), whereas, in the absence of Ph₃PAuCl, no reaction took place (entry 18). These results confirmed that both ascorbic acid and Ph₃PAuCl are essential for the reaction to proceed in a good yield. Finally, to compare the efficiency of the arylytic carbocyclization of **2a** under the optimized conditions encountered by us (entry 10) versus previously reported protocols, we studied the reactivity of **2a** under irradiation with blue LEDs and in the presence of [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (2.5 mol %) as a cocatalyst under irradiation with blue LEDs. As shown in entries 19 and 20, the yield was lower in both cases (47 and 32%, respectively), evidencing the major performance of our optimized conditions.

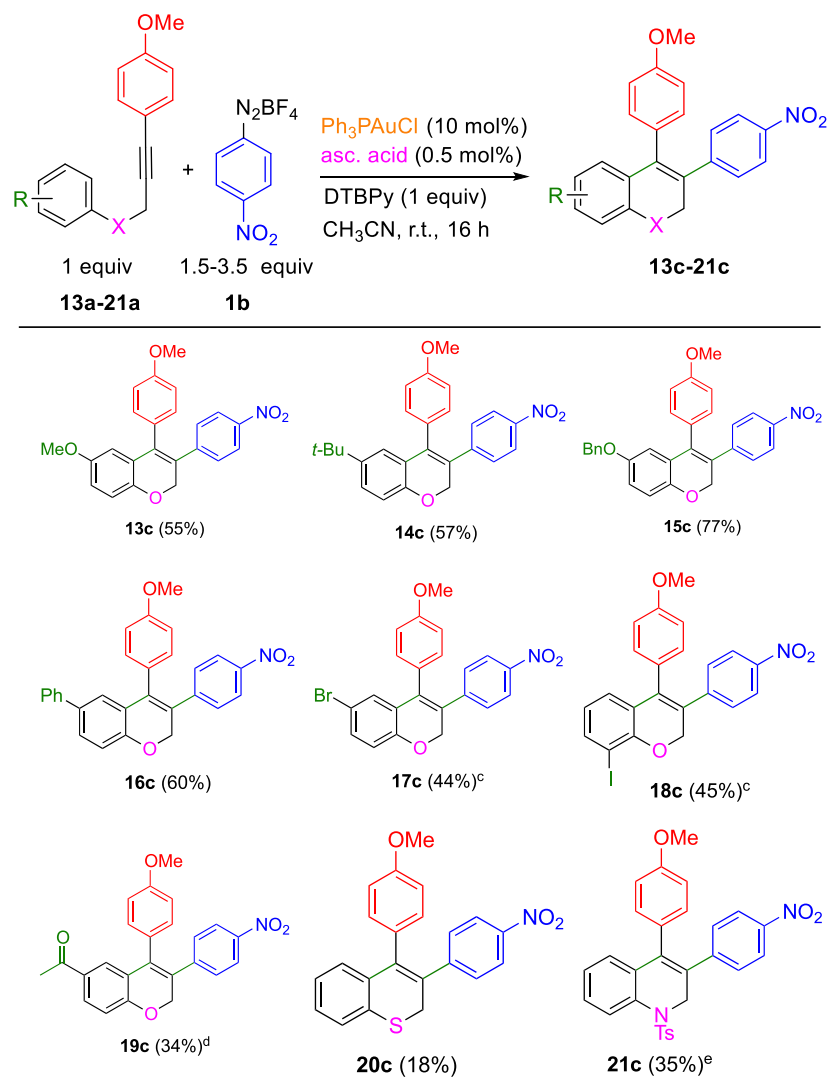
With the best reaction conditions encountered, we next studied the effect of a terminal substituent onto an alkyne (Table 2). Compound **3a** bearing an *n*-butyl group gave 2*H*-chromene **3c** in a 58% yield. We were pleased by this result since the arylytic carbocyclization methods described so far have not been applied to alkynes containing an alkyl group at the terminal position.¹⁰ Compounds **4a** and **5a** with a phenyl and a naphthyl group reacted with a 66% and 51% yield, respectively. Compound **6a** with a methyl group at the ortho position reacted in a 59% yield, whereas compound **7a** bearing a *p*-methoxy group reacted in a 62% yield. The presence of a *p*-nitro group at the aryl moiety completely inhibited the reaction with **8c** not being formed. This is probably due to the less nucleophilic character of the alkyne. We inspected the effect of electron-rich heteroarenes such as thiophene (**9a**) and benzofuran (**10a**). In the first case, the yield was 64%, whereas, in the second, the yield was 54%. Compound **11a** with a phenylsulfanyl group attached to the alkyne reacted in a 60% yield. It is important to note that the reaction was not inhibited even in the presence of a pendant sulfur atom, which may strongly coordinate gold. To end, we examined the behavior of a terminal alkyne **12a** (R = H). This compound reacted to give the Sonogashira type coupling product **8a** in a 42% yield; however, the product from arylytic carbocyclization was not observed from arylytic carbocyclization. The results given in Table 2 show that the reaction is sensitive to both electronic properties and steric hindrance of the group

Table 2. Influence of the Terminal Substituent on the Alkyne^a



attached at the terminal position of the alkyne. Thus, electron-withdrawing groups can inhibit the reaction, and steric hindrance decreases the yields.

Thereafter, we focused our attention on exploring the effect of modifying the nucleophilic character of the phenol moiety (Table 3). Electron-donating groups such as MeO-, *t*-Bu-, -OBn, and -Ph at the para position of a propargyl ether link maintained yields in the range of 55–77%. As expected, substrates containing electron-withdrawing groups reacted more sluggishly and required an increase in the amount of the diazonium salt to achieve better yields. Thus, substrates containing halogen atoms such as *p*-Br (**17a**) and *o*-I (**18a**) reacted in a 44 and 45% yield, respectively, using 2 equiv of **1b**, whereas the substrate containing *p*-CH₃CO (**19a**) required 3.5 equiv of **1b** to form **19c** in a 34% yield. It is important to note the good compatibility of this arylytic carbocyclization protocol with C-halogen bonds, enabling further functionalization of halogenated 2*H*-chromenes. We also replaced the oxygen link by an atom of sulfur (**20a**) and by a NTs (Ts = Tosyl) group (**21a**). Arylytic carbocyclization of substrate **20a** took place in a 18% yield. We suspect that, in this case, diazo coupling is a competing reaction because when substrate **20a** was mixed with **1b**, the solution turned its color, and a second polar compound was observed by TLC at the end of

Table 3. Effect of the Nature of Substituents on the Phenol Moiety^{a,b}

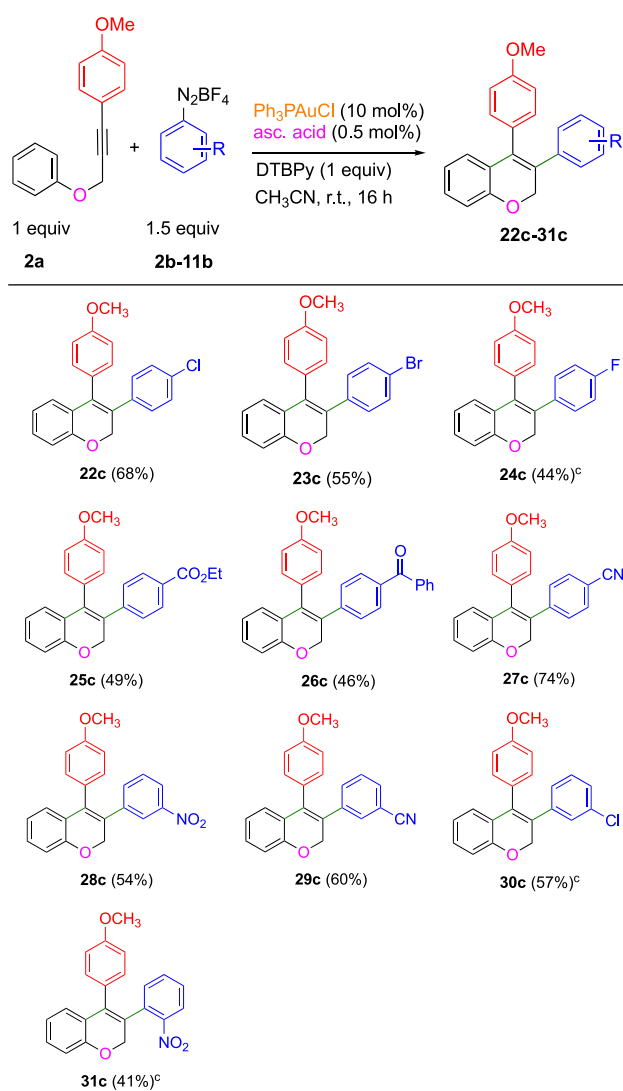
^a[13a–21a] = 0.1 M, 1.5 equiv of 1b. ^bIsolated yield. ^c2 equiv of 1b. ^d2.5 equiv of 1b. ^e3.5 equiv of 1b.

the reaction, which we were not able to characterize. Substrate 21a bearing a NT group reacted in a 35% yield, which shows the lower nucleophilic character of the aryl ring by means of the NTs (Ts =Tosyl) group.

Lastly, we explored the scope of the reaction over a variety of aryldiazonium salts (Table 4). We began by examining the effect of electron-withdrawing substituents at the para position. Aryldiazonium salts containing halogen substituents (2b = *p*-Cl, 3b = *p*-Br, and 4b = *p*-F) reacted in a 68–44% yield, the lower yield being obtained with *p*-fluorobenzendiazonium tetrafluoroborate. The introduction of an ester moiety in the aryldiazonium ring led to the corresponding 2H-chromene (25c) in a 49% yield. A bulky group, such as *p*-benzophenone led to the desired 2H-chromene 26c in a 46% yield, whereas nitrile increased the yield up to 74% (compound 27c). Next, we examined the influence of placing certain groups at the meta and the ortho positions of the aryldiazonium salt (8b = *m*-NO₂, 9b = *m*-CN and 10b = *m*-Cl, and 11b = *o*-NO₂). These types of couplings are challenging because of steric reasons, and although the yields were comparatively lower, the corresponding 3,4-diaryl 2H-chromenes were obtained in a satisfactory 41–60% yield. Concerning electron-donating

groups, we examined the reactivity of benzendiazonium tetrafluoroborate, *p*-methylbenzendiazonium tetrafluoroborate, and *p*-methoxybenzendiazonium tetrafluoroborate toward 2a, but in all cases, we recovered the arylpropargyl ether or it was decomposed. So this arylative carbocyclization protocol is limited to aryldiazonium salts bearing electron-withdrawing groups.

After a thorough examination of the reaction scope, we turned our attention to the reaction mechanism.¹⁵ In our previous study on the arylation of indoles with aryldiazonium chlorides,^{11c} we confirmed by EPR and electrochemical experiments that ascorbic acid generates aryl radicals. In addition, DFT calculations showed that these radicals are added barrierless to Au(I), generating an arylAu(II) species that is lastly oxidized by a reaction with a second equivalent of aryldiazonium chloride. Surprisingly, this reaction is also barrierless, and it is triggered by the high affinity of a Cl⁻ anion to the Au(II) center. In the present case, we wondered if a fluoride atom from the BF₄⁻ anion would be able to display a similar role to chloride, inducing Au(II)/Au(III) oxidation. We were also interested in calculating the overall energetic profile of the arylative carbocyclization reaction. Figure 2 shows the

Table 4. Scope over Aryldiazonium Tetrafluoroborate^{a,b}

^a[2a] = 0.1 M. ^bIsolated yield. ^creaction at 50 °C.

energy profile of a proposed reaction mechanism. The energy of the proposed intermediates was calculated at the M06/Def2TZVP level of theory. To simplify the system, we replaced triphenylphosphine with trimethyl phosphine as a ligand. To our delight, it was confirmed that Au(I)/Au(III) oxidation with 4-NO₂C₆H₄BF₄ proceeds by a similar pathway as that shown by 4-NO₂C₆H₄Cl. First, Me₃PAuCl is barrierlessly oxidized to a 4-NO₂C₆H₄Au(II) species by a 4-NO₂C₆H₄· radical. Next, gold is further oxidized to 4-NO₂C₆H₄Au(III) by a reaction with another equivalent of the aryldiazonium salt. This step is assisted by a BF₄⁻ anion of the diazonium salt, which accesses the coordination sphere of the metal. The metal–BF₄⁻ interaction is strong enough to significantly elongate the B–F bond that is in the coordination sphere (1.55 Å). However, this F–BF₃ bond is still energetically enough to pyrimidalize the BF₃ moiety. Notably, the oxidation of Au(II) by a penetrating anion was observed in our precedent study with Cl⁻, and as previously noticed, this step is barrierless. The energy difference between the arylAu(II) and the arylAu(III) species ($E_{\text{Au(III)}} - E_{\text{Au(II)}}$) was -7.19 kcal/mol. Comparatively, this energy difference was

much higher when the oxidizing anion was Cl⁻ (-16.63 kcal/mol in the gas phase). The larger energy value indicates that the formation of a Cl–Au(III) bond is more favorable than the F₃B–F–Au(III) interaction.¹⁶

Once the arylAu(III) complex is generated, it coordinates to the alkyne, leading to an arylAu(III)-alkyne adduct, in which the carbon placed at the β position to the oxygen is more strongly bonded to the metal (2.36 Å) than the carbon placed at the γ position (2.51 Å). The latter carbon is also relatively close to the ortho carbon of the aryl ring, which facilitates the cyclization step. In fact, the LUMO of this intermediate is located both on the metal center and on the alkyne carbon placed at the γ position to the oxygen (Figure 3). This acid carbon can then easily react with the π electrons of the aryl group (HOMO). These MOs explain the low activation barrier for the cyclization step, only 10.28 kcal/mol. The bicyclic compound formed after cyclization is further stabilized by rearomatization. The transition state (TS) of the rearomatization has very low energy, such that once the entropy is added, the activation free energy (ΔG^\ddagger) became slightly negative. The last step is also very favorable. The reductive elimination proceeds through TSS with relatively low energy (7.54 kcal/mol), leading to the final 2H-chromene product and the initial Au(I) complex. The low energy barrier of the reductive elimination step is remarkable, considering that protodeauration is frequently a strong competitive reaction in vinyl-gold(III) complexes. In our precedent study, we found that the formation of arylAu(II) and arylAu(III) species proceeds without the energy barrier for both NO₂ and OMe groups at the aryl moiety,^{11c} and now a similar trend is expected. This time to better understand the lack of reactivity of aryldiazonium salts containing electron-donating groups, we studied if there is a significant difference in the energy barrier of the carbocyclization step (TS4) depending on the nature of the substituent at the aryl ring. However, the energy values for TS4 when the aryl ring bears an OMe group or a NO₂ group are very similar (Figure 4). Considering these results, the lack of reactivity of aryldiazonium salts containing electron-donating groups must come from potential decomposition of the aryl-generated radicals due to stability reasons. A similar trend has been observed recently in gold-catalyzed aryl couplings under light irradiations.^{12s} Detailed mechanistic studies evidenced that aryldiazonium salts with electron-donating substituents are harder to react.^{12s}

In summary, all of the TSs and the intermediaries depicted in the reaction mechanism (Figure 2) are of relatively low energy, which shows the plausibility of the proposed reaction path. Importantly, the results derived from the DFT calculations further support that under our conditions, Au(I) oxidation with aryldiazonium salts can be accessed in the absence of a cocatalyst or an external irradiating source, being simply triggered by the affinity of the counteranion of the diazonium salt to the Au(II) center. The counteranion thus releases electron density onto Au(II), assisting the transfer of one electron from Au(II) to the aryldiazonium cation. This lastly leads to a Au(III) complex and an aryldiazonium radical, which regenerates the initial aryl radical by losing nitrogen.

