





# VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica

Programa de doctorado:

Química orgánica en la industria químico-farmacéutica



## **Alquinos en Reacciones de Adición Catalizadas por Complejos Metálicos de Oro; Procesos de Heterociclación**

Memoria que, para optar al grado de Doctor en Química por la  
Universidad de Valencia, presenta

**Ana María Gimeno Cardells**

Directores: Gregorio Asensio Aguilar, Mercedes Medio Simón, Ana  
Belén Cuenca González

Valencia, 2014



**Dr. Gregorio Asensio Aguilar**, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Valencia;

**Dra. Mercedes Medio Simón**, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y,

**Dra. Ana Belén Cuenca González**, Profesora Asociada de la Universidad de Valencia adscrita al Departamento de Química Orgánica en el periodo de realización de esta Memoria

**CERTIFICAN:**

Que Dña. Ana María Gimeno Cardells ha realizado bajo su dirección la presente Memoria titulada **Alquinos en Reacciones de Adición Catalizadas por Complejos Metálicos de Oro; Procesos de Heterociclación** dentro del programa de doctorado 325 de la Universidad de Valencia, titulado “Química Orgánica en la Industria Químico-Farmacéutica”,

Que la Memoria se ha realizado por la modalidad de compendio de publicaciones, siendo la doctoranda la primera firmante de los artículos y coautores los directores de la Memoria, siendo la doctoranda responsable del trabajo experimental, participando interactivamente en su diseño, análisis de resultados, extracción de conclusiones, y redacción de las publicaciones.

Que ninguna de las publicaciones compendiadas en esta Memoria ha sido utilizada ni autorizarán su utilización por otros para la realización de una Tesis Doctoral.

Que los indicadores de calidad de las publicaciones recogidas en esta Memoria que constan en el *Journal Citation Report (JCR)* de 2013 son los siguientes:

- *Organic Letters*, índice de impacto 6.324, ocupando la posición 5 de 55 revistas incluidas en el campo *Química Orgánica*.

- *Advanced Synthesis and Catalysis*, índice de impacto 5.542, ocupando la posición 2 de 70 revistas incluidas en el campo *Química Aplicada*.

- *Chemistry-A European Journal*, índice de impacto 5.696, ocupando la posición 21 de 149 revistas incluidas en el campo de *Química Multidisciplinar*.

**y autorizan** su presentación en el Departamento de Química Orgánica, para que se cumplan los trámites reglamentarios para la obtención del título de Doctor en Química.

Para que así conste a los efectos oportunos, se expide la presente certificación en Valencia a 15 de Septiembre de 2014.

Fdo.: Gregorio Asensio Aguilar

Fdo.: Mercedes Medio Simón

Fdo.: Ana Belén Cuenca González

El trabajo correspondiente a la presente Memoria ha sido financiado con fondos de la Dirección General de Universidades, Proyectos CI11-241 y Consolider CSD2007-00006. Agradezco a la Generalitat Valenciana la beca concedida durante este periodo.





# ÍNDICE

<b>PRÓLOGO</b>	<b>3</b>
<b>RESUMEN/SUMMARY</b>	<b>7</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
1.1. Catálisis Homogénea con Complejos de Oro. Aspectos Generales	15
1.1.1. El Oro y los Efectos Relativísticos	16
1.1.2. Especies de Au(I) con Actividad Catalítica	20
1.1.3. Modificación de los Ligandos en el Centro Metálico	28
1.1.4. Reacciones Catalizadas por Complejos de Oro	38
1.2. Procesos de Heterociclación en Alquínil-derivados Catalizados por Complejos de Oro	41
1.2.1. Activación de Alquinos Mediante Complejos de Oro	42
1.2.2. Ataque Nucleofílico en Reacciones de Heterociclación	54
1.2.3. Intermedios Aurados y su Evolución	69
1.2.4. Intermedios Orgánicos y su Evolución	74
1.3. Bibliografía	81
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>101</b>
2.1. Bibliografía	105
<b>3. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS</b>	<b>107</b>
3.1. NHC-Stabilized Gold(I) Complexes: Suitable Catalysts for 6- <i>exo</i> -dig Heterocyclization of 1-( <i>o</i> -Ethynylaryl)ureas	111
3.2. Gold(I)-Catalyzed Reactions of 1-( <i>o</i> -Alkynylaryl)ureas. Highly Selective Heterocyclization and Synthesis of Mixed <i>N,O</i> -Acetals	141
3.3. Competitive Gold Activation Modes in Terminal Alkynes: An Experimental Mechanistic Study	179

<b>4. SUMARIO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b>	<b>223</b>
4.1. Reacciones de Heterociclación de 1-( <i>o</i> -alquinilaril)ureas	227
4.1.1. Sumario de Resultados y Discusión	229
4.1.2. Conclusiones	223
4.2. Estudio de la Selectividad <i>N,O</i> en Reacciones de Heterociclación de 1-( <i>o</i> -Etililaril)ureas. Síntesis de Acetales Mixtos	235
4.2.1. Sumario de Resultados y Discusión	237
4.2.2. Conclusiones	241
4.3. Modos de Activación de Alquinos por Complejos de Oro	243
4.3.1. Sumario de Resultados y Discusión	245
4.3.2. Conclusiones	249
<b>CONCLUSIONS</b>	<b>251</b>

# PRÓLOGO

Esta Memoria para optar al grado de doctor se presenta en forma de compendio de publicaciones con la siguiente estructura en base al reglamento establecido por la Universidad de Valencia:

## 1. Introducción

## 2. Objetivos

## 3. Artículos científicos publicados

## 4. Sumario de *resultados, discusión y conclusiones de las publicaciones*

En la introducción se revisan conceptos de reactividad y mecanismos básicos en catálisis homogénea con complejos de oro y, de forma más exhaustiva, aquellos relacionados con reacciones de heterociclación por constituir el núcleo central de la Memoria.

Seguidamente se exponen los objetivos y se anexan los artículos científicos publicados que contienen los resultados presentados en la Memoria.

Finalmente se resumen los resultados que han dado lugar a las publicaciones en una sección dividida en los tres bloques siguientes:

**4.1. Heterociclación de 1-(*o*-alquilaryl)ureas** en el que se resumen los resultados que han dado lugar a la publicación:

***NHC-Stabilized Gold(I) Complexes: Suitable Catalysts for 6-exo-dig Heterocyclization of 1-(*o*-Ethynylaryl)ureas***

Ana Gimeno, Mercedes Medio-Simón, Carmen Ramírez de Arellano, Gregorio Asensio and Ana. B. Cuenca

*Organic Letters*, **2010**, *12*, 1900.

**4.2. Estudio de la Selectividad N,O en Reacciones de Heterociclación de 1-(o-etinilaril)ureas. Síntesis de Acetales Mixtos** en el que se resumen los resultados que han dado lugar a la publicación:

***Gold(I)-Catalyzed Reactions of 1-(o-Alkynylaryl)ureas. Highly Selective Heterocyclization and Synthesis of Mixed N,O-Acetals***

Ana Gimeno, Ana B. Cuenca, Mercedes Medio-Simón and Gregorio Asensio  
*Advanced Synthesis & Catalysis*, **2014**, 356, 229.

**4.3. Modos de Activación de Alquinos por Complejos de Oro** en el que se resumen los resultados que han dado lugar a la publicación:

***Competitive Gold Activation Modes in Terminal Alkynes: An Experimental Mechanistic Study***

Ana Gimeno, Ana B. Cuenca, Samuel Suárez-Pantiga, Carmen Ramírez de Arellano, Mercedes Medio-Simón and Gregorio Asensio  
*Chemistry-A European Journal*, **2014**, 20, 683.

La numeración dada a los compuestos en el apartado 4, *Sumario de resultados, discusión y conclusiones* de las publicaciones, coincide con la asignada a los mismos compuestos en los artículos científicos. Por ello la numeración se reinicia en cada uno de los tres bloques de los que consta el apartado 4.

La bibliografía que se cita en las diferentes secciones que componen esta Memoria se incluye al final de cada una de ellas. Los artículos publicados están reproducidos literalmente en su integridad.

## RESUMEN

Los complejos de oro se caracterizan por su elevada capacidad para activar enlaces múltiples de alquinos, alenos, alquenos, etc. frente al ataque de nucleófilos. Esta Memoria recoge resultados obtenidos en la activación electrofílica de enlaces múltiples por complejos de oro conducentes a procesos catalíticos de heterociclación. Así mismo se han estudiado detalladamente algunos aspectos relevantes del mecanismo con el que ocurren estas transformaciones.

Se describen en primer lugar las reacciones catalíticas de heterociclación de 1-(*o*-alquínilaril)ureas en presencia de complejos de Au(I). La modificación estructural del sustrato de partida, así como del ligando presente en el complejo de Au(I), ha permitido desarrollar reacciones altamente selectivas para la preparación de indoles o dihidroquinazolin-2-onas.

En segundo lugar se estudia la selectividad *N,O* en reacciones de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas. La modificación de las condiciones de reacción y/o del sustrato de partida permite la obtención de anillos de benzoxacina, provenientes del ataque nucleofílico del átomo de oxígeno de la función urea. Aunque este tipo de heterociclos resultan inestables en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Au(I) su reactividad se utiliza para sintetizar acetales mixtos mediante la introducción de alcoholes en el medio de reacción.

Se estudia en tercer lugar el mecanismo de las reacciones de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas. La diferente selectividad observada en el proceso en función del ligando utilizado en el complejo de Au(I) se atribuye a la existencia de diferentes modos de activación del alquino por parte de los distintos complejos de Au(I) utilizados para catalizar estas transformaciones.



## SUMMARY

Gold complexes exhibit an exceptional ability to activate  $\pi$  systems of alkynes, alkenes, allenes, towards the attack by nucleophiles. Our results in gold-catalyzed heterocyclization reactions by electrophilic activation of alkynes are presented in this Memory. In this context relevant aspects regarding the mechanism of these transformations are studied.

The first chapter describes the gold(I)-catalyzed heterocyclization of 1-(*o*-alkynylaryl)ureas. Structural modifications in the starting ureas or ligands in the gold(I) catalyst lead to a highly selective methods for the preparation of indoles or dihydroquinazolin-2-ones.

The second chapter studies the *N,O* selectivity in gold(I)-catalyzed heterocyclization reactions of 1-(*o*-ethynylaryl)ureas. The formation of benzoxazine resulting from the kinetic attack by the *O*-nucleophile in the urea moiety is described. Benzoxazines are unstable under catalytic heterocyclization conditions, but their high reactivity allows the synthesis of *N,O*-mixed acetals when reactions are carried out in the presence of alcohols in the reaction medium.

The mechanism of the gold(I)-catalyzed heterocyclization of 1-(*o*-ethynylaryl)ureas is studied in the third chapter. In this study different gold-activation modes for the terminal alkynes were identified depending on the ligand used in the gold(I) catalyst.





## ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
BMIM	1-butil-3-metilimidazolio
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
bs	Singulete ancho
°C	Grados centígrados
CAAC	Ciclo Alquilo Amino Carbeno
Cat.	Catalizador
Cbz	Carbobenciloxi
Cy	Ciclohexilo
d	Doblete
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
Dipp	1,3-diisopropil-5-metilbencilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
dppm	1,2-bis(difenilfosfino)metano
ee	Exceso enantiomérico
EI	Impacto electrónico
Equiv	Equivalente
ESI	Ionización por electrospray
Et	Etilo
eV	Electrón-voltio
h	Hora
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
Hz, MHz	Hertzio, Megahertzio
IDM	1,3-metilimidazol-2-ilideno
IMes	1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazol-2-ilideno
IPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno
<i>i</i> Pr	Isopropilo
IR	Espectroscopia de infrarrojo
L	Ligando
M	Molar
MALDI	Del inglés <i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization</i>
Me	Metilo
Mes	Mesitilo
MOM	Metoximetiléter
m.p.	Melting point ( <i>punto de fusion</i> )

---

Alquinos en Reacciones de Adición Catalizadas por Complejos Metálicos de Oro; Procesos de Heterociclación

Ms	Metanosulfonilo
MW	Irradiación de microondas
Naphth	Naftilo
NHC	Carbeno <i>N</i> -heterocíclico
<i>n</i> Bu	Butilo
NXS	<i>N</i> -halosuccinimida
Ph	Fenilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
ppm	Partes por millón
<i>n</i> Pr	Propilo
Pyr	Piridina
q	Quadruplete
quint	Quintuplete
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
r.t.	Room temperature ( <i>temperatura ambiente</i> )
s	Singlete
SIPr	1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidina-2-ilideno
SIMes	1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolidina-2-ilideno
sext	Sextete
t	Tiempo
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
<i>t</i> Bu	<i>Tert</i> -butilo
TBD	Triazabicyclodeceno
TBS	Tributilsililo
Tf	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
TOF	Del inglés <i>Turnover Frequency</i>
Tol	Tolilo
TON	Del inglés <i>Turnover number</i>
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
%	Porcentaje

# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

El término catálisis fue acuñado por Berzelius hace 150 años “al observar cambios en algunas sustancias cuando entraban en contacto con pequeñas cantidades de determinadas especies llamadas fermentos”. Años más tarde, en 1895, Ostwald elaboró la definición que se conoce actualmente: “*Un catalizador es una sustancia cuya presencia cambia la velocidad de una determinada reacción química sin aparecer en los productos*”.<sup>1</sup> Aunque data de hace más de cien años, actualmente la catálisis sigue constituyendo un concepto de gran potencial actualizado extensa y constantemente, tanto en el ámbito académico como en el industrial. La investigación en catálisis conduce al desarrollo de procesos muy eficaces, minimizando ambos, el coste energético de los mismos y la producción de residuos. La utilización del sistema catalítico adecuado disminuye la energía de activación de los procesos implicados lo que permite reducir la temperatura y/o los tiempos para una determinada transformación. Además su utilización produce cambios en la selectividad de dichas transformaciones, al modificar las barreras energéticas de las diferentes vías de reacción posibles, pudiendo por tanto mejorar la proporción de producto deseado.

Aunque la organocatálisis, o el uso de pequeñas moléculas puramente orgánicas para catalizar determinadas transformaciones químicas, ha experimentado un gran auge en los últimos años,<sup>2</sup> la catálisis metálica, y en concreto la utilización de complejos de metales de transición como catalizadores, sigue ocupando un lugar prioritario tanto en el ámbito de la química aplicada industrialmente como en el desarrollo básico de esta disciplina.<sup>3</sup> A diferencia de elementos como el C, H, N, O, la presencia de orbitales *d* en los metales de transición permite que estos se presenten en forma de complejos organometálicos con diferentes estados de oxidación, geometrías, números de coordinación, ofreciendo así una gran variabilidad de comportamiento y reactividad. Además la reactividad de los diferentes grupos funcionales puede alterarse drásticamente tras su coordinación a complejos metálicos; especies electrofílicas pueden convertirse en nucleofílicas y viceversa, compuestos estables en reactivos, etc., permitiendo el desarrollo de transformaciones no convencionales.<sup>4</sup> Con todo ello

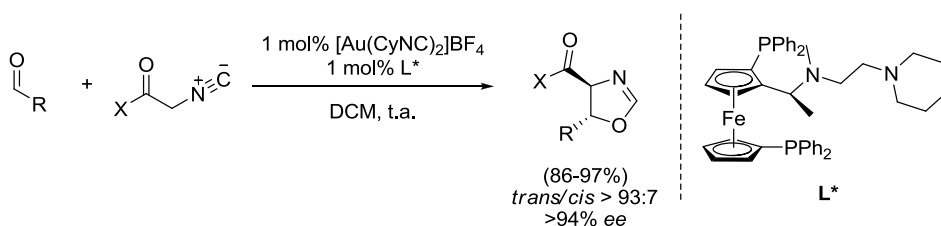
la catálisis con metales de transición se convierte en una herramienta valiosa para el desarrollo de innumerables y eficaces procesos catalíticos. Procesos industriales como el refinado del petróleo, la síntesis de metanol o la polimerización de alquenos, ilustran el gran impacto de los complejos metálicos en catálisis.

No obstante, la continua investigación dentro de esta área permite desarrollar nuevos catalizadores más eficaces así como la optimización y/o puesta a punto de nuevos procesos químicos. En este campo la introducción de la catálisis con complejos o sales de oro ha sido una de las más tardías, debido, en gran medida, a la falsa creencia acerca de la baja reactividad de este metal. Sin embargo, en la última década las transformaciones catalizadas o promovidas por complejos metálicos de oro han experimentado un gran desarrollo.

### 1.1. Catálisis Homogénea con Complejos de Oro. Aspectos Generales

*“The unique role that gold plays in society is to a large extent related to the fact that it is the most noble of all the metals: it is the least reactive metal.”<sup>5</sup>*

Hasta hace tan solo tres décadas, dictados como el anterior acuñaban la mayoría de las revisiones escritas relacionadas con la reactividad del oro.<sup>6</sup> Incluso se utilizaban en el área términos como “catalíticamente muerto”, ya que se consideraba que los compuestos de oro poseían una baja reactividad. Aunque se conocían algunas reacciones catalíticas con oro, estos sistemas no presentaban ventajas significativas sobre otros metales.<sup>7</sup> Sin embargo, la publicación en 1973 del trabajo de Bond y colaboradores, en el que describían la hidrogenación de olefinas catalizada por oro metálico soportado en alúmina,<sup>8</sup> contribuyó a contrarrestar esta percepción. Una década más tarde, Haruta y colaboradores investigaron la oxidación de CO,<sup>9</sup> mientras Hutchings desarrolló la hidrocloración del etileno,<sup>10</sup> pronosticando y demostrando experimentalmente la actividad de los compuestos de oro en catálisis.<sup>11</sup> Pero no fue hasta 1986 cuando se produjo una aportación crucial para el desarrollo de la catálisis homogénea con complejos de oro. Ito, Hayashi y colaboradores desarrollaron una reacción de tipo aldol asimétrica catalizada por un complejo de oro con un ligando ferrocenilfosfano quirral (Esquema 1.1).<sup>12</sup>



**Esquema 1.1.** Reacción aldólica catalizada por Au(I) considerada la primera reacción clave en el desarrollo de la catálisis con complejos de oro en síntesis orgánica.

Esta constituye una de las primeras reacciones aldólicas enantioselectivas descritas, de forma que esta contribución en la química catalítica del oro captó la atención de la

comunidad científica y marcó el inicio de la etapa en la que la catálisis con complejos de oro se ha convertido en un tema de extraordinario interés y desarrollo (alrededor de 23.000 trabajos publicados desde el año 1987 de un total de 25.000, *SciFinder database*).<sup>13</sup>

Los complejos de oro se han convertido en sistemas catalíticos de interés dentro de la química sintética debido a que presentan una mayor eficacia comparativa en reacciones ya descritas para otros metales, y además proporcionan nuevas oportunidades permitiendo el desarrollo de diferentes transformaciones. Muchas de las reacciones catalizadas por este metal transcurren en condiciones relativamente suaves, sin necesidad de excluir el oxígeno o la humedad, y con una elevada tolerancia hacia un gran número de grupos funcionales. La elevada acidez  $\pi$  del centro metálico en los complejos de oro así como su capacidad para estabilizar intermedios catiónicos, proporcionan una reactividad única a dichos compuestos, capaces de llevar a cabo reacciones de formación de enlaces C-C, así como gran variedad de transformaciones que conllevan la formación de enlaces C-heteroátomo.<sup>14</sup>

### 1.1.1. El Oro y los Efectos Relativísticos

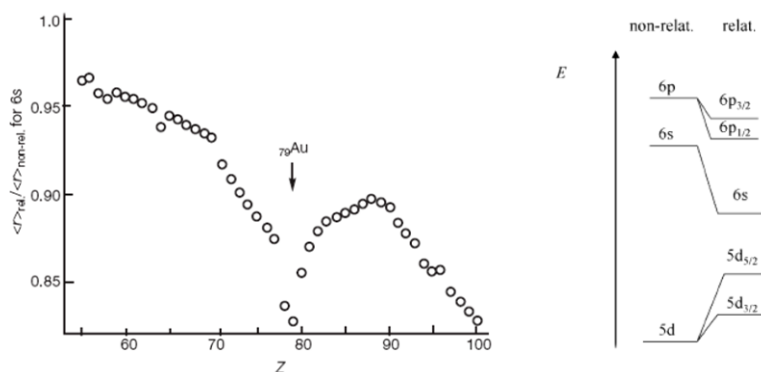
*¿A que deben los complejos de oro su especial reactividad?*

El oro es el elemento químico de número atómico 79, con configuración electrónica  $[\text{Ar}]5d^{10}6s^1$ , situado en el grupo 11 de la tabla periódica. Forma parte de los metales de transición, siendo este un metal blando, de color amarillo. Presenta un único isótopo,  $^{197}\text{Au}$ , con un spin nuclear,  $I = 3/2$ , pero su baja sensibilidad y momento cuadrupolar hacen que se hayan descrito solo algunos espectros de  $^{197}\text{Au}$ . Los estados de oxidación más usuales del oro son +1 y +3, y sus complejos son diamagnéticos, característica que permite la monitorización mediante RMN de las reacciones en las que se ven implicados.

Sin embargo la característica más destacable del oro, que afecta a su reactividad, es que presenta efectos relativísticos muy acusados.<sup>15</sup> Físicamente esto se traduce en la contracción de los orbitales  $s$  y  $p$ . Como puede observarse en la figura 1.1.a, este



efecto es máximo en el caso del oro. La contracción que experimentan los orbitales 6s al considerar los efectos relativísticos es la más alta de la serie. Como consecuencia indirecta de la contracción de los orbitales 6s, los electrones en orbitales *d* y *f* se encuentran más apantallados, sienten una menor atracción por el núcleo, produciéndose la expansión de los mismos (Figura 1.1.b).



**Figura 1.1.** a) Contracción de los orbitales 6s, figura extraída de ref. 15a; b) Esquema representativo de la energía de los orbitales moleculares del oro considerando, o no, los efectos relativísticos. Reeditado de ref. 16b.

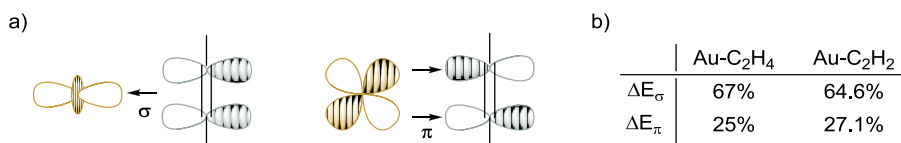
Estos efectos determinan las propiedades electrónicas del oro y caracterizan el comportamiento del propio metal.<sup>16</sup> Como consecuencia de dichos efectos el oro presenta un potencial de ionización más elevado que sus congéneres en la tabla periódica (9.22 eV comparado con 7.57 eV para Ag), ya que los electrones en el orbital 6s se encuentran muy estabilizados, propiedad que le confirió al oro, aunque de forma no totalmente cierta, su renombre como el más inerte de los metales. Del mismo modo, como consecuencia de la contracción de los orbitales 6s y 6p, el oro presenta una elevada electronegatividad comparada con otros metales de transición.

Además, estos efectos relativísticos también son los responsables de la reactividad característica de los complejos de oro. La mayoría de las investigaciones dirigidas a explotar la actividad catalítica del oro se centran en la utilización de complejos de Au(I)

y Au(III) como ácidos de Lewis. Si bien, es cierto que los complejos y sales de Au(III) han sido menos utilizados, quizás debido a su bajo potencial de reducción, que en algunos casos limita su utilización.<sup>17</sup>

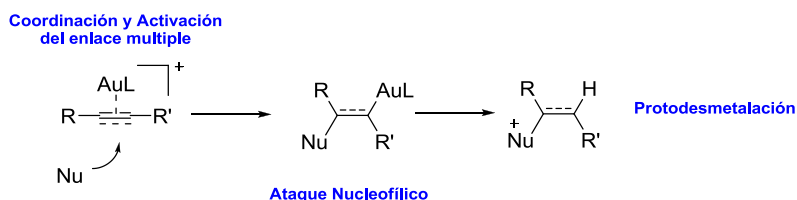
En el caso de los complejos de Au(I) los orbitales 6s corresponden a los orbitales vacíos de más baja energía y por tanto responsables de su acidez. La contracción de estos orbitales, generando orbitales LUMO de más baja energía, confiere a estas especies una elevada capacidad para actuar como ácidos de Lewis. Además las especies catiónicas de Au(I) son cationes de gran tamaño y difusos, de modo que puede esperarse que las interacciones con nucleófilos sean predominantemente de tipo orbital, más que de carácter electrostático. De este modo los complejos de oro resultan altamente eficaces para la activación de enlaces múltiples, mientras que son compatibles con un gran número de grupos funcionales, debido a su menor acidez de tipo  $n$ .<sup>18</sup>

La elevada acidez  $\pi$  de los complejos de oro, relacionada con la baja energía del orbital LUMO, hace que estas especies interaccionen preferentemente con sistemas  $\pi$  de alquinos, alquenos, alenos, dienos, etc. Además los complejos de Au(I) se caracterizan por presentar una baja capacidad de retrodonación<sup>19</sup> reforzando así la capacidad para activar enlaces múltiples de forma electrofílica. Así en los complejos [Au-sistemas  $\pi$ ] la componente  $\sigma$  es la de mayor contribución al enlace, siendo muy inferior la contribución tipo  $\pi$  (Figura 1.2).



**Figura 1.2.** a) Esquema representativo de las interacciones orbitales de mayor contribución al enlace entre complejos de oro y sistemas  $\pi$ . b) Contribución  $\sigma$  y  $\pi$  al enlace entre alquinos y alquenos y complejos de oro. Porcentajes extraídos de ref. 19b.

De este modo se produce la transferencia neta de densidad de carga desde los sistemas  $\pi$  al centro metálico, efecto responsable de la elevada actividad catalítica de los complejos de Au(I) para propiciar el ataque de nucleófilos a partir de la coordinación y activación de enlaces múltiples (Figura 1.3).



**Figura 1.3.** Esquema representativo de la reactividad de complejos de Au(I) con enlaces múltiples. Aunque los sustituyentes del enlace múltiple se designan con los símbolos R y R', este esquema puede englobar situaciones en las que ambos grupos son iguales o distintos, y en este último caso su naturaleza puede influir en la regioselectividad del ataque nucleofílico.

Las especies organoauradas resultantes del ataque nucleófilo no suelen sufrir procesos de  $\beta$ -eliminación. Sin embargo, presentan enlaces C-Au susceptibles de reaccionar con electrófilos, como el protón, proceso conocido como protodesmetalación, por el que se libera el fragmento orgánico y se regenera el complejo de Au(I) inicial (ver figura 1.3).

Por otro lado la baja repulsión de los electrones en los orbitales difusos  $5d$  proporciona complejos de oro de baja nucleofilia y poco proclives a experimentar adiciones oxidantes. Por ello los complejos de oro por sí mismos no suelen participar en ciclos de oxidación-reducción, reactividad característica de los metales de transición tardíos. Además, la estabilidad redox de las especies de oro permite una fácil manipulación de los complejos sin la necesidad de excluir el oxígeno en las reacciones en las que participan.

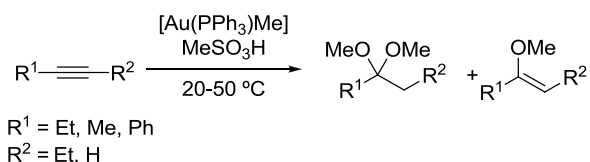
También entre su reactividad cabe destacar el fenómeno de la aurofilia, la tendencia a formar enlaces Au-Au, observación experimental que corrobora de nuevo la influencia de los efectos relativísticos. Los orbitales  $5d$  difusos de diferentes átomos de oro

pueden interactuar electrostáticamente mediante fuerzas de dispersión de London, lo que promueve la formación de enlaces Au-Au a distancias de alrededor de 3Å.<sup>20,21</sup>

### 1.1.2. Especies de Au(I) con Actividad Catalítica

En los complejos de Au(I) la mayor estabilización de los orbitales 6s comparada con los orbitales 6p (ver figura 1.1.b), da lugar a que el orbital desocupado de más baja energía, LUMO, adopte una hibridación *sp* (con mayor carácter *s*) dando lugar a complejos dicoordinados con geometría lineal. El bajo índice de coordinación de los complejos de Au(I) tiene como consecuencia la necesidad de abstraer uno de los ligandos de la esfera de coordinación del metal en las especies neutras del tipo [Au(L)X] (donde L es un ligando neutro y X es un ligando aniónico), y su sustitución por un ligando menos coordinante para generar especies de mayor carácter catiónico y con suficiente reactividad catalítica.

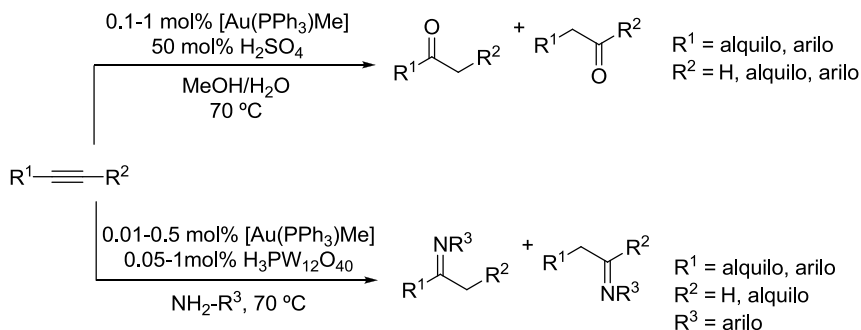
En 1998 Teles y colaboradores encontraron que la utilización de cantidades catalíticas de metil(trifenilfosfina)oro (I) junto con ácido metanosulfónico catalizaba de forma muy eficaz (hasta 10<sup>5</sup> de TON y 5400h<sup>-1</sup> de TOF) la adición de metanol a alquinos a temperaturas relativamente suaves (Esquema 1.2).<sup>22</sup>



**Esquema 1.2.** Adición de metanol a alquinos catalizada por complejos de Au(I).

En este caso la protonólisis del enlace metil-oro en el complejo precatalizador inicial, genera una especie catiónica de Au(I), en principio [Au(PPh<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>OMs<sup>-</sup>, responsable de la actividad catalítica.

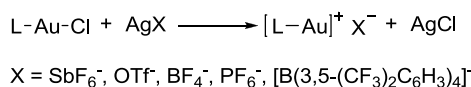
Este tipo de sistema catalítico, compuesto por [Au(PPh<sub>3</sub>)Me] y un promotor ácido, fue utilizado posteriormente por Tanaka y colaboradores, para catalizar la adición de agua o anilinas a alquinos (Esquema 1.3).<sup>23</sup>



**Esquema 1.3.** Reacciones de hidratación e hidroaminación de alquinos catalizadas por especies catiónicas  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]^+$ .

Sin embargo, esta estrategia basada en la utilización de ácidos para la generación de especies reactivas de Au(I) no se estableció de forma general, posiblemente como consecuencia de la necesidad de excluir la posible catálisis, o co-catálisis, del ácido de Brönsted presente en el medio. La analogía isolobal entre el fragmento  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]^+$  y el protón  $\text{H}^+$  formulada por Lewis, Stone, Hoffman y otros,<sup>15a,24</sup> así como el descubrimiento de que algunas reacciones descritas dentro del marco de la catálisis con oro podían ser promovidas por ácidos de Brönsted,<sup>25</sup> ponen de manifiesto la necesidad de una mayor precaución al utilizar este modo de activación del precatalizador de Au(I).

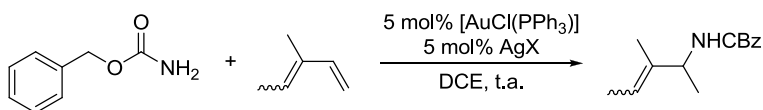
La estrategia más frecuentemente utilizada para la generación de especies catiónicas de Au(I) a partir de complejos  $[\text{Au}(\text{L})\text{X}]$  ( $\text{X}$  = haluro) se basa en la abstracción-sustitución del haluro *in situ* mediante el empleo de sales de plata<sup>26,27</sup> con un contraión débilmente coordinante (Esquema 1.4).<sup>28</sup>



**Esquema 1.4.** Generación de especies catiónicas mediante abstracción del ligando haluro en el precatalizador de Au(I).

Las especies catiónicas así generadas son relativamente estables en disolución. La naturaleza del contraión en la sal de plata resulta de gran importancia, influyendo en algunos casos sobre la eficacia<sup>29</sup> o selectividad<sup>30</sup> del proceso catalítico.<sup>31</sup>

He y colaboradores,<sup>29a</sup> durante el desarrollo de la reacción de hidroaminación de 1,3-dienos con carbamato de bencilo, observaron un efecto significativo sobre la eficacia del proceso en función de la sal de plata utilizada (Esquema 1.5).



X	Rdto (%)	X	Rdto (%)
OTs <sup>-</sup>	0	OTf <sup>-</sup>	97
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0	NTf <sub>2</sub> <sup>-</sup>	77
CF <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	0	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	89
SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	60	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	92
		ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	99

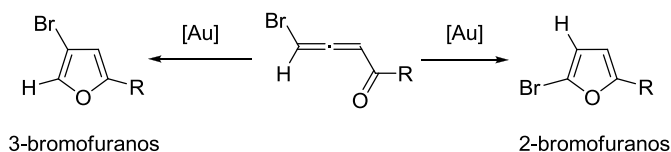
**Esquema 1.5.** Hidroaminación de 3-metil-1,3-pentadieno catalizada por  $[Au(PPh_3)]X$ .

Así, la utilización de sales de plata como  $AgSbF_6$ ,  $AgNTf_2$ ,  $AgOTf$ ,  $AgPF_6$ ,  $AgBF_4$  o  $AgClO_4$ , con contraiones débilmente coordinantes, proporcionaron rendimientos buenos o excelentes de la correspondiente alilamina. Sin embargo, las sales de plata con contraiones de naturaleza coordinante ( $OTs^-$ ,  $NO_3^-$ ,  $CF_3COO^-$ ) no resultaron compatibles con la reacción de hidroaminación estudiada, inhibiendo por completo la actividad catalítica, posiblemente como consecuencia de la disminución de la acidez de Lewis provocada por la fuerte coordinación de estos contraiones al centro metálico.

Posteriormente Lledós y colaboradores proporcionaron un soporte teórico para la comprensión de dichos efectos.<sup>32</sup> Las energías de disociación de enlace Au-X calculadas para diferentes complejos  $[Au(PPh_3)]X$  corroboraron el hecho de que aniones como el OTf<sup>-</sup> o BF<sub>4</sub><sup>-</sup> presentan una menor interacción con el centro metálico, generando de este modo especies de Au(I) con un mayor carácter electrofílico. Por otro lado, estos cálculos teóricos también indicaron posibles efectos del contraión en otras etapas del

proceso catalítico, pudiendo disminuir la energía del proceso de protodesmetalación al actuar como mediadores en la transferencia de protón.

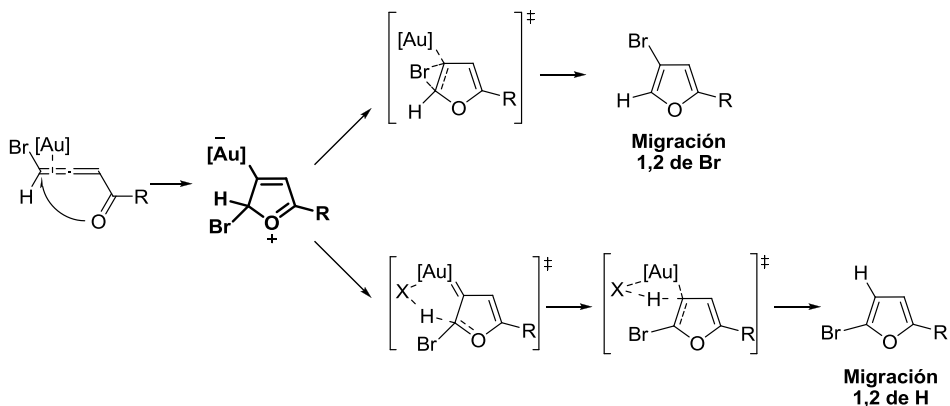
La posible participación del contraión en etapas clave del proceso catalítico fue demostrada en un trabajo conjunto de los grupos de Y. Li y V. Gevorgyan.<sup>30,30<sup>b</sup></sup> La cicloisomerización de bromo-alenil cetonas catalizada por diferentes complejos de Au(I) y Au(III) puede conducir de forma selectiva a la obtención de 2- o 3-bromofuranos (Esquema 1.6).



**Esquema 1.6.** Cicloisomerización de bromo-alenil cetonas catalizada por complejos de Au(I) y Au(III).

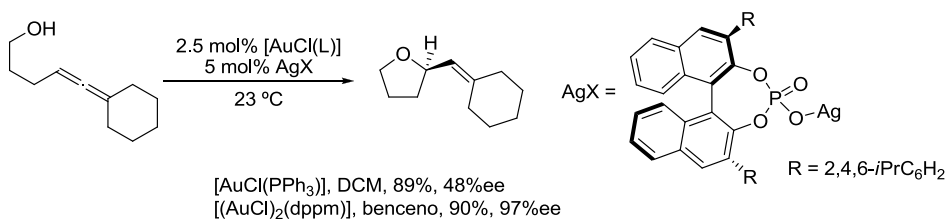
Aunque inicialmente fue propuesta una activación diferente del sustrato en función del estado de oxidación del centro metálico como consecuencia de la regioselectividad observada,<sup>33</sup> cálculos teóricos posteriores indicaron que esta puede estar influenciada por el contraión utilizado en la sal de plata.

Ambas transformaciones se producen como consecuencia de la activación del doble enlace distal del aleno, provocando el ataque del átomo de oxígeno y proporcionando de este modo un intermedio cíclico. Las diferencias observadas en la reactividad se explican en base a una evolución distinta de este intermedio en función del contraión utilizado. El empleo de contraiones débilmente coordinantes como  $\text{SbF}_6^-$  o  $\text{BF}_4^-$  favorece la migración 1,2 de bromo proporcionando mayoritariamente 3-bromofuranos como productos de reacción. Sin embargo, la utilización de complejos  $[\text{Au}(\text{PR}_3)]\text{X}$  con contraiones de mayor carácter coordinante ( $\text{OTf}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ) favorece la migración de hidrógeno conduciendo a los correspondientes 2-bromofuranos. La utilización de este tipo de contraiones disminuye la energía de esta última vía de reacción al asistir el proceso de migración de hidrógeno (Esquema 1.7).



**Esquema 1.7.** Vías de reacción en la cicloisomerización de bromo-alenil cetonas.

En este sentido, es interesante valorar los posibles efectos y el papel del contraión de la sal de plata empleada en las reacciones catalizadas por complejos de Au(I). Su participación puede incidir de manera tan considerable que se han desarrollado procesos estereoselectivos mediante la utilización de un contraión quiral.<sup>34</sup> En 2007, Toste y colaboradores demostraron que un complejo aquiral [AuCl(L)] puede conducir procesos enantioselectivos al ser activado con un fosfato de plata quiral.<sup>34a</sup> La utilización de este tipo de sistemas en la hidroalcoxilación de alenoles proporcionó excesos enantioméricos elevados (Esquema 1.8).



**Esquema 1.8.** Ciclación enantioselectiva de alenoles.

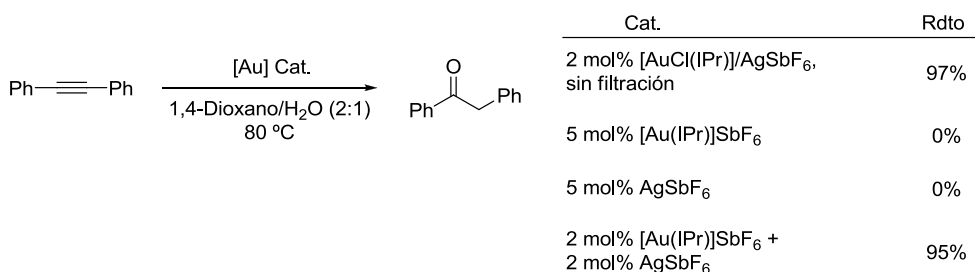
La formación *in situ* de un par iónico [Au(L)]<sup>+</sup>X<sup>-35</sup> de forma que el sustrato coordinado al centro metálico se encuentra próximo a la zona de inducción asimétrica, podría explicar la enantioselectividad observada.<sup>36</sup> Según esta propuesta se podría superar la



dificultad de transferir quiralidad desde el ligando al sustrato coordinado, situados ambos a 180 °C en el complejo de oro.

No obstante, aunque el empleo de sales de plata para generar especies catiónicas de Au(I) resulta muy eficiente, la acidificación del medio de reacción por su presencia y el difícil manejo y manipulación de la mayoría de sales de este metal debido a su naturaleza higroscópica, pueden constituir inconvenientes a tener en cuenta en determinados casos.

Aunque algunos experimentos de control indican que las sales de plata rara vez presentan actividad catalítica en las reacciones catalizadas por complejo de Au(I), existen algunas transformaciones descritas en la literatura donde la presencia de las sales de plata puede influir en la selectividad y/o actividad del proceso.<sup>29c,37</sup> No obstante, de forma general se asume que el complejo catiónico de Au(I) es la especie catalíticamente activa en estas transformaciones. Sin embargo, recientemente un estudio más exhaustivo realizado por el grupo de Shi,<sup>38</sup> ha puesto de manifiesto que la presencia de las sales de plata en reacciones catalizadas por complejos de Au(I) puede tener un efecto beneficioso o incluso ser imprescindible para que determinadas transformaciones tengan lugar. Un ejemplo de ello es la reacción de hidratación de alquinos catalizada por [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub> (Esquema 1.9).



**Esquema 1.9.** Efecto de la plata en la hidratación de alquinos catalizada por [Au(IPr)]<sup>+</sup>.

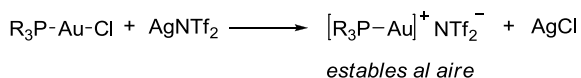
A través del estudio de dicha reacción se observó que al filtrar previamente las mezclas de Au/Ag a través de celita, se inhibía por completo la actividad catalítica, mientras

que la utilización directa de estas muestras, permitiendo por tanto la presencia de plata en el medio de reacción, conducía a especies catalíticamente activas.

Por otro lado, el análisis mediante  $^{31}\text{P}$ -RMN de las muestras del complejo catiónico  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{OTf}$  en presencia o no de sales de plata permitió detectar cambios en el desplazamiento de la señal de  $^{31}\text{P}$ , lo que podría indicar que la presencia de sales de plata puede modificar las características de la especie catalítica y de este modo influir en la reactividad del sistema.<sup>39</sup>

Aunque la filtración a través de celita elimina los residuos de plata en los complejos generados mediante abstracción de haluro, se han desarrollado otros métodos para la preparación de complejos de Au(I) catiónicos de mayor estabilidad y que no requieren de la utilización *in situ* de sales de plata.

El grupo de Gagosz introdujo por primera vez la utilización del contraión bis(trifluorometanosulfonil)imidato ( $\text{NTf}_2^-$ ), empleado en la síntesis de complejos catiónicos con carácter electrodeficiente,<sup>40</sup> para la preparación de complejos de Au(I) estables.<sup>41</sup> La reacción de metátesis entre diferentes complejos de oro  $[\text{AuCl}(\text{PR}_3)]$  y  $\text{AgNTf}_2$  proporciona de forma cuantitativa los correspondientes complejos  $[\text{Au}(\text{PR}_3)]\text{NTf}_2$  pudiendo ser aislados<sup>42</sup> en forma de cristales estables al aire y a la humedad (Esquema 1.10).

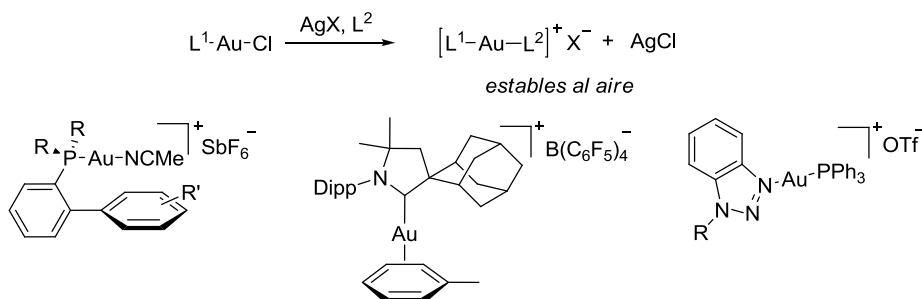


**Esquema 1.10.** Síntesis de complejos  $[\text{Au}(\text{PR}_3)]\text{NTf}_2$ .

Estos complejos presentaron una elevada reactividad pudiendo ser utilizados de forma eficaz como catalizadores en reacciones de cicloisomerización e hidroarilación de alquinos ya descritas, así como en el desarrollo de nuevas transformaciones.<sup>43</sup> Esta metodología fue posteriormente aplicada para la síntesis de complejos con ligandos de tipo NHC o biarilfosfinas.<sup>44</sup> Así este constituye un método eficaz para la síntesis de

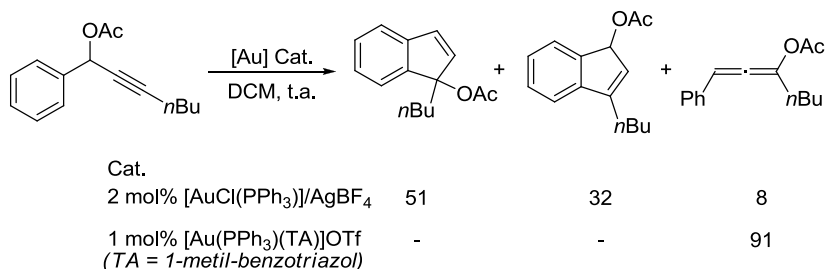
complejos fácilmente aislables, en ausencia de plata, y con una elevada actividad catalítica.

Otro método utilizado para la preparación de complejos catiónicos de Au(I) estables consiste en la utilización de un ligando neutro y lábil (nitrilos,<sup>45</sup> derivados del benceno,<sup>45c,46</sup> piridinas,<sup>45f</sup> aminas terciarias,<sup>47</sup> triazoles<sup>48</sup>) fácilmente desplazable por el disolvente o sustrato en el medio de reacción<sup>49,50</sup> (Esquema 1.11).



**Esquema 1.11.** Método general para la preparación de complejos  $[Au(L^1)(L^2)]X$

Este segundo ligando neutro y lábil actúa como un agente estabilizante, permitiendo la preparación del complejo catiónico y su almacenamiento, y elimina posibles interferencias derivadas de la presencia de sales de plata en el medio de reacción. Además, la presencia de este segundo ligando permite modificar la electrofilia del complejo, permitiendo modular la reactividad de un determinado sistema (Esquema 1.12).<sup>51</sup>



**Esquema 1.12.** Reactividad diferenciada de acetatos propargílicos en función del complejo de Au(I) utilizado.

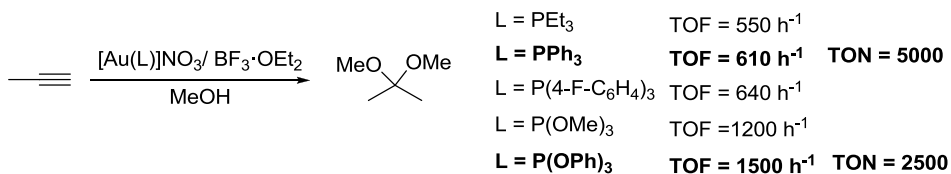
### 1.1.3. Modificación de los Ligandos en el Centro Metálico

Las sales de Au(I) y Au(III) comercialmente accesibles, como AuCl, AuCl<sub>3</sub> y NaAuCl<sub>4</sub>, presentan suficiente actividad para activar enlaces múltiples. Sin embargo, los complejos de Au(III) se reducen a Au(0) en presencia de sustratos oxidables, mientras que el compuesto AuCl tiende a sufrir procesos de desproporción.<sup>52</sup> Por tanto, la introducción de ligandos permite estabilizar las especies de Au(I), generando complejos más robustos. Además, uno de los aspectos más fascinantes de las reacciones catalizadas por metales de transición, es la posibilidad que estos presentan, mediante la introducción de pequeñas modificaciones en el sistema catalítico (por ejemplo, a través de la modificación de los ligandos en el complejo metálico), para alterar completamente la reactividad o selectividad de un sistema. El elevado progreso en la catálisis con compuestos de Au(I) reside en gran medida en el desarrollo de nuevos complejos, en su mayoría a través de la modificación de los ligandos alrededor del centro metálico, aumentando así la variabilidad de reactividad de las especies catiónicas de Au(I).

Tradicionalmente los complejos catiónicos de Au(I) utilizados en catálisis homogénea presentan ligandos de tipo fosfina, de fórmula general [Au(PR<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>, siendo el [Au(PPh<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> uno de los más ampliamente utilizados.

Las características electrónicas de estos ligandos pueden modificarse mediante el cambio de los sustituyentes sobre el átomo de fósforo. Al introducirse ligandos con un carácter dador diferente, se modifican las características electrónicas de los complejos de Au(I) y su reactividad.

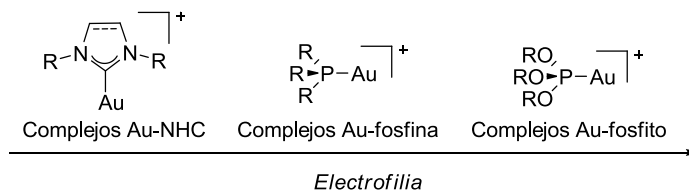
Teles y colaboradores, durante el estudio de la reacción de hidroalcoxilación de alquinos,<sup>22</sup> observaron un marcado efecto en la eficacia de la transformación al modificar los sustituyentes en los complejos de Au(I) del tipo [Au(PR<sub>3</sub>)]<sup>+</sup> (Esquema 1.13).



**Esquema 1.13.** Reacción de hidroalcoxilación de 1-propino catalizada por diferentes complejos  $[\text{Au}(\text{PR}_3)]^+$ .

Así, este grupo comprobó que la introducción de ligandos electrodeficientes aumentaba la actividad catalítica de los complejos de Au(I), observándose valores de TOF superiores con ligandos de menor carácter  $\sigma$ -dador como los fosfitos. Sin embargo, los complejos de Au(I) derivados de este tipo de ligandos pueden sufrir procesos de desactivación con relativa facilidad lo que podría explicar los valores inferiores de TON observados.

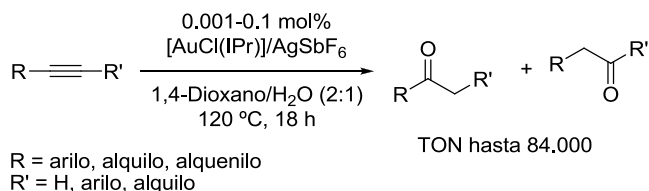
Posteriormente el grupo de Nolan describió la síntesis de complejos de Au(I) con ligandos de tipo NHC<sup>53</sup> y su aplicación en diferentes reacciones.<sup>54</sup> Este tipo de ligandos con un carácter  $\sigma$ -dador superior a los ligandos de tipo fosfina,<sup>55</sup> proporciona complejos metálicos de menor electrofilia (Figura 1.4).



**Figura 1.4.** Esquema comparativo de complejos de Au(I) con L = NHC, fosfina, fosfito.

Aunque en la mayoría de los casos es necesaria la utilización de condiciones más drásticas, el empleo de carbenos *N*-heterocíclicos como ligandos proporciona complejos de Au(I) robustos, compatibles con reacciones que requieren elevadas temperaturas. La utilización de este tipo de ligandos en reacciones de hidratación de alquinos proporcionó valores de TOF y TON excelentes,<sup>56</sup> demostrando de este modo

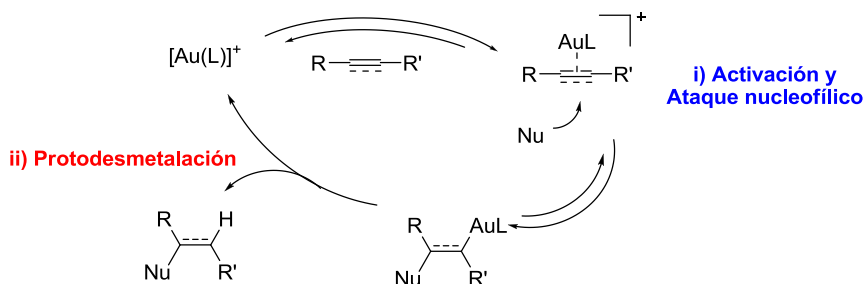
su actividad en determinadas transformaciones, así como su elevada estabilidad (Esquema 1.14).



**Esquema 1.14.** Reacción de hidratación de alquinos catalizada por  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]/\text{AgSbF}_6$ . La regioselectividad observada depende de la naturaleza de los sustituyentes del alquino.

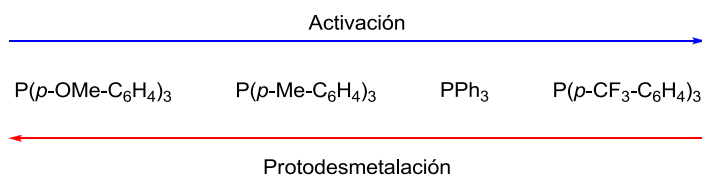
Tradicionalmente, para evaluar de forma experimental las propiedades electrónicas de los ligandos, y así de los complejos en los que estos se encuentran coordinados, se utilizan los datos de IR de los complejos de tipo carbonilo. La variación de la frecuencia de vibración de la banda de CO ( $\nu_{\text{CO}}$ ) se considera una medida indirecta del carácter dador del ligando que soporta el complejo metálico. Aunque el número de complejos de oro de tipo carbonilo es aún reducido,<sup>57</sup> existen una amplia variedad de datos de IR para complejos de Rh, Ni, y otros metales,<sup>58</sup> lo que permite cuantificar de forma aproximada el carácter electrónico de diferentes ligandos de tipo fosfina y NHC.

Los casos descritos hasta el momento ponen de manifiesto como la modificación de los ligandos, puede alterar las características de los complejos y, de este modo, la eficacia de la transformación. La introducción de modificaciones sobre el sistema catalítico puede influir en una o más etapas de la transformación, siendo compleja su identificación en la mayoría de los casos. Gran parte de las reacciones catalizadas por complejos de oro pueden ser concebidas a través de dos etapas fundamentales; i) activación del enlace múltiple y ataque del nucleófilo formando una especie organoaurada, ii) reacción del intermedio metálico con un electrófilo, normalmente un protón, dando lugar al producto final y regenerando el catalizador (Figura 1.5).



**Figura 1.5.** Esquema indicativo del ciclo catalítico general para las reacciones catalizadas por complejos de Au(I).

Un estudio reciente llevado a cabo por el grupo de Xu<sup>59</sup> acerca de las etapas clave de los procesos catalíticos de Au(I) y como la naturaleza de los ligandos influye en cada una de ellas indicó la presencia de efectos contrapuestos para estas dos etapas. Los complejos de Au(I) con ligandos electrodeficientes, como  $\text{P}(\text{p}-\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4)_3$ , parecen acelerar la etapa de activación y ataque del nucleófilo, mientras que otros ligandos con mayor carácter dador, como  $\text{P}(\text{p}-\text{OMe}-\text{C}_6\text{H}_4)_3$  proporcionan velocidades de protodesmetalación superiores (Figura 1.6).<sup>60</sup>



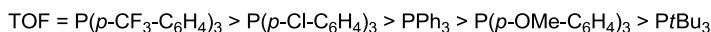
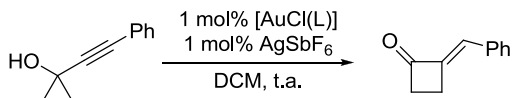
**Figura 1.6.** Esquema indicativo de las velocidades relativas de las etapas de activación y protodesmetalación en función del ligando presente en el complejo de Au(I).

De este modo, en función de la etapa limitante de la velocidad,<sup>61</sup> la utilización de ligandos con mayor o menor carácter dador puede aumentar o disminuir la eficacia de una determinada transformación.

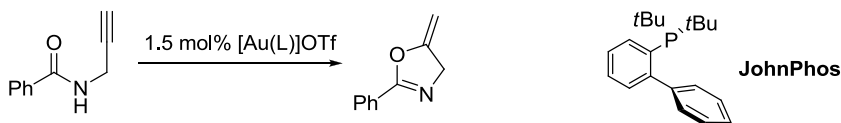
La eficacia de la reacción de expansión de anillo de propargil ciclopropanoles aumenta al utilizar ligandos electrodeficientes,<sup>62</sup> mientras que la utilización de ligandos

electrónicamente ricos mejora la conversión en la reacción de ciclación de propargilamidas<sup>59,63</sup> (Esquema 1.15).

a) Activación como etapa limitante de la velocidad



b) Protodesmetalación como etapa limitante de la velocidad



**Esquema 1.15.** a) Expansión de anillo de propargil ciclopropanoles, b) ciclación de amidas, catalizada por diferentes complejos de Au(I).

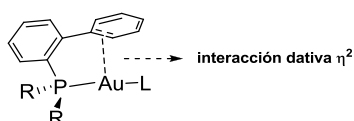
No obstante, no solo los factores electrónicos, sino más bien las características estereoelectrónicas de los ligandos pueden influir en cada una de estas etapas. Además, en muchas de las reacciones el enlace múltiple coordinante debe competir con aditivos, disolventes, nucleófilos, o incluso productos, que pueden a su vez coordinarse al centro metálico,<sup>64</sup> llegando a ser considerablemente complejo el predecir o incluso explicar el efecto de los ligandos sobre una determinada transformación. Además la naturaleza del ligando también puede desempeñar un papel importante en la estabilidad de la especie catalítica, proceso que a su vez puede alterar la eficacia del sistema catalítico.

En este sentido la introducción de biarilfosfinas, ligandos ampliamente utilizados en la química de otros metales como el paladio,<sup>65</sup> permitió el desarrollo de complejos de Au(I) con una mayor estabilidad comparada con las triaril- o trialquilfosfinas. Algunas transformaciones catalizadas por complejos de oro, muestran *turnovers* (TON/TOF) bajos, debido, entre otros factores, a que los complejos catiónicos de Au(I) pueden evolucionar gradualmente formando Au(0) (fenómeno visible a través de la



observación de precipitación en forma de partículas o formación de un espejo de oro metálico), y complejos de mayor índice de coordinación  $[L_2Au]^+$ ,<sup>59,66</sup> ambas formas en la mayoría de los casos catalíticamente menos activas.<sup>67</sup> Sin embargo, los complejos de Au(I) con biarilfosfinas como ligandos, con un elevado impedimento estérico, parecen ser más robustos frente a estos procesos.<sup>59</sup>

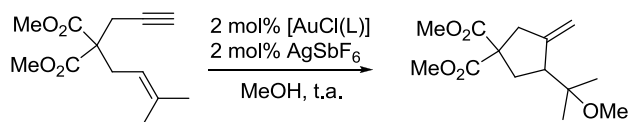
Para este tipo de complejos, en los que el ligando coordinado al centro metálico es una fosfina biarilica de tipo Buchwald, se ha descrito que puede existir una interacción débil entre el átomo metálico y el fragmento arílico.<sup>45c,68,69</sup> Esta interacción  $\eta^2$  entre el areno y el centro metálico podría reforzar el impedimento estérico en la zona de coordinación,<sup>70</sup> y disminuir la tendencia de los correspondientes complejos catiónicos a formar agregados, aumentando así su estabilidad (Figura 1.7).



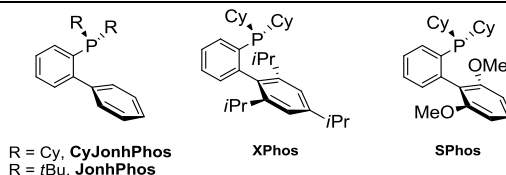
**Figura 1.7.** Interacción  $\eta^2$  entre el átomo de oro y el fragmento arílico.

Los complejos de Au(I) con dialquiliarilfosfinas fueron introducidos como catalizadores por el grupo de Echavarren en 2005.<sup>71</sup> Este tipo de complejos presentaron una actividad superior a complejos con ligandos triarilfosfina o NHC, con valores de TON y TOF superiores en reacciones de cicloisomerización de eninos<sup>72</sup> (Esquema 1.16).

Este tipo de complejos ampliamente utilizados en reacciones de cicloisomerización, cicloadición, hidroarilación, etc., además de presentar características electrónicas modulables,<sup>73</sup> se caracterizan por su elevado impedimento estérico.



L	t (h)	Rdto (%)
PPh <sub>3</sub>	3	84
CyJohnPhos	0.5	97
JohnPhos, Xphos, SPhos	0.25	89-92
IMes	1.5	71

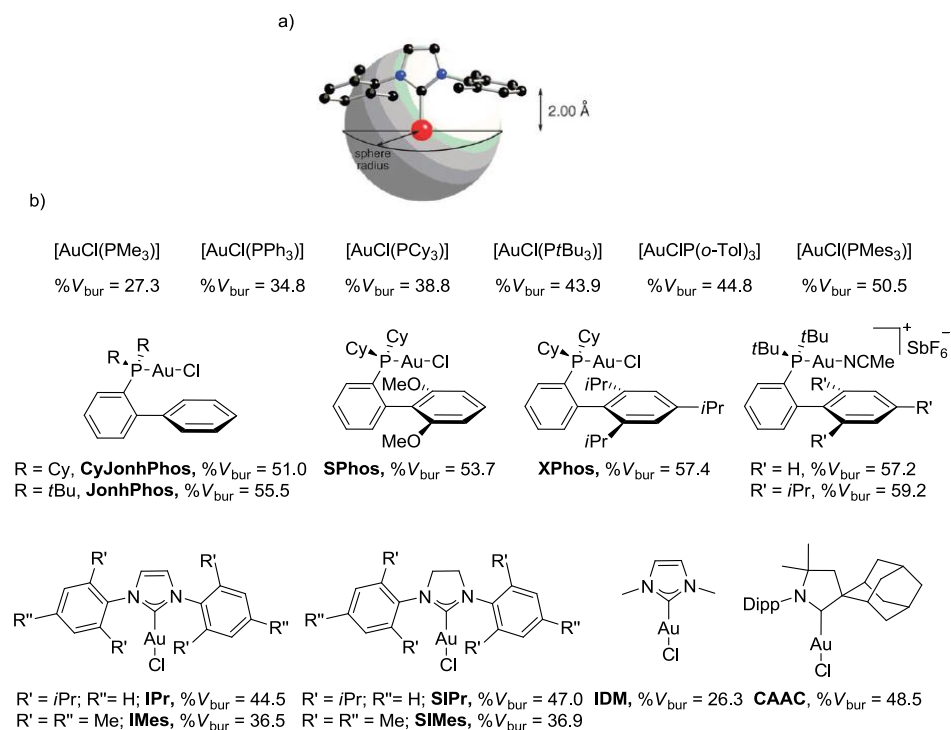


**Esquema 1.16.** Reacción de metoxiciclación de eninos catalizada por diferentes complejos de Au(I).

Un parámetro utilizado tradicionalmente para evaluar y comparar el impedimento estérico de las fosfinas, es el ángulo cónico de Tolman,  $\theta$ .<sup>74</sup> Sin embargo, este parámetro no es aplicable a ligandos de tipo NHC. No obstante, Cavallo y Nolan describieron mediante el empleo de cálculos teóricos un nuevo parámetro, el porcentaje de volumen enterrado,  $\%V_{bur}$ ,<sup>75</sup> que se define como el porcentaje del volumen total de una esfera ocupado por el ligando (Esquema 1.17.a). Los valores calculados de  $\%V_{bur}$  para fosfinas parecen presentar una buena correlación con los valores de ángulo de Tolman,  $\theta$ . En este trabajo se llevó a cabo la estimación de dicho parámetro para una serie de complejos de oro con una amplia variedad de ligandos. De modo que este nuevo parámetro puede utilizarse para comparar el impedimento estérico generado al modificar el ligando empleado (Esquema 1.17.b).<sup>76</sup>

De los datos recogidos en el esquema 1.17, puede observarse que la modificación de los sustituyentes alrededor del átomo de fósforo produce un gran cambio en el impedimento estérico de las fosfinas utilizadas como ligando. Además, las dialquilbencil fosfinas presentan en todos los casos valores de  $\%V_{bur}$  superiores a las trialquil- y triarilfosfinas.

En el caso de los ligandos de tipo NHC, la introducción de diferentes sustituyentes sobre los átomos de nitrógeno del anillo de imidazolio, conduce a variaciones significativas en el % $V_{bur}$ . Esta herramienta, también aplicable a carbenos de tipo CAAC (Ciclo Alquil Amino Carbenos) muestra el elevado impedimento estérico que este tipo de ligandos puede ejercer sobre la esfera de coordinación del oro.

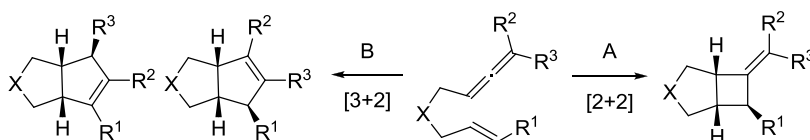


**Esquema 1.17.** a) Esquema representativo del parámetro % $V_{bur}$ . b) % $V_{bur}$  calculado para diferentes ligandos en complejos de Au(I).

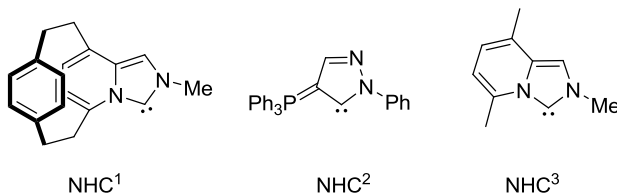
Aunque el valor del porcentaje de volumen enterrado deriva de estructuras sólidas, sin consideraciones de la naturaleza dinámica de los complejos en disolución, y están parametrizados con distancias L-Au fijas, el modelo descrito puede ser una herramienta útil para analizar y explicar las características estéricas de los diferentes ligandos.

Aunque el diseño racional del complejo de oro adecuado entrañe una elevada dificultad, y normalmente la optimización del mismo se base en un proceso de ensayo-error, la gran variedad disponible y el desarrollo continuo de nuevos complejos permiten aumentar la diversidad de modos de reactividad y transformaciones catalíticas.

Un ejemplo ilustrativo de cómo la modificación de las características electrónicas de los ligandos en el centro metálico puede conducir a la obtención de diferentes productos a partir de un mismo sustrato es el que se estudia en las reacciones de cicloadición de alenoalquenos (Esquema 1.18).<sup>77,78</sup>



- A) 5 mol% [AuCl(PPh<sub>3</sub>)]/AgBF<sub>4</sub>, DCM, t.a. (**Toste**)  
5 mol% [AuCl(NHC<sup>1</sup>)]/AgSbF<sub>6</sub>, DCM, -5 °C (**Fürstner**)  
5 mol% [AuCl(NHC<sup>2</sup>)]/AgSbF<sub>6</sub>, DCM, -5 °C (**Fürstner**)
- B) 5 mol% [AuCl(NHC<sup>3</sup>)]/AgSbF<sub>6</sub>, DCM, -5 °C (**Fürstner**)

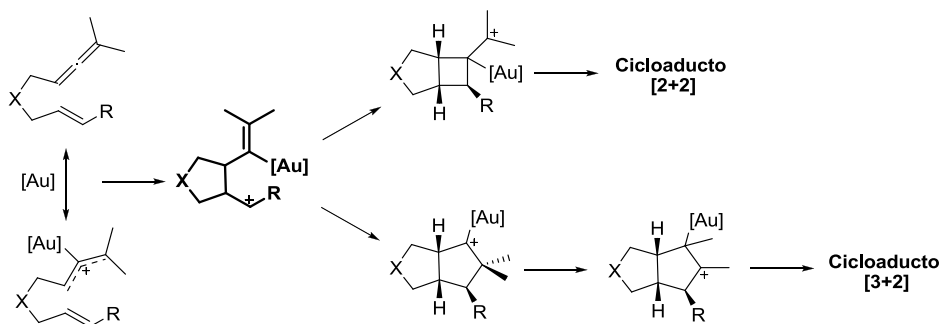


**Esquema 1.18.** Cicloadiciones [2+2] y [3+2] de alenoalquenos catalizadas por diferentes complejos de Au(I).

En presencia de cantidades catalíticas de complejos de Au(I) estabilizados por PPh<sub>3</sub> o ligandos NHC con carácter  $\pi$ -aceptor (NHC<sup>1</sup> y NHC<sup>2</sup>) la cicloadición de alenoalquenos únicamente proporciona los aductos [2+2]. Sin embargo, la utilización de ligandos de tipo NHC con menor carácter  $\pi$ -aceptor permite la obtención de los cicloaductos [3+2].

Ambos productos se obtienen a través de un intermedio catiónico común generado por la activación del aleno y posterior ataque nucleófilo del alqueno. La introducción

de ligandos con mayor carácter  $\pi$ -aceptor, como  $\text{NHC}^1$  y  $\text{NHC}^2$ , genera complejos de  $\text{Au(I)}$  electrónicamente deficientes, favoreciendo la cicloadición [2+2] cuyo intermedio no presenta el centro carbocatiónico unido directamente al oro. Sin embargo, ligandos como  $\text{NHC}^3$ , con un menor carácter  $\pi$ -aceptor, generan complejos con inferior demanda electrónica, permitiendo la estabilización de la carga positiva en posición  $\alpha$  al centro metálico, y por tanto la formación del cicloaducto [3+2] (ver esquema 1.19).

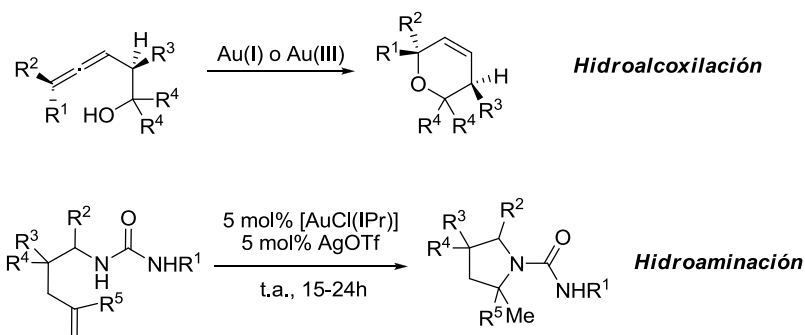


**Esquema 1.19.** Vías de reacción para la cicloadición de alenoalquenos.

### 1.1.4. Reacciones Catalizadas por Complejos de Oro

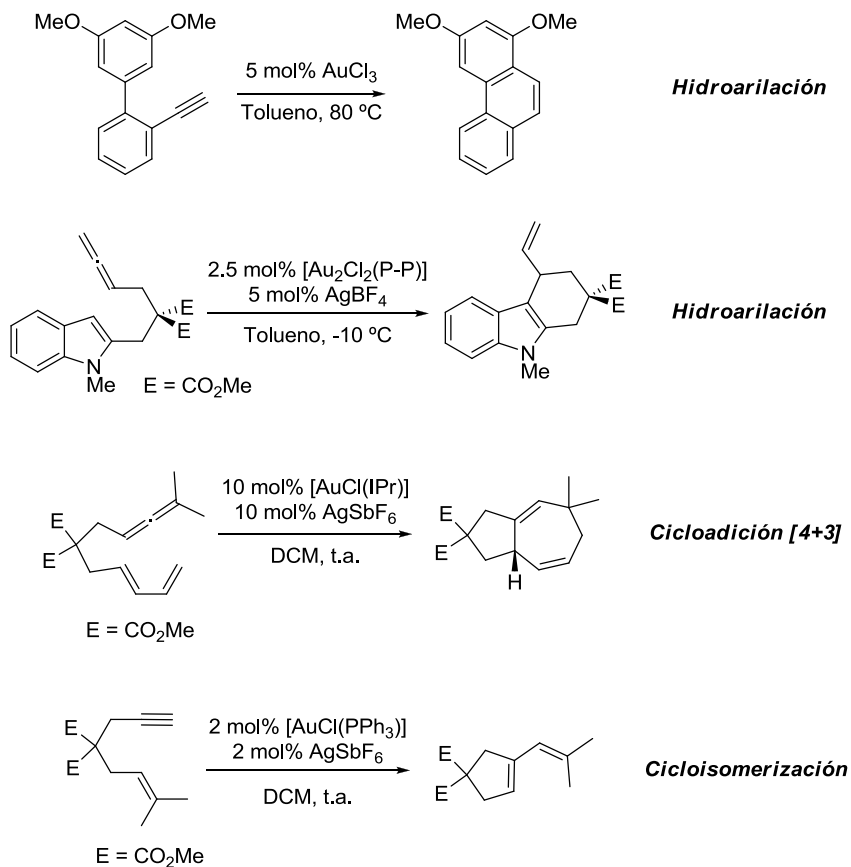
Como ya se ha descrito anteriormente, en 1998 Teles y colaboradores demostraron la actividad catalítica de los complejos de oro para la hidratación de alquinos. Desde entonces la introducción de nuevos complejos, la modificación de los ligandos y/o de los contraiones en los mismos, así como la utilización combinada de estos con organocatalizadores<sup>79</sup> o reactivos oxidantes<sup>80</sup> ha permitido desarrollar una amplia variedad de transformaciones<sup>14</sup> que aprovechan la acidez  $\pi$  de estos complejos.

No obstante, la activación  $\pi$  de sistemas insaturados continúa siendo el campo de aplicación fundamental de los complejos de oro en catálisis. Su eficiencia en este sentido ha sido puesta de manifiesto en reacciones de alcoxilación,<sup>81</sup> hidroaminación,<sup>82</sup> y adición de diferentes heteronucleófilos<sup>14k</sup> a sistemas insaturados de alquinos, alquenos, alenos y dienos (Esquema 1.20).



**Esquema 1.20.** Ejemplos de reacciones de hidroalcoxilación e hidroaminación catalizadas por complejos de oro en alquenos y alenos.<sup>83</sup>

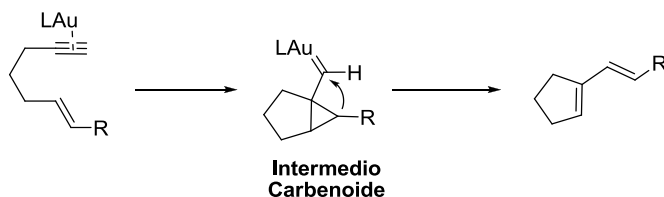
Además la introducción de nucleófilos carbonados ha permitido el desarrollo de reacciones de formación de enlaces C-C, que incluyen reacciones de hidroarilación,<sup>84</sup> cicloadición,<sup>85</sup> cicloisomerización,<sup>72</sup> etc. (Esquema 1.21).