After the examination of the reaction scope and the mechanism, we became interested in analyzing in detail the highly noticeable chromism exhibited in the solid state of some 2H-chromenes derivatives, especially 2c. When this compound was isolated after purification by column chromatography, the evaporation of the fractions in hexane at room temperature

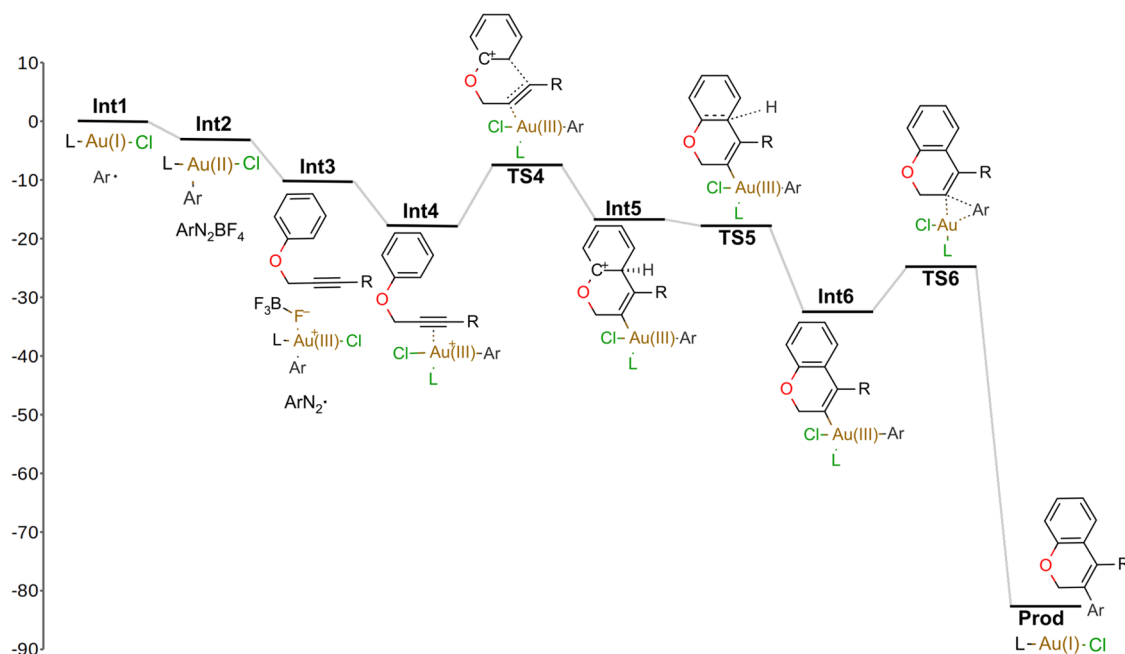


Figure 2. Relative energy of the intermediaries and transition states of the reaction mechanism of catalytic arylation carbocyclization of alkynes. The L and R groups used for the DFT calculations were $P(\text{CH}_3)_3$ and CH_3 , respectively, $\text{Ar} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$. Energies are given in kcal/mol.

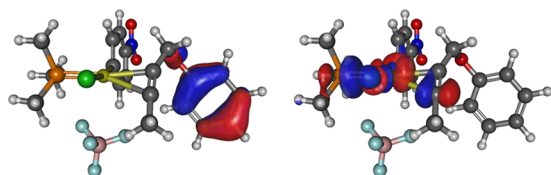


Figure 3. HOMO and LUMO of the Au(III)-alkyne adduct.

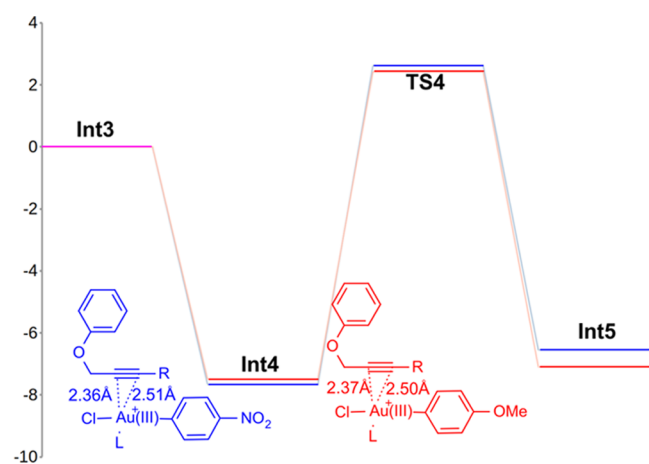


Figure 4. Relative energy to **Int3** of the carbocyclization step with an electron-withdrawing group (NO_2 , blue) and with an electron-donating group (OMe , red). Energies are given in kcal/mol.

yielded a mixture of dark orange and yellow solids. Later, it was found that when the solution was evaporated at $60\text{ }^\circ\text{C}$, the dark orange solid **2c(I)** was exclusively obtained, while if the evaporation was carried out near $10\text{ }^\circ\text{C}$, the obtained solid acquired a yellow color **2c(II)**. This behavior strongly suggested crystal polymorphism^{17,18} because the eluates were pure, as indicated by ^1H NMR in solution. Thus, we employed several solid-state techniques to gain further insights into this phenomenon.

Considering the abovementioned, we grew and diffracted suitable crystalline specimens of both solids at the mentioned temperatures. Their diffraction patterns were indexed and refined in triclinic $P\bar{1}$ or monoclinic $P2_1$ spatial groups, respectively. Careful examination of their crystalline molecular structures showed that there are significant differences (ca. 5 and 10°) for the dihedral angles φ_1 and φ_2 formed between aromatic substituents and the $2H$ -chromene framework, as shown in **Figure 5a,b**. Furthermore, it was possible to recognize the formation of π -stacking interactions between adjacent nitroaromatic rings with a centroid–centroid distance of 4.046 \AA (**Figure 5c**). Otherwise, the crystal arrangement of **2c(II)** is governed by an $\text{O}\cdots\pi(\text{N})_{\text{NO}_2}$ interaction, with a distance of 2.944 \AA (**Figure 5d**), which is within the range reported for this contact in organic crystals ($2.939\text{--}3.006\text{ \AA}$).²⁸

Large batches of both solids were prepared for further analysis, and the resulting phase purity was confirmed by PXRD analyses (**Figures S1 and S2**). To complement the structural diffraction results, we carried out ^{13}C CPMAS NMR experiments at 298 K (**Figures S3 and S4**). Particularly, in the case of the spectrum from **2c(II)**, the data confirmed the presence of two molecules with different crystallographic environments ($Z' = 2$), as obtained by single-crystal X-ray diffraction. To determine the thermal stability of these crystalline solids, we carried out differential scanning calorimetry (DSC) and thermogravimetric analyses (TGA). It was confirmed that their crystalline structure is unaffected by heating and that both compounds melt without interconversion of their forms, with distinctive melting points of $157\text{ }^\circ\text{C}$ for **2c(I)** and $153\text{ }^\circ\text{C}$ for **2c(II)** (**Figures S5 and S6**).

These results demonstrated that the orange and yellow solids obtained for **2c** represent a case of conformational dimorphism.¹⁹ After studying the X-ray structure of each form, we can conclude that the color change is due to the different molecular conformations, which modify the π -extension of the chromophore and therefore, the energetic gap between basal and excited states. We consider that the torsion of the angle φ_2

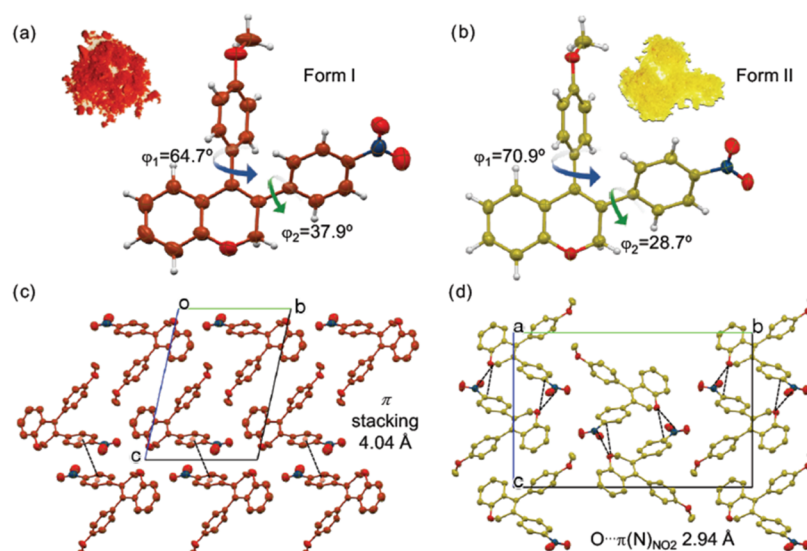


Figure 5. (a and b) ORTEP diagrams of solid forms 2c(I) and 2c(II) highlighting dihedral angles φ_1 and φ_2 . (c and d) Intermolecular interactions in crystalline packing of polymorphic solids (hydrogens are omitted for clarity).

is decisive in the resulting color. Additionally, the lower melting point, the high value of molecules in the asymmetric unit ($Z' = 2$), and the unusual $O \cdots \pi(N)$ interactions allowed us to infer that the yellow solid 2c(II) corresponds to the kinetic state. The solid-state behavior of these chromenes is very interesting and it could be explored in other derivatives in the future.

III. CONCLUSIONS

In conclusion, we have shown that Au(I) is able to catalyze arylative carbocyclization of alkynes with aryldiazonium tetrafluoroborates.²⁰ The role of ascorbic acid is to generate aryl radicals that are added to Au(I), forming an electrophilic arylAu(II) species, which is further oxidized to Au(III) with the assistance of a BF_4^- anion. Notably, in this work, it is further evidenced that the counteranion of the aryldiazonium salt has a key role in the reaction, assisting the oxidation of the ArAu(II) species into ArAu(III). This breakthrough sheds light on the mechanism underlying the oxidative addition of Au(I) with aryldiazonium salts. The results encountered will help in the development of new catalytic processes involving the redox pair Au(I)/Au(III), which will not require the use of a cocatalyst or an irradiating source to achieve the desired oxidation of Au(I), thus making these type of transformations broadly accessible. Moreover, the protocol described allows the regio- and stereoselective synthesis of 3,4-diaryl-2H-chromenes, which can exhibit drastic changes in the appearance of the solids, a property that could be explored in future studies.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.1c01826>.

Experimental procedures, characterization of new compounds, NMR spectra, X-ray data, and the crystal structure of 2c(I) and 2c(II) (PDF)

(CIF)

(CIF)

(PDF)

(PDF)

(ZIP)

Accession Codes

CCDC 2046490 and CCDC 2046491 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/dat_request/cis, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K.; fax: +44 1223 336033.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Susana Porcel – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México; orcid.org/0000-0001-7954-7479; Email: sporcel@unam.mx

Authors

Ignacio Medina-Mercado – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México

Abraham Colin-Molina – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México; orcid.org/0000-0002-2425-4254

José Enrique Barquera-Lozada – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México; orcid.org/0000-0002-9668-5328

Braulio Rodríguez-Molina – Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México; orcid.org/0000-0002-1851-9957

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.1c01826>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by CONACyT (A1-S-7805) and DGAPA (IN202017). I.M.-M. and A.C.-M. thank CONACyT for scholarships 701363 and 576483. J.E.B.-L. thanks DGTC-UNAM for the computer time (project: LANCAD-UNAM-DGTC-304) and CONACyT (project: CB 284373). The authors would like to thank M. A. Peña-González, E. Huerta-Salazar, B. Quiroz-García, C. Bustos-Brito, I. Chávez-Uribe, H. Ríos-Olivares, R. A. Toscano, M. R. Patiño-Maya, F. Javier Pérez-Flores, M. C. García-González, and A. Núñez-Pineda. The authors also thank UNAM for support related to UNAM's BGSi node for solid-state NMR experiments.