**Esquema 1.21.** Ejemplos representativos de reacciones de hidroarilación,<sup>86,87</sup> cicloadición<sup>88</sup> y cicloisomerización<sup>89</sup> catalizadas por diferentes complejos de oro.

Aunque la mayoría de los intermedios organometálicos de estas reacciones son demasiado reactivos para ser aislados, los progresos en esta área han permitido detectar y/o aislar algunas especies clave involucradas en reacciones catalizadas por complejos de oro.<sup>90</sup> La mayoría de estas reacciones transcurren a través de intermedios organoaurados en los que el metal se encuentra unido al sustrato mediante enlace de tipo  $\sigma$ , que finalmente al reaccionar con electrófilos, fundamentalmente protones, libera el producto de la reacción y regenera la especie catalítica.<sup>91</sup> No obstante en algunas transformaciones se han propuesto intermedios de tipo carbenoide,<sup>89,92</sup> generados mediante retrodonación desde orbitales  $d$  del oro a

orbitales  $p$  vacíos del sustrato involucrado.<sup>93</sup> Sin embargo la naturaleza de estos intermedios, ampliamente estudiados en reacciones de cicloisomerización de eninos, es motivo de controversia,<sup>94</sup> pudiendo describirse como intermedia entre un carbeno metálico y un carbocatión estabilizado por el metal (Esquema 1.22).



**Esquema 1.22.** Especie carbenoide propuesta en reacciones de cicloisomerización.

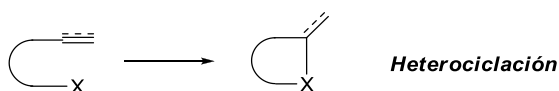
Los ejemplos aquí expuestos manifiestan la gran cantidad de transformaciones en las que los complejos de oro desempeñan un papel fundamental como catalizadores. No obstante, la memoria que se presenta se encuadra en la activación de alquinos, concretamente en procesos de heterociclación, por lo que en adelante se describirán y desarrollarán reacciones y conceptos mecanísticos alrededor de este tipo de transformaciones.

En concreto, su discusión se ha realizado analizando las diferentes etapas del ciclo catalítico descrito para este tipo de reacciones, ya que en la presente memoria se presentan resultados que engloban el análisis de conceptos relacionados con las diferentes etapas. Así los distintos epígrafes que a continuación se presentan están estrechamente relacionados con los resultados que posteriormente serán discutidos.



## 1.2. Procesos de Heterociclación en Alquínil-derivados Catalizados por Complejos de Oro

Los heterociclos, compuestos cíclicos que contiene en su estructura al menos un átomo diferente del carbono, son componentes estructurales básicos de un gran número de productos naturales o sintéticos con actividad biológica.<sup>95</sup> Como consecuencia de ello el desarrollo de métodos sintéticos eficientes para la construcción de este tipo de compuestos es un área en continuo desarrollo. En este sentido, las reacciones catalizadas por metales de transición constituyen una de las metodologías más atractivas para la síntesis de heterociclos<sup>96</sup> ya que permiten alcanzar una gran complejidad estructural a partir de productos de partida fácilmente accesibles y mediante el empleo de condiciones de reacción suaves. Entre ellas, las reacciones de heterociclación (Esquema 1.23), en las que la adición de un heteroátomo X a un enlace múltiple C-C<sup>97</sup> conduce a la formación de heterociclos, constituyen una aproximación muy eficaz.



**Esquema 1.23.** Representación esquemática del proceso de heterociclación.

En este contexto los alquínil-derivados son intermedios sintéticos clave, ya que los alquinos, productos de partida relativamente fáciles de obtener, son compatibles con diferentes condiciones de reacción, lo que permite su presencia durante la transformación de otros grupos funcionales. Paralelamente su activación electrofílica puede propiciar un gran número de transformaciones sintéticamente útiles.

Por ello el estudio de su reactividad y de los distintos métodos que permitan llevar a cabo su transformación de forma sencilla son aspectos de gran importancia. La activación de alquinos mediante el empleo de ácidos de Brønsted requiere condiciones drásticas de reacción. Así mismo, la generación de subproductos derivados de la

presencia del carbocatión intermedio susceptible de participar en procesos de di- o polimerización, limitan este modo de activación de enlaces múltiples.

Una solución clásica consiste en la utilización de sales de Hg(II). Sin embargo su elevada toxicidad ha hecho que estos compuestos hayan sido sistemáticamente sustituidos en esta tarea. En este sentido las reacciones de activación carbófila de enlaces múltiples catalizadas por otros metales de transición, son consideradas una herramienta sintética apreciable, ya que permiten la síntesis de heterociclos evitando los problemas anteriores al tiempo que permiten una alta tolerancia hacia un gran número de grupos funcionales. Dentro de este ámbito, en los últimos años los complejos de oro han demostrado su capacidad para activar enlaces múltiples, especialmente alquinos,<sup>14c,98</sup> proporcionando así una metodología eficaz y sencilla para la construcción de heterociclos.<sup>99</sup>

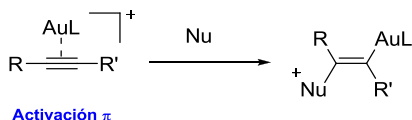
### 1.2.1. Activación de Alquinos Mediante Complejos de Oro

*Los conceptos que aquí se describen y analizan se relacionan con los resultados que se resumen en el apartado 4.3, en el que se discuten los modos de activación de 1-(o-alquilaril)ureas, y su influencia en la selectividad de la transformación*

Como se ha citado anteriormente, el patrón de reactividad fundamental de los complejos de oro es la activación de enlaces múltiples, especialmente alquinos. El gran éxito de los complejos de oro, como ya se indicó brevemente al inicio de la introducción se debe a que se comportan como aceptores  $\pi$  fuertes, con una baja retrodonación, activando de este modo enlaces múltiples frente al ataque de nucleófilos. Las entalpías de formación calculadas para diferentes aductos alquino-electrófilo (ácidos de Brønsted, ácidos de Lewis, iodo, compuestos de iodonio y complejos de Au, Ag y Cu) muestran energías de enlace superiores para la interacción con complejos de oro,<sup>18,100</sup> indicando así su mayor potencial para coordinar enlaces múltiples.

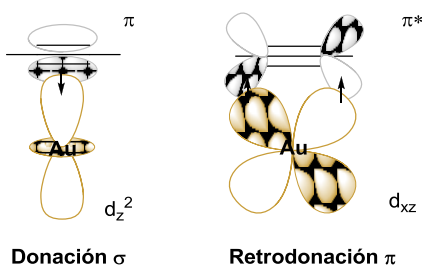
En las reacciones catalizadas por oro, la activación del enlace múltiple, al inicio del ciclo catalítico, es una de las etapas clave del proceso. El modo de activación generalmente

aceptado para estos complejos se basa en la coordinación del enlace múltiple al complejo de oro, generando así una especie electrofílica susceptible de ser atacada por diferentes nucleófilos (Esquema 1.24).



**Esquema 1.24.**

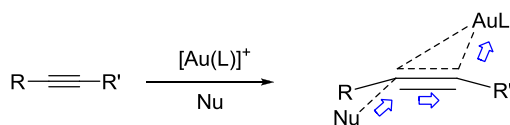
Las componentes esenciales que contribuyen a la coordinación del alquino al centro metálico son la donación  $\sigma$  desde el orbital  $\pi$  enlazante del alquino al centro metálico, y la retrodonación  $\pi$  desde los orbitales  $d$  del metal al orbital  $\pi^*$  del alquino<sup>19b</sup> (Figura 1.8).



**Figura 1.8.** Representación esquemática de las componentes esenciales en la interacción de alquinos con centros metálicos.

Así los complejos [Au-alquino] pueden tratarse como metalaciclopropenos, basándose en el modelo de Dewar-Chatt-Duncanson.<sup>101</sup> Sin embargo, en la mayoría de los complejos [Au-alquino], la componente  $\sigma$  es la de mayor contribución al enlace,<sup>102</sup> produciéndose de este modo la transferencia neta de densidad de carga desde el alquino al centro metálico. Por ello los complejos de oro, al ser mejores aceptores  $\sigma$  que sus congéneres, Cu y Ag, en la tabla periódica, presentan una gran habilidad para activar enlaces múltiples frente al ataque de nucleófilos.

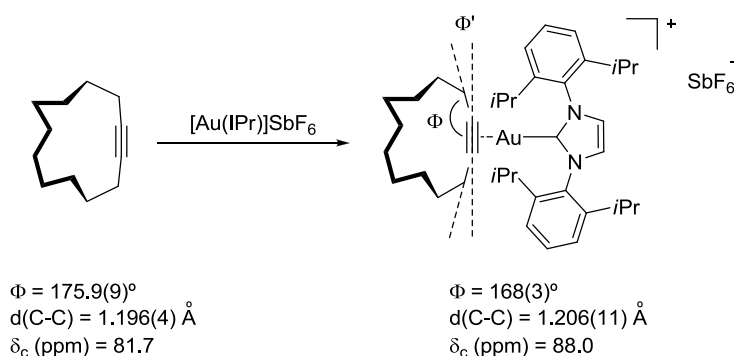
Como predice el modelo de Dewar-Chatt-Duncanson, la coordinación del alquino al centro metálico altera significativamente la estructura y reactividad del enlace múltiple.<sup>103,104</sup> Como consecuencia de ello se produce la elongación del enlace C-C debido a la transferencia neta de densidad electrónica desde el orbital  $\pi$  enlazante hacia el orbital antienlazante  $\pi^*$ . También como resultado de la coordinación al complejo de oro cabe esperar que se produzca una desviación de la clásica geometría lineal que presentan los alquinos. Estos cambios estructurales se producen paralelamente al aumento en la electrofilia del alquino, como consecuencia de la disminución global de densidad electrónica por la coordinación al centro metálico. Además en el caso de alquinos terminales o asimétricamente sustituidos la interacción con el complejo de oro conduce de forma más o menos pronunciada a un *slippage*<sup>105</sup>  $\eta^2 \rightarrow \eta^1$  (deslizamiento del metal a lo largo del eje del enlace múltiple de modo que la hapticidad del alquino evoluciona hacia un valor intermedio entre  $\eta^2$  y  $\eta^1$ ). Este *slippage* inicial en el complejo  $\pi$  provoca una distribución asimétrica de la deficiencia electrónica en los dos carbonos del enlace múltiple, fenómeno que se estima necesario para garantizar el acceso al estado de transición que conduce al ataque nucleofílico de forma selectiva.<sup>14b,106</sup> La orientación del *slippage* normalmente suele ser aquella en el que se genera una mayor densidad de carga positiva en el carbono que permite un mayor grado de estabilización, conduciendo a la adición de tipo Markovnikov del nucleófilo.



**Figura 1.9.** Representación esquemática de la redistribución electrónica en el ataque nucleofílico a alquinos mediado por la coordinación del sistema  $\pi$  al complejo metálico de oro.

La activación del alquino constituye una etapa elemental en las reacciones en las que estos sustratos están implicados, de modo que los complejos  $\pi$  [Au-alquino] son *a priori* uno de los primeros intermedios organometálicos formados en reacciones de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo catalizadas por complejos de oro.

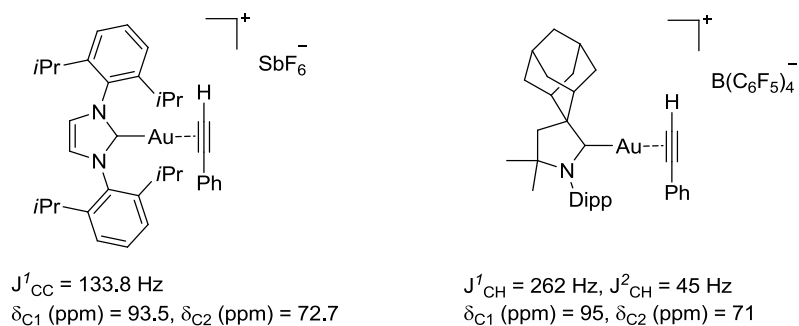
Por ello en los últimos años ha surgido un gran interés en la preparación y detección de los complejos  $\pi$  entre alquinos, alquenos, alenos, dienos, arenos y compuestos catiónicos de Au(I). Este desarrollo ha dado lugar a la caracterización de muchas de estas especies tanto en estado sólido como en disolución.<sup>46a,66a,107,108,109</sup> La mayoría de los complejos  $\pi$   $[\text{Au}(\text{L})(\text{alquino})]^+$  descritos, complejos de 14 electrones, corresponden a la interacción del complejo metálico con alquinos internos. A través del análisis de los datos descritos para estos complejos se puede constatar como el fragmento alquinílico presenta tipologías estructurales características, como pueden ser la elongación del enlace C-C, frecuencias de vibración inferiores para dicho enlace, desplazamientos químicos a campo más bajo en  $^{13}\text{C}$ -RMN y distorsión del ángulo de enlace respecto a la linealidad en alquinos libres (Esquema 1.25).



**Esquema 1.25.** Características estructurales de complejos  $\pi$   $[\text{Au}$ -alquino] de alquinos internos.<sup>107g</sup>

En el caso de alquinos terminales, los complejos descritos son más escasos. Debido a su elevada inestabilidad este tipo de complejos han sido únicamente caracterizados en disolución. No obstante, los datos experimentales obtenidos mediante resonancia magnética nuclear de estas especies parecen indicar la elongación del enlace C-C como consecuencia de la coordinación al centro metálico ( $J_{\text{CC}}^1$ , determinada con sustratos enriquecidos con  $^{13}\text{C}$ , inferior respecto al alquino libre). Además en estos casos parece existir un mayor grado de asimetría en la coordinación del alquino al centro metálico, de modo que el cambio en el desplazamiento químico en  $^{13}\text{C}$ -RMN se produce en

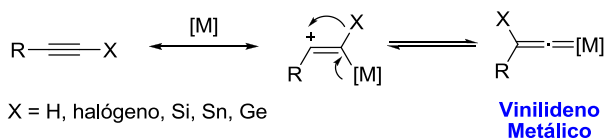
sentidos contrarios para cada uno de los carbonos del triple enlace. Como puede observarse en los complejos  $\pi$  [Au-alquino] expuestos en el esquema 1.26, el carbono interno del enlace múltiple aparece desapantallado, mientras la señal para el carbono terminal se desplaza hacia campos superiores (Esquema 1.26).



**Esquema 1.26.** Características estructurales de complejos  $\pi$  [Au-alquino] con alquinos terminales.<sup>46a,1071</sup>

Sin embargo, los complejos  $\pi$  formados inicialmente por coordinación del alquino al centro metálico pueden seguir una evolución distinta al ataque del nucleófilo, en función de las condiciones de reacción o de los sustratos implicados.

En el caso de alquinos terminales o alquinos sustituidos con halógenos, o elementos como el Si, Sn, y Ge, se ha descrito que los complejos  $\pi$  [Au-alquino] pueden evolucionar al correspondiente vinilideno metálico, mediante migración 1,2 de hidrógeno o del sustituyente en cuestión y retrodonación del metal (Esquema 1.27).

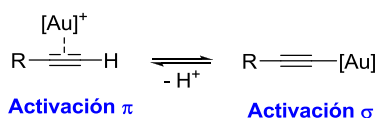


**Esquema 1.27.** Esquema representativo de la formación de vinilidenos metálicos.

En este tipo de intermedios el carbono unido al fragmento metálico presenta una mayor electrofilia, produciéndose el ataque nucleofílico predominantemente sobre este punto. Sin embargo, para que se produzca la formación del vinilideno metálico, es

necesario, además de la presencia de grupos con capacidad migratoria, un centro metálico con elevada capacidad de retrodonación. Aunque se conocen vinilidenos de otros metales como el W, Mo, Ru, Rh, Ir, Co, Mn y Re,<sup>110</sup> estas especies han sido menos estudiadas en la catálisis con complejos de oro. Este tipo de especies si han sido propuestas en reacciones catalizadas por complejos de Au(I) y Au(III),<sup>46a,86b,111</sup> sin embargo su identificación y caracterización no ha sido explorada. Además, la mayoría de los cálculos teóricos realizados sobre vinilidenos de oro indican que estos constituyen intermedios altamente energéticos en la activación de alquinos.<sup>112</sup>

Por otro lado, en el caso de alquinos terminales, la coordinación del enlace múltiple al centro metálico también lleva asociada una disminución del pKa del protón acetilénico,<sup>113</sup> hecho que podría favorecer la formación de especies de tipo acetiluro (Esquema 1.28).<sup>114</sup>



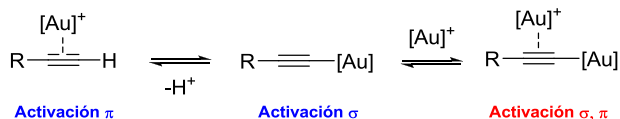
**Esquema 1.28.** Generación de acetiluros de oro a partir de complejos  $\pi$  [Au-alquino].

Aunque la síntesis de estas especies, clásicamente preparadas por reacción entre complejos [AuCl(L)] y alquinos terminales en presencia de base,<sup>115</sup> resulta sencilla, su detección y caracterización en el curso de reacciones catalíticas ha sido escasamente estudiado. Sin embargo, la participación de estas especies en reacciones catalizadas por complejos de oro si ha sido postulada, como explicación a la reactividad observada en reacciones de adición nucleofílica,<sup>116</sup> sustitución,<sup>117</sup> o en procesos redox.<sup>118,119</sup>

La evolución de los complejos  $\pi$  hacia la formación de especies de tipo acetiluro parece plausible, y de hecho recientemente se han descrito reacciones que implican ambos modos de activación en el caso de alquinos terminales.

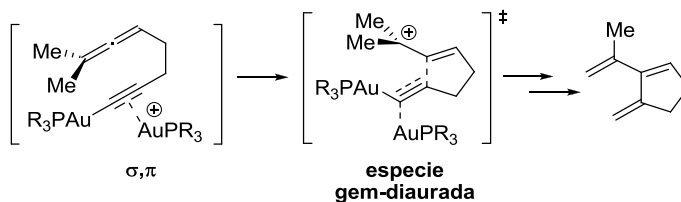
En 2008, Toste y Houk, durante el estudio mecanístico de la reacción de cicloisomerización de 1,5-aleninos, introdujeron el concepto de activación dual  $\sigma, \pi$ <sup>120</sup>

como una nueva posible vía de evolución de los complejos  $\pi$  [Au-alquino] con alquinos terminales. Como ya se indicó anteriormente, el pKa del protón acetilénico de alquinos terminales disminuye tras la coordinación al complejo metálico,  $[\text{Au}]^+$ , lo que facilitaría la pérdida de este protón y la formación de una especie acetiluro de oro. La posterior coordinación de un nueva molécula de  $[\text{Au}]^+$ , generaría el complejo  $\sigma,\pi$  postulado como intermedio en estas reacciones (Esquema 1.29).



**Esquema 1.29.** Vía de formación postulada para especies  $\sigma,\pi$  de Au(I).

Cálculos DFT realizados para esta transformación parecen apuntar a una activación del enlace múltiple mediante la formación del complejo  $\sigma,\pi$ , que a través de un estado de transición gem-diaurado<sup>121</sup>, permitiría la formación de un nuevo enlace C-C a través de la adición Markovnikov del aleno al alquino activado, dando lugar al derivado ciclopenteno final (Esquema 1.30).



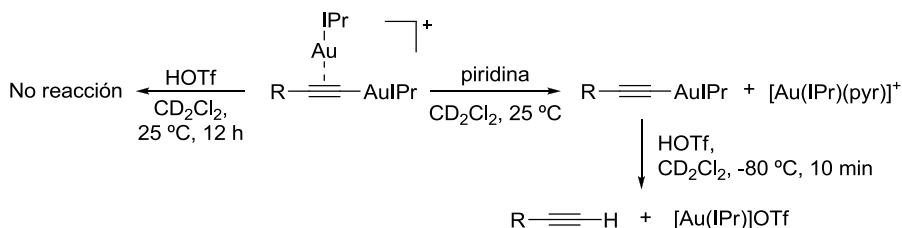
**Esquema 1.30.** Intermedios diaurados propuestos en reacciones de cicloisomerización de 1,5-aleninos.

Esta novedosa propuesta derivada de cálculos computacionales fue apoyada mediante experimentos de marcaje isotópico y el estudio de la reactividad de los acetiluros intermedios.

En los últimos años, este tipo de especies  $\sigma,\pi$ ,<sup>107j,1122,123</sup> muchas de ellas detectadas a través de estudios de coordinación de alquinos terminales con complejos de Au(I), han

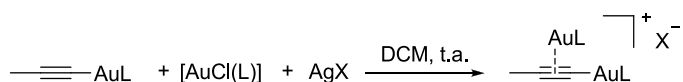






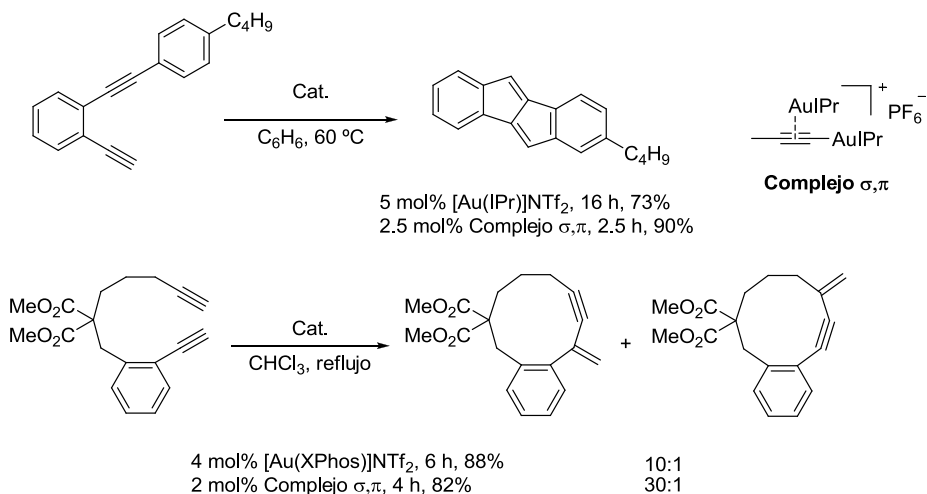
**Esquema 1.32.** Reactividad comparativa de complejos  $\sigma,\pi$  y acetiluros de oro frente a ácidos de Brönsted.

Recientemente el grupo de Hashmi ha descrito la preparación y utilización como precatalizadores de diferentes complejos  $\sigma,\pi$  del 1-propino,<sup>125</sup> que favorecen la activación dual de alquinos eliminándose fácilmente el ligando 1-propino al ser un compuesto volátil. La preparación de estas especies a partir de los correspondientes acetiluros resulta muy eficaz,<sup>126</sup> como consecuencia de la elevada afinidad de los complejos catiónicos de Au(I) por el enlace múltiple de acetiluros (Esquema 1.33).



**Esquema 1.33.** Síntesis de complejos  $\sigma,\pi$  de Au(I) para su utilización como precatalizadores.

La utilización de estas especies como precatalizadores en reacciones de formación de enlaces C-C iguala, o incluso mejora, la reactividad y/o la selectividad mostrada por complejos de Au(I) estabilizados con ligandos fosfina o NHC (Esquema 1.34).

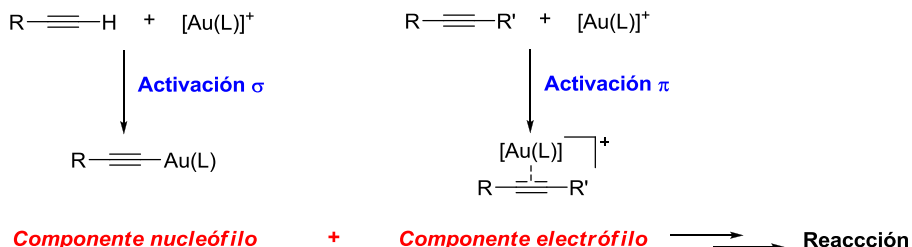


**Esquema 1.34.** Reacciones de formación de enlaces C-C en las que se utilizan complejos  $\sigma,\pi$  como catalizadores.

En este caso el acetiluro de oro actúa como ligando lábil, pudiendo ser desplazado por el sustrato en su coordinación al centro metálico. Además la presencia de especies de tipo acetiluro puede promover reacciones ácido-base, que en algunos casos mejora la eficacia o selectividad de las transformaciones en estudio.

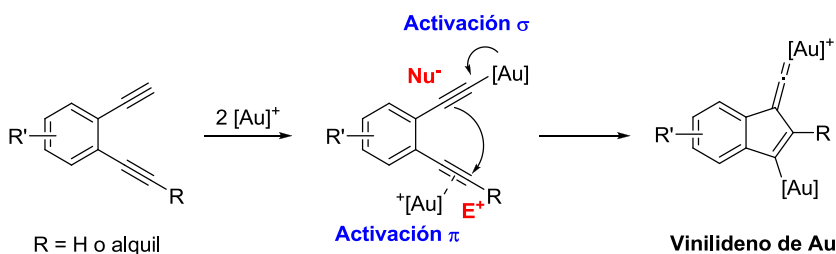
Las especies  $\sigma,\pi$ , no sólo han sido estudiadas de forma aislada, sino que han sido detectadas en el curso de diversas reacciones<sup>127</sup> de cicloadición,<sup>128</sup> cicloisomerización,<sup>129</sup> e hidroaminación.<sup>130</sup>

Una variante de este tipo de activación  $\sigma,\pi$  ha sido estudiada por los grupos de Hashmi y Zhang en reacciones de ciclación de diinos. En este caso la activación dual  $\sigma,\pi$  implica a dos acetilenos distintos, de modo que una molécula de complejo metálico activa uno de los alquinos mediante coordinación  $\pi$ , mientras que otra unidad [Au(L)]<sup>+</sup> activa el segundo enlace múltiple mediante la formación de un acetiluro. Así ambos alquinos adoptan roles diferenciados, pudiendo reaccionar entre ambos (Esquema 1.35).



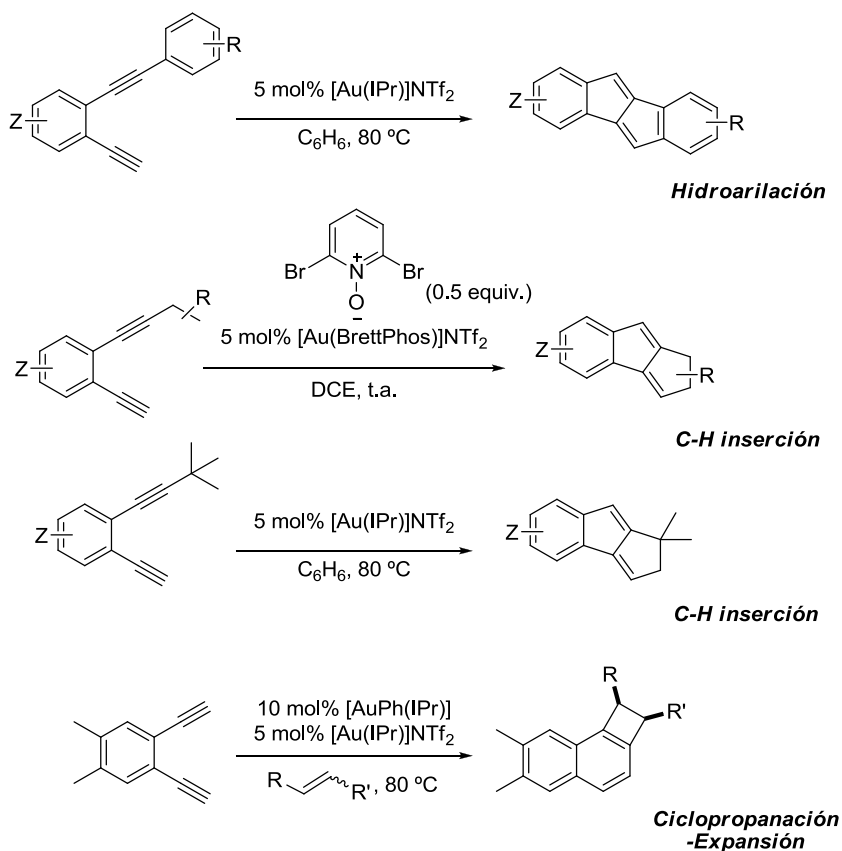
**Esquema 1.35.** Esquema de reactividad  $\sigma, \pi$  para diinos.

Este tipo de reactividad inicialmente propuesta por el grupo de Gagosz en reacciones de cicloisomerización de diinos catalizadas por Au(I),<sup>131</sup> ha sido estudiada en reacciones de 1,2-etinilalquinilaril derivados. En estas reacciones se produce la activación diferenciada de ambos triples enlaces, de modo que al adoptar patrones de reactividad complementarios, reaccionan entre ambos (Esquema 1.36).



**Esquema 1.36.** Formación de especies vinilídicas de oro a partir de la activación  $\sigma, \pi$  de diinos.

La evolución de estos sistemas parece conducir a la formación de una especie vinilídica, de gran reactividad, que puede reaccionar *in situ* mediante diferentes procesos, como reacciones de hidroarilación, C-H inserción o ciclopropanación (Esquema 1.37).<sup>132</sup>



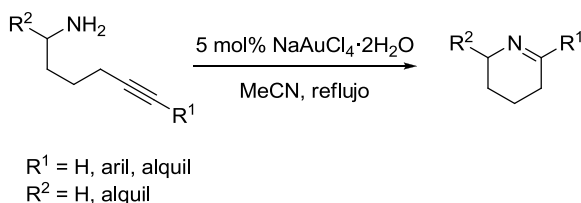
**Esquema 1.37.** Reactividad derivada de la activación dual de 1,2-etinilalquinos.

Todos estos ejemplos indican que especies de diferente naturaleza pueden estar implicadas en las transformaciones catalizadas por complejos de Au(I). Aunque inicialmente las investigaciones en el campo de la catálisis con oro estaban centradas en el desarrollo metodológico, la posterior investigación a nivel mecanístico ha permitido establecer intermedios de reacción clave contribuyendo a explicar determinados hechos experimentales así como a desarrollar nuevas transformaciones más complejas.

### 1.2.2. Ataque Nucleofílico en Reacciones de Heterociclación

Las reacciones que aquí se exponen se relacionan con los resultados incluidos en el apartado 4.1, en el que se describe la síntesis de dihidroquinazolin-2-onas y derivados indólicos a partir de 1-(*o*-alquini)arilureas mediante reacciones de heterociclación catalizadas por complejos de Au(I).

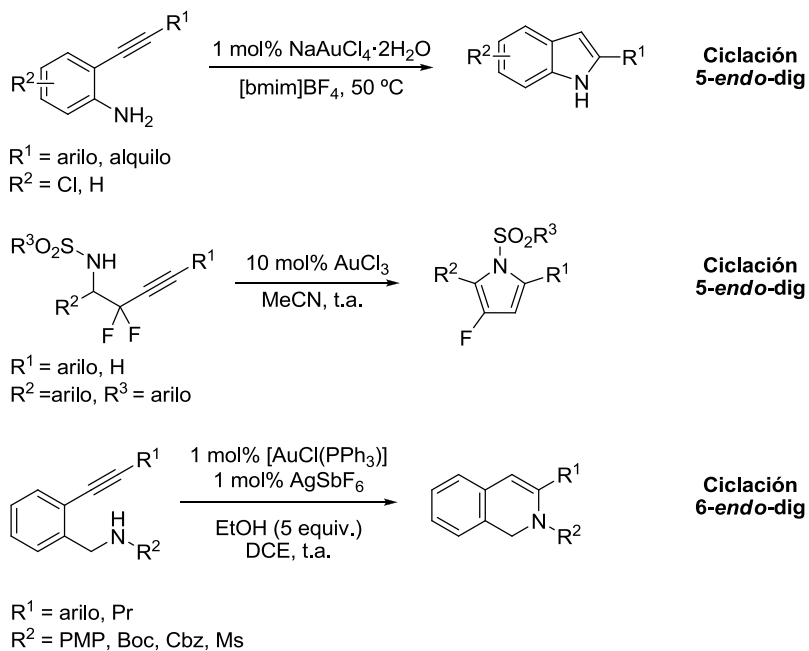
La primera evidencia experimental de la capacidad de los complejos de oro para catalizar procesos de heterociclación, mediante la activación electrofílica de alquinos y posterior ataque nucleofílico, fue descrita por Utimoto y colaboradores que, en 1987 pusieron a punto la reacción de hidrogenación de hexinilaminas (Esquema 1.38).<sup>133</sup> La reacción en presencia de cantidades catalíticas de la sal de Au(III), NaAuCl<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, permitía obtener tetrahidropiridinas con buenos rendimientos a través de un proceso de ciclación 6-*exo*-dig<sup>134</sup> y posterior tautomerización a la forma imínica más estable.



**Esquema 1.38.** Hidrogenación de hexinilaminas catalizada por NaAuCl<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O.

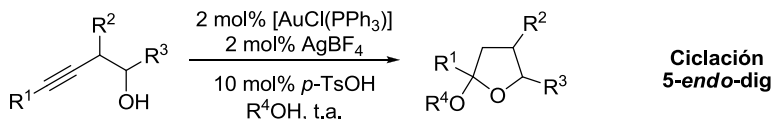
Además las condiciones de reacción resultaron adecuadas para la formación de dihidropirroles mediante la ciclación 5-*endo*-dig de 4-alquiniilaminas o la ciclación 5-*exo*-dig de 3-alquiniilaminas. Desde este resultado inicial se han desarrollado un gran número de reacciones basadas en este tipo de reactividad, permitiendo la preparación de una gran variedad de compuestos heterocíclicos.

A través de reacciones de hidrogenación catalizadas por complejos de Au(I) se ha desarrollado la síntesis de heterociclos nitrogenados como indoles,<sup>135</sup> pirroles<sup>136</sup> y quinolinas,<sup>137</sup> estructuras presentes en un amplio número de productos naturales o sintéticos con actividad biológica (Esquema 1.39).

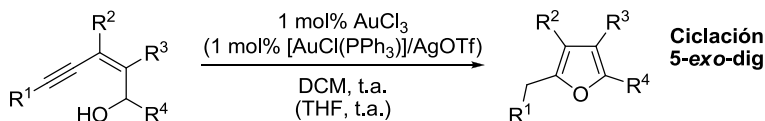


**Esquema 1.39.** Ejemplos representativos de reacciones de hidroaminación intramolecular para la síntesis de indoles, pirroles y quinolinas.

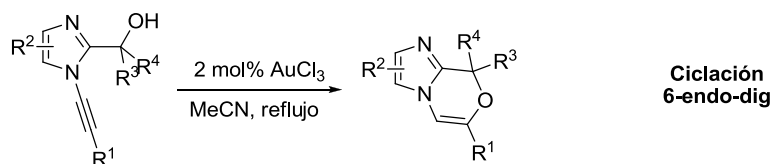
Del mismo modo, se han desarrollado reacciones de hidroalcoxilación, que análogamente conducen a heterociclos oxigenados como furanos,<sup>138,139</sup> piranos,<sup>140</sup> y otros compuestos relacionados (Esquema 1.40).<sup>141</sup>



$R^1 = \text{H, arilo, alquilo}, R^2 = \text{H, Ph}$   
 $R^3 = \text{H, Me, Ph}, R^4 = \text{Me, Et, } i\text{Pr}$



$R^1 = \text{arilo, alquilo, alquenido}$   
 $R^2 = R^3 = \text{alquilo, arilo}, R^4 = \text{arilo, alquilo}$



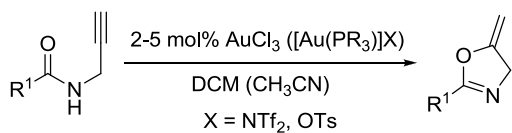
$R^1 = \text{H, arilo, alquilo}, R^2 = \text{H, arilo}$   
 $R^3 = \text{H, arilo}, R^4 = \text{H, arilo, alquilo}$

**Esquema 1.40.** Ejemplos representativos de reacciones de hidroalcoxilación catalizadas por complejos de oro.

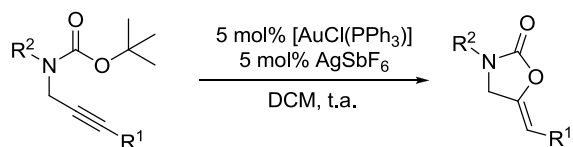
No solo los átomos de oxígeno y nitrógeno de alcoholes y aminas pueden comportarse como nucleófilos, sino que estos átomos en grupos funcionales como cetonas y aldehídos,<sup>142</sup> ácidos carboxílicos,<sup>143</sup> carbonatos,<sup>144</sup> carbamatos,<sup>145</sup> amidas,<sup>63,146</sup> tricloroacetamidas,<sup>147</sup> iminas,<sup>148</sup> oximas,<sup>149</sup> ureas,<sup>150</sup> etc. pueden desempeñar este rol (Esquema 1.41).