REFERENCES

- (1) Selected examples: (a) Takahashi, A.; Kirio, Y.; Sodeoka, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. Highly stereoselective synthesis of exocyclic tetrasubstituted enol ethers and olefins. *A Synthesis of Nileprost*. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 643–647. (b) Jordan, V. C. Tamoxifen: a Most Unlikely Pioneering Medicine. *Nat. Drug Rev.* **2003**, *2*, 205–213. (c) Organ, M. G.; Cooper, J. T.; Rogers, L. R.; Soleymanzadeh, F.; Paul, T. Synthesis of Stereodefined Polysubstituted Olefins. I. Sequential Intermolecular Reactions Involving Selective, Stepwise Insertion of Pd(0) into Allylic and Vinylic Halide Bonds. The stereoselective Synthesis of Disubstituted Olefins. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7959–7970. (d) Bresalier, R. S.; Sandler, R. S.; Quan, H.; Bolognese, J. A.; Oxenius, B.; Horgan, K.; Lines, C.; Riddell, R.; Morton, D.; Lanas, A.; Konstam, M. A.; Baron, J. A. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *352*, 1092–1102. (e) Beer, M. L.; Lemon, J.; Valliant, J. F. Preparation and Evaluation of Carborane Analogues of Tamoxifen. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8012–8020. (f) Aziz, J.; Brachet, E.; Hamze, A.; Peyrat, J.-F.; Bernadat, G.; Morvan, E.; Bignon, J.; Wdzieczak-Bakala, J.; Desravines, D.; Dubois, J.; Tueni, M.; Yassine, A.; Brion, J.-D.; Alami, M. Synthesis, Biological Evaluation, and Structure-Activity Relationships of Tri- and Tetrasubstituted Olefins Related to Isocombretastatin A-4 as New Tubulin Inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 430–442.
- (2) Selected examples: (a) D'Souza, D. M.; Muschelknautz, C.; Rominger, F.; Müller, T. J. J. Highly Satisfactory Procedures for the Pd-Catalyzed Cross Coupling of Aryl Electrophiles with in Situ Generated Alkynylzinc Derivatives. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3364–3367. (b) Nandakumar, A.; Perumal, P. T. Tetrasubstituted Olefinic Xanthene Dyes: Synthesis via Pd-Catalyzed 6-*exo-dig* Cyclization/C-H Activation of 2-Bromobenzyl-*N*-propargylamines and Solid State Fluorescence Properties. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 382–385. (c) Liu, Y.; Lv, Y.; Xi, H.; Zhang, X.; Chen, S.; Lam, J. W. Y.; Kwok, R. T. K.; Mahtab, F.; Kwok, H. S.; Tao, X.; Tang, B. Z. Enlarged Tetrasubstituted Alkenes with Enhanced Thermal and Optoelectronic Properties. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7216–7218. (d) Ding, D.; Li, K.; Liu, F.; Tang, B. Z. Bioprobes Based on AIE Fluorogens. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2441–2453. (e) Mei, J.; Leung, N. L. C.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. Aggregation-Induced Emission: Together We Shine, United We Soar! *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11718–11940. (f) Watson, M. A.; Cockroft, S. L. Man-Made Molecular Machines: Membrane Bound. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6118–6129. (g) García-López, V.; Chen, F.; Nilewski, L. G.; Duret, G.; Aliyan, A.; Kolomeisky, A. B.; Robinson, J. T.; Wang, G.; Pal, R.; Tour, J. M. Molecular Machines Open Cell Membranes. *Nature* **2017**, *548*, 567–572. (h) Kassem, S.; Leeuwen, T. V.; Lubbe, A. S.; Wilson, M. R.; Feringa, B. L.; Leigh, D. A. Artificial Molecular Motors. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2592–2621. (i) Kuwahara, S.; Suzuki, Y.; Sugita, N.; Ikeda, M.; Nagatsugi, F.; Harada, N.; Habata, Y. Thermal *E/Z* Isomerization in First Generation Molecular Motors. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4800–4804.
- (3) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. Stereocontrolled Synthesis of Tetrasubstituted Olefins. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698–4745.
- (4) Selected examples: (a) Johnson, E. P.; Vollhardt, K. P. C. Stereoselective, One-Pot Assembly of the Strained Protoilludane Framework by Cobalt-Mediated Cyclization of an Acyclic Enediyne Precursor. A total synthesis of illudol. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 381–382. (b) Németh, G.; Kapiller-Dezofi, R.; Lax, G.; Simig, G. New Practical Synthesis of Panomifene. The Effect of 2-Trifluoromethyl Substituent on the Stereoselectivity of Dehydration of 1,1,2-Triarylethanol. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12821–12830. (c) Robertson, D. W.; Katzenellenbogen, J. A. Synthesis of the (*E*) and (*Z*) Isomers of the Antiestrogen and its Metabolite, Hydroxytamoxifen, in Tritium-labeled form. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2387–2393. (d) Lim, N.-K.; Weiss, P.; Li, B. X.; McCulley, C. H.; Hare, S. R.; Bensemi, B. L.; Palazzo, T. A.; Tantillo, D. J.; Zhang, H.; Gosselin, F. Aryne Relay Chemistry en Route to Aminoarenes: Synthesis of 3-Aminoaryne Precursors via Regioselective Silylamination of 3-(Triflyoxy)arynes. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6212–6215.
- (5) Reviews: (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927. (b) Fürstner, A.; Bogdanovic, B. New Developments in the Chemistry of Low-Valent Titanium. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2442–2469.
- (6) Takeda, T. *Modern Carbonyl Olefination*; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- (7) Mukherjee, N.; Planer, S.; Grela, K. Formation of Tetrasubstituted C-C Double Bonds via Olefin Metathesis: Challenges, Catalysts, and Applications in Natural Product Synthesis. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 494–516.
- (8) Cattelani: Selected examples: (a) Gericke, K. M.; Chai, D. I.; Bieler, N.; Lautens, M. The Norbornene Shuttle: Multicomponent Domino Synthesis of Tetrasubstituted Helical Alkenes Through Multiple C-H Functionalization. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1447–1451. (b) Ye, J.; Lautens, M. Palladium-Catalyzed Norbornene-Mediated C-H Functionalization of Arenes. *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 863–870. (c) Naveen, K.; Nikson, S. A.; Perumal, P. T. Palladium-Catalyzed Synthesis of Tetrasubstituted Olefins by Triple Domino Process. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2407–2413. (d) Hao, T.-T.; Liang, H.-R.; Ou-Hang, Y.-H.; Yin, C.-Z.; Zheng, X.-L.; Yuan, M.-L.; Li, R.-X.; Fu, H.-Y.; Chen, H. Palladium-Catalyzed Domino Reaction for Stereoselective Synthesis of Multisubstituted Olefins: Construction of Blue Luminogens. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4441–4454. (e) Wang, J.; Dong, G. Palladium/Norbornene Cooperative Catalysis. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7478–7528. (f) Wang, J.; Dong, Z.; Yang, C.; Dong, G. Modular and Regioselective Synthesis of All-Carbon Tetrasubstituted Olefins Enabled by an Alkenyl Cattelani Reaction. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1106–1112.
- (9) Carbometalation: Selected examples: (a) Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J.-I. Diversity-Oriented Synthesis of Tamoxifen-type Tetrasubstituted Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14670–14671. (b) Patel, S. J.; Jamison, T. F. Catalytic Three-Component Coupling of Alkynes, Imines, and Organoboron Reagents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364–1367. (c) Zhou, C.; Emrich, D. E.; Larock, R. C. An Efficient, Regio- and Stereoselective Palladium-Catalyzed Route to Tetrasubstituted Olefins. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1579–1582. (d) Zhou, C.; Larock, R. C. Regio- and Stereoselective Route to Tetrasubstituted Olefins by the Palladium-Catalyzed Three-Component Coupling of Aryl Iodides, Internal Alkynes, and Arylboronic Acids. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765–3777. (e) Zhang, D.; Ready, J. M. Iron-Catalyzed Carbometalation of Propargylic and Homopropargylic Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15050–15051. (f) Yu, H.; Richey, R. N.; Carson, M. W.; Coghlan, M. J. Cyclocarbopalladation of Alkynes: A Stereoselective Method for Preparing Dibenzoxapine Containing Tetrasubstituted Exocyclic Alkenes. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1685–1688. (g) Nishihara, Y.; Okada, Y.; Jiao, J.; Suetsugu, M.; Lan, M.-T.; Kinoshita, M.; Iwasaki, M.; Takagi, K. Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Multi-alkylated Olefins through Carbozirconation of Alkynylboronates and Sequential Negishi and Suzuki-Miyaura Coupling Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8660–8664. (h) Zhou, Y.; You, W.; Smith,

K. B.; Brown, M. K. Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Boronic Esters with Aryl Iodides and Application to the Carboboration of Alkynes and Allenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3475–3479. (i) Xue, F.; Zhao, J.; Hor, T. S. A.; Hayashi, T. Nickel-Catalyzed Three-Component Domino Reactions of Aryl Grignard Reagents, Alkynes, and Aryl Halides Producing Tetrasubstituted Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3189–3192. (j) Domanski, S.; Chaladaj, W. A Broadly Applicable Method for Pd-Catalyzed Carbofluoroalkylation of Terminal and Internal Alkynes: A convenient Route to Tri- and Tetrasubstituted Olefins. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3452–3456.

(10) Selected examples of carboarylation: (a) López, L.; Greany, M. F. Tandem Indole C-H Alkenylation/Arylation for Tetra-Substituted Alkene Synthesis. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7992–7994. (b) Komeyama, K.; Yamada, T.; Igawa, R.; Takaki, K. Borderline Metal-Catalyzed Carboarylation of Alkynylarenes Using *N,O*-acetals. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6372–6374. (c) Walkinshaw, A. J.; Xu, W.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. Copper-Catalyzed Carboarylation of Alkynes via Vinyl Cations. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12532–12535. (d) Suero, M. G.; Bayle, E. D.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. Copper-Catalyzed Electrophilic Carbofunctionalization of Alkynes to Highly Functionalized Tetrasubstituted Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5332–5335. (e) Yang, Q.; Xu, T.; Yu, Z. Iron-Mediated Carboarylation/Cyclization of Propargylanilines with Acetals: A concise Route to Indeno[2,1-*c*]quinolines. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6310–6313. (f) Fu, L.; Niggemann, M. Calcium-Catalyzed Carboarylation of Alkynes. *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 6367–6370. (g) Pérez-Saavedra, B.; Vázquez-Galiñanes, N.; Saá, C.; Fañanás-Mastral, M. Copper(I)-Catalyzed Tandem Carboarylation/Cyclization of Alkynyl Phosphonates with Diaryliodonium Salts. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6104–6109. (h) Zhang, Q.-C.; Zhang, W.-W.; Shen, L.; Shen, Z.-L.; Loh, T.-P. In(III)-TMSBr-Catalyzed Cascade Reaction of Diarylalkynes with Acrylates for the Synthesis of Aryldihydronaphthalene Derivatives. *Molecules* **2018**, *23*, 979–990.

(11) (a) Asomoza-Solis, E. O.; Rojas-Ocampo, J.; Toscano, R. A.; Porcel, S. Arenediazonium salts as electrophiles for the oxidative addition of gold(I). *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7295–7298. (b) Carrillo-Arcos, U. A.; Porcel, S. Gold promoted arylytic cyclization of alkynoic acids with arenediazonium salts. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1837–1842. (c) Medina-Mercado, I.; Asomoza-Solis, E. O.; Martínez-González, E.; Ugalde-Saldívar, V. M.; Ledesma-Olvera, L. G.; Barquera-Lozada, J. E.; Gómez-Vidales, V.; Barroso-Flores, J.; Frontana-Urbe, B. A.; Porcel, S. Ascorbic Acid as an Aryl Radical Inducer in the Gold Mediated Arylation of Indoles with Aryldiazonium Chlorides. *Chem.–Eur. J.* **2020**, *26*, 634–642.

(12) Selected examples: (a) Sahoo, B.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. Combining Gold an Photoredox Catalysis: Visible Light-Mediated Oxy- and Aminoarylation of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505–5508. (b) Shu, X.-Z.; Zhang, M.; He, Y.; Frei, H.; Toste, F. D. Dual Visible Light Photoredox and Gold-Catalyzed Arylytic Ring Expansion. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844–5847. (c) Patil, D. V.; Yun, H.; Shin, S. Catalytic Cross-Coupling of Vinyl Golds with Diazonium Salts under Photoredox and Thermal Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2622–2628. (d) Cai, R.; Lu, M.; Aguilera, E. Y.; Xi, Y.; Akhmedov, N. G.; Peterson, J. L.; Chen, H.; Shi, X. Ligand-Assisted Gold-Catalyzed Cross-Coupling with Aryldiazonium Salts: Redox Gold Catalysis without an External Oxidant. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772–8776. (e) Tlauext-Aca, A.; Hopkinson, M. N.; Garza-Sánchez, R. A.; Glorius, F. Alkyne Difunctionalization by Dual Gold/Photoredox Catalysis. *Chem.–Eur. J.* **2016**, *22*, 5909–5913. (f) Alcaide, B.; Almendros, P.; Busto, E.; Luna, A. Domino Meyer-Schuster/arylation Reaction of Alkynols or Alkynyl Hydroperoxides with Diazonium Salts Promoted by Visible Light under Dual Gold and Ruthenium Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1526–1533. (g) Kim, S.; Rojas-Martin, J.; Toste, F. D. Visible Light-Mediated Gold-Catalyzed Carbon(sp²)-Carbon(sp) Cross-Coupling. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 85–88. (h) Huang, L.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. Photosensitizer-Free Visible-Light-Mediated Gold-Catalyzed 1,2-Difunctionalization of Alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4808–4813. (i) Huang, L.; Rominger, F.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S.

K. A General Access to Organogold(III) Complexes by Oxidative Addition of Diazonium Salts. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6435–6438. (j) Witzel, S.; Xie, J.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. Photosensitizer-Free, Gold-Catalyzed C-C Cross-Coupling of Boronic Acids and Diazonium Salts Enabled by Visible Light. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1522–1528. (k) Deng, J.-R.; Chang, W.-C.; Lai, N. C.-H.; Yang, B.; Tsang, C.-S.; Ko, B. C.-B.; Chan, S. L.-F.; Wong, M.-K. Photosensitizer-Free Visible Light-Mediated Gold-Catalyzed *Cis*-Difunctionalization of Silyl-Substituted Alkynes. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7537–7544. (l) Wang, Z.-S.; Tan, T.-D.; Wang, C.-M.; Yuan, D.-Q.; Zhang, T.; Zhu, P.; Zhu, C.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. Dual Gold/Photoredox-Catalyzed Bis-Arylytic Cyclization of Chiral Homopropargyl Sulfonamides with Diazonium Salts: Rapid Access to Enantioenriched 2,3-Dihydropyrroles. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6848–6851. (m) Alcaide, B.; Almendros, P.; Busto, E.; Herrera, F.; Lázaro-Milla, C.; Luna, A. Photopromoted Entry to Benzothiophenes, Benzoselenophenes, 3*H*-Indoles, Isocoumarins, Benzosultams, and (Thio)flavones by Gold-Catalyzed Arylytic Heterocyclization of Alkynes. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2640–2652. (n) Akram, M. O.; Shinde, P. S.; Chintawar, C. C.; Patil, N. T. Gold(I)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryldiazonium Salts with Organostannanes. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2865–2869. (o) Barbero, M.; Dughera, S. Gold-Catalyzed Heck-Coupling of Arenediazonium *o*-benzenedisulfonimides. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 295–301. (p) Tashinski, S.; Döpp, R.; Ackermann, M.; Rominger, F.; de Vries, F.; Menger, M. F. S. J.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K.; Klein, J. E. M. N. Light-Induced Mechanistic Divergence in Gold(I) Catalysis: Revisiting the Reactivity of Diazonium Salts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16988–16993. (q) Jimoh, A. A.; Hosseyni, S.; Ye, X.; Wojtas, L.; Hu, Y.; Shi, X. Gold Redox Catalysis for Cyclization/Arylation of Allylic Oximes: Synthesis of Isoxazoline Derivatives. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8150–8153. (r) Tabey, A.; Berlande, M.; Hermange, P.; Fouquet, E. Mechanistic and Asymmetric Investigations of the Au-Catalyzed Cross-Coupling between Aryldiazonium Salts and Arylboronic Acids Using (P,N) Gold Complexes. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12867–12870. (s) Sherborne, G. J.; Gevondian, A. G.; Funes-Ardoiz, I.; A. Dahiya, A.; Fricke, C.; Schoenebeck, F. Modular and Selective Arylation of Aryl Germanes (C-GeEt₃) over C-Bpin, C-SiR₃ and Halogens Enabled by Light-Activated Gold Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 15543–15548. (t) Mayans, J. G.; Suppo, J.-S.; Echavarren, A. M. Photoredox-assisted Gold-Catalyzed Arylytic Alkoxycyclization of 1,6-Enynes. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3045–3049.

(13) Recent reviews: (a) Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J.-L.; Glorius, F. Dual Catalysis Sees the Light: Combining Photoredox with Organo-, Acid, and Transition-Metal Catalysis. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 3874–3886. (b) Zhang, M.; Zhu, C.; Ye, L.-W. Recent Advances in Dual Visible Light Photoredox and Gold-Catalyzed Reactions. *Synthesis* **2017**, *49*, 1150–1157. (c) Xie, J.; Jin, H.; Hashmi, A. S. K. The Recent Achievements of Redox-Neutral Radical C-C Cross-Coupling Enabled by Visible-Light. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193–5203. (d) Akram, M. O.; Banerjee, S.; Saswade, S. S.; Bedi, V.; Patil, N. T. Oxidant-Free Oxidative Gold Catalysis: The New Paradigm in Cross-Coupling Reactions. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11069–11083. (e) Zidan, M.; Rohe, S.; McCallum, T.; Barriault, L. Recent Advances in Mono and Binuclear Gold Photoredox Catalysis. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 6019–6028. (f) Nijamudheen, A.; Datta, A. Gold-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: An Overview of Design Strategies, Mechanistic Studies, and Applications. *Chem.–Eur. J.* **2020**, *26*, 1442–1487. (g) Medina-Mercado, I.; Porcel, S. Insights into The Mechanism of Gold(I) Oxidation with Aryldiazonium Salts. *Chem.–Eur. J.* **2020**, *26*, 16206–16221. (h) Rocchigiani, L.; Bochmann, M. Recent Advances in Gold(III) Chemistry: Structure, Bonding, Reactivity, and Role in Homogeneous Catalysis. *Chem. Rev.* **2021**, DOI: [10.1021/acs.chemrev.0c00552](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00552). (i) Witzel, S.; Hashmi, S. K.; Xie, J. Light in Gold Catalysis. *Chem. Rev.* **2021**, DOI: [10.1021/acs.chemrev.0c00841](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00841). (j) Font, P.; Ribas, X. Fundamental Basis for Implementing Oxidant-Free Au(I)/Au(III) Catalysis. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, DOI: [10.1002/ejic.202100301](https://doi.org/10.1002/ejic.202100301).

(14) Recent reviews: (a) Pratap, R.; Ram, V. J. Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[h]-Chromenes in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476–10526. (b) Majumdar, N.; Paul, N. D.; Mandal, S.; de Bruin, B.; Wulff, W. D. Catalytic Synthesis of 2*H*-Chromenes. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2329–2366. (c) Fazeli, A.; Pflästerer, D.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. An Easy Access to Chromanes via the Gold-Catalyzed Hydroarylation of Allenes. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *795*, 68–70. (d) Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proença, F. Biological Importance of Structurally Diversified Chromenes. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487–507. (e) Yang, Q.; Guo, R.; Wang, J. Catalytic Asymmetric Syntheses of 2-Aryl Chromenes. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1742–1765.

(15) (a) Hashmi, A. S. K. Homogeneous Gold Catalysis Beyond Assumptions and Proposals-Characterized Intermediates. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241. (b) Lauterbach, T.; Asiri, A. M.; Hashmi, A. S. K. Organometallic Intermediates of Gold Catalysis. In *Advances in Organometallic Chemistry*; 2014; Vol. 62, pp 261–297.

(16) To see anion effects on reaction of aryldiazonium salts with gold see: Peng, H.; Cai, R.; Xu, C.; Chen, H.; Shi, X. Nucleophile Promoted Gold Redox Catalysis with Diazonium Salts: C-Br, C-S and C-P Bond Formation Through Catalytic Sandmeyer Coupling. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6190–6196.

(17) Nogueira, B. A.; Castiglioni, C.; Fausto, R. Color Polymorphism in Organic Crystals. *Commun. Chem.* **2020**, *3*, No. 34.

(18) Daszkiewicz, M. Importance of O···N Interaction Between Nitro Groups in Crystals. *CrystEngComm* **2013**, *15*, No. 10427.

(19) Cruz-Cabeza, A. J.; Bernstein, J. Conformational Polymorphism. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2170–2191.

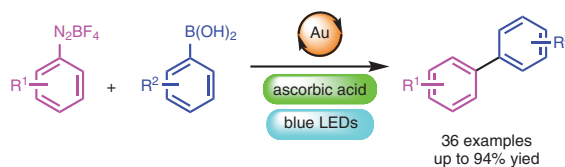
(20) Recently have been described related 1,2-diarylation of alkenes: (a) Chintawar, C. C.; Yadav, A. K.; Patil, N. T. Gold-Catalyzed 1,2-Diarylation of Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 11808–11813. (b) Rigoulet, M.; Thillaye du Boullay, O.; Amgoune, A.; Bourissou, D. Gold(I)/Gold(III) Catalysis that Merges Oxidative Addition and π -Alkene Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 16625–16630.

Biaryl Coupling of Aryldiazonium Salts and Arylboronic Acids Catalysed by Gold

Ignacio Medina-Mercado

Susana Porcel* 

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México
sporcel@unam.mx



Received: 14.12.2021

Accepted after revision: 13.01.2022

Published online: 24.02.2022

DOI: 10.1055/s-0041-1737882; Art ID: ss-2021-g0764-op

Abstract A gold-catalysed coupling of aryldiazonium salts with arylboronic acids is described. The reactions proceed in satisfactory yields under irradiation with blue LEDs in the presence of KF and a catalytic amount of ascorbic acid. Notably, 4-nitrobenzodiazonium tetrafluoroborate is sufficiently reactive to undergo the coupling with a variety of arylboronic acids in the absence of aryl radical initiators. The coupling is applicable for electron-donating and electron-withdrawing groups present at the *para*, *ortho*, and *meta* positions of both substrates.

Key words biaryl, arylboronic acids, aryldiazonium salts, gold, catalysis

Biaryl compounds are important targets that are present in natural products, biologically active compounds, and ligands, among others.¹ They are mainly synthesised via coupling reactions in the presence of transition metals,² with the Suzuki–Miyaura coupling being the most broadly employed.³ As has been often pointed out, the success of the Suzuki–Miyaura coupling relies on the use of organoboron compounds as the nucleophilic counterparts. Organoboron compounds have several advantages over other organometallic nucleophiles as they are frequently commercially available, easy to handle, nontoxic, stable to air and demonstrate broad functional group tolerance. Although different types of organoboranes⁴ have been used with success in Suzuki-type reactions, the electrophilic partner has usually been restricted to aryl halides or pseudohalides.⁵ Pioneering work from the groups of Genêt and Sengupta showed that aryldiazonium tetrafluoroborates are highly reactive electrophiles in palladium-catalysed couplings with arylboronic acids and potassium aryltrifluoroborates.⁶ Several groups followed this breakthrough by showing that the addition of a base was not necessary and that ligands were sometimes optional when aryldiazonium salts were used as electrophiles.⁷ Along the same lines, different re-

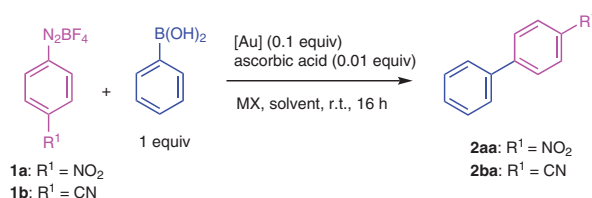
search groups have shown that gold is also able to catalyse the coupling of aryldiazonium salts with arylboronic acids.^{8–10} In these cases the coupling is promoted in the presence of a photocatalyst and/or under irradiation with a source of light.¹¹ The role of the photocatalyst and/or the source of light is to generate aryl radicals that add to Au(I) leading to aryl–Au(III) complexes via a two single-step electron-transfer processes. The Shi group also demonstrated that gold was capable of catalysing the coupling of arylboronic acids with aryldiazonium tetrafluoroborates under basic conditions using bpy as the ligand and Na₂CO₃ as the base.¹² In relation to the above, and as a part of our program to develop C–C coupling reactions with aryldiazonium salts catalysed by gold,¹³ we recently observed that ascorbic acid promoted the oxidative addition of gold with aryldiazonium salts by inducing the formation of aryl radicals. We have already applied this methodology to the arylation of *N*-methylindoles and in the cycloarylation of arylpropargyl ethers.¹⁴ In light of these results, we wanted to test the ability of ascorbic acid to promote the coupling of aryldiazonium salts with arylboronic acids.

We started by examining the reaction of 4-nitrobenzodiazonium tetrafluoroborate (**1a**) (1 equiv) with phenylboronic acid (1 equiv) in the presence of a catalytic amount of ascorbic acid (0.01 equiv), Ph₃PAuCl (0.1 equiv) and KF (1 equiv) in acetonitrile as the solvent. After stirring for 16 hours at room temperature, the desired biaryl coupling product **2a** was obtained in 59% yield (Table 1, entry 1). A higher ratio of **1a**/phenylboronic acid decreased the yield slightly (entry 2). The use of other solvents such as DMSO, MeOH, a mixture of MeOH/CH₃CN (3:1), THF and CH₃NO₂ had a negative effect on the yield (entries 3–7). On the contrary, the use of degassed CH₃CN increased the yield to 65% (entry 8). A control experiment reducing the reaction time to 3 hours gave an isolated yield of 39% (entry 9). Next, we examined the effect of adding KCl, KBr, KI or NaOH to activate the phenylboronic acid. However, the yield was

negatively affected in each case (entries 10–13). When KI was used, 4-nitroiodobenzene was isolated in 78% yield (entry 12). This compound results from a very favourable reductive elimination from an Au(III)I complex, as shown previously by Toste.¹⁵ A decrease in the amount of KF to 0.5 equivalents, or its removal, also lowered the yields (entries 14 and 15). Additionally, we examined the catalytic activity

of different gold sources (entries 16–19). *i*PrAuCl catalysed the reaction in less than 5% yield, whereas (4-F₃CC₆H₄)₃PAuCl led to a 48% yield (entry 17). On the other hand, the cationic complex [(Ph₃PAu)NCMe]SbF₆ furnished **2aa** in a similar yield (68%) to that displayed by Ph₃PAuCl (entry 18 vs entry 8), while the frequently used cationic complex Ph₃PAuNTf₂ led to **2aa** in 44% yield (entry 19).