La mayoría de estas reacciones se caracterizan por tener lugar en condiciones suaves así como por presentar una elevada selectividad. Por todo ello las reacciones de heterociclación catalizadas por complejos de oro han sido empleadas en etapas clave para la síntesis total de compuestos con interés biológico.<sup>151</sup>



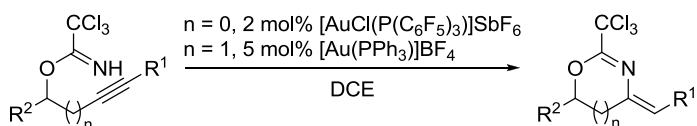


R<sup>1</sup> = arilo, alquilo



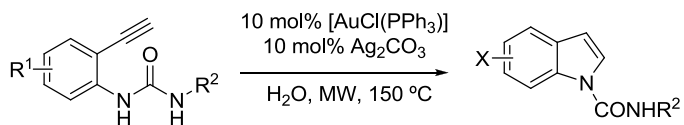
R<sup>1</sup> = H, Ph, Me, CO<sub>2</sub>Et

R<sup>2</sup> = H, Bn, alilo, alquilo, arilo



R<sup>1</sup> = H, Ph, SiMe<sub>3</sub>

R<sup>2</sup> = H, arilo, alquilo



R<sup>1</sup> = Me, Cl, CF<sub>3</sub>

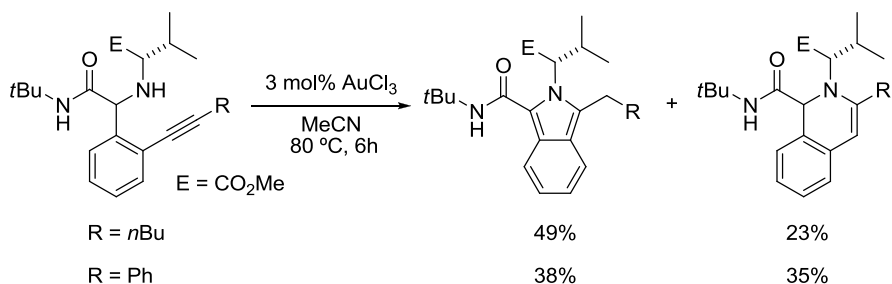
R<sup>2</sup> = Bn, arilo, alilo, alquilo

**Esquema 1.41.** Ejemplos representativos de reacciones de heterociclación con diferentes grupos funcionales.

Sin embargo, algunas reacciones catalizadas por complejos de oro en las que la estructura del sustrato permite más de un ataque nucleofílico pueden conducir a mezclas de productos. Aún así la selectividad de estas transformaciones puede alterarse y/o mejorarse al introducir modificaciones estructurales en el sustrato de partida o bien variando el sistema catalítico empleado.

Un ejemplo de ello es la reacción de ciclación de derivados de 1-(2-etinilfenil)-metanaminas. En presencia de cantidades catalíticas de AuCl<sub>3</sub> en acetonitrilo se

obtiene una mezcla de regioisómeros generados a través de una ciclación de tipo 5-*exo-dig* y 6-*endo-dig* (Esquema 1.42).<sup>152</sup>

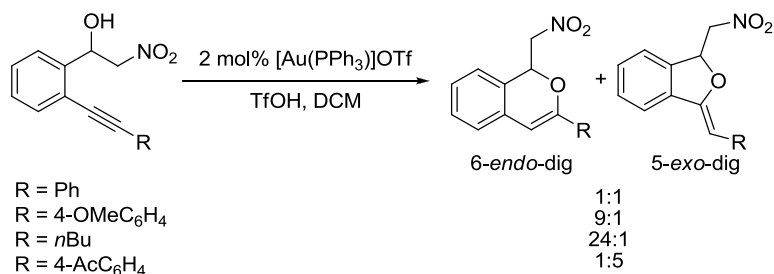


**Esquema 1.42.** Ciclación 5-*exo-dig* y 6-*endo-dig* en la reacción de hidroaminación intramolecular de 1-(2-etinilfenil)-metanaminas.

Ambas ciclaciones suponen caminos energéticamente posibles al no existir restricciones de carácter stereoelectrónico,<sup>153</sup> obteniéndose así ambos tipos de heterociclos.

Generalmente las propiedades electrónicas de los sustituyentes sobre la función alquino influyen decisivamente en la regioselectividad. Tras la coordinación al centro metálico, el *slippage* suele producirse en la orientación que genere una mayor densidad de carga positiva sobre el carbono que permita un mayor grado de estabilización de la misma.<sup>154</sup> De este modo la modificación de los sustituyentes a ambos lados del triple enlace puede alterar la selectividad de estas transformaciones.

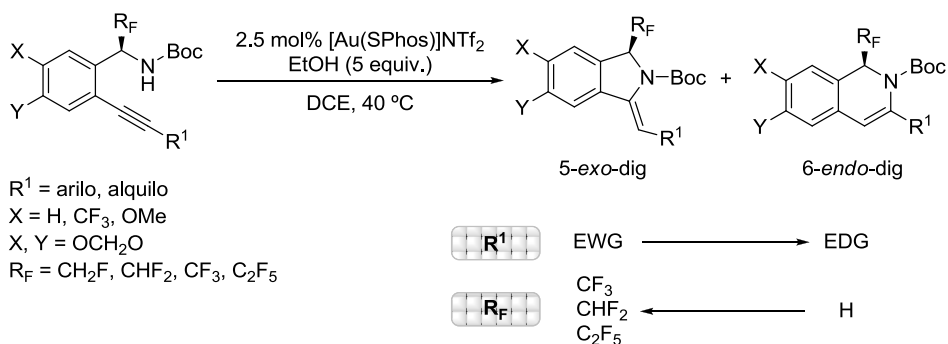
La reacción de ciclación de 1-(*o*-alquinaril)-2-nitroalcoholes en presencia de cantidades catalíticas de [Au(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]OTf proporciona mezclas de productos derivados de la ciclación 5-*exo-dig* y 6-*endo-dig* en proporción variable en función de las características electrónicas del alquino (Esquema 1.43).<sup>155</sup>



**Esquema 1.43.** Reacción de hidroxialcoxilación de 1-(*o*-alquilaril)-2-nitroalcoholes.

La presencia de sustituyentes electrón-dadores sobre el alquino favorece la ciclación 6-*endo*-dig, mientras que al contrario, sustituyentes de carácter electrón-aceptor favorecen la ciclación 5-*exo*-dig. Dichos resultados parecen relacionar la formación mayoritaria de uno u otro heterociclo con la capacidad de los sustituyentes de la función alquino para estabilizar la densidad de carga positiva generada por la coordinación al centro metálico.

Otro ejemplo de este comportamiento puede observarse en la reacción de hidroaminación de *o*-alquiniibencil carbamatos descrita a continuación (Esquema 1.44).<sup>156</sup>

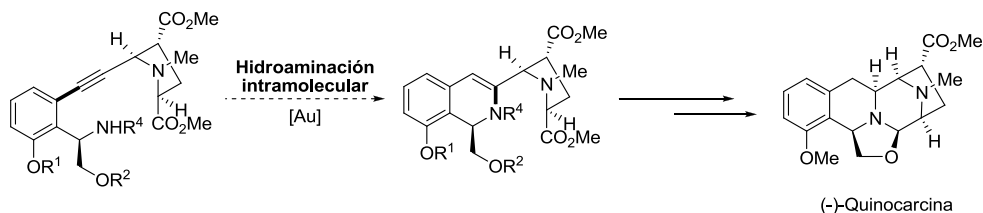


**Esquema 1.44.** Reacción de hidroaminación de alquiniil carbamatos catalizada por complejos de Au(I).

La modificación de los sustituyentes sobre el triple enlace, así como la introducción de grupos fluorados en posición  $\alpha$  al nitrógeno de la función carbamato que actúa como nucleófilo produce cambios en la regioselectividad de la transformación.

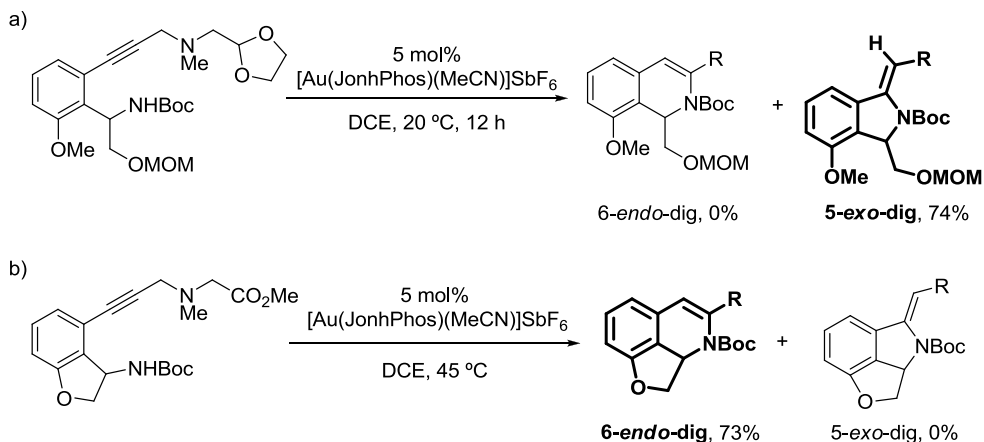
Debido a la disposición relativa del nucleófilo y la función alquino, existen dos posibles vías de reacción: ciclación 5-*exo*-dig y 6-*endo*-dig. Mientras que la presencia de grupos electrón-dadores en el alquino favorece la formación de las correspondientes isoquinolinas derivadas de la ciclación 6-*endo*-dig, la introducción de grupos electrón-aceptores proporciona mezclas enriquecidas en los productos de tipo isoindolina. Además en estas transformaciones, la presencia de grupos fluorados en el sustrato, ejerce un efecto sobre la regioselectividad, favoreciendo la ciclación 5-*exo*-dig.<sup>157</sup>

Sin embargo, las restricciones de carácter estérico también pueden producir modificaciones sobre la regioselectividad. Esta situación puede observarse en la reacción de hidroaminación utilizada como etapa clave en la síntesis de (-)-Quinocarcina (Esquema 1.45).<sup>158</sup>



**Esquema 1.45.** Ruta sintética de (-)-Quinocarcina, mostrando la etapa de hidroaminación catalizada por oro.

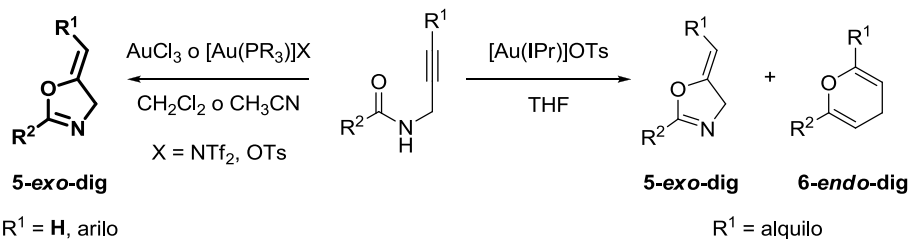
Los ensayos preliminares realizados sobre sustratos modelo proporcionaron únicamente productos derivados de la ciclación 5-*exo*-dig (Esquema 1.46.a). Sin embargo la modificación del sustrato derivó la reacción a la obtención mayoritaria del producto de ciclación 6-*endo*-dig, posiblemente como consecuencia de la tensión de anillo desfavorable en el estado de transición que conduciría al producto de ciclación 5-*exo*-dig (Esquema 1.46.b).



**Esquema 1.46.** Reacción de hidroaminación catalizada por Au(I) en la que restricciones estéricas modifican la selectividad de la transformación.

Los ejemplos expuestos hasta el momento, en sustratos con alquinos internos, ponen de manifiesto como ante diferentes modos de ciclación energéticamente posibles,<sup>159</sup> la modificación del sustrato permite modular la selectividad de estas transformaciones. Sin embargo, en el caso de sustratos con alquinos terminales, la mayoría de las heterociclaciones proporcionan productos de ciclación tipo *exo*. La causa de dicho resultado normalmente deriva de una mayor estabilización de la carga positiva sobre el carbono interno del enlace múltiple, produciéndose el ataque nucleofílico en dicha posición.

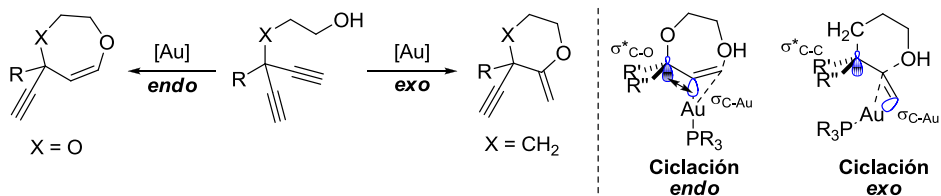
En la reacción de ciclación de amidas propargílicas catalizada por complejos de oro se obtienen productos con diferente regioquímica en función de la sustitución sobre la función alquino.<sup>63</sup> Sin embargo, los sustratos que presentan alquinos terminales proporcionan exclusivamente los cicloadductos *exo* (Esquema 1.47).



**Esquema 1.47.** Reacción de cicloisomerización de amidas propargílicas catalizada por complejos de oro.

No obstante, existen algunas transformaciones con alquinos terminales en las que ante modos de ciclación *exo* y estereoelectrónicamente accesibles, se obtiene como producto mayoritario o exclusivo el procedente de la ciclación tipo *endo*.

Este es el caso de la reacción de hidroalcoxilación de 1,4-diinós, que en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Au(I) da lugar a productos derivados de la ciclación 6-*exo*-dig o 7-*endo*-dig en función de la naturaleza de la cadena conectora utilizada entre nucleófilo y electrófilo (Esquema 1.48).<sup>160</sup>

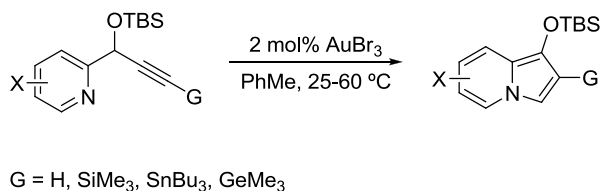


**Esquema 1.48.** Ciclación de 1,4-diinós 3,3-disustituidos catalizada por Au(I).

La selectividad observada parece explicarse como consecuencia de una interacción hiperconjugativa en el estado de transición que conduce a la adición nucleofílica. En el caso de sustratos que presentan un heteroátomo (en este caso un átomo de oxígeno) en posición  $\beta$  respecto del carbono interno de las funciones alquino presentes, es posible que se produzca una interacción entre el orbital  $\sigma^*(\text{C-O})$  de baja energía y el orbital lleno  $\sigma(\text{C-Au})$ , estabilizando de este modo el estado de transición que conduce a la ciclación 7-*endo*-dig. Dicho modo de ciclación no tiene lugar en sustratos carentes de heteroátomos en la cadena conectora, ya que la interacción con el orbital  $\sigma^*(\text{C-C})$ ,

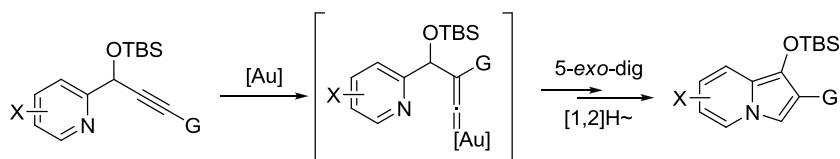


funcionalizados en las posiciones 2 y 3, al producirse la migración 1,2 del grupo G, situado en la posición terminal de la función alquino (Esquema 1.50).



**Esquema 1.50.** Reacción de cicloisomerización de propargilpiridinas catalizada por AuBr<sub>3</sub>.

Para explicar la reactividad observada se propuso la formación del correspondiente vinilideno de oro, que tras el ataque nucleofílico y varios desplazamientos 1,2 de hidrogeno proporcionaría los correspondientes pirroles 2,3-funcionalizados (Esquema 1.51).



**Esquema 1.51.** Intermedio vinilidénico y posterior evolución propuestos en la cicloisomerización de propargilpiridinas.

Sin embargo, cálculos posteriores realizados para esta transformación mostraron una barrera energética elevada para la formación de la especie vinilidénica propuesta, excluyendo su participación en la reacción de cicloisomerización de propargilpiridinas.<sup>112b</sup> El mecanismo propuesto finalmente consistía en una ciclación 5-*endo-dig* y posterior migración 1,2 del grupo G, presentando esta vía de reacción barreras energéticas inferiores.

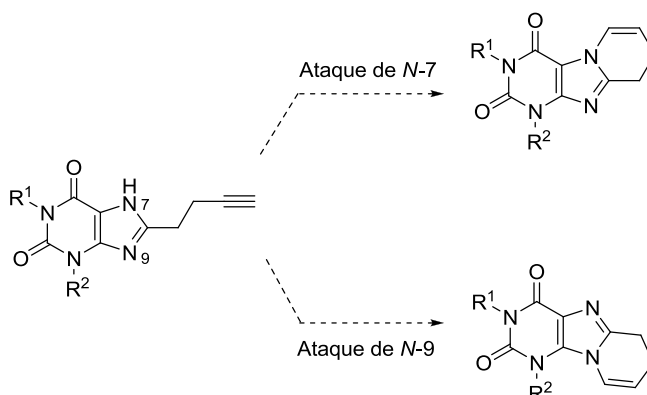
Los ejemplos anteriormente propuestos ilustran como las reacciones de heterociclación catalizadas por oro pueden presentar diferente regioselectividad en función de las características del sustrato, produciéndose el ataque del nucleófilo en uno u otro de los carbonos del enlace múltiple al modificar las características de



electrónicas de la función alquino y/o de otros puntos de la estructura del sustrato de partida.

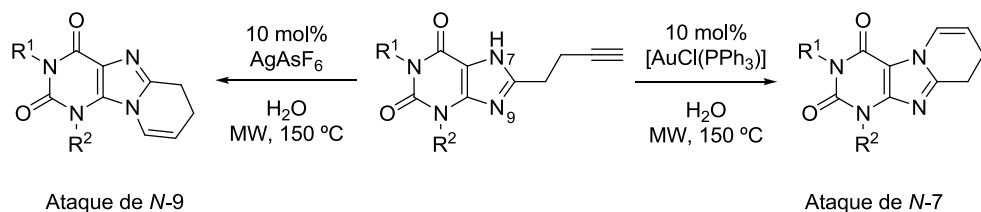
Sin embargo, no solo la regioselectividad de estas transformaciones constituye un punto a analizar, sino que pueden también aparecer situaciones de quimioselectividad, normalmente por la introducción de un segundo grupo con capacidad reactiva.

En la reacción de hidroaminación de 1,3-dialquil-8-(but-3-ynil)-xantinas descrita anteriormente (ver esquema 1.49) se obtienen productos derivados del ataque de *N*-7 mediante la utilización de cantidades catalíticas de  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$ . Sin embargo, en este tipo de sustratos existen varios átomos de nitrógeno con carácter nucleófilo, pudiendo obtenerse diferentes isómeros en función del átomo de nitrógeno que ataque al enlace múltiple (Esquema 1.52).



**Esquema 1.52.** Isómeros posibles en la ciclación 6-*endo*-dig de alquilxantinas.

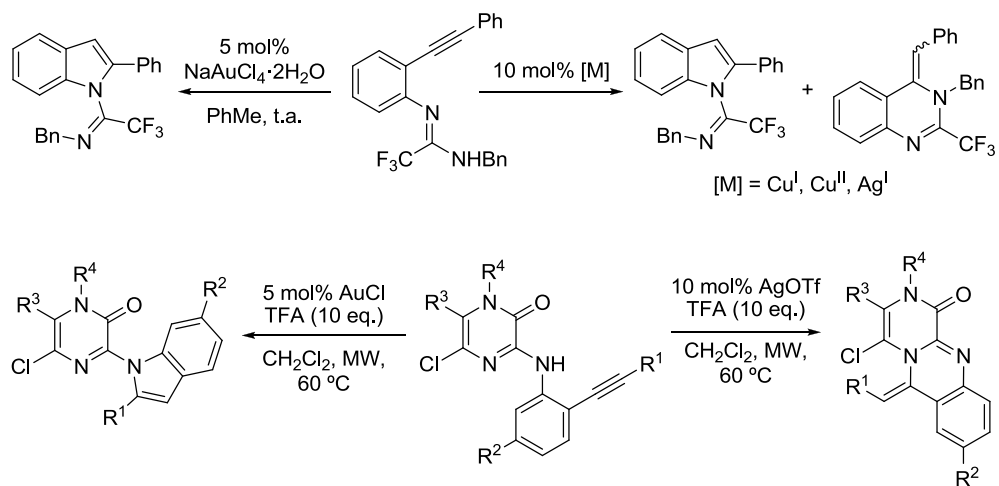
La optimización de las condiciones de reacción permite el desarrollo de reacciones altamente quimioselectivas. Mientras la utilización de  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$  permite la obtención mayoritaria del isómero formado a través del proceso 6-*endo*-dig por ataque del nitrógeno *N*-7, la utilización de  $\text{AgAsF}_6$  como catalizador consigue conducir la reacción a los productos derivados del ataque de *N*-9 mediante un proceso de isomerización y ciclación 6-*endo*-dig (Esquema 1.53).



**Esquema 1.53.** Quimioselectividad observada en función del metal utilizado como catalizador.

La introducción de varios nucleófilos en una molécula o bien la utilización de nucleófilos polidentados, grupos funcionales compuestos por varios heteroátomos (amidas, carbamatos, ureas, tioureas, guanidinas, amidinas, etc.) en reacciones de heterociclación puede dar lugar a la obtención de diferentes productos, como consecuencia de la adición al alquino de uno u otro de los heteroátomos.

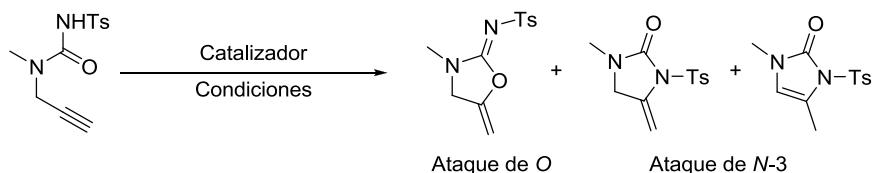
Esta situación puede observarse en reacciones de heterociclación de alquinilamidinas.<sup>162</sup> Este tipo de sustratos presentan dos átomos de nitrógeno en su estructura que pueden comportarse como nucleófilos (Esquema 1.54).



**Esquema 1.54.** Selectividad alcanzada en reacciones de hidrogenación de alquinilamidinas mediante la optimización del sistema catalítico.

En presencia de cantidades catalíticas de diferentes ácidos de Lewis las reacciones conducen a mezclas de productos derivados del ataque al triple enlace de cada uno de los átomos de nitrógeno presentes en este tipo de estructuras. Sin embargo, la optimización del sistema catalítico permite el desarrollo de reacciones altamente selectivas.

La utilización de este tipo de nucleófilos, con varios átomos capaces de atacar al enlace múltiple aumenta el número de heterociclos posibles. Este también es el caso de las reacciones de ciclación de alquinilureas, que han sido desarrolladas por los grupos de Toste y Van der Eycken.<sup>150b-c,163</sup> Estas reacciones muestran una diferente selectividad en función del sistema catalítico empleado (Esquema 1.55).

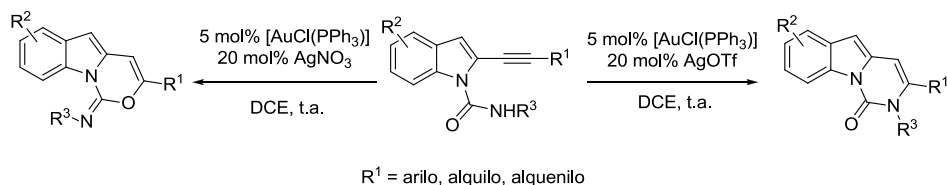


Catalizador	Condiciones		
[AuCl(PPh <sub>3</sub> )]/AgNTf <sub>2</sub>	CDCl <sub>3</sub> , ta, 1 h	100	-
[AuCl(PPh <sub>3</sub> )]/AgBF <sub>4</sub>	CDCl <sub>3</sub> , ta, 1 h	94	6
[AuCl(PPh <sub>3</sub> )]/AgSbF <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub> , ta, 1 h	30	70
AgOTf	CDCl <sub>3</sub> , 80 °C, 1 h	22	72
AgOTf	PhMe, 80 °C, 2 h	15	76
AgSbF <sub>6</sub>	PhMe, 80 °C, 2 h	9	69
AgOTf	MeCN, 80 °C, 2 h	11	76

**Esquema 1.55.** Condiciones de reacción ensayadas en la ciclación de propargil ureas para el estudio de la selectividad *N,O*.

Aunque en todos los casos, al tratarse de alquinos terminales, se obtienen los productos provenientes de la ciclación tipo *exo*, los diferentes complejos de oro ensayados proporcionan mezclas enriquecidas en la oxazolidin-2-imina, mientras que la utilización de sales de plata proporciona la imidazolidin-2-ona como producto mayoritario.<sup>164</sup>

Una situación similar puede observarse en la reacción de ciclación de alquínil-indoles, en los que la presencia de dos átomos con carácter nucleofílico y la utilización del sistema catalítico adecuado permiten la obtención de diferentes productos de forma selectiva (Esquema 1.56).<sup>165</sup>



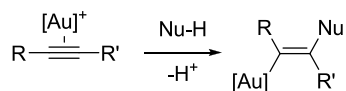
**Esquema 1.56.** Ataque nucleofílico del átomo de oxígeno o nitrógeno en función de la sal de plata utilizada.

La utilización de AgOTf junto con el complejo de Au(I)  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$  proporciona los productos derivados del ataque del átomo de nitrógeno de la función urea, mientras que el uso de  $\text{AgNO}_3$  y  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$  deriva la reacción a la obtención de los correspondientes imidatos cíclicos.

Los ejemplos aquí descritos ponen de manifiesto que en la mayoría de las reacciones de heterociclación es posible contemplar diferentes vías de reacción energéticamente posibles, y como en muchos casos la modificación del sustrato y/o de las condiciones de reacción permite aumentar la selectividad de aquellas reacciones que inicialmente proporcionan mezclas de productos.

### 1.2.3. Intermedios Aurados y su Evolución

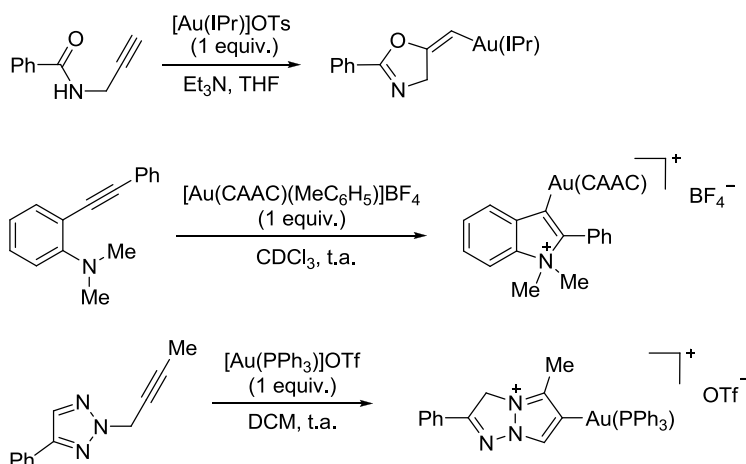
La adición de nucleófilos al alquino coordinado al centro metálico genera *trans*-alquenil especies,<sup>166</sup> compuestos vinil-Au con un enlace  $\sigma$  C-Au (Esquema 1.57).



#### Especie Vinil-Au

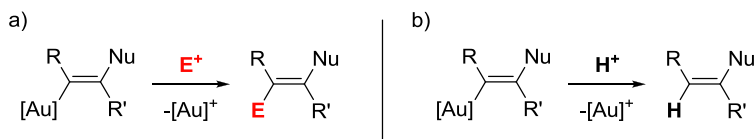
**Esquema 1.57.** *Trans*-alquenil especies generadas por ataque nucleofílico al alquino coordinado al centro metálico. En este caso Nu-H = nucleófilo prótico del tipo X-H, siendo X un heteroátomo.

Este tipo de especies, consideradas como intermedios en reacciones de adición a enlaces múltiples catalizadas por complejos de oro, presentan una elevada reactividad frente a electrófilos. Por ello aunque estas especies inicialmente fueron propuestas como intermedios clave, su identificación se realizó posteriormente. No obstante, la utilización de aditivos básicos para inhibir la protodesmetalación o la utilización de sustratos en los que esta etapa se encuentra ralentizada ha permitido aislar y caracterizar algunas de estas especies (Esquema 1.58).<sup>90,167</sup>



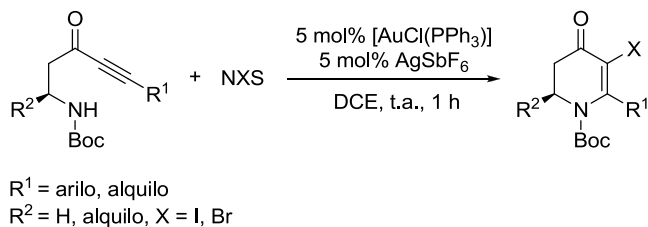
**Esquema 1.58.** Intermedios vinil-Au procedentes de la adición de heteroátomos a alquinos en presencia de complejos de Au(I).<sup>168</sup>

La evolución más simple de estas especies consiste en la reacción con electrófilos en el medio de reacción, normalmente mediante protodesmetalación proporcionando productos procedentes de la adición de X-H (siendo X el heteroátomo) al triple enlace y regenerando la especie catalítica (Esquema 1.58).



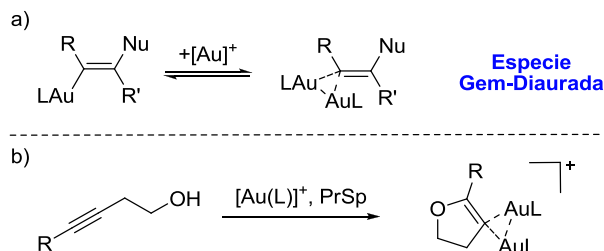
**Esquema 1.58.** a) Reacción de especies vinil-Au con reactivos electrófilos. b) Cuando E = H<sup>+</sup>, el proceso se conoce como protodesmetalación.

No obstante, incluso en condiciones catalíticas, estos intermedios también pueden reaccionar con otros reactivos electrófilos, como halógenos, proporcionando los correspondientes derivados halogenados (Esquema 1.59).<sup>91,43a-c,169</sup>



**Esquema 1.59.** Síntesis de halopiridonas mediante catálisis con complejos de Au(I) en presencia de una fuente electrofílica de halógeno.<sup>170</sup>

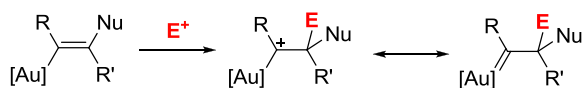
Por otra parte, debido en gran medida a la aurofilia del oro, la especie vinil-Au generada también puede reaccionar con el complejo de oro libre, generando especies gem-diauradas, de elevada estabilidad termodinámica (Esquema 1.60.a). Esta reactividad ha sido recientemente investigada en reacciones catalizadas por complejos de oro, pudiéndose también aislar y caracterizar especies gem-diauradas en reacciones de heterociclación (Esquema 1.60.b).<sup>121j-k</sup>



**Esquema 1.60.** a) Esquema representativo de la formación de especies gem-diauradas. b) Especies gem-diauradas caracterizadas en reacciones de heterociclación.

Estas especies de 3 centros y 2 electrones en los que existen interacciones Au-Au, presentan una menor reactividad frente a electrófilos,<sup>121a</sup> por lo que su formación supone en muchos casos la inhibición de la actividad catalítica. Estos intermedios actúan como reservorios de oro,<sup>121c,e,f,i</sup> siendo necesaria su evolución a la especie vinil-Au para proporcionar el producto de reacción y regenerar la especie catalítica.

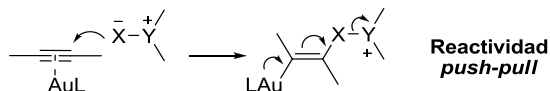
Además, tras el ataque del nucleófilo al alquino activado, las especie vinil-Au generada puede evolucionar de otros modos, especialmente en el caso de nucleófilos no próticos. En estas especies el fragmento metálico puede propiciar el ataque del electrófilo en el carbono contiguo al enlace C-Au. La retrodonación desde orbitales 5d del Au al orbital *p* vacío del carbocatión que se genera en posición  $\alpha$  al centro metálico estabiliza este tipo de intermedios, propiciando así un modo de reactividad diferente al descrito anteriormente (Esquema 1.61).



**Esquema 1.61.** Generación de especies de tipo carbenoide propuestas en reacciones catalizadas por complejos de oro.

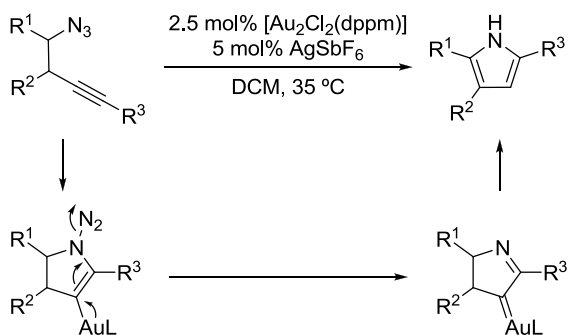
La naturaleza de estas especies, conocidas como intermedios de tipo carbenoide, es motivo de gran controversia,<sup>94</sup> pudiéndose considerar como un carbenoide metálico o un carbocatión estabilizado por el metal. No obstante, han sido propuestos en diferentes reacciones catalizadas por complejos de oro. En particular, en la síntesis de

heterociclos se han desarrollado transformaciones basadas en una reactividad de tipo *push-pull*,<sup>92b,171</sup> en la que especies de tipo carbenoide han sido propuestas como intermedios clave (Esquema 1.62).



**Esquema 1.62.** Esquema representativo de reactividad *push-pull*.

Como ejemplo de ello puede citarse la reacción de tipo Schmidt descrita por Toste y colaboradores para la síntesis de pirroles (Esquema 1.63).<sup>172,173</sup>



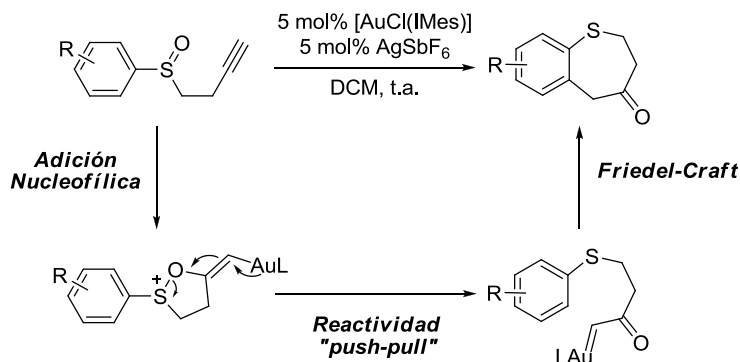
**Esquema 1.63.** Intermedio de tipo carbenoide propuesto en la reacción de Schmidt para la síntesis de pirroles.

El intermedio de vinil-oro generado por ataque nucleofílico al alquino, evoluciona al correspondiente carbeno de oro, facilitando la eliminación de nitrógeno y de este modo la formación del correspondiente pirrol.

En este sentido la generación de  $\alpha$ -oxocarbenoides a partir de reactivos de transferencia de oxígeno como *N*-óxidos, nitronas, nitroderivados, epóxidos y sulfóxidos es una estrategia utilizada para la oxidación de alquinos en presencia de complejos de oro.<sup>174</sup> La variante intramolecular de estas reacciones proporciona heterociclos funcionalizados. Uno de los primeros ejemplos descritos sobre este tipo de reactividad fue desarrollado por el grupo de Toste,<sup>92a</sup> en el que en presencia de



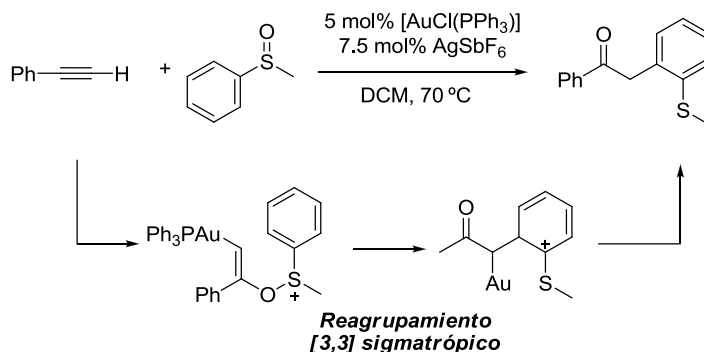
cantidades catalíticas del complejo  $[\text{Au}(\text{IMes})]\text{SbF}_6$ , diferentes alquiniol sulfóxidos son transformados en las correspondientes benzotiopinonas (Esquema 1.64).



**Esquema 1.64.** Reacción de transferencia de oxígeno catalizada por Au(I).

La generación de un  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro y posterior reacción de Friedel-Crafts intramolecular fueron propuestos para explicar el reagrupamiento observado.

No obstante, el estudio de la reacción intermolecular entre alquinos terminales y arilsulfóxidos realizado por nuestro grupo de investigación en colaboración con el grupo de Lledós proporcionó una vía de reacción alternativa a la generación de un  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro.<sup>175</sup> Experimentos de control, así como cálculos computacionales permitieron proponer un reagrupamiento [3,3] sigmatrópico como etapa clave del proceso (Esquema 1.65).



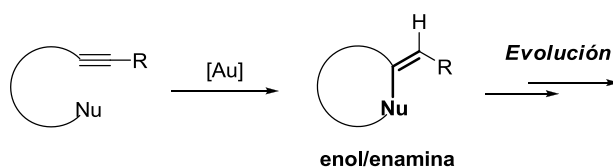
**Esquema 1.65.** Oxiarilación de alquinos catalizada por complejos de Au(I).

Por ello, aunque se han desarrollado un gran número de reacciones basadas en la generación de  $\alpha$ -oxocarbenoide de oro, la participación de dichos intermedios ha sido cuestionada posteriormente.<sup>176</sup>

#### 1.2.4. Intermedios Orgánicos y su Evolución

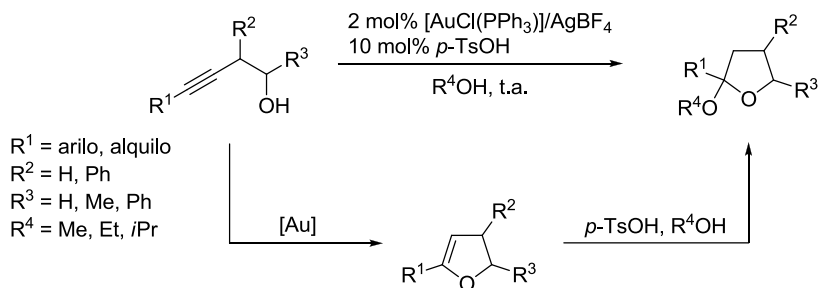
Los conceptos que aquí se recogen se relacionan con los resultados que se discuten en el apartado 4.2, relacionados con la inestabilidad de enol éteres y su transformación en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Au(I).

La adición de nucleófilos como aminas o alcoholes a alquinos catalizada por complejos de oro y su posterior desmetalación proporciona en la mayoría de los casos como productos de estas transformaciones enoles o enaminas. Sin embargo, estas especies se caracterizan por su pronunciada reactividad, de modo que en determinados casos pueden evolucionar en el medio de reacción y proporcionar productos de mayor complejidad estructural (Esquema 1.66).



**Esquema 1.66.** Enoles o enaminas obtenidos en reacciones de adición nucleofílica a alquinos catalizada por complejos de oro.

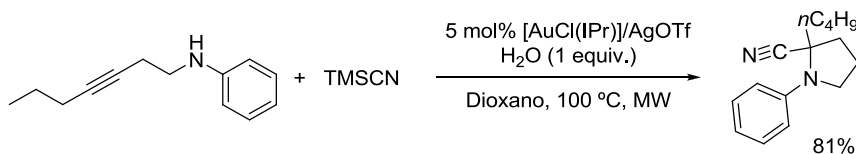
Como prueba de ello, la presencia de alcoholes u otras especies nucleófilas en reacciones de heterociclación permite la funcionalización de enoles o enaminas *in situ* en el medio de reacción. Por ejemplo, la utilización de alcoholes como disolvente en las reacciones de hidroalcoxilación de alquinos conduce a los correspondientes acetales, como consecuencia del ataque nucleofílico del alcohol al enol intermedio (Esquema 1.67).<sup>177</sup>



**Esquema 1.67.** Doble hidroalcoxilación de alcoholes propargílicos.

En este caso la utilización de un ácido de Brönsted es necesaria para asegurar la conversión completa del enol al correspondiente acetal.

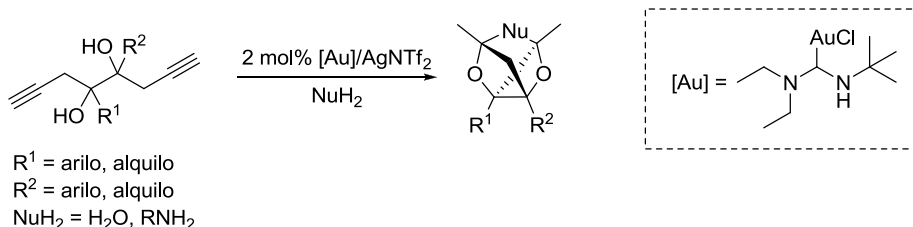
Del mismo modo se han descrito reacciones catalizadas por complejos de oro en las que se produce la adición de nucleófilos a enaminas provenientes de reacciones de heterociclación (Esquema 1.68).<sup>178</sup>



**Esquema 1.68.** Doble adición nucleofílica a alquinos catalizada por complejos de Au(I).

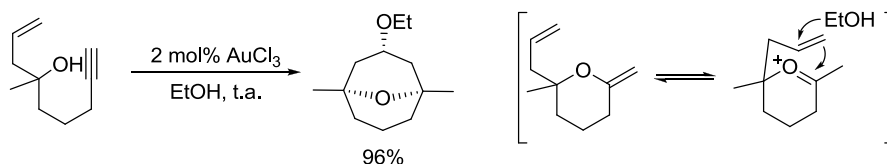
Así, los enoles o enaminas pueden considerarse como intermediarios valiosos para transformaciones posteriores, pudiendo comportarse como electrófilos o nucleófilos e incluso en algunos casos participar en reacciones de cicloadición. Esta reactividad característica ha sido explotada para el desarrollo de una gran variedad de procesos tándem o en cascada catalizados por complejos de oro.<sup>179</sup> Estas transformaciones permiten aumentar de forma rápida la complejidad molecular en una sola operación, así como reducir el tiempo y los residuos asociados a procesos sintéticos de varias etapas.<sup>180</sup>

Como ejemplo de ello puede citarse la reacción en cascada catalizada por complejos de Au(I) descrita por el grupo de Hashmi, en la que la reacción del enol éter intermedio con nucleófilos externos da lugar a estructuras tricíclicas tipo jaula (Esquema 1.69).<sup>181</sup>



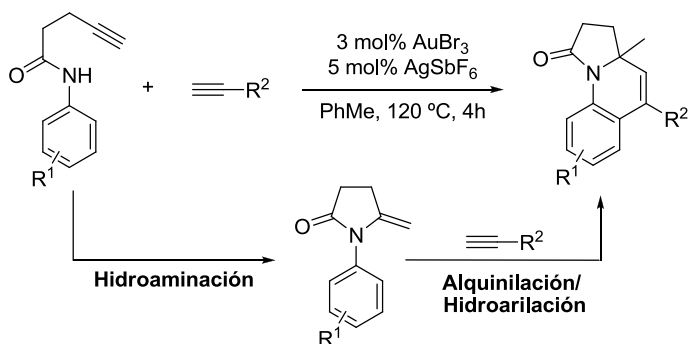
**Esquema 1.69.** Doble hidroalcoxilación seguida de adición del nucleófilo a ambos enoles catalizada por complejos de Au(I) generando estructuras tipo jaula.

No obstante, no solo los heteronucleófilos pueden adicionarse a los enol éteres intermedios, sino que también han sido descritas reacciones que implican la adición de alquinos, alquenos o arilos a estas especies. Así en 2006, el grupo de Barluenga describió la reacción tándem de hidroalcoxilación/ciclación tipo Prins catalizada por AuCl<sub>3</sub>,<sup>182,183,184</sup> en la que el enol éter generado *in situ* reacciona con la función alqueno presente en el sustrato de partida (Esquema 1.70).



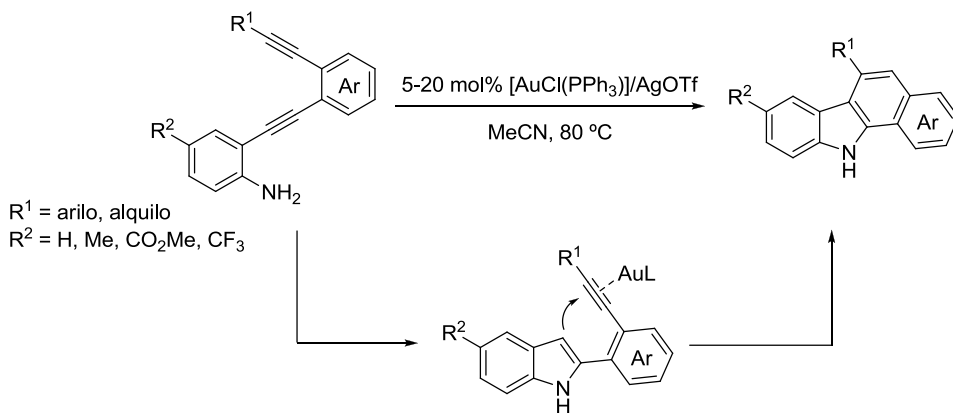
**Esquema 1.70.** Reacción tándem de hidroalcoxilación-ciclación tipo Prins catalizada por Au(III).

Este tipo de reactividad también puede observarse en reacciones de heterociclación de alquinilaminas catalizadas por complejos de oro. Ejemplo de ello es la reacción descrita por el grupo de Liu,<sup>185</sup> en la que la adición de alquinos externos en reacciones de hidroaminación conduce a la alquilación de la enamina intermedia. Posteriormente este intermedio evoluciona a través de una reacción de hidroarilación proporcionando las correspondientes dihidropirroloquinolinonas (Esquema 1.71).



**Esquema 1.71.** Reacción de hidroaminación-alkinilación-hidroarilación en cascada catalizada por Au(III).

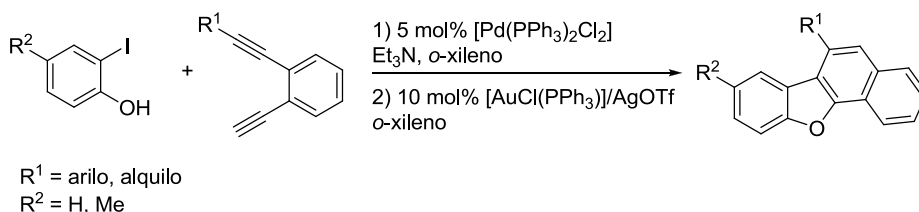
Los ejemplos expuestos hasta el momento están basados en la reactividad de enoles o enamidas como electrófilos. No obstante, estas especies también pueden actuar como nucleófilos en reacciones tándem o en cascada catalizadas por complejos de oro. Así la utilización de cantidades catalíticas de [AuCl(PPh<sub>3</sub>)]/AgOTf en presencia de dietinilanilinas conduce a estructuras tipo carbazol a través de una reacción de hidroaminación-hidroarilación en cascada (Esquema 1.72).<sup>186</sup>



**Esquema 1.72.** Reacción de hidroaminación-hidroarilación en cascada catalizada por complejos de Au(I).

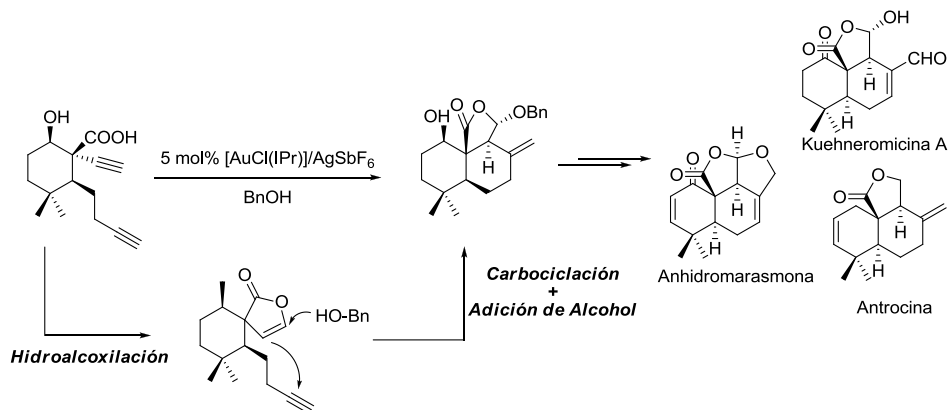
La reacción de hidroaminación conduce a indoles funcionalizados en la posición 2, cuyo fragmento de tipo enamina puede actuar como nucleófilo atacando al alquino activado electrofílicamente por el complejo de Au(I).

Del mismo modo se han descrito reacciones similares para sustratos análogos oxigenados,<sup>187</sup> en los que el furano intermedio, ataca a la función alquino activada por el complejo de Au(I) (Esquema 1.73).



**Esquema 1.73.** Reacción de hidroalcoxilación-hidroaminación en cascada catalizada por complejos de Au(I).

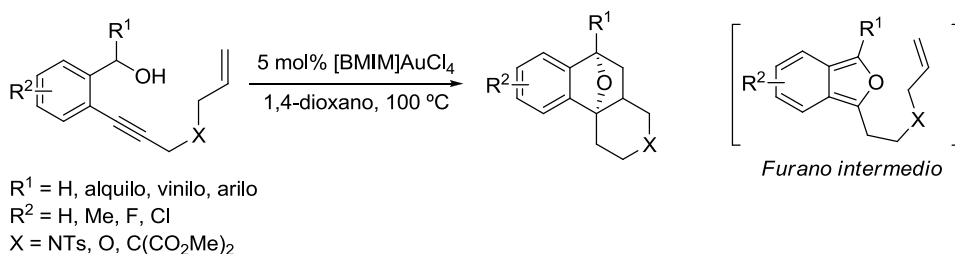
Esta estrategia, basada en una reacción de heterociclación seguida del ataque nucleófilo de la enamina o enol a un segundo enlace múltiple<sup>188</sup> ha sido aplicada por el grupo de Yang<sup>189</sup> para la síntesis de sesquiterpenoides de tipo drimano (Esquema 1.74).



**Esquema 1.74.** Reacción tándem de hidroalcoxilación-carbociclación catalizada por Au(I) como etapa clave en la síntesis de sesquiterpenoides.

La reacción de heterociclación conduce al enol éter intermedio, que tras una carbociclación y ataque del alcohol presente en el medio de reacción, evoluciona al correspondiente producto final.

No obstante, como se mencionó anteriormente los enol éteres o enaminas provenientes de reacciones de heterociclación también pueden participar en reacciones de cicloadición formales.<sup>190</sup> Un ejemplo de ello es la reacción descrita por el grupo de Liang<sup>191</sup> en el que el furano generado mediante una reacción de hidroalcoxilación participa en una cicloadición [4+2] con el alqueno presente en la estructura del producto de partida (Esquema 1.75).



**Esquema 1.75.** Reacción de hidroalcoxilación-cicloadición en cascada catalizada por complejos de Au(III).

Los ejemplos que se han expuesto ponen de manifiesto que no solo los complejos de oro permiten acceder a heterociclos a partir de la adición de heteronucleófilos a alquinos, sino que además permiten su posterior funcionalización al catalizar un amplio abanico de reacciones, que finalmente conlleva el aumento de la complejidad estructural de estos compuestos.

Así por tanto, las reacciones de heterociclación catalizadas por complejos de oro proporcionan una valiosa herramienta para la síntesis de compuestos heterocíclicos, convirtiéndose en transformaciones clave de rutas sintéticas aplicadas a la obtención de productos con elevado valor sintético.

Además el estudio a nivel mecanístico de estas transformaciones se ha convertido en un área de creciente desarrollo, permitiendo comprender y explicar el comportamiento de los sistemas catalíticos que implican complejos de oro, explorándose nuevos modos de reactividad y de este modo favoreciendo el avance en el desarrollo de nuevas transformaciones.

En esta memoria se abordan ambas disciplinas, desarrollo sintético y mecanístico, alrededor de reacciones de heterociclación de alquinos, proporcionando metodologías para la síntesis de diferentes heterociclos, así como el estudio detallado a nivel mecanístico de los aspectos más relevantes de estas transformaciones.



### 1.3. Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Leeuwen, P. W. N. M. *Homogenous Catalyst: Understanding the Art*, Ed. Kluwer Academic Publishers, **2004**.
- <sup>2</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, 455, 304.
- <sup>3</sup> Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of Transition Metals*, Ed. Wiley Interscience, **2009**.
- <sup>4</sup> Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, Ed. University Science Books, **1999**.
- <sup>5</sup> Hammer, B.; Norskov, J.K. *Nature*, **1995**, 376, 238.
- <sup>6</sup> a) Bond, G. C. *Gold Bull.* **1972**, 5, 11. b) Schwank, J. *Gold Bull.* **1985**, 18, 1.
- <sup>7</sup> a) Van Schaik, J.R.H.; Dessing, R.P.; Ponec, V. *J. Catal.* **1975**, 38, 273. b) Sachtler, J. W. A.; Van Hove, M. A.; Bibbrian, J. P.; Somorjaia, G. A. *Phys. Rev. Lett.* **1980**, 45, 1601. c) Gasparrini, F.; Giovannoli, M.; Misiti, D.; Natile, G.; Palmieri, G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 3181. d) Gasparrini, F.; Giovannoli, M.; Misiti, D.; Natile, G.; Palmieri, G. *Tetrahedron* **1984**, 40, 165.
- <sup>8</sup> Bond, G. C.; Sermon, P. A.; Webb, G.; Buchanan, D. A.; Wells, P. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 444.
- <sup>9</sup> Haruta, M.; Kobayashi, T.; Sano, H.; Yamada, N. *Chem. Lett.* **1987**, 16, 405.
- <sup>10</sup> Hutchings, G. J. *J. Catal.* **1985**, 96, 292.
- <sup>11</sup> Hutchings, G. J. *Gold Bull.* **1996**, 29, 123. b) Dyker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4237. c) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2004**, 37, 51.
- <sup>12</sup> Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405.
- <sup>13</sup> Datos correspondientes a septiembre de 2014.
- <sup>14</sup> a) Hashmi, A. S. K.; Hutchings, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7896. b) Fürstner, A.; Davies P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410. c) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333. d) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3266. e) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3239. f) Skouta, R.; Li, C-J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4917. g) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3351. h) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Synlett* **2010**, 675. i) Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 897. j) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6536. k) Corma, A.; Leyva-Pérez, A.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1657. l) Boorman, T. C.; Larrosa, I. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1910. m) De Haro, T.; Nevado, C. *Synthesis* **2011**, 16, 2530.
- <sup>15</sup> a) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4412. b) Pyykkö, P. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 4113. c) Pyykkö, P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1967.

<sup>16</sup> a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature*, **2007**, *446*, 395. b) Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 614.

<sup>17</sup> Morita, N.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897.

<sup>18</sup> Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7817.

<sup>19</sup> Aunque en complejos de tipo Au-alquino o Au-CO existe una baja retrodonación desde los orbitales 5d llenos del oro a los orbitales  $\pi^*$  del ligando, determinados hechos experimentales, así como cálculos teóricos demuestran el potencial del oro para estabilizar intermedios catiónicos mediante retrodonación a orbitales no enlazantes. Ver: a) Hertwig, R. H.; Koch, W.; Schröder, D.; Schwarz, H.; Hrusak, J.; Schwerdtfeger, P. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12253. b) Nechaev, M. S.; Rayón, V. M.; Frenking, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134.

<sup>20</sup> a) Schmidbaur, H. *Gold Bull.* **2000**, *33*, 3. b) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931. c) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370.

<sup>21</sup> La tendencia a formar enlaces Au-Au ha permitido aislar clusters de Au. Para un ejemplo representativo, ver: Smirnova, E. S.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9023.

<sup>22</sup> Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.

<sup>23</sup> a) Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4563. b) Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3349.

<sup>24</sup> a) Hoffmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 711. b) Hall, K. P.; Mingos, D. M. P. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *32*, 237. c) Kuz'mina, L. G.; Bagatur'yants, A. A.; Churakova, A. V.; Howard, J. A. K. *Chem. Commun.* **2001**, 1394. d) Raubenheimer, H. G.; Schmidbaur, H. *Organometallics* **2012**, *31*, 2507.

<sup>25</sup> a) Li, Z.; Zhang, J.; Brouwer, C.; Yang, C-G.; Reich, N. W.; He, C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4175. b) Hashmi, A. S. K. *Catal. Today* **2007**, *122*, 211. c) Kovács, G.; Lledós, A.; Ujaque, G. *Organometallics* **2010**, *29*, 5919.

<sup>26</sup> El empleo de sales de cobre para generar complejos catiónicos de Au(I) por abstracción del cloruro del correspondiente precursor [AuCl(L)], rol desempeñado generalmente por las sales de plata, ha sido descrito recientemente. A diferencia de las sales de plata, estos sistemas liberan de forma gradual el correspondiente complejo catiónico, pudiendo de este modo inhibir la desactivación rápida de la especie catalítica, y aumentar el TON de la correspondiente transformación. Ver: a) Guérinot, A.; Fang, W.; Sircoglau, M.; Bour, C.; Bezzene-Lafollée, S.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5848.

<sup>27</sup> Recientemente diferentes ácidos de Lewis han sido utilizados para la activación de complejos [AuCl(L)], ver: Fang, W.; Presset, M.; Guérinot, A.; Bour, C.; Bezzenine-Lafollée, S.; Gandon, V. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5439.

<sup>28</sup> La sal de Brookhart (NaBAR<sub>4</sub>, Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) empleada para generar centros metálicos altamente electrofílicos ha sido utilizada en reacciones de transferencia de carbenos catalizadas por complejos de Au(I). Ver: a) Brookhart, M.; Grant, B.; Volpe, A. F. *Organometallics* **1992**, *11*, 3920. b) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Fremont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. *Angew Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284. c) Fructos, M. R.; De Fremont, P.; Nolan, S. P.; Diaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2006**, *25*, 2237. d) Perez, P. J.; Diaz-Requejo, M. M.; Rivilla, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 653. e) Rivilla, I.; Gómez-Emeterio, B. P.; Fructos, M. R.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. *Organometallics* **2011**, *30*, 2855. f) Delgado-Rebollo, M.; Beltrán, A.; Prieto, A.; Diaz-Requejo, M. M.; Echavarren, A. M.; Perez, P. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *9*, 1380. Este tipo de contraiones débilmente coordinantes también han sido utilizados en reacciones de cicloadición, ver: Homs, A.; Obradors, C.; Leboeuf, D.; Echavarren, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 221.

<sup>29</sup> a) Brouwer, C.; He, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744. b) Schelwies, M.; Dempwolff, A. L.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5598. c) Li, H.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671. d) Weber, D.; Jones, T. D.; Adduci, L. L.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2452.

<sup>30</sup> a) Lian, J.; Chen, P.; Lin, Y.; Ting, H.; Liu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11372. b) Lin, G.; Yang, C.; Liu, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6753. c) Tarselli, M. A.; Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670. d) Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2079. e) Dudnik, A. S.; Sromek, A. W.; Rubina, M. Kim, J. T.; Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1440. f) Gorin, D. J.; Watson, I. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3736. g) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6940. h) Bhunia, S.; Liu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16488. i) Davies, P. W.; Martin, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293. j) Dudnik, A. S.; Xia, Y.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7645. k) Davies, P. W.; Martin, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 839.

<sup>31</sup> Para un estudio reciente del efecto del contraión en reacciones de hidroalcoxilación de alquinos, ver: Zhdanko, A.; Maier, M. E. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2770.

<sup>32</sup> 1. Kovács, G.; Ujaque, G.; Lledós, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 853.

<sup>33</sup> Sromek, A.W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10500.

<sup>34</sup> a) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496. b) La Londe, R. L.; Wang, Z. J.; Mba, M.; Lackner A. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598. c) Patil, N. T.; Mutyala, A. K.; Konala, A.; Tella, R. B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3094.

<sup>35</sup> a) Zuccaccia, D.; Belpassi, L.; Tarantelli, F.; Macchioni, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3170. b) Ciancaleoni, G.; Belpassi, L.; Tarantelli, F.; Zuccaccia, D. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 4122. c) Zuccaccia, D.; Belpassi, L.; Macchioni, A.; Tarantelli, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 4121.

<sup>36</sup> Hashmi, A. S. K. *Nature* **2007**, *449*, 292.

<sup>37</sup> a) Yao, L-F.; Wei, Y.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9466. b) Weber, D.; Gagné, M. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4962. c) Patrick, S. R.; Boogaerts, I. I. F.; Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 892.

<sup>38</sup> Wang, D.; Cai, R.; Sharma, S.; Jirak, J.; Thummanapelli, S. K. Akhmedov, N. G.; Zhang, H.; Liu, X.; Petersen, J. L.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012.

<sup>39</sup> Recientemente el grupo de Echavarren ha demostrado que en la generación de complejos catiónicos mediante metátesis con sales de plata se produce la formación de complejos dinucleares de Au(I) del tipo  $[(LAu)_2Cl]X$ . Estos complejos son significativamente menos activos que las correspondientes especies catiónicas  $[Au(L)]X$ . Sin embargo la utilización de cantidades sobreestequiométricas de plata parece disminuir la formación de este tipo de complejos, generándose en mayor medida las correspondientes especies catiónicas. Ver: a) Homs, A.; Escofet, I.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5782. Complejos similares en los que un centro metálico de Ag se incorpora a la estructura del complejo dinuclear  $[(LAu)_2Cl]X$  también han sido descritos: b) Zhu, Y.; Day, C. S.; Zhang, L.; Hauser, K. J.; Jones, A. C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12264.

<sup>40</sup> Antoniotti, S.; Dalla, V.; Duñach, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7860.

<sup>41</sup> Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.

<sup>42</sup> La utilización de benzoatos como contraiones también permite el aislamiento de los complejos derivados. Ver: LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452.

<sup>43</sup> a) Buzas, A. K.; Gagosz, F. *Synlett* **2006**, 2727. b) Buzas, A.K.; Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1957. c) Buzas, A.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515.

<sup>44</sup> a) Buzas, A. K.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614. b) Ricard, L.; Gagosz, F. *Organometallics* **2007**, *26*, 4704. c) Buzas, A.K.; Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 985.

<sup>45</sup> a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146. b) Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105. c) Herrero-Gómez, E.; Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Benet-

Buchholz, J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5455. d) de Frémont, P.; Stevens, E. D.; Fructos, M. R. Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2006**, 2045. e) Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721. f) De Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 551.

<sup>46</sup> a) Lavallo, V.; Frey, G. D.; Kousar, S.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 13569. b) Frey, G.D.; Dewhurst, R. D.; Kousar, S.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1674.

<sup>47</sup> Nun, P.; Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9113.

<sup>48</sup> Duan, H.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100.

<sup>49</sup> Para preparación y reactividad de complejos de Au(I) del tipo [Au(OH)(NHC)], ver: a) Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742. b) Ramón, R. S.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1238.

<sup>50</sup> Para oxo-complejos de Au(I) [(AuL)<sub>3</sub>O], ver: a) Nesmeyanov, A. N.; Perevalova, E. G.; Struchkov, Y. T.; Antipin, M. Y.; Grandberg, K. I.; Dyadchenko, V. P. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *201*, 343. b) Yang, Y.; Ramamoorthy, V.; Sharp, P. R. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 1946. c) Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15978.

<sup>51</sup> a) Marion, N.; Díez-Gonzalez, S.; Fremont, P.; Noble, A. R.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647. b) Marion, N.; Carlqvist, P.; Gealageas, R.; Fremont, P.; Maseras, F.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6437. c) Wang, D.; Gautam, L. N. S.; Bollinger, C.; Harris, A.; Li, M.; Shi, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2618.

<sup>52</sup> En disolventes no coordinantes el compuesto AuCl en ausencia de ligandos no es estable y tiende a desproporcionar, generando AuCl<sub>3</sub> y Au<sup>0</sup>. Ver: a) Vogler, A.; Kundely, H.; *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *219*, 489. b) Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484. c) Lemiere, G.; Gandon, V.; Agenet, N.; Goddard, J.-P.; de Kozak, A.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7596.

<sup>53</sup> Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411.

<sup>54</sup> Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776.

<sup>55</sup> Para un análisis de los factores estereoelectrónicos de ligandos tipo NHC, ver: Díez-González, S.; Nolan, S. P.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874.

<sup>56</sup> Marion, N.; Ramón, R. S.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 448.

<sup>57</sup> a) Antes, I.; Dapprich, S.; Frenking, G.; Schwerdtfeger, P. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2089. b) Dias, H. V. R.; Jin, W. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 3687. c) Dias, H. V. R.; Dash, C.; Yousufuddin, M.; Celik, M. A.; Frenking, G. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4253. d) Celik, M. A.; Dash, C.; Adiraju, V. A. K.; Das, A.; Yousufuddin, M.; Frenking, G.; Dias, H. V. R. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 729.

<sup>58</sup> a) Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2953. b) Chianese, A. R.; Li, X.; Janzen, M. C.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2003**, *22*, 1663. c) Gusev, D. G. *Organometallics* **2009**, *28*, 763.

<sup>59</sup> Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697.

<sup>60</sup> Para un estudio de velocidades de protodesmetalación de diferentes compuestos alquínil-, alquénil- y alquil-oro, consultar: Roth, K. E.; Blum, S. A. *Organometallics* **2010**, *29*, 1712.

<sup>61</sup> Para un estudio exhaustivo de la etapa limitante de la velocidad y el efecto de los ligandos en reacciones de hidroaminación de alenos, ver: Wang, Z. J.; Benítez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A. III; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13064.

<sup>62</sup> a) Markham, J. P.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708.

<sup>63</sup> Las reacciones de heterociclación de amidas propargílicas catalizadas por complejos de oro han sido ampliamente estudiadas por el grupo de Hashmi. Consultar: a) Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frey, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391. b) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Rominger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247. c) Weyrauch, J. P.; Hashmi, A. S. K.; Schuster, A.; Hengst, T.; Schetter, S.; Littmann, A.; Rudolph, M.; Hamzic, M.; Visus, J.; Rominger, F.; Frey, W. Bats, J. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956. d) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Schmuck, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4595. e) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Gaillard, S.; Cavallo, L.; Poater, A.; Nolan, S. P. *Organometallics*, **2011**, *30*, 6328. f) Hashmi, A. S. K.; Blanco Jaimes, M. C.; Schuster, A. M.; Rominger, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394. g) Hashmi, A. S. K.; Littmann, A. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1435.

<sup>64</sup> Kumar, M.; Hammond, G. B.; Xu, Bo. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3452.

<sup>65</sup> Para revisiones recientes, ver: a) Martin, R.; Buchwald, S. L.; *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461. b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27.

<sup>66</sup> a) Brooner, R. E. M.; Brown, T. J.; Widenhoefer, Ross A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8276. b) Grrirrane, A.; Garcia, H.; Corma, A.; Álvarez, E.; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12239.

<sup>67</sup> No obstante, en algunos casos nanopartículas generadas por la descomposición de complejos de Au(I) han demostrado presentar actividad catalítica. Ver: Oliver-Meseguer, J.; Cabrero-Antonino, J. R.; Domínguez, I.; Leyva-Pérez, A.; Corma, A. *Science* **2012**, *338*, 1452.

<sup>68</sup> Este tipo de interacciones dativas  $\eta^2$  entre el areno y el metal se han descrito para complejos de paladio con fosfinas bifenílicas empleados en reacciones de acoplamiento cruzado: a) Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Cisarova, I.; Sejbal, J.; Tislerova, I.; Smrcina, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C.; Butts, C. P.; Murray, M.; Langer, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7714. b) Christmann, U.; Pantazis, D. A.; Benet-Buchholz, J.; McGrady, J. E.; Maseras, F.; Vilar, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6376.

<sup>69</sup> Para complejos de Au(I), ver: a) Partyka, D. V.; Robilotto, T. J.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Gray, T. G. *Organometallics* **2008**, *27*, 28. b) Partyka, D. V.; Updegraff III, J. B.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Gray, T. G.; *Organometallics*, **2009**, *28*, 1666.

<sup>70</sup> No obstante, un estudio más reciente llevado a cabo por el grupo de Echavarren indicó que la interacción areno-Au es relativamente débil en estos complejos, ya que la distancia areno-Au es más larga que la estimada para una interacción significativa. Ver: Pérez-Galán, P.; Delpont, N.; Herrero-Gómez, E.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5324.

<sup>71</sup> a) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.

<sup>72</sup> Para revisiones recientes de reacciones de cicloisomerización de eninos catalizadas por complejos de oro, ver: a) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271. b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326. c) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208. d) Echavarren, A. M.; Jiménez-Núñez, E. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 924. e) Zhang, D.-H.; Zhang, Z.; Shi, M.; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10271. f) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 902.

<sup>73</sup> La modificación de los sustituyentes alquílicos directamente unidos al átomo de fósforo, así como la introducción de sustituyentes sobre el biarilo puede modificar las características electrónicas de estos ligandos. No obstante, el valor  $\nu_{\text{CO}}$  para diferentes complejos  $[\text{IrCl}(\text{CO})_2(\text{L})]$ , parece indicar que presentan un carácter dador similar a  $\text{PCy}_3$  y inferior a ligandos de tipo NHC. Ver: Diebolt, O.; Fortman, G. C.; Clavier, H.; Slawin, A. M. Z.; Escudero-Adán, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2011**, *30*, 1668.

<sup>74</sup> Este parámetro se define como el ángulo formado por un cono en el que el metal se sitúa en el vértice y los átomos en el perímetro del mismo. Ver: Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.

<sup>75</sup> A. C. Hillier, W. J. Sommer, B. S. Yong, J. L. Petersen, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics* **2003**, *22*, 4322.

<sup>76</sup> Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841.

<sup>77</sup> Luzung, M. R.; Mauleón, P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402.

<sup>78</sup> Alcarazo, M.; Stork, T.; Anoop, A.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542.

<sup>79</sup> Para ejemplos representativos del uso combinado de complejos de oro y organocatálisis, ver: Hashmi, A. S. K.; Hubbert, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1010.

<sup>80</sup> Wegne, H. A.; Auzias, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236-8247.

<sup>81</sup> Para revisiones recientes, ver: a) Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815. b) Teles, J. H. *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, 1st ed. (Eds.: Hashmi, A. S. K.; Toste, F. D.), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 201-235. c) Huguet, N.; Echavarren, A. M. *Top. Organomet. Chem. 1st ed., Vol. 43* (Eds.: Ananikov, V. P.; Tanaka, M.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2011**, pp. 291-324.

<sup>82</sup> Para revisiones de reacciones de hidroaminación catalizadas por oro, ver: Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555.

<sup>83</sup> Para ejemplos expuestos, ver: a) Gockel, B.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485. b) Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303.

<sup>84</sup> Para revisiones recientes, ver: a) de Mendoza, P.; Echavarren, A. M. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 801. b) Bandini, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1358.

<sup>85</sup> Para revisiones recientes, ver: Garayalde, D.; Nevado, C. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1462.

<sup>86</sup> a) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264. b) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556. Recientemente complejos de Au(I) estabilizados por ligandos dicatiónicos de fósforo han demostrado ser más eficientes para catalizar reacciones de hidroarilación de etinilbifenilos. Ver: c) Carreras, J.; Gopakumar, G.; Gu, L.; Gimeno, A.; Linowski, P.; Petušková, J.; Thiel, W.; Alcarazo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18815.

<sup>87</sup> Liu, C.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1935.

<sup>88</sup> Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J. L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336.

<sup>89</sup> Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402.

<sup>90</sup> a) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232. b) Liu, L. P.; Hammond, G. B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129.

<sup>91</sup> Estos intermedios también pueden reaccionar con reactivos electrófilos como halógenos proporcionando los correspondientes derivados halogenados. Ver: a) Liu, L. P.; Xu, B.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642. b) Ye, L.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3646. c) Hashmi, A. S. K.; Ramamurthi, T. D.; Rominger, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 592.

<sup>92</sup> Utilizando la naturaleza carbenoide de determinadas especies organometálicas de Au y explotando su reactividad característica se han descrito reacciones de ciclopropanación,



migración, inserción, etc. Para algunos ejemplos representativos, ver: a) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4160. b) Li, G.; Zhang, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5156. c) Witham, C. A.; Mauleón, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838. c) Lin, G. Y.; Li, C. W.; Hung S. H.; Liu, R. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5059. d) Hashmi, A. S. K.; Bührle, M.; Salathé, R.; Bats, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2059. e) Horino, Y.; Yamamoto, T.; Ueda, K.; Kuroda, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2809. f) Lu, B.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070. g) Yeom, H. S.; Lee, Y.; Jeong, J.; So, E.; Hwang, S.; Lee, J. E.; Lee, S. S.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1611. h) Solorio-Alvarado, C. R.; Wang, Y.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11952. i) He, W.; Xie, L.; Xu, Y.; Xiang, J.; Zhang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3168. j) Ji, K.; Zhao, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6508. k) Ghorpade, S.; Su, M-D.; Liu, R-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4229. l) Henrion, G.; Chavas, T. E. J.; Le Goff, X.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6277. m) Huguet, N.; Leboeuf, D.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6581. n) Nösel, P.; I Comprido, L. N. D.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15662. o) Wang, Y.; McGonigal, P. R.; Herlé, B.; Besora, M.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 801.

<sup>93</sup> Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 16.

<sup>94</sup> a) Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5030. b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6754. c) Seidel, G.; Mynott, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510. d) Echavarren, A. M. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 431. e) Brooner, R. E. M.; Brown, T. J.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6259. f) Seidel, G.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4807. g) Seidel, G.; Gabor, B.; Goddard, R.; Heggen, B.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 879. h) Hussong, M. W.; Rominger, F.; Krämer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9372. i) Harris, R. J.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9369.

<sup>95</sup> a) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2000**, 589.

<sup>96</sup> Para revisiones recientes acerca de síntesis de heterociclos mediante el empleo de metales de transición, ver: a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. b) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. c) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. d) Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395.

<sup>97</sup> Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.