Table 1 Optimisation of the Couplings of 4-O₂NC₆H₄N₂BF₄ (**1a**) and 4-NCC₆H₄N₂BF₄ (**1b**) with C₆H₅B(OH)₂^a



Entry	ArN ₂ BF ₄	Cat. (10 mol%)	MX	Promoter	Solvent	Yield (%) ^b
1	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN	59
2	1a (2 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN	51
3	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	DMSO	22
4	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	MeOH	20
5	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	MeOH/CH ₃ CN (3:1)	19
6	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	THF	23
7	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ NO ₂ ^c	51
8	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	65
9	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^{c,d}	39
10	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KCl (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	22
11	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KBr (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	17
12	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KI (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	<5
13	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	NaOH (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	39
14	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (0.5 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	58
15	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	–	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	43
16	1a (1 equiv)	<i>i</i> PrAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	<5
17	1a (1 equiv)	(4-F ₃ CC ₆ H ₄) ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	48
18	1a (1 equiv)	[(Ph ₃ PAu)NCMe]SbF ₆	KF (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	68
19	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuNTf ₂	KF (1 equiv)	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	44
20	1a (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF (1 equiv)	–	CH ₃ CN ^e	76
21	1b (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF	–	CH ₃ CN ^e	11
22	1b (1 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	58
23	1b (1.5 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	65
24	1b (2 equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF	ascorbic acid	CH ₃ CN ^e	65
25	1b (equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF	blue LEDs	CH ₃ CN ^e	61
26	1b (equiv)	Ph ₃ PAuCl	KF	ascorbic acid/blue LEDs	CH ₃ CN ^e	75

^a Reaction conditions: PhB(OH)₂ (0.16 mmol), catalyst (0.016 mmol), ascorbic acid (0.0016 mmol, 1 mol%), 16 h, r.t.

^b Yields are those of isolated products.

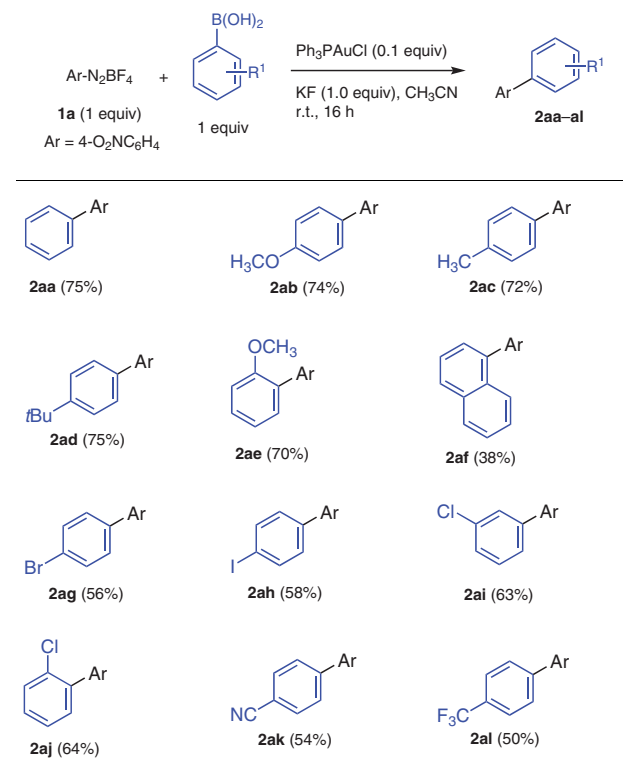
^c Solvent was degassed before use.

^d Reaction time: 3 h.

Finally, we undertook a control experiment in the absence of ascorbic acid (Table 1, entry 20), and to our surprise, the yield increased to 76%. Other groups and ours have observed that 4-nitrobenzenediazonium salts are highly prone to form 4-nitrobenzene radicals at room temperature,¹⁶ such that they can undergo oxidative addition reactions over gold complexes in the absence of radical initiators. We rationalised this latter result by assuming that in the presence of ascorbic acid the increased rate of formation of *p*-nitrobenzene radicals leads to competitive deactivation reactions of the radicals before coupling. With the aim to validate the role of ascorbic acid, we next examined the reaction with 4-cyanobenzenediazonium tetrafluoroborate (**1b**), that has a minor tendency to form radicals. When **1b** was treated with phenylboronic acid and Ph₃PAuCl in the absence of ascorbic acid, the corresponding biaryl product **2ba** was isolated in 11% yield (entry 21). Comparatively, in the presence of ascorbic acid, the yield increased to 58% (entry 22), thus confirming that the presence of ascorbic acid was necessary to activate less reactive aryldiazonium salts. Employing **1b**, we observed that an increase in the amount of the aryldiazonium salt to 1.5 equivalents was favourable, and the yield increased to 65% (entry 23). Further increasing the amount of the aryldiazonium salt did not improve the yield further (entry 24). With the aim of contrasting the efficacy of ascorbic acid in promoting the coupling with that of blue LEDs, we carried out an experiment by irradiating the reaction in the absence of ascorbic acid (entry 25). In this experiment **2ba** was obtained in 61% yield, showing that ascorbic acid and blue LEDs promote the reaction in a similar yield, albeit with the use of ascorbic acid being slightly better. Following this result, we decided to analyse the effect of using both ascorbic acid and blue LEDs to promote the reaction (entry 26). In this case, **2ba** was obtained in a superior yield of 75%.

Having developed optimised conditions for the reactions of **1a** and **1b**, we next studied the scope with a variety of arylboronic acids (Tables 2 and 3). In the case of **1a** the coupling with electron-rich arylboronic acids, such as 4-methoxybenzeneboronic acid, 4-methylbenzeneboronic acid, 4-*tert*-butylbenzeneboronic acid, 2-methoxybenzeneboronic acid, and 1-naphthalenylboronic acid, gave compounds **2ab–af** in yields ranging from 48% to 74% (Table 2). Arylboronic acids bearing a bromide, iodide, or chloride atom furnished the corresponding biaryl coupling products **2ag–aj** in yields of 56–64%, manifesting that aryl halides are not susceptible to giving competing coupling reactions in the presence of gold. The scope of the reaction was also examined with arylboronic acids containing electron-withdrawing groups, i.e., 4-cyanobenzeneboronic acid and 4-trifluorobenzeneboronic acid, which led to products **2ak** and **2al** in yields of 54% and 50%, respectively.

Table 2 Scope of the Biaryl Coupling of **1a** with Different Arylboronic acids^{a,b}



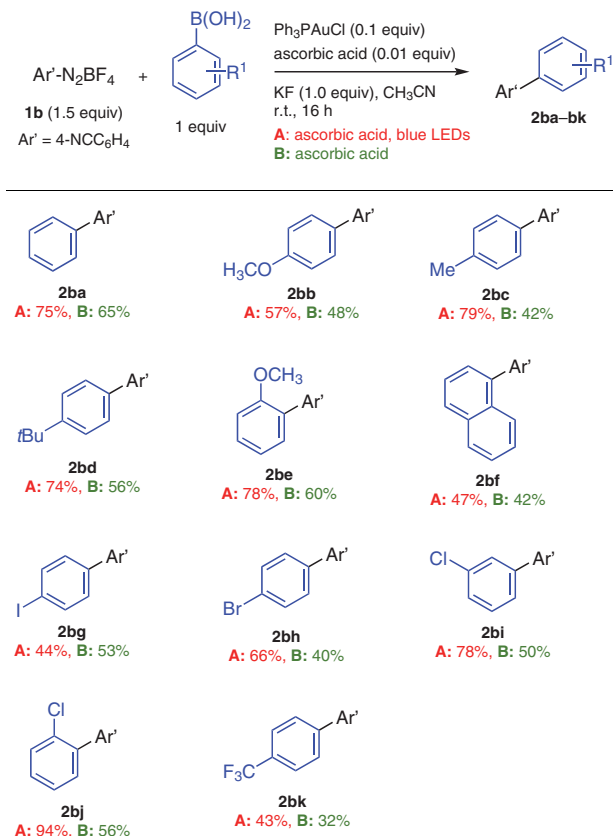
^a Reaction conditions: **1a** (0.16 mmol), ArB(OH)₂ (0.16 mmol), catalyst (0.016 mmol), ascorbic acid (0.0016 mmol), 16 h, r.t.

^b Yields are those of isolated products.

In the case of **1b**, we decided to study the scope of the reaction with a variety of aryldiazonium salts using two different sets of reaction conditions (Table 3). Under conditions A, we irradiated the reaction with blue LEDs in the presence of ascorbic acid, whereas under conditions B, we performed the reactions only in the presence of ascorbic acid. In general, we observed that the use of both ascorbic acid and irradiation with blue LEDs led to higher yields, although in some cases the difference was not significant. Substrates with electron-donating groups such as methyl, *tert*-butyl and methoxy at the *para* position reacted to give the desired biaryl products in 57–79% yield (conditions A) and in 42–56% yield (conditions B). 2-Methoxybenzeneboronic acid gave the biaryl coupling product in a satisfactory 62% yield (conditions A) and in 60% yield (conditions B), whilst 1-naphthaleneboronic acid reacted in 47% yield (conditions A) and in 42% yield (conditions B). As in the coupling of 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate, halogens were compatible with this transformation. Thus, 4-iodo- and 4-bromobenzeneboronic acid reacted to give the coupled products in yields of 44% and 66%, respectively (conditions A), and in 53% and 40% yield (conditions B). 3-Chloro- and 2-chlorobenzeneboronic acids reacted in 78%

and 94% yield (conditions A) and in 50% and 56% yield (conditions B). The presence of a strong electron-withdrawing CF₃ group gave the desired product in 43% yield (conditions A) and in 32% yield (conditions B).

Table 3 Scope of the Biaryl Coupling of **1b** with Different Arylboronic Acids^{a,b}

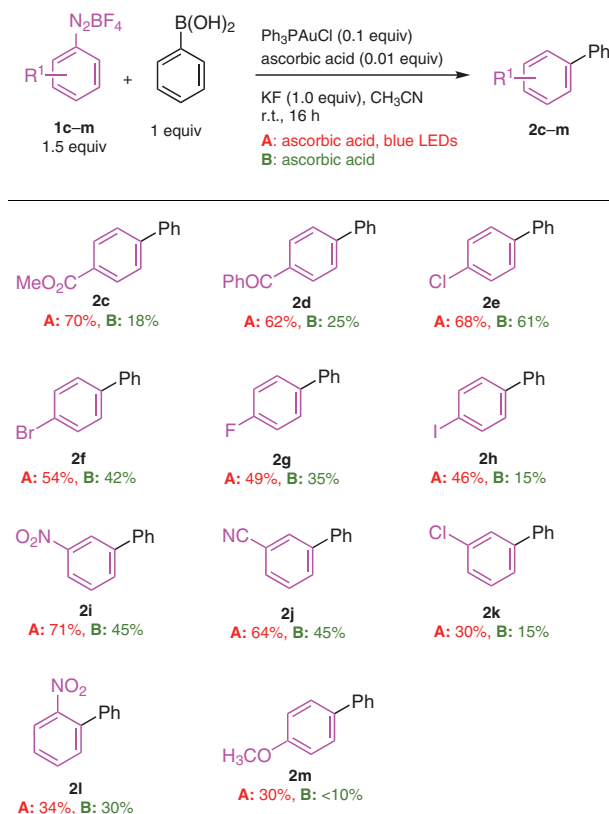


^a Reaction conditions: **1b** (0.24 mmol), ArB(OH)_2 (0.16 mmol), catalyst (0.016 mmol), ascorbic acid (0.0016 mmol), 16 h, r.t., blue LEDs (9 W).
^b Yields are those of isolated products.

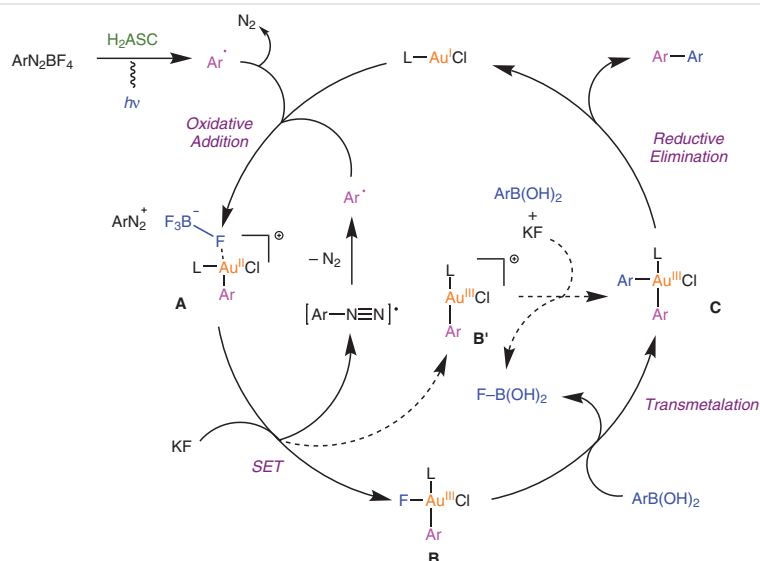
Next, with the information gained for 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate, we decided to study the scope of the reaction of phenylboronic acid with a variety of aryldiazonium salts. Again, we examined the reactivity under the two established sets of reaction conditions (Table 4); under conditions A, we added ascorbic acid and irradiated with blue LEDs, whereas under conditions B, we only added ascorbic acid. As previously observed, the use of both ascorbic acid and irradiation generally led to higher yields. Electron-withdrawing groups such as NO₂, CN, CO₂Me and PhCO led to the biaryl coupling products in yields of 62–71% under conditions A. With CO₂Me and PhCO substituents, the yields under conditions B were considerably lower (18% and 25%, respectively). Regarding halogens as substituents, when located at the *para* position, the yields ranged from 46–62% under conditions A. Under conditions B, the yields

were lower, especially for 4-iodobenzene tetrafluoroborate, which gave the biaryl coupling product in only 15% yield. Concerning substitution at the *meta* position, 3-chlorobenzene-diazonium tetrafluoroborate gave the expected product in 30% yield (conditions A) and in 15% yield (conditions B), whereas 3-nitro- and 3-cyanobenzene-tetrafluoroborates reacted to give the desired biaryl compounds in yields of 71% and 64%, respectively (conditions A), and in 45% (conditions B). Additionally, we studied the effect of substitution at the *ortho* position with 2-nitrobenzene-diazonium tetrafluoroborate; this salt reacted to give product yields of 34% and 30% under conditions A and B, respectively. Lastly, we analysed the reactivity of 4-methoxybenzene-diazonium tetrafluoroborate, which reacted sluggishly to give the coupling products in yields of 30% (conditions A) and less than 10% (conditions B). Overall, we noticed that aryldiazonium tetrafluoroborates, other than 4-nitrobenzene-diazonium tetrafluoroborate, reacted in better yields when the reaction was performed in the presence of ascorbic acid under

Table 4 Scope of the Biaryl Coupling of $\text{C}_6\text{H}_5\text{B(OH)}_2$ with Different Aryldiazonium Salts^{a,b}



^a Reaction conditions: **1b** (0.24 mmol), ArB(OH)_2 (0.16 mmol), catalyst (0.016 mmol), ascorbic acid (0.0016 mmol), 16 h, r.t., blue LEDs (9 W).
^b Yields are those of isolated products.



Scheme 1 Proposed mechanism

irradiation, and that aryldiazonium salts containing electron-withdrawing groups were more reactive than aryldiazonium salts with electron-donating groups.^{8c,9f,g}

Regarding the mechanism, the coupling of aryldiazonium salts with arylboronic acids has been previously examined experimentally and by theoretical calculations.^{8a,e,11a,17} Initial mechanistic studies showed that under photocatalytic conditions with a ruthenium photocatalyst, when the neutral gold complex Ph_3PAuCl was used in the reaction, the process started with an oxidative addition step, whereas when using the cationic gold complex $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, the first step was transmetalation. Later, it was observed that in the presence of bidentate-type ligands, both reaction pathways were viable. More recently, in a reaction catalysed by gold under irradiation in the absence of ruthenium, it was pointed out that the first step of the coupling was oxidative addition.^{17e,f} Overall, all the studies carried out so far agree that the key species involved in the oxidative addition step are aryl radicals. In prior work, we demonstrated by EPR and electrochemistry^{14a} that aryl diazonium salts lead to radicals in the presence of ascorbic acid. Moreover, from DFT calculations, we found that once generated, aryl radicals add to gold(I) leading to an aryl-gold(II) species that is further oxidised to an aryl-gold(III) complex by reaction with a second equivalent of the aryldiazonium salt. This second oxidation is assisted by a fluoride atom of the tetrafluoroborate counterion and is barrierless.^{14b} In view of the above findings, we have proposed a mechanism that begins with oxidative addition (Scheme 1). The formation of aryl radicals would be promoted by both ascorbic acid and light, and the oxidative addition would take place as previously reported. Once the aryl-Au(III) complex is generated, it is expected that a fluoride atom from the KF salt would coor-

dinate to the aryl-Au(III) centre leading to an aryl-Au(III)F complex that would easily undergo transmetalation with the arylboronic acid. Alternatively, the aryl-Au(III) complex could remain in cationic form and undergo the transmetalation step. The mechanism of the reaction promoted only by light may involve alternative activation modes of the diazonium salt and may proceed via the formation of π - π complexes between the aryldiazonium salt and the gold complex.^{17f}

In conclusion, we have developed a biaryl coupling reaction between aryldiazonium tetrafluoroborates and arylboronic acids. It has been observed that the use of both ascorbic acid and irradiation with blue LEDs increases the reaction yields. The coupling works with substrates possessing electron-withdrawing groups at the *para*, *meta* and *ortho* positions of the diazonium salts, and with both electron-donating and electron-withdrawing groups on the arylboronic acids. We have also observed that 4-nitrobenzene-diazonium tetrafluoroborate undergoes the coupling with a variety of arylboronic acids in the absence of ascorbic acid and irradiation with blue LEDs.

All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere using standard Schlenk techniques. THF, and MeCN were dried by standard methods¹⁸ and freshly distilled prior to use. Dry DMSO was purchased from Aldrich and stored over molecular sieves (4 Å, powder, activated, -325 mesh particle size). CDCl_3 , arylboronic acids and *i*PrAuCl were purchased from Aldrich and used as received without further purification. Reactions were monitored by thin-layer chromatography using TLC Alugram G/UV254 0.20 mm sheets. Chromatographic purifications were performed using flash grade silica gel (SDS Chromatogel 60 Acc, 40–60 μm). IR spectra were recorded on a ThermoFisher FT-IR Nicolet iS 50 spectrophotometer. NMR spectra were recorded at 25 °C

on a Bruker Avance III 400 MHz spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm and the residual deuterated solvent was used as an internal standard. High-resolution mass spectrometry (HRMS) was performed on a Jeol JMS-T100LC AccuTof spectrometer using polyethylene glycol as the internal standard.

Aryldiazonium Salts 1; General Procedure¹⁹

To a solution of the corresponding aniline (1.0 equiv) in anhydrous THF was added $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.4 equiv) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min, then *tert*-butyl nitrite (1.2 equiv) was added dropwise and the resulting suspension was allowed to warm to room temperature over 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the obtained solid was washed with cold methanol and diethyl ether. All the aryldiazonium salts were dried using a high vacuum pump and were stored in the dark at -20 °C.

Biaryl Compounds 2; General Procedure A

A Schlenk tube was charged with Ph_3PAuCl (8 mg, 0.016 mmol, 0.1 equiv), the corresponding aryldiazonium salt (1.5 equiv) and the corresponding arylboronic acid (1.0 equiv). The tube was evacuated and backfilled with nitrogen ($\times 3$). Acetonitrile (1.5 mL previously degassed by the freeze-pump-thaw method, three cycles) and KF (9.4 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv) were added and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by column chromatography on silica gel using hexanes or hexanes/EtOAc as the eluent.

Biaryl Compounds 2; General Procedure B

A Schlenk tube was charged with Ph_3PAuCl (8 mg, 0.016 mmol, 0.1 equiv), the corresponding aryldiazonium salt (1.5 equiv) and the corresponding arylboronic acid (1.0 equiv). The tube was evacuated and backfilled with nitrogen ($\times 3$). Acetonitrile (1.5 mL previously degassed by the freeze-pump-thaw method, three cycles) was added. Next, a freshly prepared solution of ascorbic acid [0.05 M in dry DMSO (0.01 equiv), 32 μL] was added followed by KF (9.4 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h under irradiation with blue LEDs or without irradiation. The solvent was then removed under reduced pressure and the crude residue was purified by column chromatography on silica gel using hexanes or hexanes/EtOAc as the eluent.

4-Nitro-1,1'-biphenyl (2aa)²⁰

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: 24.1 mg (75%).

IR (ATR): 3076, 3006, 2932, 2838, 1594, 1506, 1449, 1338, 1103, 851, 738, 699 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.36–8.25 (m, 2 H), 7.78–7.70 (m, 2 H), 7.69–7.59 (m, 2 H), 7.55–7.41 (m, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 147.75, 147.21, 138.89, 129.28, 129.04, 127.92, 127.51, 124.23.

HRMS-DART: m/z [M + H]⁺ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2$: 200.07115; found: 200.07092.

[1,1'-Biphenyl]-4-carbonitrile (2ba)²¹

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzenediazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 21.8 mg (75%); without irradiation, 18.8 mg (65%).

IR (ATR): 2225, 1605, 1483, 1396, 847, 767, 696, 517 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.74–7.67 (m, 4 H), 7.62–7.57 (m, 2 H), 7.51–7.47 (m, 2 H), 7.44–7.41 (m, 1 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.74, 139.25, 132.68, 129.21, 128.76, 127.82, 127.31, 119.04, 110.99.

HRMS-DART: m/z [M + H]⁺ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}$: 180.08132; found: 180.08143.

4-Methoxy-4'-nitro-1,1'-biphenyl (2ab)²²

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and 4-methoxyphenylboronic acid (95%, 25.9 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as an orange solid.

Yield: 27.3 mg (74%).

IR (ATR): 3103, 2970, 2930, 2836, 1600, 1505, 1340, 1249, 1106, 1015, 829, 756, 696 cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 160.60, 147.36, 146.69, 131.22, 128.72, 127.22, 124.29, 114.75, 55.57.

HRMS-DART: m/z [M + H]⁺ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3$: 230.08172; found: 230.08170.

4-Methyl-4'-nitro-1,1'-biphenyl (2ac)²³

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and *p*-tolylboronic acid (95%, 23.1 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: 24.9 mg (72%).

IR (ATR): 2962, 2919, 2847, 1594, 1509, 1484, 1337, 1260, 1107, 855, 821, 725, 696 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 147.72, 146.99, 139.23, 135.99, 130.03, 127.62, 127.36, 124.24, 21.35.

4-(*tert*-Butyl)-4'-nitro-1,1'-biphenyl (2ad)²⁴

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and 4-(*tert*-butyl)phenylboronic acid (95%, 23.1 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: 24.9 mg (75%).

IR (ATR): 2963, 2869, 1596, 1512, 1342, 1320, 1106, 821 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.32–8.25 (m, 2 H), 7.77–7.71 (m, 2 H), 7.61–7.55 (m, 2 H), 7.55–7.49 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.43, 147.62, 147.01, 135.94, 127.66, 127.20, 126.29, 124.24, 34.86, 31.40.

HRMS-DART: m/z [M + H]⁺ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 256.13375; found: 256.13417.

2-Methoxy-4'-nitro-1,1'-biphenyl (2ae)²⁵

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and 2-methoxyphenylboronic acid (95%, 25.9 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: 26.1 mg (70%).

IR (ATR): 3078, 3007, 2962, 2936, 2835, 1601, 1510, 1457, 1346, 1231, 1023, 856, 756 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.29–8.22 (m, 2 H), 7.73–7.66 (m, 2 H), 7.41 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1 H), 7.07 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.53, 146.77, 145.59, 130.80, 130.46, 130.30, 128.40, 123.35, 121.22, 111.55, 55.70.

1-(4-Nitrophenyl)naphthalene (2af)²⁶

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and naphthalene-1-boronic acid (95%, 29.3 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: 16.3 mg (38%).

IR (ATR): 3099, 3044, 1596, 1511, 1346, 858, 801, 778, 699, 557 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.42–8.31 (m, 2 H), 7.94 (dd, *J* = 7.9, 3.2 Hz, 2 H), 7.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.73–7.65 (m, 2 H), 7.59–7.41 (m, 4 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.82, 147.32, 137.92, 133.93, 131.06, 129.11, 128.72, 127.24, 126.89, 126.37, 125.46, 125.28, 123.73.

HRMS-DART: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₁₂NO₂: 250.08680; found: 250.08767.

4-Bromo-4'-nitro-1,1'-biphenyl (2ag)²⁷

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and 4-bromophenylboronic acid (95%, 34.2 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: 25.3 mg (56%).

IR (ATR): 3084, 2920, 2847, 1595, 1505, 1474, 1337, 1108, 1071, 819, 751, 693 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.64 (s, 2 H), 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 147.43, 146.50, 137.80, 132.49, 129.07, 127.80, 124.39, 123.64.

HRMS-DART: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₉BrNO₂: 277.98167; found: 277.98202.

4-Iodo-4'-nitro-1,1'-biphenyl (2ah)²⁸

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and 4-iodophenylboronic acid (95%, 42.2 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 100:1) gave the product as a white solid.

Yield: 30.5 mg (58%).

IR (ATR): 3081, 2922, 1593, 1504, 1471, 1332, 1106, 998, 856, 817, 750, 691 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 147.44, 146.60, 138.46, 138.37, 129.22, 127.75, 124.40, 95.34.

HRMS-DART: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₉INO₂: 325.96780; found: 325.96838.

3-Chloro-4'-nitro-1,1'-biphenyl (2ai)²⁹

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and 3-chlorophenylboronic acid (95%, 26.6 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: 23.6 mg (63%).

IR (ATR): 3076, 2920, 2849, 1592, 1567, 1511, 1342, 1098, 854, 786, 749, 683 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.31 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.61–7.59 (m, 1 H), 7.51–7.47 (m, 1 H), 7.46–7.38 (m, 2 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.59, 146.22, 140.69, 135.28, 130.54, 129.04, 128.02, 127.66, 125.68, 124.34.

HRMS-DART: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₉ClNO₂: 234.03218; found: 234.03262.

2-Chloro-4'-nitro-1,1'-biphenyl (2aj)³⁰

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and 2-chlorophenylboronic acid (95%, 26.6 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: 24.9 mg (64%).

IR (ATR): 3068, 2919, 2849, 1597, 1510, 1466, 1348, 851, 742, 694 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.36–8.26 (m, 2 H), 7.72–7.58 (m, 2 H), 7.55–7.48 (m, 1 H), 7.41–7.31 (m, 3 H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.44, 146.04, 138.46, 132.39, 131.14, 130.64, 130.45, 129.95, 127.32, 123.51.

HRMS-DART: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₉ClNO₂: 234.03218; found: 234.03262.

4'-Nitro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2ak)³¹

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and 4-cyanophenylboronic acid (95%, 25 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 8:2) gave the product as a yellow solid.

Yield: 19.5 mg (54%).

IR (ATR): 3100, 3076, 2226, 1596, 1505, 1344, 1319, 858, 824 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.39–8.28 (m, 2 H), 7.85–7.66 (m, 6 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 148.04, 145.53, 143.27, 133.05, 128.30, 128.24, 124.50, 118.50, 112.79.

HRMS-DART: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₉N₂O₂: 225.06640; found: 225.06593.