- <sup>98</sup> a) Hashmi, A. S. K. *Gold Bull.* **2003**, *36*, 3. b) Xu, B.; Wang, W.; Liu, L-P.; Han, J.; Jin, Z.; Hammond, G. B. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 269. c) Adcock, H. V.; Davies, P. W. *Synthesis* **2012**, *44*, 3401. d) Patil, N. T.; Kavthe, R. D.; Shinde, V. S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8079.
- <sup>99</sup> a) Krause, N.; Belting, V.; Deutsch, C.; Erdsack, J.; Fan, H-T.; Gockel, B.; Hoffmann-Röder, A.; Morita, N.; Volz, F. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1063. b) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3885. d) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847. c) Das, A.; Sohel, S. Md. A.; Liu, R-S. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 960. d) Hashmi, A. S. K. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 657. e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4405.
- <sup>100</sup> Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075.
- <sup>101</sup> a) Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, 71. b) Chatt, J.; Duncanson, L. A.; *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.
- <sup>102</sup> Salvi, N.; Belapssi, L.; Tarantelli, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7231 - 7240.
- <sup>103</sup> Mingos, D. M. P. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 3 (Eds.: Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W.), Pergamon, Oxford, **1982**, pp. 1-88.
- <sup>104</sup> a) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Organometallics*, **2010**, *29*, 2. b) Bistoni, G.; Belpassi, L.; Tarantelli, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11599.
- <sup>105</sup> En adelante se utilizará este acrónimo en inglés “slippage”, al no encontrar la traducción al castellano que indique de forma correcta el significado químico de este término.
- <sup>106</sup> a) Eisenstein, O.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4308. b) Senn, H. M.; Blöchl, P. E.; Togni, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4098.
- <sup>107</sup> Complejos  $\pi$  [Au-alquino]: a) Lang, H.; Köhler, K.; Zsolnai, L. *Chem. Commun.* **1996**, 2046 b) Schulte, P.; Behrens, U. *Chem. Commun.* **1998**, 1633. c) Akana, J. A.; Bhattacharyya, K. X.; Müller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7736. d) García-Mota, M.; Cabello, N.; Maseras, F.; Echavarren, A.M.; Pérez-Ramírez, J.; López, N. *ChemPhysChem.* **2008**, *9*, 1624. e) Shapiro, N. D.; Toste, F. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 2779. f) Lavallo, V.; Frey, G. D.; Donnadieu, B.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224. g) Flügge, S.; Anoop, A.; Goddard, R.; Thiel, W.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558. h) Wu, J.; Kroll, P.; Dias, H. V. R. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 423. i) Zuccaccia, D.; Belpassi, L.; Rocchigiani, L.; Tarantelli, F.; Macchioni, A. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3080. j) Hooper, T. N.; Green, M.; Russell, C. A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2313. k) Brown T. J.; Widenhoefer, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1216. l) T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, *Organometallics*, **2011**, *30*, 6003. m) Das, A.; Dash, C.; Yousufuddin, M.; Celik, M. A.; Frenking, G.; Dias, H. V. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3940.

<sup>108</sup> Complejos  $\pi$  Au-alenos: Brown, T. J.; Sugie, A.; Leed, M. G. D.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6959.

<sup>109</sup> Complejos  $\pi$  Au-alquenos: a) Cinellu, M. A.; Minghetti, G.; Cocco, F.; Stoccoro, S.; Zucca, A.; Manassero, M.; Arca, M. *Dalton Trans.* **2006**, 5703. b) Brown, T. J.; Dickens, M. G.; Widenhoefer, R. A. *Chem. Commun.* **2009**, 6451. c) Brown, T. J.; Dickens, M. G.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6350. d) Brooner, R. E. M.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2012**, *31*, 768.

<sup>110</sup> Para revisions, ver: a) *Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis: From Reactivity to Applications in Synthesis*; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**. b) Lynam, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8238.

<sup>111</sup> b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12050. c) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2006**, *25*, 4542. e) Seregin, I. V.; Schammel, A. W.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6876. f) Rabaa, H.; Engels, B.; Hupp, T.; Hashmi, A. S. K. *Int. J. Quantum Chem.* **2007**, *107*, 359.

<sup>112</sup> a) Xia, Y.; Dudnik, A. S.; Li, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5538. b) Huang, G.; Cheng, B.; Xu, L.; Li, Y.; Xia, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5401.

<sup>113</sup> Aunque la disminución del pKa en complejos Au-acetileno no ha sido determinada, cálculos DFT indican que la coordinación  $\pi$  a complejos de Cu(I), produce una disminución del pKa del protón acetilénico de hasta 9.8 unidades. Ver: Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. V.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

Ver: Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

<sup>114</sup> Para una revisión reciente de las propiedades físicas de complejos alquil-oro, ver: Lima, J. C.; Rodríguez, L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5442.

<sup>115</sup> a) Lu, X-X.; Li, C-K.; Cheng, E. C-C.; Zhu, N.; Yam, V. W-W. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2225. b) Hu, Q. Y.; Lu, W. X.; Tang, H. D.; Sung, H. H. Y.; Wen, T. B.; Williams, I. D.; Wong, G. K. L.; Lin, Z.; Jia, G. *Organometallics* **2005**, *24*, 3966. c) Tang, H-S.; Zhu, N.; Yam, V. W-W. *Organometallics* **2007**, *26*, 22. d) He, X.; Zhu, N.; Yam, V. W-W. *Organometallics* **2009**, *28*, 3621. Para la preparación de acetiluros de oro mediante el uso de complejos [Au(OH)(NHC)], ver: e) Fortman, G. C.; Poater, A.; Levell, J. W.; Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Samuel, I. D. W.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10382.

<sup>116</sup> a) Wei, C.; Li, C-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584. b) Lo, V. K-Y.; Liu, Y.; Wong, M-K.; Che, C-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529. c) Yao, X.; Li, C-J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1953. d) Yan, B.; Liu, Y. *Org. Lett.*

**2007**, *9*, 4323. e) Li, C.; Mo, F.; Li, W.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6053. f) Campbell, M. J.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1369. g) Zhang, M.; Wang, Y.; Yang, Y.; Hu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 981. h) Rubial, B.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3337.

<sup>117</sup> a) Li, C.; Li, W.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2533. b) Leyva-Pérez, A.; Rubio-Marqués, P.; Al-Deyab, S. S.; Al-Resayes, S. I.; Corma, A. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 601. c) Starkov, P.; Rota, F.; D'Oyley, J. M.; Sheppard, T. D. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3217.

<sup>118</sup> a) De Haro, T.; Nevado, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512. b) Hopkinson, M. N.; Ross, J. E.; Giuffredi, G. T.; Gee, A. D.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4904. c) Leyva-Pérez, A.; Doménech, A.; Al-Resayes, S. I.; Corma, A. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 121. d) Brand, J. P.; Chevalley, C.; Scopelliti, R.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.

<sup>119</sup> Para revisiones recientes de reacciones de acoplamiento C-C catalizados por oro, ver: a) Hopkinson, M. N.; Gee, A. D.; Gouverneur, V. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248. b) Wegner, H. A.; Auzias, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236.

<sup>120</sup> P. H-Y. Cheong, P. Morganelli, M. R. Luzung, K. N. Houk, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517.

<sup>121</sup> Los compuestos vinil-Au generados por ataque nucleofílico al alquino activado pueden interceptar una segunda molécula de [Au], formando complejos gem-diaurados. En los últimos años especies gem-diauradas, compuestos de 3c-2e en los que existen interacciones Au-Au, han sido detectadas y/o caracterizadas en algunas reacciones catalizadas por complejos de Au(I). Ver: a) Weber, D.; Tarselli, M. A.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733. b) Seidel, G.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8466. c) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Nösel, P.; Schädlich, J.; Wieteck, M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456. d) Chen, Y.; Chen, M.; Liu, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6181. e) Hashmi, A. S. K.; Wieteck, M.; Braun, I.; Nösel, P.; Jongbloed, L.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 555. f) Brown, T. J.; Weber, D.; Gagné, M. R.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9134. g) Weber, D.; Jones, T. D.; Adduci, L. L.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2452. h) Heckler, J. E.; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Gray, T. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5924. i) Hashmi, A. S. K.; Wieteck, M.; Braun, I.; Rudolph, M.; Rominger, F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10633. j) Zhdanko, A.; Maier, M. E. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3932. k) Zhdanko, A.; Maier, M. E. *Organometallics* **2013**, *32*, 2000. l) Gómez-Suárez, A.; Dupuy, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 938. m) Weber, D.; Gagné, M. R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 335.

<sup>122</sup> Para otros complejos  $\pi,\sigma$  descritos, ver: c) Mingos, D. M. P.; Yau, J.; Menzer, S.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 1894. d) Yip, S-K.; Cheng, E. C-C.; Yuan, L-H.; Zhu, N.; Yam,

V. W-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4954. e) Chui, S. S. Y.; Ng, M. F. Y.; Che, C-M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1739. f) Bruce, M. I.; Jevric, M.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Zaitseva, N. N. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1906. g) Himmelspach, A.; Finze, M.; Raub, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2628. h) Koshevoy, I. O.; Lin, C-L.; Karttunen, A. J.; Haukka, M.; Shih, C-W.; Chou, P-T.; Tunik, S. P.; Pakkanen, T. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5533. i) Koshevoy, I. O.; Lin, C-L.; Karttunen, A. J.; Jänis, J.; Haukka, M.; Tunik, S. P.; Chou, P-T.; Pakkanen, T. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11456. j) Blanco, M. C.; Cámara, J.; Gimeno, M. C.; Jones, P. G.; Laguna, A.; López-de-Luzuriaga, J. M.; Olmos, M. E.; Villacampa, M. D. *Organometallics* **2012**, *31*, 2597.

<sup>123</sup> Recientemente se ha estudiado la participación de complejos  $\sigma,\pi$  de Cu en reacciones de cicloadición entre azidas y alquinos. Ver: Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science* **2013**, *340*, 457.

<sup>124</sup> Tanto las especies  $\sigma,\pi$  como las especies gem-diauradas, complejos deficientes electrónicamente presentan estabilidad frente a la protonación. Comparar ref. 107l y 121a

<sup>125</sup> Hashmi, A. S. K.; Lauterbach, T.; Nösel, P.; Vilhelmsen, M. H.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1058.

<sup>126</sup> La síntesis de este tipo de compuestos también ha sido descrita por el grupo de Nolan. Ver ref. 121l

<sup>127</sup> Para revisiones recientes, ver: a) Braun, I.; Asiri, A. M.; Hashmi, A. S. K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1902. b) Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 864.

<sup>128</sup> a) Grrirane, A.; Garcia, H.; Corma, A.; Álvarez, E. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1647. b) Obradors, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3547.

<sup>129</sup> Aunque especies  $\sigma,\pi$  parecen no ser reactivas en reacciones de cicloisomerización de 1,6-eninos catalizadas por Au(I), y pueden ser descartadas como intermedios, si han sido detectadas mediante ESI-MS en la variante estequiométrica, ver: Simonneau, A.; Jaroschik, F.; Lesage, D.; Karanik, M.; Guillot, R.; Malacria, M.; Tabet, J-C.; Goddard, J-P.; Fensterbank, L.; Gandon, V.; Gimbert, Y. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2417.

<sup>130</sup> Grrirane, A.; Garcia, H.; Corma, A.; Álvarez, E.; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12239.

<sup>131</sup> Este tipo de interacción fue anteriormente propuesta por el grupo de Gagosz. Ver: Odabachian, Y.; Le Goff, X. F.; Gagosz, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8966.

<sup>132</sup> a) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Organometallics*, **2012**, *31*, 644. b) Hashmi, A. S. K.; Braun, I.; Nösel, P.; Schädlich, J.; Wieteck, M.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456. c) Hashmi, A. S. K.; Wieteck, M.; Braun, I.; Nösel, P.; Jongbloed, L.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Adv. Synth. Cat.* **2012**, *354*, 555. d) Hashmi, A. S. K.; Wieteck, M.;

Braun, I.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10633. e) Ye, L.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 31. f) Hansmann, M. M.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593. g) Nösel, P.; Lauterbach, T.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8634-8641. h) Wang, Y.; Yepremyan, A.; Ghorai, S.; Todd, R.; Aue, D. H.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7795. i) Vachhani, D. D.; Galli, M.; Jacobs, J.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7171. j) Bucher, J.; Wurm, T.; Nalivela, K. S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3854. k) Hansmann, M. M.; Tsupova, S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2215.

<sup>133</sup> a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, *25*, 297. B) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis* **1991**, 975.

<sup>134</sup> Para nomenclatura utilizada en procesos de ciclación, ver: Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.

<sup>135</sup> a) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Synthesis* **2004**, *4*, 610. b) Alfonsi, M.; Arcadi, A.; Aschi, M.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265. c) Ambrogio, I.; Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2007**, *11*, 1775. d) Zhang, Y.; Donahue, J. P.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627.

<sup>136</sup> a) Arcadi, A.; Giuseppe, S. D.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Adv. Synth. Cat.* **2001**, *343*, 443. b) Arcadi, A.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2715. c) Shu, X.-Z.; Liu, X.-Y.; Xiao, H.-Q.; Ji, K.-G.; Guo, L.-N.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Cat.* **2008**, *350*, 243. d) Surmont, R.; Verniest, G.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2920.

<sup>137</sup> a) Enamoto, T.; Obika, S.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Synlett* **2008**, 1647. b) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182. c) Huo, Z.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3651. d) Zhang, Z.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7725.

<sup>138</sup> a) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285. b) Liu, Y.; Song, F.; Song, Z.; Liu, M.; Yan, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5409. c) Harkat, H.; Weibel, J.-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1439. d) Aponick, A.; Li, C.-Y.; Malinge, J.; Marques, E. F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4624. e) Du, X.; Song, F.; Lu, Y.; Chen, H.; Liu, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1839. f) Kim, S.; Kang, D.; Shin, S.; Lee, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1899. g) Hashmi, A. S. K.; Hengst, T.; Rudolph, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 667.

<sup>139</sup> Para la síntesis de furanonas, ver: Liu, Y.; Song, F.; Guo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11332.

<sup>140</sup> a) Laroche, C.; Kerwin, S. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9229. b) Manzo, A. M.; Perboni, A.; Broggin, G.; Rigamonti, M. *Synthesis* **2011**, *1*, 127.

- <sup>141</sup> Para la transformación de alquinil-epóxidos, ver: a) Hashmi, A. S. K.; Sinha, P. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 432. b) Dai, L-Z.; Qi, M-J.; Shi, Y-L.; Liu, X-G.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3191.
- <sup>142</sup> a) Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11164. b) Sato, K.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8977. c) Kim, N.; Kim, Y.; Park, W.; Sung, D.; Gupta, A. K.; Oh, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5289. d) Liu, Y.; Liu, M.; Guo, S.; Tu, H.; Zhou, Y.; Gao, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3445. e) Belot, S.; Vogt, K. A.; Besnard, C.; Krause, N.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923. f) Belting, V.; Krause, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1221. g) Kotera, A.; Uenishi, J.; Uemura, M. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2180.
- <sup>143</sup> a) Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J-P.; Michelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3112. b) Harkat, H.; Weibel, J-M.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6273.
- <sup>144</sup> a) Buzas, A.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515. b) Kang, J.; Shin, S. *Synlett* **2006**, *5*, 717.
- <sup>145</sup> Ataque del átomo de nitrógeno: a) Ritter, S.; Horino, Y.; Lex, J.; Schmalz, H-G. *Synlett* **2006**, 3309. b) Enomoto, T.; Obika, S.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Synlett* **2008**, 1647. c) Enomoto, T.; Girard, A-L.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158. d) Gouault, N.; Le Roch, M.; Corneé, C.; David, M.; Uriac, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5614. Ataque del átomo de oxígeno: e) Robles-Machín, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023. f) Buzas, A.; Gagosz, F. *Synlett* **2006**, 2727. g) Hashmi, A. S. K.; Salathé, R.; Frey, W. *Synlett* **2007**, 1763. h) Lee, E. S.; Yeom, H. S.; Hwang, J. H.; Shin, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503. i) Istrate, F. M.; Buzas, A. K.; Jurberg, I. D.; Odabachian, Y.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 925.
- <sup>146</sup> a) Zhang, L.; Ye, D.; Zhou, Y.; Liu, G.; Feng, E.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3671. b) Long, Y.; She, Z.; Liu, Z. X.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2579.
- <sup>147</sup> a) Kang, J-E.; Kim, H-B.; Lee, J-W.; Shin, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3537. b) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Schymura, S.; Visus, J.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4905.
- <sup>148</sup> a) Kusama, H.; Miyashita, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289. b) Harrison, T. J.; Kozak, J. A.; Corbella-Pané, M.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4525. c) Fu, W.; Xu, C.; Zou, G.; Hong, D.; Deng, D.; Wang, Z.; Ji, B. *Synlett* **2009**, 763.
- <sup>149</sup> Nakamura, I.; Okamoto, M.; Terada, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2453.
- <sup>150</sup> a) Ye, D.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhou, Y.; Ding, X.; Feng, E.; Sun, H.; Liu, G.; Jiang, H.; Liu, H. *Green Chemistry* **2009**, *11*, 1201. b) Campbell, M. J.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1369. c) Pereshivsko, O. P.; Peshkov, V. S.; Jacobs, J.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, E. V. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 781. d) Sharp, P. P.; Banwell, M. G.; Renner, J.; Lohmann, K.; Willis, A. C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2616. e) Wang, T.; Shi, S.; Pflästerer, D.; Rettenmeier, E.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 292.

<sup>151</sup> Para revisiones recientes de la aplicación de reacciones de heterociclación catalizadas por oro en síntesis total, ver: a) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766. b) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448. c) Brenzovich Jr., W. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8933. d) Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925.

<sup>152</sup> Kadzimirsz, D.; Hildebrandt, D.; Merz, K.; Dyker, G. *Chem. Comm.* **2006**, 661.

<sup>153</sup> Las reglas de Baldwin establecen que las ciclaciones 5-, 6-, 7-*exo-dig* y 3-, 4-, 5-, 6-, 7-*endo-dig* están favorecidas para alquiniil-derivados. No obstante, estas reglas únicamente hacen referencia a interacciones orbitálicas favorables, por lo que deben ser tomadas como orientativas. Para una revisión reciente de las reglas de Baldwin en la ciclación de alquinos, ver: Gilmore, K.; Alabugin, I. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6513.

<sup>154</sup> Este comportamiento puede observarse también en reacciones intermoleculares de adición de nucleófilos a alquinos. La utilización de alquinos terminales o simétricamente sustituidos proporciona reacciones altamente selectivas, mientras que la utilización de alquinos asimétricamente sustituidos proporciona mezclas de productos. Ver: Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3729.

<sup>155</sup> Lu, D.; Zhou, Y.; Li, Y.; Yan, S.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8869.

<sup>156</sup> Fustero, S.; Ibáñez, I.; Barrio, P.; Maestro, M. A.; Catalán, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 832.

<sup>157</sup> En este caso los autores no proporcionan una explicación para este hecho experimental.

<sup>158</sup> Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169.

<sup>159</sup> Los factores estereoelectrónicos son igualmente favorables para ambos modos de ciclación.

<sup>160</sup> a) Wilckens, K.; Uhlemann, M.; Czekelius, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13323. b) Rüttinger, R.; Leutzow, J.; Wilsdorf, M.; Wilckens, K.; Czekelius, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 224.

<sup>161</sup> Ye, D.; Zhang, X.; Zhou, Y.; Zhang, D.; Zhang, L.; Wang, H.; Jiang, H.; Liu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2770.

<sup>162</sup> a) Zhu, J.; Xie, H.; Chen, Z.; Li, S.; Wu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 516. b) Vachhani, D. D.; Mehta, V. P.; Modha, S. G.; Van Hecke, K.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, V. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1593.

<sup>163</sup> Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Sharma, S.; Meganathan, T.; Parmar, V. S.; Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E.V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5867.

<sup>164</sup> Para dar explicación a la quimioselectividad observada se considera al triple enlace activado por Au(I) como un ácido de Lewis duro, que presenta mayor afinidad por bases duras (átomo de O), mientras que el triple enlace activado por Ag podría ser considerado un ácido blando, que



reaccionaría preferentemente con el nitrógeno amídico, como resultado de la interacción favorable ácido blando-base blanda.

<sup>165</sup> Gupta, S.; Koley, D.; Ravikumar, K.; Kundu, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8624.

<sup>166</sup> Aunque inicialmente se propuso la adición *sin* mediante un mecanismo *inner-sphere* (ver ref. 22), diferentes evidencias experimentales parecen indicar la adición *anti* como la más favorable, siendo este el mecanismo ampliamente aceptado para las reacciones catalizadas por oro. Ver ref. 90a. Para un estudio reciente en reacciones de hidroaminación de alquinos, ver: Zhdanko, A.; Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7760.

<sup>167</sup> Para ejemplos representativos de compuestos vinil-Au caracterizados en reacciones de heterociclación de alquínil-derivados, ver: a) Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Rominger, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247. b) Hashmi, A. S. K.; Ramamurthi, T. D.; Rominger, F.; *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 971. c) Zeng, X.; Kinjo, R.; Donnadieu, B.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 942. d) Chen, Y.; Wang, D.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6147. e) Zhu, Y.; Yu, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8329.

<sup>168</sup> En algunos casos la adición de base es necesaria para inhibir el proceso de protodesmetalación.

<sup>169</sup> Para ejemplos representativos en reacciones de heterociclación, ver: a) Schuler, M.; Silva, F.; Bobbio, C.; Tessier, A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7927. b) Liao, H-H.; Liu, R-S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1339. c) Nguyen, K. H.; Tomasi, S.; Le Roch, M.; Toupet, L.; Renault, J.; Uriac, P.; Gouault, N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7809.

<sup>170</sup> Aunque diferentes pruebas mecanísticas parecen indicar un proceso de halodesaturación como responsable de la obtención de las correspondientes halopiridonas, no puede descartarse de forma inequívoca la protodesmetalación y siguiente iodación o bromación como mecanismo de la reacción.

<sup>171</sup> a) Yeom, H. S.; Lee, J. E.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040. b) Cui, L.; Peng, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8394. c) Cui, L.; Ye, L.; Zhang, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3351. d) Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258. e) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550. f) Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3236. g) He, W.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482. h) Jadhav, A. M.; Bhunia, S.; Liao, H. Y.; Liu, R. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1769. i) Wang, T.; Shi, S.; Hansmann, M. M.; Rettenmeier, E.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3715.

<sup>172</sup> Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11260.

<sup>173</sup> Para otras reacciones de transferencia de nitreno, ver: a) Li, C.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1738. b) Lu, B.; Luo, Yi.; Liu, L.; Ye, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358.

<sup>174</sup> Para revisiones recientes, ver: a) Xiao, J.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226. b) Yeom, H-S.; Shin, S. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 966. c) Zhang, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 877.

<sup>175</sup> Cuenca, A. B., Montserrat, S.; Hossain, K. M.; Mancha, G.; Lledós, A. Medio-Simón, M.; Ujaque, G.; Asensio, Gregorio. *Org. Lett.* **2009**, *21*, 4906.

<sup>176</sup> a) Li, C-W.; Pati, K.; Lin, G-Y.; Hung, H-H.; Liu, R-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9891. b) Noey, E. L.; Luo, Y.; Zhang, L.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1078. c) Lu, B.; Li, Y.; Wang, Y.; Aue, D. H.; Luo, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8512. d) Shi, S.; Wang, T.; Yang, W.; Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6576.

<sup>177</sup> Belting, V.; Krause, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4489.

<sup>178</sup> Han, J.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3450.

<sup>179</sup> Para revisiones de reacciones en cascada catalizadas por oro, ver: a) Kirsch, S. F. *Synthesis*, **2008**, 3183. b) Ohno, H. *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 869. c) Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 280.

<sup>180</sup> Para revisiones de reacciones en cascada, ver: a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. b) Wasilke, J-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001. c) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.

<sup>181</sup> Hashmi, A. S. K.; Bührle, M.; Wölfle, M.; Rudolph, M.; Wieteck, M.; Rominger, F.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9846.

<sup>182</sup> Barluenga, J.; Diéguez, A.; Fernández, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2091.

<sup>183</sup> Para otras reacciones en cascada propiciadas por la adición de varios nucleófilos a alquinilalcoholes, ver: a) Antoniotti, S.; Genin, E.; Michelet, V.; Genêt, J-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9976. b) Yang, T.; Campbell, L.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12070. c) Barluenga, J.; Fernández, A.; Diéguez, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11660. d) Prasad, K. R.; Nagaraju, C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2778.

<sup>184</sup> Para una revisión reciente de reacciones en cascada en alquinilalcoholes, ver: Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Synlett* **2013**, *24*, 1757.

<sup>185</sup> Zhou, Y.; Feng, E.; Liu, G.; Ye, D.; Li, J.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7344.

<sup>186</sup> a) Hirano, K.; Inaba, Y.; Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368. b) Hirano, K.; Inaba, Y.; Takahashi, N.; Shimano, M.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212.

---

<sup>187</sup> Byers, P. M.; Rashid, J. I.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6032-6035.

<sup>188</sup> Para otras reacciones tándem en las que enoles o enaminas se comportan como nucleófilos, ver: a) Enomoto, T.; Girard, A-L.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158. b) Suzuki, Y.; Naoe, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 326. c) Hou, Q.; Zhang, Z.; Kong, F.; Wang, S.; Wang, H.; Yao, Z-J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 695. d) Sugimoto, K.; Toyoshima, K.; Nonaka, S.; Kotaki, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7168.

<sup>189</sup> Shi, H.; Fang, L.; Tan, C.; Shi, L.; Zhang, W.; Li, C-C.; Luo, T.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14944.

<sup>190</sup> Para algunos ejemplos de reacciones de heterociclación-cicloadición en cascada de alquinos, ver: a) Barluenga, J.; Calleja, J.; Mendoza, A.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7110. b) Bhunia, S.; Liu, R-S. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1749. c) Guo, R.; Li, K-N.; Gong, L-Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6707. d) Wang, X.; Dong, S.; Yao, Z.; Feng, L.; Daka, P.; Wang, H.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 22.

<sup>191</sup> Song, X-R.; Xia, X-F.; Song, Q-B.; Yang, F.; Li, Y-X.; Liu, X-Y.; Liang, Y-M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3344-3347.



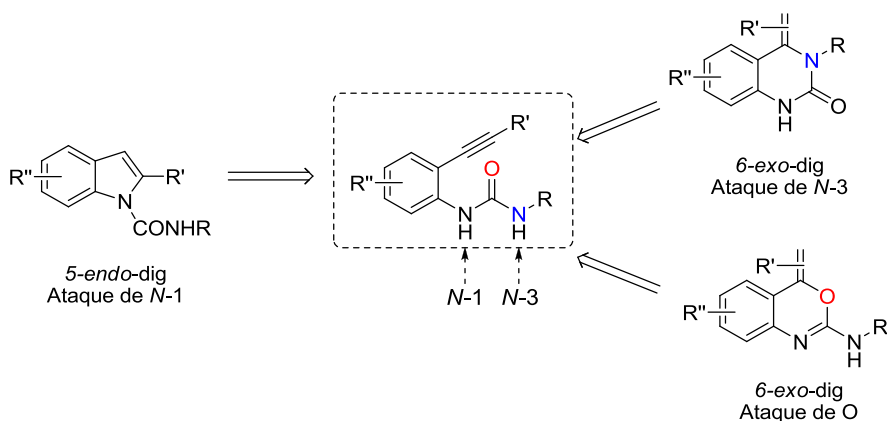
## **2. OBJETIVOS**



## 2. OBJETIVOS

Los complejos de oro, poseen una elevada capacidad para activar electrofílicamente enlaces múltiples de alquinos, alenos y alquenos. Los objetivos genéricos de esta Memoria son la puesta a punto de nuevos métodos catalíticos basados en el uso de complejos de Au(I) para la preparación selectiva de distintos heterociclos a partir de precursores fácilmente accesibles, así como el estudio del mecanismo de las reacciones implicadas.

**Objetivo 1.-** Estudio de las reacciones de heterociclación de 1-(*o*-alquilaril)ureas que al poseer tres posiciones nucleofílicas diferentes frente al alquino activado son susceptibles de conducir a tres clases de heterociclos distintos (Esquema 2.1). Búsqueda de las condiciones de reacción para la obtención selectiva de cada uno de los tres posibles productos de heterociclación, con especial énfasis en estructuras tipo 4-metilen-3,4-dihidroquinazolin-2-ona y 4-metilen-benzoxazin-2-amina resultantes de la ciclación 6-*exo*-dig, ya que en contraste con la síntesis de indoles mediante ciclación 5-*endo*-dig,<sup>1</sup> han sido relativamente poco exploradas.<sup>2,3,4</sup>



**Esquema 2.1.** Posibles productos en la reacción de heterociclación de 1-(*o*-alquilaril)ureas.

**Objetivo 2.-** Estudio de la selectividad *N,O* en los procesos de heterociclación de 1-(*o*-etilaril)ureas. Análisis de los factores estructurales del sustrato de partida y de las condiciones de reacción.

**Objetivo 3.-** Estudio comparativo del empleo de disolventes no hidroxílicos o disolventes hidroxílicos en las reacciones de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas catalizadas por complejos de Au(I). Preparación de acetales mixtos *N,O*.

**Objetivo 4.-** Estudio de los factores que determinan la selectividad respecto al modo de ciclación 5-*endo*-dig o 6-*exo*-dig de la función acetileno terminal en reacciones de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas catalizadas por complejos de Au(I) frente al modo de ciclación exclusivamente 5-*endo*-dig observado en otros sistemas análogos derivados de un acetileno interno. Determinación del mecanismo y caracterización de intermedios de reacción.



## 2.1. Bibliografía

---

- <sup>1</sup> a) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Synthesis* **2004**, *4*, 610. b) Alfonsi, M.; Arcadi, A.; Aschi, M.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265. c) Ambrogio, I.; Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; *Synlett*, **2007**, *11*, 1775. e) Nakamura, I.; Yamagishi, U.; Song, D.; Konta, S.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2284. f) Zhang, Y.; Donahue, J.; Li, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627. g) Nakamura, I.; Sato, Y.; Konta, S.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2075.
- <sup>2</sup> a) Brack, A. *Lieb. Ann. Chem.* **1969**, *730*, 166. b) Molina, P.; Conesa, C.; Alías, A.; Arques, A.; Velasco, M.; Llamas-Saiz, A. L.; Foces-Foces, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7599.
- <sup>3</sup> Wang, H.; Liu, L.; Wang, Y.; Peng, C.; Zhang, J.; Zhu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6841.
- <sup>4</sup> Costa, M.; Della Cà, N.; Gabriele, B.; Massera, C.; Salerno, G.; Soliani, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2469.



### **3. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS**



### **3. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS**

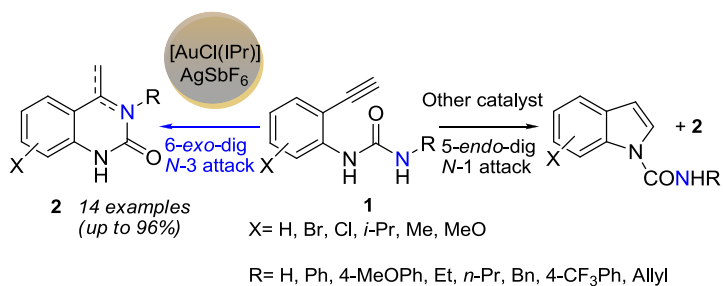
En este apartado se recogen los artículos científicos publicados en relación a los resultados que se incluyen en la presente Memoria.



## 3.1. Artículo 1

***NHC-Stabilized Gold(I) Complexes: Suitable Catalysts for 6-exo-dig Heterocyclization of 1-(*o*-Ethynylaryl)ureas***

Ana Gimeno, Mercedes Medio-Simón, Carmen Ramírez de Arellano, Gregorio Asensio and Ana. B. Cuenca



Trabajo publicado en *Organic Letters*, **2010**, *12*, 1900





## NHC-Stabilized Gold(I) Complexes: Suitable Catalysts for 6-*exo*-dig Heterocyclization of 1-(*o*-Ethylnylaryl)ureas

Ana Gimeno, Mercedes Medio-Simón, Carmen Ramírez de Arellano,  
Gregorio Asensio,\* and Ana B. Cuenca

*Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, 46100 Burjassot,  
Valencia, Spain*

*gregorio.asensio@uv.es*

Received December 23, 2009

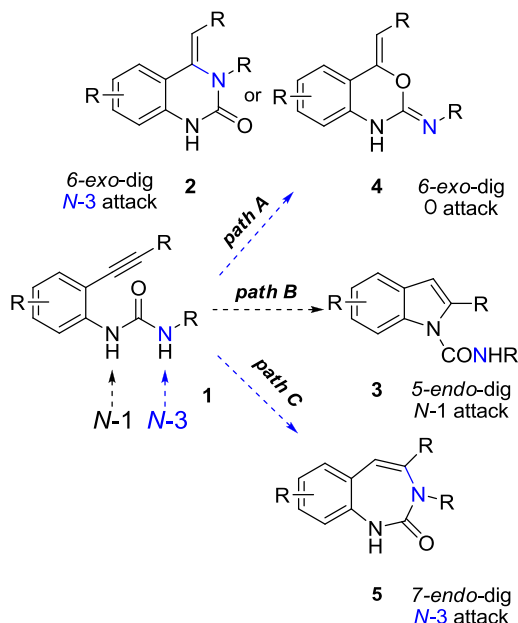
### ABSTRACT

3-substituted 1-(*o*-ethynylaryl)ureas **1** selectively undergo either 6-*exo*-dig or 5-*endo*-dig cyclization (to give 4-methylene-3,4-quinazolin-2-ones **2** or indoles **3**, respectively) depending on the choice of the metal, ligand, and reaction conditions. The best results (up to 96% yield) in the preparation of the hydroamination products **2** are achieved with the highly bulky NHC-stabilized cationic gold(I) complex [Au(IPr)]<sup>+</sup>. Conversely, ureas bearing an internal alkyne lead to the 5-*endo*-dig cyclization mode regardless of the gold(I) complex employed. Whereas the nature of the substituent at *N*-3 does not have any influence on the regiochemistry observed, it does, in some cases, affect the efficiency of these transformations.

A number of remarkable gold-catalyzed<sup>1</sup> hydroamination reactions have been successfully developed in the past few years.<sup>2,3</sup> Among these, annulation of *o*-alkynylaniline derivatives constitutes a well-established route to indole rings via a highly favored 5-*endo*-dig process.<sup>4</sup> In contrast, the possibility that such substrates could be used to access the less favored 6-*exo*-dig cyclization products has drawn relatively little attention.<sup>5</sup> Intrigued by the potential of such a reaction path, we focused our attention on the gold-catalyzed intramolecular hydroamidation reaction of

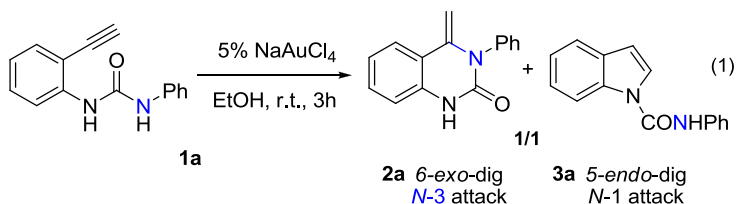
3-substituted 1-(*o*-alkynylaryl)ureas **1**, prepared from the readily accessible *o*-alkynylanilines and isocyanates.

Heterocyclization of substrate **1** may, in principle, lead to at least four different structures (see Figure 1),<sup>6</sup> namely, 4-ylidene-3,4-dihydroquinazolin-2-ones **2**<sup>7,8,9</sup> or their constitutional isomers 4-ylidene-benzoxazin-2-ylideneanilines **4** (path A), indoles **3** (path B), and benzodiazepin-2-ones **5** (path C).<sup>10</sup>

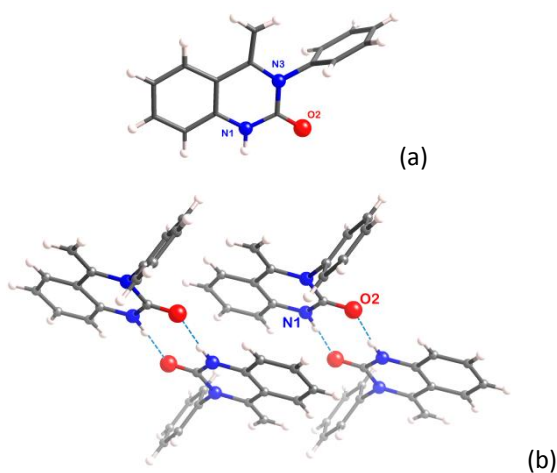


**Figure 1.** Possible main pathways for gold-catalyzed intramolecular hydroamidation reactions of ureas **1**.

In the initial experiment, subjecting 1-(*o*-ethynylphenyl)-3-phenylurea (**1a**) to catalytic amounts of NaAuCl<sub>4</sub> (5 mol %) in ethanol afforded a 1:1 mixture of quinazolinone **2a** and indole **3a** after 3 h at room temperature (eq 1).



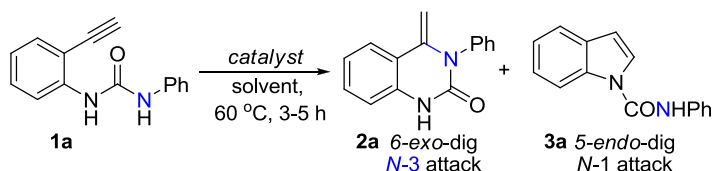
The structure of **2a** was confirmed by single-crystal X-ray diffraction<sup>11</sup> (Figure 2). Compound **2** was found to form stacking N-H...OC hydrogen-bonded pairs in the solid state. The formation of either *N*-(4-methylene-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2(4*H*)-ylidene)aniline (product type **4**, path A) or 3-phenyl-1*H*-benzo[*d*][1,3]diazepin-2(3*H*)-one (hypothetical path C) was not detected.