4-Nitro-4'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (2al)³²

Prepared according to general procedure A using 4-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (38.3 mg) and 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (95%, 32.3 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: 23.6 mg (50%).

IR (ATR): 3108, 3079, 1600, 1577, 1514, 1343, 1320, 1160, 1107, 845, 828 cm⁻¹.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.37–8.30 (m, 2 H), 7.80–7.70 (m, 6 H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 147.84, 146.18, 142.43 (q, J = 1.2 Hz), 131.07 (q, J = 32.8 Hz), 128.29, 127.94, 126.27 (q, J = 3.8 Hz), 124.43, 124.11 (q, J = 273.6 Hz).

^{19}F NMR (475 MHz, CDCl_3): δ = –62.65.

HRMS-DART: m/z [M + H] $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{NO}_2$: 268.05854; found: 268.05942.

4'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2bb)³³

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and 4-methoxyphenylboronic acid (95%, 25.9 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: with blue LEDs, 19.6 mg (57%); without irradiation, 16.1 mg (48%).

IR (ATR): 2964, 2916, 2842, 2222, 1604, 1493, 1305, 1240, 1176, 1036, 821, 536 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.72–7.67 (m, 2 H), 7.67–7.62 (m, 2 H), 7.58–7.50 (m, 2 H), 7.04–6.97 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 160.34, 145.36, 132.71, 131.65, 128.50, 127.25, 119.24, 114.69, 110.25, 55.55.

HRMS-DART: m/z [M + H] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}$: 210.09189; found: 210.09121.

4'-Methyl-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2bc)³⁴

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and *p*-tolylboronic acid (95%, 23.1 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 24.8 mg (79%); without irradiation, 13.1 mg (42%).

IR (ATR): 3027, 2951, 2920, 2223, 1604, 1494, 1395, 1184, 1035, 852, 810, 734, 564, 522 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.73–7.64 (m, 4 H), 7.52–7.47 (m, 2 H), 7.32–7.27 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.73, 138.88, 136.39, 132.69, 129.97, 127.59, 127.19, 119.17, 110.67, 21.31.

HRMS-DART: m/z [M + H] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}$: 194.09697; found: 194.09731.

4-(tert-Butyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2bd)³⁵

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and 4-*tert*-butylphenylboronic acid (95%, 30.3 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 28.2 mg (74%); without irradiation, 21.1 mg (56%).

IR (ATR): 2965, 2952, 2866, 2224, 1604, 1493, 1362, 1112, 817, 553 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.74–7.66 (m, 4 H), 7.57–7.49 (m, 4 H), 1.37 (s, 9 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.09, 145.63, 136.34, 132.69, 127.62, 127.02, 126.22, 119.18, 110.69, 34.82, 31.41.

HRMS-DART: m/z [M + H] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$: 236.14392; found: 236.14394.

2'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2be)³⁶

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and 2-methoxyphenylboronic acid (95%, 25.9 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 28 mg (79%); without irradiation, 20.5 mg (60%).

IR (ATR): 3005, 2959, 2833, 2230, 1605, 1455, 1230, 1022, 840, 759, 574 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.71–7.62 (m, 4 H), 7.39 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1 H), 7.06 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1 H), 7.01 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.47, 143.54, 131.89, 130.76, 130.37, 130.07, 128.79, 121.20, 119.30, 111.51, 110.58, 55.68.

HRMS-DART: m/z [M + H] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}$: 210.09189; found: 210.09194.

4-(Naphthalen-1-yl)benzonitrile (2bf)³⁷

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and naphthalene-1-boronic acid (95%, 29.3 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 17.3 mg (47%); without irradiation, 15.4 mg (42%).

IR (ATR): 3051, 2962, 2918, 2225, 1606, 1592, 1500, 1394, 1020, 842, 801, 777, 576 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.96–7.89 (m, 2 H), 7.82–7.75 (m, 3 H), 7.65–7.58 (m, 2 H), 7.58–7.50 (m, 2 H), 7.47 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 145.81, 138.33, 133.92, 132.28, 131.08, 130.96, 128.91, 128.68, 127.17, 126.78, 126.31, 125.48, 125.33, 119.08, 111.30.

HRMS-DART: m/z [M + H] $^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}$: 230.09697; found: 230.09620.

4'-Iodo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2bg)³⁸

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and 4-iodophenylboronic acid (95%, 42.2 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 100:1) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 21.8 mg (44%); without irradiation, 25.9 mg (53%).

IR (ATR): 2226, 1604, 1477, 1384, 1062, 1000, 851, 810, 561, 519 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.84–7.78 (m, 2 H), 7.75–7.69 (m, 2 H), 7.68–7.62 (m, 2 H), 7.35–7.29 (m, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.63, 138.76, 138.38, 132.86, 129.07, 127.61, 118.87, 111.52, 94.96.

HRMS-DART: m/z [M + H] $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{IN}$: 305.97797; found: 305.97783.

4'-Bromo-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2bh)³⁹

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and 4-bromophenylboronic acid (95%, 34.2 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 27.4 mg (66%); without irradiation, 16.6 mg (40%).

IR (ATR): 2225, 1605, 1480, 1387, 1070, 1003, 853, 814, 563, 520 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76–7.69 (m, 2 H), 7.67–7.63 (m, 2 H), 7.63–7.58 (m, 2 H), 7.48–7.43 (m, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.58, 138.21, 132.87, 132.44, 128.92, 127.69, 123.32, 118.89, 111.50.

HRMS-DART: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrN}$: 257.99184; found: 257.99266.

3'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2bi)⁴⁰

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and 3-chlorophenylboronic acid (95%, 26.6 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 27 mg (78%); without irradiation, 17.1 mg (50%).

IR (ATR): 3060, 3039, 2230, 1577, 1474, 1394, 1097, 842, 776, 579 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.76–7.71 (m, 2 H), 7.68–7.63 (m, 2 H), 7.57 (dt, J = 2.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.48–7.44 (m, 1 H), 7.44–7.37 (m, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.28, 141.06, 135.19, 132.82, 130.47, 128.77, 127.85, 127.49, 125.50, 118.78, 111.72.

HRMS-DART: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}$: 214.04235; found: 214.04321.

2'-Chloro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2bj)⁴¹

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and 2-chlorophenylboronic acid (95%, 26.6 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 32.5 mg (94%); without irradiation, 19.3 mg (56%).

IR (ATR): 3060, 3039, 2230, 1577, 1474, 1394, 1097, 842, 776, 579 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.75–7.70 (m, 2 H), 7.58–7.53 (m, 2 H), 7.53–7.47 (m, 1 H), 7.38–7.33 (m, 2 H), 7.33–7.29 (m, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.09, 138.77, 132.34, 132.03, 131.12, 130.42, 130.38, 129.76, 127.28, 118.90, 111.65.

HRMS-DART: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}$: 214.04235; found: 214.04213.

4-(Trifluoromethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carbonitrile (2bk)⁴²

Prepared according to general procedure B using 4-cyanobenzene-diazonium tetrafluoroborate (52.7 mg) and 4-(trifluoromethyl)phenylboronic acid (95%, 32.3 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 17.3 mg (43%); without irradiation, 12.9 mg (32%).

IR (ATR): 3102, 3072, 2229, 1609, 1395, 1324, 1107, 819, 559 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.80–7.73 (m, 4 H), 7.73–7.67 (m, 4 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 144.28, 142.81, 132.93, 130.84 (q, J = 32.7 Hz), 128.10, 127.77, 126.22 (q, J = 4.1 Hz), 124.14 (q, J = 273.2 Hz), 118.72, 112.14.

HRMS-DART: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}$: 248.06871; found: 248.06803.

Methyl [1,1'-Biphenyl]-4-carboxylate (2c)⁴³

Prepared according to general procedure B using 4-(methoxycarbonyl)benzenediazonium tetrafluoroborate (60.6 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 24 mg (70%); without irradiation, 6.3 mg (18%).

IR (ATR): 3403, 2945, 2846, 1708, 1435, 1267, 1111, 857, 746, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.13–8.09 (m, 2 H), 7.69–7.65 (m, 2 H), 7.65–7.61 (m, 2 H), 7.50–7.44 (m, 2 H), 7.42–7.37 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.14, 145.77, 140.14, 130.23, 129.06, 128.27, 127.42, 127.19, 52.27.

HRMS-DART: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2$: 213.09155; found: 213.09194.

[1,1'-Biphenyl]-4-yl(phenyl)methanone (2d)⁴⁴

Prepared according to general procedure B using 4-benzoylbenzenediazonium tetrafluoroborate (71.8 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 26 mg (62%); without irradiation, 10.3 mg (25%).

IR (ATR): 3051, 3037, 1643, 1596, 1445, 1285, 938, 851, 756, 729, 691 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.92–7.90 (m, 2 H), 7.87–7.82 (m, 2 H), 7.72–7.70 (m, 2 H), 7.69–7.64 (m, 2 H), 7.64–7.58 (m, 1 H), 7.53–7.47 (m, 4 H), 7.45–7.39 (m, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 196.47, 145.36, 140.11, 137.89, 136.36, 132.50, 130.86, 130.13, 129.10, 128.44, 128.31, 127.43, 127.10.

HRMS-DART: m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}$: 259.11229; found: 259.11229.

4-Chloro-1,1'-biphenyl (2e)⁴⁵

Prepared according to general procedure B using 4-chlorobenzene-diazonium tetrafluoroborate (55 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 21.8 mg (68%); without irradiation, 18.8 mg (61%).

IR (ATR): 3064, 3033, 2920, 2850, 1592, 1473, 1399, 1095, 1002, 831, 755, 687 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.59–7.54 (m, 2 H), 7.54–7.51 (m, 2 H), 7.48–7.43 (m, 2 H), 7.43–7.40 (m, 2 H), 7.40–7.35 (m, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 140.13, 139.81, 133.52, 129.05, 129.02, 128.53, 127.73, 127.13.

HRMS-DART: m/z [M] $^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}$: 188.03928; found: 188.03900.

4-Bromo-1,1'-biphenyl (2f)⁴⁶

Prepared according to general procedure B using 4-bromobenzene-diazonium tetrafluoroborate (65.7 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 20.4 mg (54%); without irradiation, 15.7 mg (42%).

IR (ATR): 3063, 3030, 2920, 2851, 1584, 1472, 1393, 1076, 999, 828, 755, 690 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.60–7.54 (m, 4 H), 7.49–7.42 (m, 4 H), 7.40–7.34 (m, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 140.28, 140.15, 132.00, 129.04, 128.89, 127.79, 127.09, 121.68.

HRMS-DART: m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Br}$: 231.98876; found: 231.98869.

4-Fluoro-1,1'-biphenyl (2g)⁴⁷

Prepared according to general procedure B using 4-fluorobenzenediazonium tetrafluoroborate (51 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 13.7 mg (49%); without irradiation, 9.9 mg (35%).

IR (ATR): 3062, 3034, 1595, 1518, 1478, 1231, 1192, 1005, 835, 756, 686 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66–7.50 (m, 4 H), 7.49–7.45 (m, 2 H), 7.40–7.36 (m, 1 H), 7.21–7.11 (m, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 162.60 (d, J = 246.2 Hz), 140.39, 137.47 (d, J = 2.8 Hz), 128.95, 128.81 (d, J = 7.9 Hz), 127.39, 127.15, 115.74 (d, J = 21.4 Hz).

^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): δ = -115.81.

HRMS-DART: m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}$: 172.06883; found: 172.06897.

4-Iodo-1,1'-biphenyl (2h)⁴⁸

Prepared according to general procedure B using 4-iodobenzenediazonium tetrafluoroborate (77.1 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes) gave the product as a white solid.

Yield: with blue LEDs, 20.6 mg (46%); without irradiation, 6.8 mg (15%).

IR (ATR): 3060, 3032, 1672, 1580, 1472, 1388, 1065, 996, 826, 753, 687 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.80–7.74 (m, 2 H), 7.58–7.52 (m, 2 H), 7.46–7.43 (m, 2 H), 7.40–7.35 (m, 1 H), 7.35–7.31 (m, 2 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 140.87, 140.20, 137.98, 129.15, 129.05, 127.84, 127.04, 93.17.

HRMS-DART: m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{I}$: 279.97489; found: 279.97567.

3-Nitro-1,1'-biphenyl (2i)⁴³

Prepared according to general procedure B using 3-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (57.5 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow solid.

Yield: with blue LEDs, 22.7 mg (71%); without irradiation, 14.6 mg (45%).

IR (ATR): 3082, 1620, 1521, 1500, 1347, 1080, 875, 765, 730, 694, 672 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.46 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.20 (ddd, J = 8.2, 2.2, 0.9 Hz, 1 H), 7.92 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.66–7.58 (m, 3 H), 7.54–7.47 (m, 2 H), 7.47–7.41 (m, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 148.89, 143.03, 138.82, 133.18, 129.84, 129.31, 128.68, 127.30, 122.17, 122.11.

HRMS-DART: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2$: 200.07115; found: 200.07200.

[1,1'-Biphenyl]-3-carbonitrile (2j)⁴⁹

Prepared according to general procedure B using 3-cyanobenzenediazonium tetrafluoroborate (52.6 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a pale yellow oil.

Yield: with blue LEDs, 18.6 mg (64%); without irradiation, 13 mg (45%).

IR (ATR): 3063, 3032, 2923, 2229, 1476, 1409, 895, 802, 755, 693, 610 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.86 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.81 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.63 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.60–7.52 (m, 3 H), 7.52–7.45 (m, 2 H), 7.45–7.39 (m, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 142.55, 138.97, 131.59, 130.80, 129.71, 129.24, 128.50, 127.19, 118.96, 113.07.

HRMS-DART: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}$: 180.08132; found: 180.08191.

3-Chloro-1,1'-biphenyl (2k)⁵⁰

Prepared according to general procedure B using 3-chlorobenzenediazonium tetrafluoroborate (54.9 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes) gave the product as a colourless oil.

Yield: with blue LEDs, 9.2 mg (30%); without irradiation, 4.5 mg (15%).

IR (ATR): 3061, 3072, 2962, 1592, 1564, 1473, 1405, 1257, 1097, 1081, 1045, 1020, 879, 789, 751 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.61–7.54 (m, 3 H), 7.50–7.42 (m, 3 H), 7.41–7.35 (m, 2 H), 7.35–7.31 (m, 1 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 143.21, 139.95, 134.78, 130.12, 129.03, 128.00, 127.44, 127.40, 127.25, 125.44.

HRMS-DART: m/z $[\text{M}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}$: 188.03928; found: 188.03992.

2-Nitro-1,1'-biphenyl (2l)⁵¹

Prepared according to general procedure B using 2-nitrobenzenediazonium tetrafluoroborate (57.5 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a yellow oil.

Yield: with blue LEDs, 10.8 mg (34%); without irradiation, 9.6 mg (30%).

IR (ATR): 3063, 3032, 2926, 2858, 1520, 1351, 852, 770, 738, 696, 666 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.59–7.50 (m, 4 H), 7.48–7.34 (m, 5 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 149.46, 137.52, 136.49, 132.40, 132.09, 128.82, 128.37, 128.29, 128.02, 124.21.

HRMS-DART: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2$: 200.07115; found: 200.07145.

4-Methoxy-1,1'-biphenyl (2m)¹⁹

Prepared according to general procedure B using 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate (53.8 mg) and phenylboronic acid (95%, 20.7 mg). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc, 95:5) gave the product as a yellow solid.

Yield: with blue LEDs, 9 mg (30%); without irradiation, 2.6 mg (9%).

IR (ATR): 3002, 2962, 2935, 2836, 1604, 1520, 1482, 1247, 1183, 1034, 833, 758, 686 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58–7.51 (m, 4 H), 7.44–7.40 (m, 2 H), 7.34–7.28 (m, 1 H), 7.01–6.96 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.29, 140.98, 133.93, 128.86, 128.30, 126.89, 126.80, 114.35, 55.49.

HRMS-DART: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}$: 185.09664; found: 185.09685.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding Information

This work was supported by the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (A1-S-7805), and Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), Universidad Nacional Autónoma de México (IN208120). I.M.-M. thanks CONACyT for a scholarship (701363).

Acknowledgment

The authors would like to thank, E. Huerta-Salazar, B. Quiroz-García, C. Bustos-Brito, M. C. García-González and A. Romo-Pérez for technical support.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/s-0041-1737882>.

References

- (1) (a) Dagne, E.; Steglich, W. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1729. (b) Hubbard, B. K.; Walsh, C. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 730; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 752. (c) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384. (d) Kozłowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193. (e) Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902. (f) Farmer, L. J.; Ledebor, M. W.; Hoock, T.; Arnost, M. J.; Bethiel, R. S. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7195. (g) Jamali, H.; Khan, H. A.; Tjin, C. C.; Ellman, J. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 847. (h) Witten, M. R.; Wissler, L.; Snow, M.; Geschiwindner, S.; Read, J. A.; Brandon, N. J.; Nairn, A. C.; Lombroso, P. J.; Käck, H.; Ellman, J. A. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 9299.
- (2) Hassan, J.; Sévignon, M.; Goozi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- (3) For selected reviews on the Suzuki–Miyaura reaction, see: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461. (c) Paul, S.; Islam, Md. M.; Islam, Sk. M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 42193. (d) Hussain, I.; Capricho, J.; Yawer, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3320. (e) Lamblin, M.; Nassar-Hardy, L.; Hierso, J.-C.; Fouquet, E.; Felpin, F. X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 33. (f) Ayogu, J. I.; Onobedje, E. A. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 5233. (g) Jose, D. E.; Kanchana, U. S.; Mathew, T. V.; Anilkumar, G. J. *Organomet. Chem.* **2020**, *927*, 121538. (h) Kadu, B. S. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 1186.
- (4) (a) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275. (b) Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013. (c) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412. (d) de Jesus Hiller, N.; do Ama al e Silva, N. A.; Tavares, T. A.; Faria, R. X.; Eberlin, M. N.; de Luna Martins, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4841.
- (5) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- (6) (a) Darses, S.; Jeffery, T.; Genêt, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857. (b) Darses, S.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393. (c) Sengupta, S.; Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3405.
- (7) (a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622. (b) Bonin, H.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3063.
- (8) (a) Gauchot, V.; Lee, A.-L. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10163. (b) Cornilleau, T.; Hermange, P.; Fouquet, E. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10040. (c) Witzel, S.; Xie, J.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1522. (d) Sauer, C.; Liu, Y.; De Nisi, A.; Protti, S.; Fagnoni, M.; Bandini, M. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 4456. (e) Tabey, A.; Berlande, M.; Hermange, P.; Fouquet, E. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12867. (f) Witzel, S.; Sekine, K.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13802. (g) Barbero, M.; Dughera, S. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5758.
- (9) Examples of couplings of other aryl nucleophiles catalysed by gold. Arylsilanes: (a) Kim, S.; Rojas-Martin, J.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 85. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Busto, E.; Lázaro-Milla, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2177. (c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Bustos, E.; Herrera, F.; Lázaro-Milla, C.; Luna, A. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2640. (d) Akram, M. O.; Mali, P. S.; Patil, N. T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3075. (e) Chakrabarty, I.; Akram, M. O.; Biswas, S.; Patil, N. T. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7223. (f) Xie, J.; Sekine, K.; Witzel, S.; Krämer, P.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 16648; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 16890. (g) Arylgermanes: Sherborne, G. J.; Gevondian, A. G.; Funez-Ardoiz, I.; Dahiya, A.; Fricke, C.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15543; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 15673. (h) Stannanes: Akram, M. O.; Shinde, P. S.; Chintawar, C. C.; Patil, N. T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2865.
- (10) For reviews and selected examples on Au(I)/Au(III) catalytic couplings, see: (a) Joost, M.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15022. (b) Miró, J.; del Pozo, C. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 11924. (c) Zeineddine, A.; Estévez, L.; Mallet-Ladeira, S.; Miqueu, K.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 565. (d) Akram, M. O.; Das, A.; Chakrabarty, I.; Patil, N. T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8101. (e) Rodríguez, J.; Zeineddine, A.; Sosa-Carrizo, E. D.; Miqueu, K.; Saffon-Merceron, N.; Amgoune, A.; Bourissou, D. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7183. (f) Bhojare, V. W.; Tathe, A. G.; Das, A.; Chintawar, C. C.; Patil, N. T. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 10422. (g) Banerjee, S.; Bhojare, V. W.; Patil, N. T. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2677. (h) Rodríguez, J.; Adet, N.; Saffon-Merceron, N.; Bourissou, D. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 94.
- (11) For reviews on gold-catalysed reactions with aryldiazonium salts, see: (a) Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J.-L.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3874. (b) Zhang, M.; Zhu, C.; Ye, L.-W. *Synthesis* **2017**, *49*, 1150. (c) Xie, J.; Jin, H.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193. (d) Akram, M. O.; Banerjee, S.; Saswade, S. S.; Bedi, V.; Patil, N. T. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11069. (e) Zidan, M.; Rohe, S.; McCallum, T.; Barriault, L. *Catal. Sci.*

- Technol.* **2018**, *8*, 6019. (f) Nijamudheen, A.; Datta, A. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1442. (g) Medina-Mercado, I.; Porcel, P. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16206. (h) Rocchigiani, L.; Bochmann, M. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8364. (i) Witzel, S.; Hashmi, A. S. K.; Xie, J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8868. (j) Font, P.; Ribas, X. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, *26*, 2556.
- (12) (a) Cai, R.; Lu, M.; Aguilera, E. Y.; Xi, Y.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Chen, H.; Shi, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8772; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 8896. For other base-promoted reactions with gold, see: (b) Peng, H.; Cai, R.; Xu, C.; Chen, H.; Shi, X. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6190. (c) Dong, B.; Peng, H.; Motika, S. E.; Shi, X. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11093. (d) Jimoh, A. A.; Hosseyini, S.; Ye, X.; Wotjas, L.; Hu, Y.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8150. (e) Yuan, T.; Tang, Q.; Shan, C.; Ye, X.; Wang, J.; Zhao, P.; Wotjas, L.; Hadler, N.; Chen, H.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4074.
- (13) (a) Asomoza-Solís, E. O.; Rojas-Ocampo, J.; Toscano, R. A.; Porcel, S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7295. (b) Carrillo-Arcos, U. A.; Porcel, S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *11*, 1837.
- (14) (a) Medina-Mercado, I.; Asomoza-Solís, E. O.; Martínez-González, E.; Ugalde-Saldívar, V. M.; Ledesma-Olvera, L. G.; Barquera-Lozada, J. E.; Gómez-Vidales, V.; Barroso-Flores, J.; Frontana-Urbe, B. A.; Porcel, S. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 634. (b) Medina-Mercado, I.; Colin-Molina, A.; Barquera-Lozada, J. E.; Rodríguez-Molina, B.; Porcel, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 8968.
- (15) Winston, M. S.; Wolf, W. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7921.
- (16) Kumar, R.; Linden, A.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13790.
- (17) (a) Zhang, Q.; Zhang, Z.-Q.; Fu, Y.; Yu, H.-Z. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 798. (b) Bhattacharjee, R.; Datta, A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13636. (c) Liu, Y.; Yang, Y.; Zhu, R.; Liu, C.; Zhang, D. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14119. (d) Taschinski, S.; Döpp, R.; Ackermann, M.; Rominger, F.; de Vries, F.; Menger, M. F. S. J.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K.; Klein, J. E. M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16988; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 17144. (e) Liu, Y.; Zhu, R.; Liu, C.; Zhang, D. *Org. Chem. Front.* **2021**, *9*, 147. (f) Witzel, S.; Hoffmann, M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Dreuw, A.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *364*, 581. For related DFT studies on Au(I)/Au(III) couplings, see: (g) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aparicio, B.; Lázaro-Milla, C.; Luna, A.; Nieto Faza, O. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2789. (h) Lázaro-Milla, C.; Busto, E.; Burgos, I.; Nieto Faza, O.; Almendros, P. *J. Catal.* **2020**, *391*, 48.
- (18) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Elsevier Science & Technology: Amsterdam, **2003**.
- (19) Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1572.
- (20) Cho, S.-D.; Kim, H.-K.; Yim, H.-S.; Kim, M.-R.; Lee, J.-K.; Kim, J.-J.; Yoon, Y.-J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1345.
- (21) Grossman, O.; Gelman, D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1189.
- (22) Zhang, G. *Synthesis* **2005**, 537.
- (23) Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X.; Huang, D.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 416.
- (24) Qin, C.; Lu, W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7424.
- (25) Zhang, G. *J. Chem. Res.* **2004**, *9*, 593.
- (26) Song, C.; Ma, Y.; Chai, Q.; Ma, C.; Jiang, W.; Andrus, M. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7438.
- (27) Sherborne, G. J.; Gevondian, A. G.; Funes-Ardoiz, J.; Dahiya, A.; Fricke, C.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15543.
- (28) Schiek, M.; Al-Shamery, K.; Lützen, A. *Synthesis* **2007**, 613.
- (29) Kumar, N. S. C. R.; Raj, I. V. P.; Sudalai, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *269*, 218.
- (30) Ahmed, J.; Chakraborty, S.; Jose, A.; Sreejyothi, P.; Mandal, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8330.
- (31) Standaert, R. F.; Park, S. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7952.
- (32) Shi, S.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5927.
- (33) Bernhardt, S.; Manolikakes, G.; Kunz, T.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *39*, 9205.
- (34) Yu, D.-G.; Yu, M.; Guan, B.-T.; Li, B.-J.; Zheng, Y.; Wu, Z.-H.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3374.
- (35) Qiu, J.; Wang, L.; Liu, M.; Shen, Q.; Tang, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6489.
- (36) Papoian, V.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7376.
- (37) Desmarests, C.; Omar-Amrani, R.; Walcarius, A.; Lambert, J.; Champagne, B.; Fort, Y.; Schneider, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 372.
- (38) Nagaki, A.; Ashikari, Y.; Kawaguchi, T.; Mandai, K.; Aizawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17039.
- (39) Schiek, M.; Al-Shamery, K.; Lützen, A. *Synthesis* **2007**, *4*, 613.
- (40) Sinha, N.; Champagne, P. A.; Rodríguez, M. J.; Lu, Y.; Kopach, M. E.; Mitchell, D.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *25*, 6508.
- (41) Rao, S.; Mague, J. T.; Balakrishna, M. S. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11695.
- (42) Lipshutz, B. H.; Frieman, B. A.; Lee, C.-T.; Lower, A.; Nihan, D. M.; Taft, B. R. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 417.
- (43) Ackermann, L.; Gschrei, C. J.; Althammer, A.; Riederer, M. *Chem. Commun.* **2006**, *13*, 1419.
- (44) Sapountzis, I.; Lin, W.; Kofink, C. C.; Despotopoulou, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1654.
- (45) Bai, L.; Wang, J.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 315.
- (46) Felpin, F.-X.; Fouquet, E. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 863.
- (47) Watson, D. A.; Su, M.; Teverovsky, G.; Zhang, Y.; García-Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L. *Science* **2009**, *325*, 1661.
- (48) Dektar, J. L.; Hacker, N. P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 639.
- (49) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Serra-Muns, A. *Synthesis* **2006**, 3001.
- (50) Lourdasamy, E.; Arumugam, S. *ARKIVOC* **2007**, (xiv), 126.
- (51) Caron, L.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4533.