**Figure 2.** Single-crystal X-ray structure (a) of **2a** showing N-H...OC hydrogen-bonded pairs (b).

This preliminary result confirmed the ability of  $\text{NaAuCl}_4$  to catalyze both 6-*exo*-dig and the highly competitive 5-*endo*-dig cyclization mode. In order to control the selectivity of heterocyclization of substrate **1a** in the preparation of 4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2-one derivatives **2**, we first explored different catalysts and conditions (Table 1).

The **2a/3a** ratio increases up to 5:1 by carrying out the reaction under  $\text{NaAuCl}_4$  catalysis in *N,N*-dimethylformamide (DMF) at 60 °C. The use of  $[\text{AuCl}(\text{Ph}_3\text{P})]/\text{AgSbF}_6$  or of the cationic  $[\text{Au}(\text{L1})(\text{MeCN})]^+$  complex led to a mixture enriched in indole **3a**. Phosphine-based catalysts in dichloromethane resulted in a very inefficient combination, probably as a result of the low solubility of ureas in this solvent.

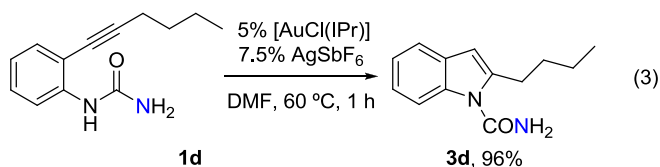
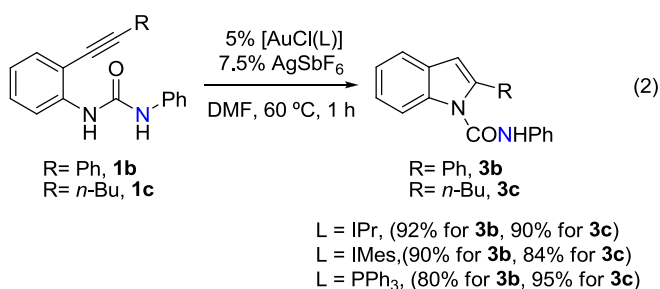
**Table 1.** Screening of the reaction conditions to control the selectivity of the intramolecular gold(I)-catalyzed hydroamidation of urea **1a**.

Catalyst <sup>a</sup>	Solvent	<b>2a/3a</b> <sup>b</sup>	Ligands
NaAuCl <sub>4</sub>	DMF	5/1	 JonhPhos L <sup>1</sup>
[AuCl(Ph <sub>3</sub> P)]/AgSbF <sub>6</sub>	DMF	1/1.2	
[Au(L <sup>1</sup> )(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	DMF	1/1.5	 R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr, R <sup>2</sup> = H (L <sup>2</sup> ) R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = Me (L <sup>3</sup> )
[AuCl(Ph <sub>3</sub> P)]/AgSbF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	-	
[Au(L <sup>1</sup> )(MeCN)]SbF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	-	
[AuCl(L <sup>2</sup> )]/AgSbF <sub>6</sub>	DMF	1/-	
[AuCl(L <sup>3</sup> )]/AgSbF <sub>6</sub>	DMF	1/1.8 <sup>12</sup>	
PtCl <sub>2</sub> /AgSbF <sub>6</sub>	DMF	-/1	

<sup>a</sup> 5% Au or Pt catalyst. 7.5% Ag salt when indicated. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the crude reaction mixture. <sup>c</sup> Reaction carried out in a sealed tube.

However, a mixture of 5% gold(I) carbene complex [AuCl(IPr)] [IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene] and 7.5% AgSbF<sub>6</sub> in DMF (0.1 M in substrate **1a**) proved to be a very efficient catalyst, providing exclusively compound **2a**. Attempts to lower the gold catalyst loading to 2.5 mol% led to a sluggish reaction.<sup>13,14</sup> Because it has been suggested that the selectivity in catalytic applications in [Au(NHC)] systems may very well be controlled as a function of ligand sterics,<sup>15</sup> we examine how the selectivity was affected by decreasing of the bulk of the NHC ligand. Thus, when [AuCl(IMes)]/AgSbF<sub>6</sub> (IMes = 1,3-dimesitylimidazol-2-ylidene) was employed as the catalyst, a 1:1.8 mixture of quinazolinone **2a** and indole **3a** was observed (see Table 1). This result seems to confirm that the selectivity is, at least, affected by the steric hindrance of the NHC ligand on the gold(I) complex. An opposite selectivity was observed with a ligand-free cationic catalyst based on Pt<sup>II</sup>/Ag<sup>I</sup>, which led to indole **3a** as the only product.

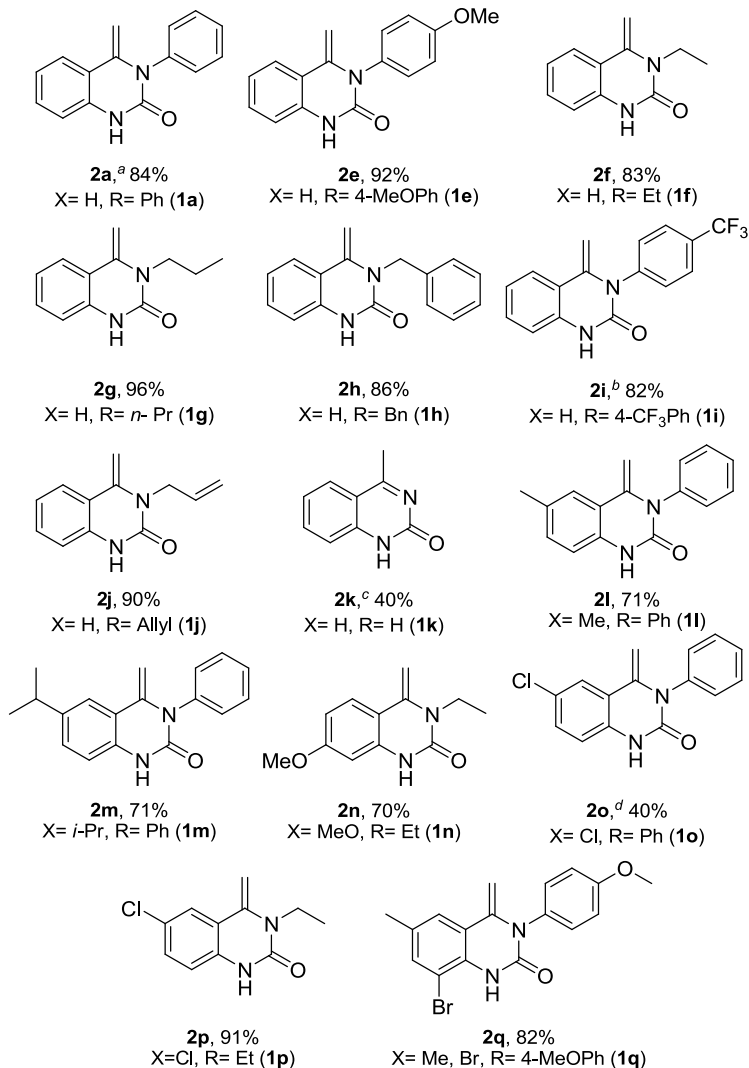
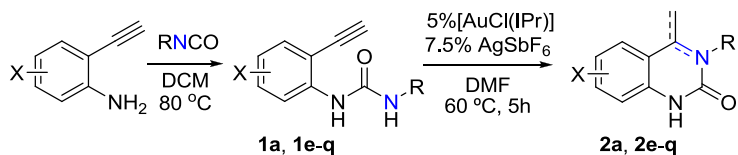
Subsequently, a study with urea (**1b**) bearing an internal alkyne, with similar steric demand on opposite sides of the alkyne, was undertaken. In this case, the reaction leads to the 5-*endo*-dig cyclization mode<sup>16</sup> regardless of the electronic and steric properties of the ligand on the gold(I) complex (eq 2). When the phenyl substituent on the alkyne was replaced by an alkyl group in substrate **1c**, once again cyclization provides the corresponding indole derivative in every catalytic system studied. It is also worth mentioning that gold(I)-catalyzed heterocyclization of the *N*-3-unsubstituted urea **1d** also yields exclusively the indole ring **3d** (eq 3).



The results described so far point out the complete control exerted by the presence of an internal alkyne on the substrate toward *endo*-dig cyclization in this process. At this point, encouraged by the excellent regio- and chemoselectivity exhibited by the [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub> catalyst to perform the less favored, and therefore more challenging, 6-*exo*-dig cyclization with 3-substituted 1-(*o*-ethynylaryl)ureas, we sought to prepare a series of quinazolin-2-one derivatives **2** (Scheme 1) through the annulation reaction of a range of corresponding ureas, **1a** and **1e-1q**.<sup>17</sup> Indeed, the reaction proved equally efficient when applied to other ureas.

**Scheme 1.** Gold(I)-Catalyzed 6-*exo*-dig Heterocyclization of 3-Substituted 1-(2 Ethynylaryl)ureas

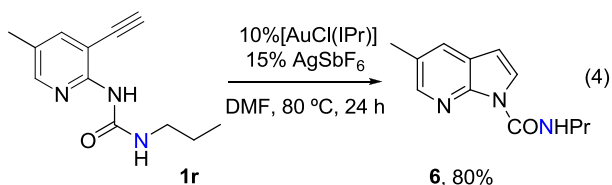
1.



<sup>a</sup> All products were isolated with  $\geq 95\%$  purity. <sup>b</sup> Reaction ran over 18 h at 60 °C. <sup>c</sup> Conditions: 10% [AuCl(IPr)], 7.5% AgSbF<sub>6</sub>, 80 °C, 24 h. <sup>d</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the reaction mixture, a 21% of the indole **3o** was also detected.

First, we decided to evaluate the effect of substitution at *N*-3 in the urea moiety. Thus, substrate **1e** bearing a *p*-methoxy-substituted aryl ring at *N*-3 yielded a 92% dihydroquinazolinone **2e**. Both aliphatic and benzylic 3-substituted 1-(*o*-ethynylphenyl) ureas (**1f-1h**) were easily transformed into the corresponding products **2f**, **2g**, and **2h** in 83, 96, and 86% yield, respectively (see Scheme 1). Even the clearly deactivated *N*-3-substituted [*p*-(trifluoromethyl)phenyl]urea **1i** was smoothly transformed into the corresponding quinazolin-2-one **2i** in a very good yield (82%) albeit within a longer reaction time. The reaction tolerates the presence of potential gold-coordinating functional groups, such as alkenes, at the urea moiety (see compound **2j**; Scheme 1). However, cyclization of the *N*-3-unsubstituted urea **1k** proved to be slower, and only 40% of tautomerized quinazolinone **2k** was obtained under slight forcing conditions. Nevertheless, from the point of view of regioselectivity control, the results described so far suggest that the substituent at *N*-3 does not have a significant influence on the competitive formation of compounds **2** and **3**.

The effect of substitution on the *N*-1-substituted aryl ring was also tested. The presence of electron-donating groups on the *N*-1-substituted aryl ring is tolerated in this heterocyclization; thus, reaction with ureas **1l-1n** leads to compounds **2l-2n** in good yields. In contrast, the efficiency of the reaction decreased considerably when an electron-withdrawing chlorine atom was present on the *N*-1-substituted aryl ring. An enhancement of the basicity at the urea *N*-3 center increases the efficacy of the transformation and gives the product **2p** in very good yield (see Scheme 1). Particularly interesting is the reaction carried out with substrate **1r** in which the aryl ring bearing the alkyne is replaced by a more electron-deficient pyridine ring (eq 4).



In this case, formation of the expected 3,4-dihydropyridopyrimidin-2-one was not observed. Instead, the pyrrolopyridine **6** was obtained in 80% isolated yield. In addition, more drastic conditions (10% [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub>, 80 °C, 24 h) had to be used to ensure complete conversion. The slower rate of the reaction could be due to the potential substrate coordination to the cationic gold catalyst. The different course of cyclization could be explained by a reverse positive charge distribution in the gold-activated alkyne induced by the electron-deficient pyridine ring.

In conclusion, it was found that 1-(*o*-alkynylaryl)ureas are privileged substrates that provide an adequate framework to explore alternative reaction pathways in the metal-catalyzed hydroamidation of alkynes. The new route disclosed allows for generation of the 4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2-one core and is synthetically valuable when compared with the multistep or harsh protocols previously reported for this interesting type of heterocycle. A detailed theoretical calculation study into the origins of the catalysts' ability to control the mode of cyclization in these interesting alternative transformations is currently ongoing in our group.

**Acknowledgment.** This work was supported by the Spanish MEC [Grant CTQ 2007-65720 and Consolider-Ingenio 2010 (Grant CSD2007-00006)]. A.B.C. thanks Spanish MEC for a Juan de la Cierva contract and A.G. the Generalitat Valenciana for a fellowship. We acknowledge the SCSIE (Universidad de Valencia) for access to the instrumental facilities.

**Supporting Information Available:** Experimental procedures, compound characterization data, and CIF files giving crystal data for compounds **2a** and **3b**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## REFERENCES

- <sup>1</sup> For some selected reviews in gold catalysis, see: (a) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239. (b) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351. (c) Arcadi, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266. (d) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180. (e) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1776.



<sup>2</sup> For selected examples about gold-catalyzed hydroamination reactions, see: (a) Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555. (b) Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303. (c) Zhang, Y.; Donahue, J. P.; Li, C. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627. (d) Lalonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452. (e) Liu, X. Y.; Ding, P.; Huang, J. S.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2645. (f) Nishina, N.; Yamamoto, Y. *Synlett* **2007**, *11*, 1767. (g) Zhang, Z.; Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2887. (h) Zhang, Z.; Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14148. (i) Giner, X.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2919. (j) Kinder, R. E.; Zhang, Z.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3157. (k) Zhang, Z.; Lee, S.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5372. (l) Zeng, X.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3166. (m) Zeng, X.; Frey, G. D.; Kinjo, R.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8690. (n) Zeng, X.; Frey, G. D.; Kousar, S.; Bertrand, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3056. (o) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X. H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182.

<sup>3</sup> For general recent reviews about hydroamination reactions, see: (a) Muller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F. M.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795. (b) Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407.

<sup>4</sup> (a) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *Synthesis* **2004**, *4*, 610. (b) Alfonsi, M.; Arcadi, A.; Aschi, M.; Bianchi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265. (c) Arcadi, A.; Alfonsi, M.; Bianchi, G.; D'Anniballe, G.; Marinelli, F. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 331. (d) Ambrogio, I.; Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2007**, *11*, 1775. (e) Nakamura, I.; Yamagishi, U.; Song, D.; Konta, S.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2284. (f) Zhang, Y.; Donahue, J.; Li, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627. (g) Nakamura, I.; Sato, Y.; Konta, S.; Terada, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2075.

<sup>5</sup> Ye, D.; Wang, J.; Zhang, X.; Zhou, Y.; Ding, X.; Feng, E.; Sun, H.; Liu, G.; Jiang, H.; Liu, H. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1201.

<sup>6</sup> For gold-catalyzed reactions where a plausible competition between two nitrogen nucleophiles is present, see: (a) Kadzimirsz, D.; Hildebrandt, D.; Merz, K.; Dyker, G. *Chem. Commun.* **2006**, 661. (b) Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303. (c) See ref 4. (d) Iglesias, A.; Muñiz, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10563.

<sup>7</sup> To the best of our knowledge, only two examples for the synthesis of the quinazolin-2-one core from 1-(*o*-alkynylaryl)ureas have been reported. (a) Pd(II)-catalyzed: Costa, M.; Della Ca, N.; Gabriele, B.; Massera, C.; Salerno, G.; Soliani, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2469. (b) TfOH-

mediated: Wang, H.; Liu, L.; Wang, Y.; Peng, C.; Zhang, J.; Zhu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6841.

<sup>8</sup> Molina, P.; Conesa, C.; Alías, A.; Arques, A.; Velasco, M.; Llamas-Saiz, A. L.; Foces Foces, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7599.

<sup>9</sup> Brack, A. *Lieb. Ann. Chem.* **1969**, *730*, 166.

<sup>10</sup> Benzooxazepin-2-amines arising from the nucleophilic attack of ureas **1** through their tautomeric carbamimidic forms could be also envisioned.

<sup>11</sup> X-ray data for compound **2a**: colourless lath, 0.25 x 0.12 x 0.05 mm size, Monoclinic,  $P2_1/c$ ,  $a = 10.9132(5)$ ,  $b = 6.9003(3)$ ,  $c = 15.2690(7)$  Å,  $\beta = 92.715(4)^\circ$ ,  $V = 1148.53(9)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $\rho_{\text{calcd}} = 1.366$  g cm<sup>-3</sup>,  $\theta_{\text{max}} = 29.21$ , Mo K $\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$  Å,  $\omega$ -scan, diffractometer Oxford Diffraction Gemini S Ultra,  $T = 120(2)$  K, 11878 reflections collected of which 2768 were independent ( $R_{\text{int}} = 0.0379$ ), direct primary solution and refinement on  $F^2$  (SHELXS-97 and SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 167 refined parameters, N-H hydrogen atom refined free, others *riding*,  $R_1[\text{I} > 2\sigma(\text{I})] = 0.0361$ ,  $wR_2(\text{all data}) = 0.0746$ ,  $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.18$  eÅ<sup>-3</sup>.

<sup>12</sup> En esta entrada existe un error tipográfico, de forma que la proporción correcta **2a/3a** obtenida con el sistema catalítico [AuCl(IMes)]/AgSbF<sub>6</sub> corresponde a 1.8/1.

<sup>13</sup> Given the well-documented tendency of diarylureas to behave as polymorphic structures because of their hydrogen-bonding patterns, we carried out the reaction under different concentrations (0.05 and 0.2 M in DMF). We found, no appreciable change in the conversion as a function of the concentration. (a) Dannecker, W.; Kopf, J.; Rust, H. *Cryst. Struct. Commun.* **1979**, *8*, 429. (b) Etter, M.; Panuto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896.

<sup>14</sup> The reaction was performed in the presence of 5% triflic acid, but no conversion of substrate **1a** was observed after 41 h at 100 °C. Because it is described that other coinage metal salts (CuL<sub>n</sub> and AgL<sub>n</sub>) exhibit a significant coordination ability to C-C multiple bonds, we set up test experiments to catalyze the reaction with 5% AgSF<sub>6</sub> and 5% copper(II) salts, but in every case, the starting material remained unaltered.

<sup>15</sup> Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2001**, *24*, 2411-2418.

<sup>16</sup> The structure of indole **3b** was established by single-crystal X-ray diffraction; see Supporting Information.

<sup>17</sup> Ureas **1a-1c**, **1e**, **1h-1j**, **1l**, **1m**, **1o**, and **1q** were prepared by the reaction of *o*-alkynylanilines and isocyanates and used without further purification. The syntheses of **1f**, **1g**, **1n**, **1p**, and **1r** were run over 12 h, and 1.5 equiv of the corresponding isocyanate was needed to achieve

---

complete conversion of the 2-ethynylaniline derivative. To avoid secondary reactions, these ureas were purified by column chromatography.



# NHC-Gold(I) Complexes Catalyze the 6-*exo*-dig Heterocyclization of 1-(*o*-ethynylaryl)ureas

Ana Gimeno, Mercedes Medio-Simón, Carmen Ramírez de Arellano, Gregorio Asensio\* and Ana B. Cuenca

Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia,  
Avda. Vicente Andrés Estellés, s/n  
Burjassot, Valencia 46100.

[Gregorio.asensio@uv.es](mailto:Gregorio.asensio@uv.es)

## Supporting Information

### Table of Contents

Experimental Section for anilines, ureas <b>1</b> and compounds <b>2</b> , <b>3</b> , and <b>6</b>	126-138
X-Ray additional information: <b>Fig. S1</b> , <b>Fig. S2</b> and <b>Fig. S3</b>	138-140
References	140

### General remarks

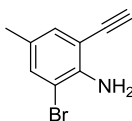
All reactions were carried out in oven-dried resealable test tubes or Schlenk tubes under an atmosphere of Argon. Solvents were refluxed and freshly distilled from desiccants. Dried dimethylformamide (DMF) was purchased from Aldrich and used without further purification. Proton magnetic resonance and carbon magnetic resonance were recorded at 300 (400) MHz and 75 (100) MHz respectively with a Bruker AC-300 (400). Chemical shifts are reported in  $\delta$  ppm relative to the TMS peak at 0.0 ppm ( $^1\text{H}$  spectra) and to the  $\text{CDCl}_3$  peak at 77.26 ppm ( $^{13}\text{C}$  spectra). High Resolution Mass Spectra were determined on a Fisons VG Autospec instrument. Reactions were monitored by analytical thin layer chromatography using commercial aluminium sheets pre-coated (0.2mm layer thickness) with silica gel 60 F254 (E. Merck), and visualization was effected with shorts wavelength UV light (254nm). Product

purification by flash chromatography was performed using E. Merck Silica gel (230-400 mesh).

### Materials

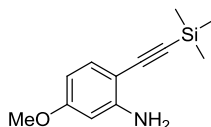
All isocyanates, 2-haloanilines derivatives, 2-ethynylaniline and alkynes were commercially available and were used without further purification. All the commercial reagents and Gold/Silver catalysts were purchased from Aldrich or Strem Chemical Co. The following non-commercially available starting materials and gold-complexes were prepared according to literature procedures: 4-chloro-2-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline,<sup>1</sup> 4-chloro-2-ethynylaniline,<sup>2</sup> 3-ethynyl-5-methylpyridin-2-amine,<sup>3</sup> 2-(hex-1-ynyl)aniline,<sup>4</sup> 2-(phenylethynyl)aniline,<sup>3</sup> 2-ethynyl-5-methoxyaniline,<sup>3</sup> 2-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline,<sup>5</sup> 1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)urea,<sup>6</sup> 4-methyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline,<sup>3</sup> 2-ethynyl-4-methylaniline,<sup>3</sup> and chloro[1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-ylidene]gold ([AuCl(IMes)]).<sup>7</sup>

### Synthesis of 2-bromo-6-ethynyl-4-methylaniline:



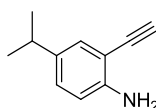
CuI (0.2 mmol, 5%), PdCl<sub>2</sub> (0.2 mmol, 5%) and PPh<sub>3</sub> (0.4 mmol, 10%) were suspended in Et<sub>3</sub>N (20 mL) under Argon. 2,6-dibromo-4-methylaniline (4 mmol) and ethynyltrimethylsilane (4.8 mmol) were successively added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 2 h. The solvent was evaporated and the residue was subjected directly to deprotection under basic conditions: Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 equiv.) in MeOH (0.25 M) and stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in DCM and washed with water. The combined aqueous layers were extracted with DCM and the combined organic layers dried under anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate). Yield: 60%. White solid, m.p. 64-65 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.19 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 4.53 (bs, 2H), 7.09 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub><sup>A</sup> = 1.5 Hz), 7.24 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub><sup>A</sup> = 1.5 Hz). <sup>13</sup>C-

NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  19.8, 80.1, 82.7, 107.4, 108.4, 127.6, 132.0, 133.9, 143.8. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  209.9918, found 209.9926. **Synthesis of 5-methoxy-2-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline:**



2-iodo-5-methoxyaniline (2 mmol) was suspended in piperidine (6 mL) under Argon. Ethynyltrimethylsilane (3 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.1 mmol, 5%) and  $\text{CuI}$  (0.1 mmol, 5%), were successively added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 2 h. The crude was washed with HCl 0.1M and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried under anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ ethyl acetate). Yield: 87%. Yellow oil.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.17 (s, 9H), 3.67 (s, 3H), 4.16 (bs, 2H), 6.12 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^4 = 2.3$  Hz), 6.16 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 2.3$  Hz), 7.13 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.2, 55.1, 98.1, 99.2, 100.7, 101.9, 104.3, 133.4, 149.7, 161.1. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOSi}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  220.1158, found 220.1161.

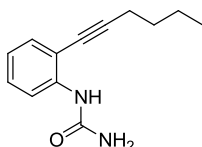
#### 2-ethynyl-4-isopropylaniline:



2-bromo-4-isopropylaniline (2 mmol) was suspended in piperidine (6 mL) under Argon. Ethynyltrimethylsilane (3 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.1 mmol, 5%) and  $\text{CuI}$  (0.1 mmol, 5%), were successively added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 2 h. The crude was washed with HCl 0.1M and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried under anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue was subjected directly to deprotection under basic conditions:  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1 equiv.) in MeOH (0.25M) and stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in DCM and washed with water. The combined

aqueous layers were extracted with DCM and the combined organic layers dried under anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate). Yield: 80%. Yellow oil.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (d, 6H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 2.78 (m, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 3.37 (s, 1H), 4.12 (bs, 2H), 6.65 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz), 7.03 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 2.1$  Hz), 7.19 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 2.1$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.0, 33.0, 80.9, 81.9, 106.4, 114.4, 128.5, 130.0, 138.3, 146.4. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  160.1126, found 160.1131.

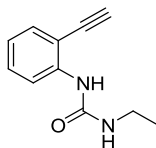
### Synthesis of ureas 1



#### 1-(2-(hex-1-ynyl)phenyl)urea (1d):

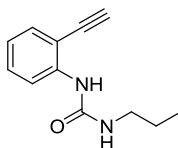
Prepared according to literature procedure.<sup>8</sup> An oven resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with mixture of 2-(hex-1-ynyl)aniline (2 mmol), glacial acetic acid (16 mL), water (8 mL) and potassium cyanate (6 mmol). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h. The crude was washed with saturated  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried under anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane/ ethyl acetate). Yield: 80%. White solid, m.p. 113-115 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.95 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 1.47 (m, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 1.61 (m, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.0$  Hz), 2.46 (t, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 4.90 (bs, 2H), 6.96 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 7.14 (bs, 1H), 7.24 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.34 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.98 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.9$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.5, 19.2, 22.0, 30.7, 76.1, 97.4, 113.3, 119.1, 122.5, 128.7, 131.9, 139.4, 155.6. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  217.1341, found 217.1345.





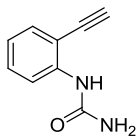
### 1-ethyl-3-(2-ethynylphenyl)urea (**1f**). General Procedure A.

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with mixture of 2-ethynylaniline (0.5 mmol), ethyl isocyanate (0.75 mmol), in dichloromethane (0.4 mL). The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 80 °C or 120 °C depending of the case. The reaction was heated at this temperature and stirred until complete conversion of the ethynylaniline. Subsequently, the mixture was cooled to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and **1f** was isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate, 3:1). Yield: 98%. White solid, m.p. 109 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.18 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 3.31 (qd, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 5.7$  Hz), 3.42 (s, 1H), 4.98 (bs, 1H), 6.94 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.9$  Hz), 7.08 (bs, 1H), 7.31 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.6$  Hz), 7.4 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 8.13 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.6, 35.7, 80.1, 84.1, 110.5, 119.1, 122.2, 130.5, 130.6, 132.6, 141.2, 151.1. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  188.0949 [ $\text{M}^+$ ] found 188.0935.



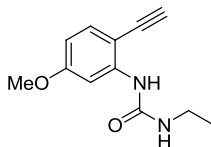
### 1-(2-ethynylphenyl)-3-propylurea (**1g**).

Prepared following General Procedure A using the corresponding propyl isocyanate. Yield: 75%. White solid, m.p. 99-100 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.94 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 1.56 (m, 2H), 3.21 (td, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 6.0$  Hz), 3.41 (s, 1H), 5.08 (bs, 1H), 6.93 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.9$  Hz), 7.11 (bs, 1H), 7.31 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.7$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.4 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 8.13 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.7, 23.5, 42.6, 80.1, 84.1, 110.5, 119.2, 122.2, 130.5, 132.6, 141.2, 155.2. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  202.1106 [ $\text{M}^+$ ] found 202.1105.



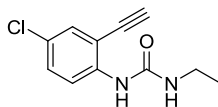
### 1-(2-ethynylphenyl)urea (1k)

To a flame-dried flask under argon was added 1-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)urea (2 mmol), cesium carbonate (2 mmol), and methanol (8.3 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in DCM and washed with water. The combined aqueous layers were extracted with DCM and the combined organic layers dried under anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate). Yield: 87%. White solid, m.p. 169-171 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CO}$ ):  $\delta$  4.00 (s, 1H), 5.98 (bs, 2H), 6.93 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 7.30 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.38 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.75 (bs, 1H), 8.32 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.9$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CO}$ ):  $\delta$  81.1, 86.7, 111.7, 120.5, 122.9, 131.4, 134.0, 143.9, 157.2. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  161.0715, found 161.0718.



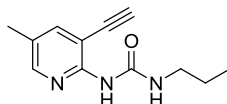
### 1-ethyl-3-(2-ethynyl-5-methoxyphenyl)urea (1n):

Prepared following General Procedure A using 2-ethynyl-5-methoxyaniline and the corresponding ethyl isocyanate. Yield: 70%. White solid, m.p. 170 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 3.31 (qd, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 5.6$  Hz), 3.38 (s, 3H), 4.86 (bs, 1H), 6.49 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 2.8$  Hz), 7.07 (bs, 1H), 7.30 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz), 7.88 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 2.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15.2, 35.3, 55.3, 80.0, 82.6, 101.8, 103.1, 109.0, 133.0, 142.5, 154.6, 161.0. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  219.1134, found 219.1135.



### 1-(4-chloro-2-ethynylphenyl)-3-ethylurea (1p).

Prepared following General Procedure A. Yield: 93%. White solid, m.p. 193-195 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  1.11 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 3.24 (qd, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 5.7$  Hz), 4.14 (s, 1H), 6.61 (bs, 1H), 7.32 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 9.0$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 2.4$  Hz), 7.38 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 2.4$  Hz), 7.66 (bs, 1H), 8.36 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 9.0$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  15.2, 34.9, 78.4, 86.7, 111.6, 120.3, 125.3, 130.1, 131.7, 141.7, 154.9. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OCl}$  222.0559 [ $\text{M}^+$ ] found 222.0550.



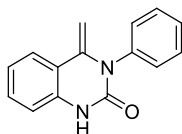
### 1-(3-ethynyl-5-methylpyridin-2-yl)-3-propylurea (1r).

Prepared following General Procedure A using 3-ethynyl-5-methylpyridin-2-amine and the corresponding propyl isocyanate. Yield: 73%. White solid, m.p. 82-84 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.97 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 1.62 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.33 (td, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 5.7$  Hz), 3.50 (s, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 2.1$  Hz), 7.97 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 1.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.8, 17.6, 23.4, 41.9, 77.6, 86.3, 104.8, 125.5, 142.2, 146.3, 152.1, 155.0. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$  217.1215 [ $\text{M}^+$ ] found 217.1219.

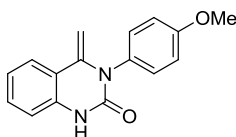
### Representative general procedure for the gold(I)-catalyzed heterocyclization of 1-(*o*-alkynylaryl)ureas 1.

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with the 1-(*o*-alkynylaryl)ureas **1** (0.5 mmol) in dried DMF (0.125M). Subsequently,  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]$  (5 mol %) and  $\text{AgSbF}_6$  (7.5 mol %) were added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 60 °C. The reaction was heated at this temperature and stirred for 5 h. Next, the mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (2-3 mL), and filtered over Aluminium oxide activated. The solvent

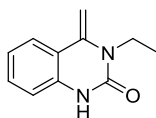
was removed under reduced pressure and the quinazolin-2-ones **2**, indoles **3** or product **6**, were isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate).



**4-methylene-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-one (2a)**. Yield: 84%. White solid, m.p. 191-192 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.66 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.1$  Hz), 4.73 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.1$  Hz), 6.71 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.1$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 0.9$  Hz), 7.00 (td, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.8$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.2$  Hz), 7.22 (td, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.1$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.2$  Hz), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H), 8.64 (bs, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  87.4, 114.9, 116.9, 122.7, 123.9, 128.3, 129.1, 129.9, 130.2, 135.0, 138.3, 143.2, 150.7. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  236.0949 [ $\text{M}^+$ ] found 236.0945.

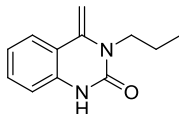


**3-(4-methoxyphenyl)-4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2-one (2e)**. Yield: 92%. White solid, m.p. 278-280 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.71 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.1$  Hz), 3.86 (s, 3H), 4.72 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.1$  Hz), 6.71 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.1$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 0.9$  Hz), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  55.4, 87.2, 114.8, 115.1, 116.9, 122.6, 123.9, 129.9, 130.1, 130.8, 135.0, 143.4, 150.8, 159.1. HRMS (EI) calc for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  266.1055 [ $\text{M}^+$ ] found 266.1057.

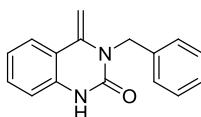


**3-ethyl-4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2-one (2f)**. Yield: 83%. White solid, m.p. 178-180 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  1.28 (t, 3H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.0$  Hz), 3.92 (q, 2H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.0$ ), 4.33 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.4$  Hz), 4.83 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.7$  Hz), 6.79 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.1$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.2$  Hz), 6.98 (td, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.6$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 0.9$  Hz), 7.24 (td, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.6$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 =$

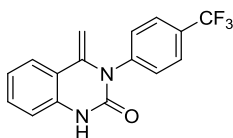
1.2 Hz), 7.55 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz), 8.69 (bs, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  11.1, 38.3, 84.0, 114.5, 116.9, 122.5, 123.9, 129.9, 135.0, 139.8, 150.9. HRMS (EI) calc for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  188.0949 [ $\text{M}^+$ ] found 188.0942.



**4-methylene-3-propyl-3,4-dihydroquinazolin-2-one (2g).** Yield: 96%. White solid, m.p. 182-184 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.80 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 1.56 (m, 2H), 3.65 (t, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz), 4.18 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.4$  Hz), 4.75 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.4$  Hz), 6.82-6.88 (m, 2H), 7.14 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 7.53 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 8.98 (bs, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.4, 20.5, 46.1, 84.8, 116.3, 118.5, 123.9, 125.8, 131.8, 137.8, 142.3, 151.7. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  202.1106 [ $\text{M}^+$ ] found 202.1103.

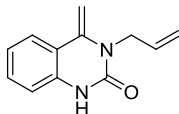


**3-benzyl-4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2-one (2h).** Yield: 86%. White solid, m.p. 193-195 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.22 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.7$  Hz), 4.78 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.7$  Hz), 5.12 (s, 2H), 6.79 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.0$  Hz), 6.98 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.0$  Hz), 7.16-7.36 (m, 6H), 7.51 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  47.2, 86.4, 114.7, 116.9, 122.7, 123.9, 126.4, 127.0, 128.6, 130.1, 134.8, 136.4, 140.0, 151.6. HRMS (EI) calc for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  250.1106 [ $\text{M}^+$ ] found 250.1102.

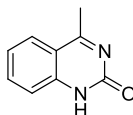


**4-methylene-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (2i).** Yield: 82%. White solid, m.p. 213-214 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.64 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.5$  Hz), 4.78 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.5$  Hz), 6.75 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.0$  Hz), 7.05 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.27 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz), 7.46 (dd, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.5$  Hz), 7.56 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 7.80 (dd, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.5$  Hz), 8.69 (bs, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (125

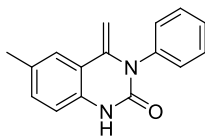
MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  88.4, 115.3, 122.8 (qd,  $J_{CF}^1 = 116$  Hz), 123.4, 124.3, 127.4 (qd,  $J_{CF}^3 = 3.6$  Hz), 129.7, 130.3, 130.8, 130.9 (qd,  $J_{CF}^2 = 32$  Hz), 135.1, 143.2, 150.8. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  304.0823 [ $\text{M}^+$ ] found 304.0831.



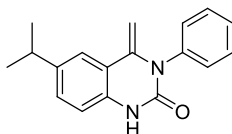
**3-allyl-4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2-one (2j).** Yield: 90%. White solid, m.p. 112-114 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.32 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.7$  Hz), 4.50 (dt, 2H,  $J_{\text{HH}}^3 = 5.1$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.8$  Hz), 4.83 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.7$  Hz), 5.21-5.30 (2 x ddt, 2H,  $J_{\text{HHtrans}}^3 = 17.1$  Hz,  $J_{\text{HHcis}}^3 = 10.5$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = J_{\text{gem}} = 1.8$  Hz), 5.88 (ddt, 1H,  $J_{\text{HHtrans}}^3 = 17.1$  Hz,  $J_{\text{HHcis}}^3 = 10.5$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 5.1$  Hz), 6.79 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.1$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.2$  Hz), 6.99 (td, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.8$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.2$  Hz), 7.24 (td, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.2$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.2$  Hz), 7.54 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.8$  Hz), 8.70 (bs, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45.9, 85.4, 114.6, 116.5, 116.9, 122.6, 123.8, 130.0, 131.8, 134.9, 140.2, 151.0. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  200.0949 [ $\text{M}^+$ ] found 200.0908.



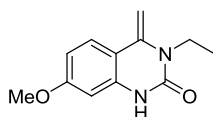
**4-methylquinazolin-2(1H)-one (2k).** Prepared following general procedure for cyclization of 1-(o-alkynylaryl)ureas **1** under catalysis of 10% $[\text{AuCl}(\text{IPr})]/15\% \text{AgSbF}_6$  and stirring at 80 °C for 24 h. Yield: 40%. White solid, m.p. 140-142 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.82 (s, 3H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.42 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.0$  Hz), 7.66 (td, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.8$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.6$  Hz), 7.85 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.9, 116.2, 116.5, 123.1, 126.2, 135.1, 141.6, 157.9, 177.0. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 161.0715, found 161.0721.



**6-methyl-4-methylene-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (2l).** Yield: 71%. White solid, m.p. 205-207 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.32 (s, 3H), 3.65 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.4$  Hz), 4.72 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.4$  Hz), 6.63 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8$  Hz), 7.07 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.6$  Hz), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.91 (bs, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  29.6, 87.3, 114.6, 116.7, 124.1, 128.2, 129.1, 129.9, 131.1, 132.2, 132.6, 138.4, 143.2, 150.4. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  251.1184, found 251.1186.

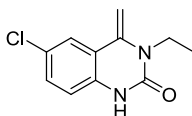


**6-isopropyl-4-methylene-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (2m).** Yield: 80%. White solid, m.p. 97-98 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (d, 6H,  $J_{\text{HH}}^3 = 6.8$  Hz), 2.88 (m, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 6.8$  Hz), 3.65 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.0$  Hz), 4.74 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.0$  Hz), 6.63 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz), 7.07 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 2.0$  Hz), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.38 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.6$  Hz), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.0, 33.6, 86.7, 115.2, 116.5, 121.3, 128.1, 128.5, 129.1, 129.8, 133.1, 138.5, 143.1, 143.5, 151.1. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  279.1497, found 279.1493.

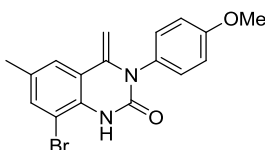


**3-ethyl-7-methoxy-4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (2n).** Yield: 70%. White solid, m.p. 170-172 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (t, 3H,  $J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 3.73 (s, 3H), 3.84 (q, 2H,  $J_{\text{HH}} = 6.9$ ), 4.14 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.4$  Hz), 4.60 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^2 = 2.4$  Hz), 6.22 (d, 2H,  $J_{\text{HH}}^4 = 2.7$  Hz), 6.48 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.7$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 2.4$  Hz), 7.39 (d, 2H,  $J_{\text{HH}}^3 = 9.0$  Hz), 8.83 (bs, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.2, 38.2, 55.3, 81.9, 98.7, 109.6,

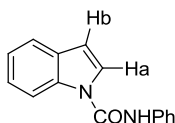
109.9, 125.3, 136.2, 139.6, 151.1, 161.1. HRMS (EI) calc. for  $C_{12}H_{15}N_2O_2$   $[M+H]^+$  219.1134, found 219.1137.



**6-chloro-3-ethyl-4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (2p).** Yield: 91%. White solid, m.p. 212-214 °C.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.28 (t, 3H,  $J_{HH} = 7.0$  Hz), 3.91 (q, 2H,  $J_{HH} = 7.0$ ), 4.36 (d, 1H,  $J^2_{HH} = 2.7$  Hz), 4.79 (d, 1H,  $J^2_{HH} = 2.7$  Hz), 6.76 (d, 1H,  $J^3_{HH} = 8.4$  Hz), 7.19 (dd, 1H,  $J^3_{HH} = 8.4$  Hz,  $J^4_{HH} = 2.1$  Hz), 7.51 (d, 1H,  $J^4_{HH} = 2.1$  Hz), 9.31 (bs, 1H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11.4, 38.8, 85.4, 116.4, 118.7, 124.0, 128.0, 130.2, 134.1, 139.2, 151.4. HRMS (EI) calc. for  $C_{11}H_{11}N_2OCl$  222.0559  $[M^+]$  found 222.0571.



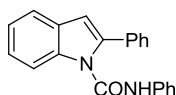
**8-bromo-3-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (2q).** Yield: 82%. White solid, m.p. 180-182 °C.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.31 (s, 3H), 3.77 (d, 1H,  $J^2_{HH} = 2.4$  Hz), 3.84 (s, 3H), 4.74 (d, 1H,  $J^2_{HH} = 2.4$  Hz), 7.02 (d, 2H,  $J^3_{HH} = 9.0$  Hz), 7.19 (d, 2H,  $J^3_{HH} = 9.0$  Hz), 7.32 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.43 (bs, 1H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  20.6, 55.4, 88.7, 108.4, 115.2, 118.4, 123.8, 129.9, 130.6, 130.7, 133.1, 133.7, 142.8, 149.7, 159.3. HRMS (EI) calc. for  $C_{17}H_{16}BrN_2O_2$   $[M+H]^+$  359.0395, found 359.0406.



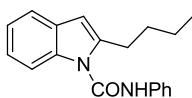
**N-phenyl-1H-indole-1-carboxamide (3a).** An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with 2-ethynylaniline (0.5 mmol) and phenyl isocyanate (0.5 mmol) in DCM (1M). After stirring the mixture at 80 °C, solvent was evaporated under vacuum and the 1-(2-ethynylphenyl)-3-phenylurea (**1a**) (0.5 mmol)



was re-dissolved in dried ethanol. Subsequently,  $\text{NaAuCl}_4$  (5 mol %) was added and reaction was stirred at room temperature for 3 h. Next, the mixture was diluted with dichloromethane (2-3 mL), and filtered over Aluminium oxide activated. The solvent was removed under reduced pressure and indole **3a** was isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate). Yield: 50%. White solid, m.p. 121-122 °C  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.69 (d, 1H,  $J^3_{\text{HbHa}} = 3.6$  Hz), 7.18 (tt, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = J^5_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 7.26 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 7.33-7.42 (m, 3H+1H $_{\text{NH}}$ ), 7.52-7.57 (m+d, 2H+1Ha,  $J^3_{\text{HaHb}} = 3.6$  Hz), 7.63 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz), 8.11 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.9$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  107.7, 113.9, 120.4, 121.4, 122.6, 124.0, 124.4, 124.8, 129.2, 130.3, 135.0, 136.9, 149.5. HRMS (EI) calc for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  236.0949 [ $\text{M}^+$ ] found 236.0947.

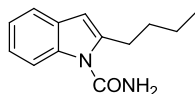


**N,2-diphenyl-1H-indole-1-carboxamide (3b)**. Prepared following general procedure for cyclization of 1-(o-alkynylaryl)ureas **1**. Yield: 92%. White solid, m.p. 104-106 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.74 (d, 1H), 6.82 (bs, 1H), 7.09-7.14 (m, 3H), 7.24-7.41 (m, 4H), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.65 (dm, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$ ), 8.26 (dm, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  109.0, 114.2, 119.5, 120.5, 122.6, 124.3, 124.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 131.9, 136.6, 137.6, 137.8, 149.3. HRMS (EI) calc for  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  313.1341, found 313.1345.

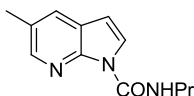


**2-butyl-N-phenyl-1H-indole-1-carboxamide (3c)**. Prepared following general procedure for cyclization of 1-(o-alkynylaryl)-3-substituted ureas. Yield: 90%. White solid, m.p. 110-112 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.96 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 1.44 (m, 2H), 1.73 (qd, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 3.01 (t, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 6.41 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 0.9$  Hz), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.50 (bs, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.7$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2, 22.8, 28.3, 31.2, 105.2, 11.7,

119.9, 120.8, 122.3, 123.0, 125.1, 129.6, 135.6, 137.3, 142.4, 149.8. HRMS (EI) calc for  $C_{19}H_{20}N_2O$  292.1575 [ $M^+$ ] found 292.1571.



**2-butyl-1H-indole-1-carboxamide (3d).** Prepared following general procedure for cyclization of 1-(*o*-alkynylaryl)-3-substituted ureas. Yield: 96%. White solid, m.p. 145-146 °C.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.97 (t, 3H,  $J^3_{HH} = 7.2$  Hz), 1.45 (m, 2H), 1.67-1.77 (m, 2H), 3.01 (td, 2H,  $J^3_{HH} = 7.3$  Hz,  $J^4_{HH} = 0.9$  Hz), 5.81 (bs, 2H), 6.38 (q, 1H,  $J^4_{HH} = 0.9$  Hz), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.3, 22.9, 28.7, 31.3, 105.7, 112.7, 120.7, 122.4, 123.1, 129.8, 136.1, 142.5, 153.6. HRMS (EI) calc for  $C_{13}H_{15}N_2O$  [ $M+H$ ] $^+$  217.1341, found 217.1348.



**N-ethyl-5-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1-carboxamide (6).** Yield: 80%. Colourless oil.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.03 (t, 3H,  $J^3_{HH} = 7.5$  Hz), 1.71 (m, 2H,  $J^3_{HH} = 7.5$  Hz), 2.42 (s, 3H), 3.47 (td, 2H,  $J^3_{HH} = 7.0$  Hz,  $J^4_{HH} = 5.7$  Hz), 6.42 (d, 1H,  $J^3_{HH} = 3.9$  Hz), 7.70 (d, 1H,  $J^4_{HH} = 1.2$  Hz), 7.94 (d, 1H,  $J^3_{HH} = 3.9$  Hz), 8.10 (d, 1H,  $J^4_{HH} = 1.8$  Hz), 9.66 (bs, 1H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  11.8, 18.7, 23.3, 42.2, 102.5, 123.6, 126.6, 127.3, 130.2, 143.2, 145.5, 151.9. HRMS (EI) calc for  $C_{12}H_{15}N_3O$  217.1215 [ $M^+$ ] found 217.1222.

#### X-Ray Additional information

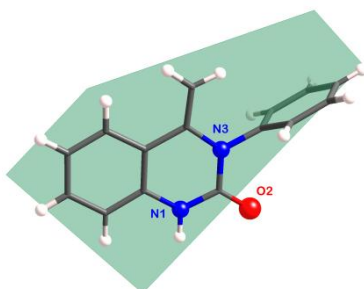
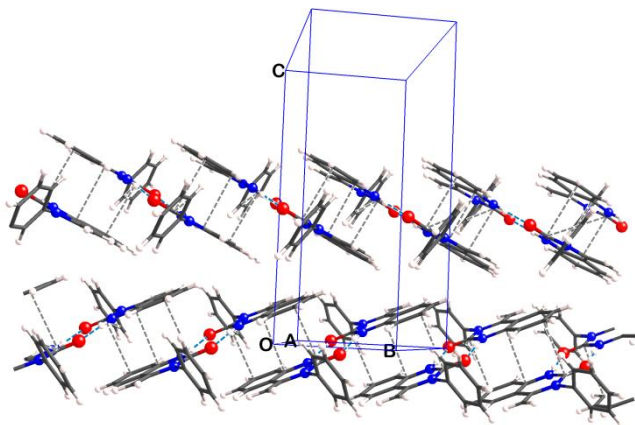


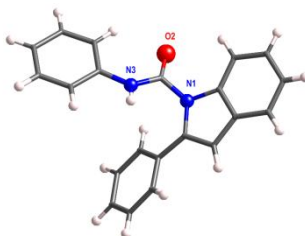
Fig S1

Single crystal X-ray plot of **2a**. In the molecular structure the phenyl ring forms a dihedral angle of  $80.96(3)^\circ$  with the quinazolin-2-one mean plane.



**Fig S2**

Dimers stack with  $3.581\text{\AA}$  centroids distance and shortest contact distances of  $3.305(2)$  and  $3.315(2)\text{\AA}$  for  $\text{C7}\cdots\text{C2}^{\text{ii}}$  and  $\text{C10}\cdots\text{C10}^{\text{ii}}$ , respectively (ii:  $-x, -y, -z+2$ ). Both,  $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$  hydrogen bonds and ring stacking are involved in ladders formation along the b axis. Grey carbon, blue nitrogen, red oxygen and white hydrogen atoms.



**Fig S3**

*X-ray data for compound 3b*: colourless lath,  $0.38 \times 0.06 \times 0.06$  mm size, Monoclinic,  $P2_1/c$ ,  $a = 10.9222(7)$ ,  $b = 14.7060(10)$ ,  $c = 9.8615(7)$   $\text{\AA}$ ,  $\beta = 95.711(6)$ ,  $V = 1576.11(18)$   $\text{\AA}^3$ ,  $Z = 1$ ,  $\rho_{\text{calcd}} = 1.316$   $\text{g cm}^{-3}$ ,  $\theta_{\text{max}} = 30.51$ , Mo  $K\alpha$ ,  $\lambda = 0.71073$   $\text{\AA}$ ,  $\omega$ -scan, diffractometer Oxford Diffr. Gemini S Ultra,  $T = 120(2)$  K, 27377 reflections collected of

which 4804 were independent ( $R_{\text{int}} = 0.0797$ ), direct primary solution and refinement on  $F^2$  (SHELXS-97 and SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 221 refined parameters, N-H hydrogen atom refined free, others *riding*,  $R_1[I > 2\sigma(I)] = 0.0416$ ,  $wR_2(\text{all data}) = 0.0669$ ,  $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.215 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$ .

---

<sup>1</sup> Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Lamas, C.; Barluenga, J.; Pérez, M.; García-Martín, M. A.; González, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5804.

<sup>2</sup> (a) Gabriele, B.; Salerno, G.; Veltri, L.; Costa, M.; Massera, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 4607; (b) Trost, B. M.; McClory, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2074.

<sup>3</sup> Sakai, N.; Annaka, K.; Fujita, A.; Sato, A.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160.

<sup>4</sup> Yanada, R.; Hashimoto, K.; Tokizane, R.; Miwa, Y.; Minami, H.; Yanada, K.; Ishikura, M.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5135.

<sup>5</sup> Hatano, M.; Mikami, Koichi. *J. Am. Soc.* **2003**, *125*, 4704.

<sup>6</sup> Costa, M.; Della Cà, N.; Gabriele, B.; Massera, C.; Salerno, Giuseppe.; Soliani, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2469.

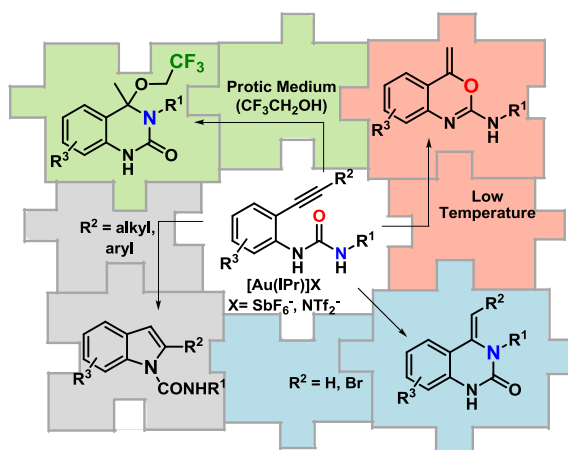
<sup>7</sup> Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.

<sup>8</sup> Kurzer, F. *Org. Synth.* **1963**, *Coll. 4*, 49.

## 3.2. Artículo 2

**Gold(I)-Catalyzed Reactions of 1-(*o*-Alkynylaryl)ureas. Highly Selective Heterocyclization and Synthesis of Mixed *N,O*-Acetals**

Ana Gimeno, Ana B. Cuenca, Mercedes Medio-Simón and Gregorio Asensio



Trabajo publicado en *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2014, 356, 229.



## Gold(I)-Catalyzed Reactions of 1-(*o*-Alkynylaryl)ureas. Highly Selective Heterocyclization and Synthesis of Mixed *N,O*-Acetals

Ana Gimeno,<sup>a</sup> Ana B. Cuenca,<sup>a</sup> Mercedes Medio-Simón,<sup>a</sup> \* and Gregorio Asensio<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Avda. Vicent Andrés Estellés s/n 46100-Burjassot, Valencia, SPAIN.

Fax (+34)963544939; e-mail: mercedes.medio@uv.es

Received: August 12, 2013; Revised: October 28, 2013; Published online: January 8, 2014

Dedicated to Prof. A. Laguna on occasion of his 65<sup>th</sup> birthday.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201300730>.

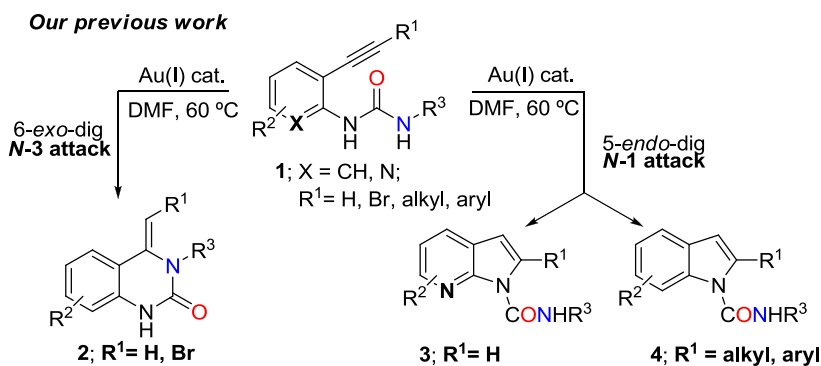
### ABSTRACT

Readily available 1-(*o*-ethynylaryl)urea derivatives undergo a selective [AuCl(IPr)]/AgSbF<sub>6</sub> catalyzed *N*-6-*exo*-dig or *N*-5-*endo*-dig heterocyclization process in DMF at 60 °C. Benzoxazine derivatives, *i.e.* the products of *O*-6-*exo*-dig ring closure through the urea oxygen, could be observed under catalytic conditions only when the *N*-3 basicity was substantially diminished, but were readily isolable in stoichiometric processes carried out at low temperature. The open chain amino *O,O*-acetals and a series of new cyclic mixed *N,O*-mixed acetals containing the trifluoroethyl group were synthesized when the reactions were performed in ethanol or trifluoroethanol, respectively, as solvent. The procedure allows for an easy access to this versatile class of key intermediates in organic synthesis from simple starting materials. The effect of using either DMF or protic solvents on the course of the reactions is reported.

**Keywords:** Gold, Alkynes, Hydroamination, Regioselectivity

## Introduction

Homogeneous gold catalysis is a powerful synthetic tool, which is becoming increasingly useful with new transformations discovered almost on a daily basis.<sup>1</sup> Specifically, the exceptional ability of this metal to activate  $\pi$  systems, especially alkynes, towards nucleophilic attack enables an easy approach to heterocycles,<sup>2</sup> although the desired *endo/exo*-dig selectivity in the triple bond activation is not always attained.<sup>3</sup> Alkynyl compounds carrying ambident nucleophiles, such as amides or carbamates, further expand the array of the possible regioisomeric product given that the heterocyclization can now take place either through *O*- or *N*-ring closure processes.<sup>4,5,6</sup> In some cases, intrinsic geometric restrictions in the substrate framework preclude one or more of these routes resulting in a selective cyclization. Alkynylureas<sup>7,8,9,10,11,12,13</sup> constitute a particularly challenging case since three potential nucleophiles and two electrophilic carbon atoms coexist in the molecule, increasing the number of possible regioisomers. The intrinsic potential of this class of transformations prompted us to report in a preliminary communication the distinct cyclization paths followed by the alkynyl urea derivatives **1** (Scheme 1).<sup>7</sup> Thus, we found that the [AuCl(IPr)]/AgSbF<sub>6</sub> catalytic system was very efficient in promoting in DMF at 60 °C exclusively the *N*-6-*exo*-dig hydroaminative cyclization of a wide variety of 1-(*o*-ethynylaryl)ureas **1**<sup>14</sup> carrying electron-donor or electron-withdrawing substituents at the aromatic ring and a variety of alkyl or aryl R<sup>3</sup> groups attached at the *N*-3 position, to give quinazolin-2-ones **2**.

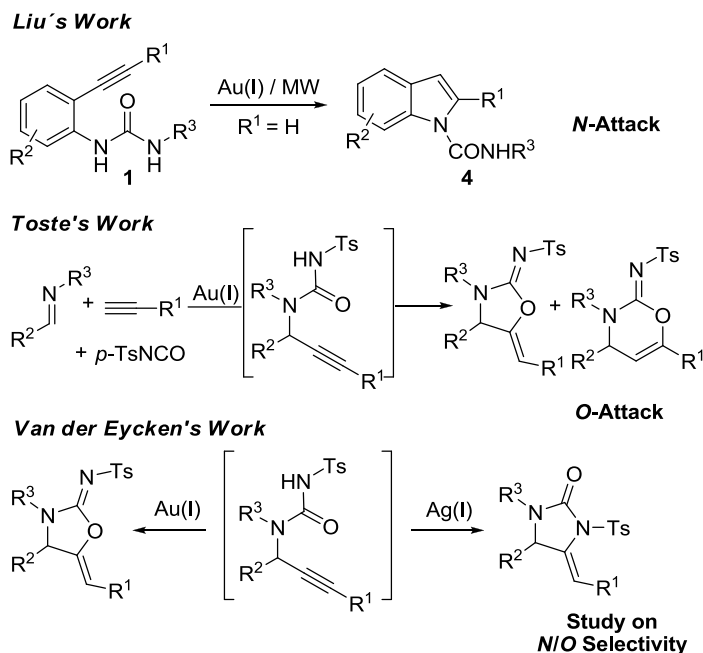




**Scheme 1.** Gold-catalyzed heterocyclization of 1-(*o*-alkynylaryl)ureas **1**.

Compounds **1** containing a pyridine ring or derived from internal alkynes could, at the same time, also serve as precursors for the pyrrolopyridine **3** or indole **4** rings,<sup>15</sup> through the commonly favored 5-*endo*-dig cyclization process (Scheme 1).<sup>16,17</sup>

In contrast to our results, a similar Au(I)-catalyzed reaction of 1-(*o*-ethynyl)aryl ureas bearing a terminal alkyne reported by Liu<sup>8</sup> led exclusively to the corresponding indole derivatives **3** under microwave heating. Shortly afterwards, Toste *et al.*<sup>9</sup> described the Au(I)-catalyzed preparation of propargyl ureas in the three-component reaction of an imine, an alkyne and tosylisocyanate, followed by their subsequent *in situ* *O*-cyclization (Scheme 2).

**Scheme 2.** Other gold(I)-catalyzed cyclization reactions of alkynyl ureas.

Almost simultaneously, Van der Eycken<sup>10</sup> reported the Ag(I)-catalyzed *N*-cyclization of propargylureas derived from secondary propargyl amines and, later,<sup>11</sup> a detailed comparative study of the selective *O*- and *N*-cycloisomerization of propargylureas with Au(I) and Ag(I) catalysts (Scheme 2). Other studies have confirmed that Ag(I) and other

coinage metals catalyze the *O*-cyclization of structurally related *o*-alkynylbenzamides.<sup>5b-d</sup>

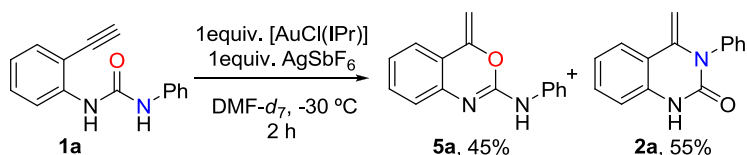
Importantly, these reports of the Au(I)-catalyzed *O*-heterocyclization of propargylureas and Ag(I)-catalyzed *O*-cyclization of *o*-alkynylbenzamides are in sharp contrast with our findings of the exclusive *N*-cyclization observed for the 1-(*o*-alkynylaryl)ureas (Scheme 1).<sup>7</sup>

Hence, the synthetic potential of the heterocyclization reaction of the substituted alkynes, coupled with the somewhat puzzling results summarized above led us to follow up on our preliminary study<sup>7</sup> on the products obtained from *o*-alkynylarylureas in Au(I)-catalyzed reactions in order to clarify in particular the origin of the *N/O* selectivity reported and further explore the synthetic scope of these transformations. Here, we update our preliminary report with our study of these reactions at low temperature or protic solvents leading to the selective synthesis of benzoxazines, acetals or mixed *N,O*-acetals depending on the reaction conditions.

## Results and discussion

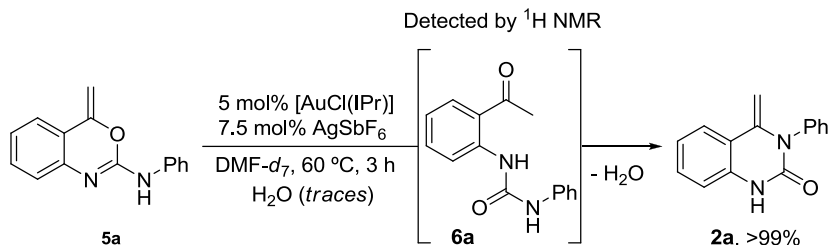
*N/O selectivity in the 6-exo-dig cyclization.* Products resulting from the nucleophilic attack of the urea oxygen atom in the ring closure reaction of alkynylureas **1** were never observed under our standard conditions ([AuCl(L)]/AgSbF<sub>6</sub>, DMF, 60 °C)<sup>7</sup> with independence of the ligand present in the Au(I) catalytic species, even though these compounds should be expected to be produced under kinetic control<sup>18</sup> in the heterocyclization reaction. The reaction of **1a** in DMF-*d*<sub>7</sub> at -30 °C catalyzed with 10 mol% [AuCl(IPr)] and 15 mol% AgSbF<sub>6</sub> was selected to follow the evolution of the process by NMR. This catalytic system was selected provided that it affords exclusively the *N*-6-*exo-dig* heterocyclization product.<sup>7</sup> The starting alkynyl urea remained unaltered after 16 h at this low temperature, but was transformed gradually into quinazolin-2-one **2a** when the sample was warmed slowly to 20 °C; the formation of benzoxazine **5a** resulting from the 6-*exo-dig* oxygen attack could not be even detected. To accelerate the reaction at low temperature, **1a** was treated with a stoichiometric

amount of  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]/\text{AgSbF}_6$  in  $\text{DMF-}d_7$  at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  in a NMR tube. After 2 h at this low temperature, the formation of an equimolecular mixture of **2a** and **5a** was observed. Compounds **2a** and **5a** could be isolated and fully characterized from this mixture after eliminating the catalyst by filtration on alumina at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  (see Experimental Section) (Scheme 3).



**Scheme 3.** Stoichiometric cyclization of urea **1a** with  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]/\text{AgSbF}_6$  at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ .

According to these experiments, benzoxazines **5** seem to be the kinetic products in the 6-*exo*-dig cyclization of 1-(*o*-alkynylaryl)ureas, which could be observed and isolated only in reactions performed at low temperature but not in catalytic reactions which require higher temperatures to be efficient. Moreover, to reproduce the conditions of the catalytic reaction, benzoxazine **5a** was heated to  $60\text{ }^\circ\text{C}$  in the presence of 5 mol%  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]/7.5\text{ mol}\% \text{AgSbF}_6$  in DMF; after 3 h, full conversion of **5a** into quinazolin-2-one **2a** was observed (Scheme 4). In contrast, **5a** was recovered intact in the absence of catalyst under similar conditions of solvent and temperature. These experiments would explain why **5a** was never detected in the catalytic heterocyclization reaction of **1a**.

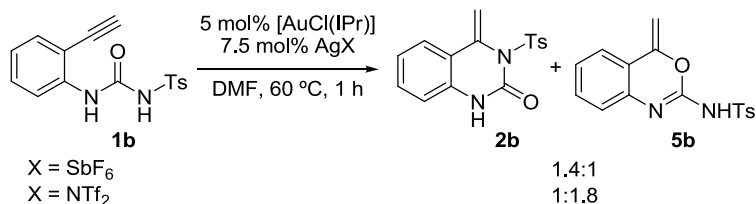


**Scheme 4.**  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]/\text{AgSbF}_6$  catalyzed conversion of **5a** into **2a** where ketone **6a** was detected as intermediate.

Transient presence of ketone **6a**, generated most probably in the gold-catalyzed hydrolysis of benzoxazine **5a**, was detected when the transformation of **5a** into **2a** was carefully monitored by  $^1\text{H}$  NMR (Scheme 4).<sup>19</sup> Similar results were observed for reactions promoted with the  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$  cationic complex under the same conditions. In other words, only formation of benzoxazine **5a** was observed at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  under stoichiometric conditions; but, also in this case, compound **5a** could not be even detected when the reactions were performed under catalytic conditions.<sup>19</sup>

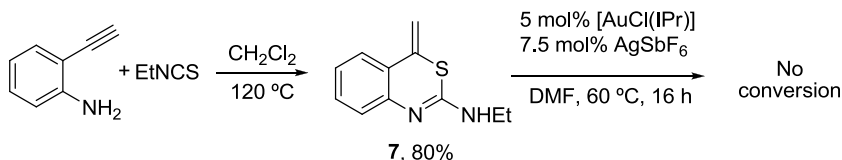
Consequently, the adventitious presence of trace amounts of water in the reaction medium due to the highly hygroscopic nature of silver hexafluoroantimonate used in the catalytic system would justify, at least in part,<sup>20</sup> that the formation of the benzoxazine **5a** was not be observed under catalytic conditions at  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . To minimize the water content in the reaction medium, we explored the cyclization of **1a** promoted by the catalytic cationic complex  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$  (5 mol%) in DMF at  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . However, even under these conditions, quinazolin-2-one **2a** was the only product observed.<sup>21</sup> The vinyl ether function in benzoxazine **5a** appeared to be quite reactive under our reaction conditions since **2a** derives from **5a** by hydrolysis and subsequent condensation. It should be noted that water is necessary only in catalytic amount for this isomerization.

In a further attempt to obtain a benzoxazine less prone to the hydrolysis, we synthesized alkynylurea **1b** from the commercially available tosyl isocyanate.<sup>9-11</sup> The carbonyl oxygen and the *N*-3 nitrogen atoms should be less basic than in the ureas previously tested. In this case, benzoxazine **5b** was indeed more stable and could be prepared with catalytic  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]/\text{AgSbF}_6$  in DMF at  $60\text{ }^\circ\text{C}$  mixed with quinazolin-2-one **2b** in a 1:1.4 ratio. The dependence of the **5b**:**2b** ratio on the catalytic system used was evidenced by the reverse 1.8:1 value observed when the reaction was promoted with the less hygroscopic cationic complex  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$  (Scheme 5).



**Scheme 5.** Gold-catalyzed heterocyclization of urea **1b**.

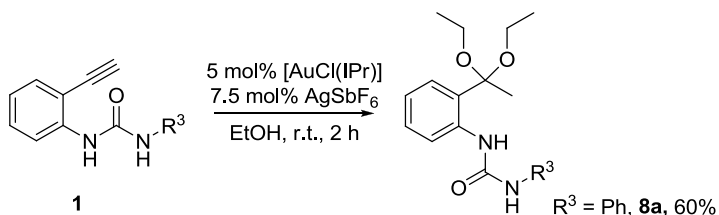
In this sense, we also tested the stability of the sulfur analogous of benzoxazine **5**. However, 1-(2-ethynylphenyl)-3-ethylthiourea could not be isolated upon heating a mixture of *o*-ethynylaniline and ethyl isothiocyanate in DCM at 120 °C in a sealed tube. Instead, the thermal 6-*exo*-dig metal-free heterocyclization product **7** was obtained (Scheme 6). The product was found to be very stable and did not isomerize after heating at 60 °C for 16 h in DMF in presence of 5 mol% [AuCl(IPr)]/AgSbF<sub>6</sub> (Scheme 6). The different behavior of ethynylureas and thioureas in the heterocyclization reaction, as well as the differences found in the behavior of the cyclic derivatives **5** and **7**, agree well with the usual reactivity shown by carbonyl and thiocarbonyl compounds.<sup>22</sup>



**Scheme 6.** Direct cyclization of *o*-ethynylaniline with ethyl isothiocyanate.

*Mixed N,O-acetals.* The easy Au(I)-promoted hydrolysis of benzoxazine **5a** prompted us to study the Au(I)-catalyzed heterocyclization of alkynyl ureas **1** in a protic medium. The reaction of alkynyl urea **1a** with 5 mol% [AuCl(IPr)]/7.5 mol% AgSbF<sub>6</sub> in EtOH at room temperature gave the open chain acetal **8a** in 60% yield (Scheme 7). Two alternative or simultaneous reaction pathways would account for the formation of the observed acetal, namely i) the direct Au(I)-catalyzed intermolecular addition of ethanol to the terminal alkyne<sup>23</sup> and/or ii) the Au(I) catalyzed solvolysis of the intramolecular

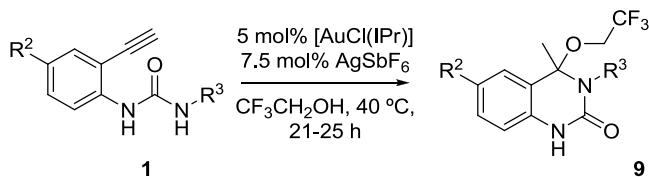
benzoxazine **5a**. The open chain acetal derived from alkyl-substituted urea **1c** ( $R^3 = \text{Et}$ ) was detected by  $^1\text{H}$  NMR but was quite unstable and could not be isolated, giving rise to an inseparable mixture of the corresponding cyclic mixed *N,O*-acetal and quinazoline **2c** which evolved to give pure **2c** after several hours.



**Scheme 7.** Gold(I)-catalyzed reactions of alkynylureas **1** in EtOH.

However, the reaction of 0.1 M solutions of representative *N*-3 substituted alkynylureas **1** in trifluoroethanol at 40 °C with 5 mol% of  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]/\text{AgSbF}_6$  catalyst gave the heterocyclic mixed *N,O*-acetals **9** (see Table 1) in generally satisfactory yields. Mixed *N,O*-acetals are key intermediates in carbon-carbon bond forming reactions<sup>24</sup> and the method developed herein for these compounds is simple, mild and proceeds with readily available starting materials.<sup>25</sup> Several structural modifications were introduced in ureas **1** to determine the scope of the formation of the fluorine containing mixed acetals **9**. Typical *N*-3 alkyl-substituted ureas yielded compounds **9** with good yield regardless of the structure of the *N*-3 alkyl substituent (entries 2, 3 and 4, Table 1).

**Table 1.** Synthesis of fluorinated mixed acetals **9** through Au(I)-catalyzed intramolecular hydroaminative reactions of 1-(*o*-ethynylaryl)ureas **1** in CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH.



Entry	Mixed acetals <b>9</b> <sup>[a]</sup>	Entry	Mixed acetals <b>9</b> <sup>[a]</sup>	Entry	Mixed acetals <b>9</b> <sup>[a]</sup>
1	<p><b>9a</b>, <sup>[b]</sup> 23% R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Ph</p>	4	<p><b>9e</b>, 64% R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 3-ethylheptyl</p>	7	<p><b>9h</b>, 67% R<sup>2</sup> = Cl, R<sup>3</sup> = Et</p>
2	<p><b>9c</b>, 61% R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Et</p>	5	<p><b>9f</b>, <sup>[b]</sup> 27% R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Bn</p>	8	<p><b>9i</b>, <sup>[b]</sup> 30% R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Et</p>
3	<p><b>9d</b>, 65% R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Pr</p>	6	<p><b>9g</b>, <sup>[b]</sup> 37% R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = allyl</p>	9	<p><b>9j</b>, <sup>[b]</sup> 42% R<sup>2</sup> = <i>i</i>-Pr, R<sup>3</sup> = Pr</p>

<sup>[a]</sup>Isolated yields. <sup>[b]</sup>Formation of the corresponding open chain acetals **10** (13-25% yields) was observed.

Conversely, the reaction was less efficient with compounds bearing a less nucleophilic *N*-3 nitrogen such as the phenyl, benzyl or allyl substituted ureas **1a**, **1f** and **1g**, providing lower yields of the corresponding fluorinated mixed acetals **9**. The influence of the substituents on the core aromatic ring was also evaluated. The mixed *N,O*-acetal **9h** was obtained with good yield from the corresponding urea **1h**.

However, the presence of electron donor substituents (R<sup>2</sup> = Me and R<sup>2</sup> = *i*Pr) on this ring of the starting urea **1** decreased the efficiency of the formation of the mixed acetals **9i** and **9j** (see entries 8 and 9 Table 1).<sup>26</sup>

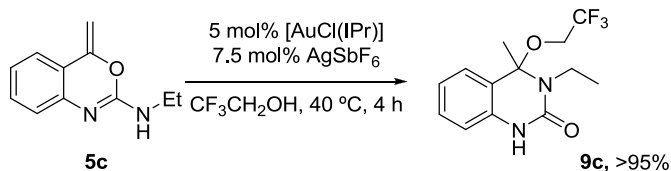
The formation of the aforementioned new mixed *N,O*-acetals **9** should be attributed most probably to the poor nucleophilic character of trifluoroethanol compared to water or ethanol, and the efficiency of their preparation is also a function of the nucleophilic character of the *N*-3 urea nitrogen. In addition, to proceed efficiently the reaction requires neat trifluoroethanol as solvent. The use of a 4:1 or 2:1 TFE/DMF solvent under similar conditions only gave the corresponding quinazolin-2-ones **2**.

To get a better insight into the mechanism of the formation of compounds **9**, several experiments were performed. First, we heated a solution of quinazolin-2-one **2c** in TFE at 40 °C in the presence of 5 mol% [AuCl(IPr)]/7,5 mol% AgSbF<sub>6</sub>; after 24 h compound **2c** was recovered unchanged. This experiment allowed us to exclude the protodemetalated compounds **2** as precursors in the formation of *N,O*-acetals **9** (Scheme 8).



**Scheme 8.** Attempt of transformation of **2c** into **9c**.

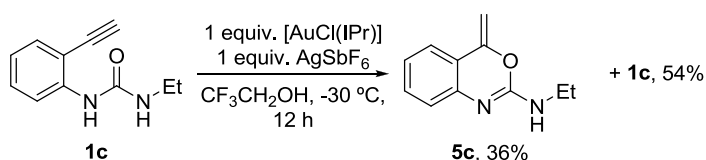
Then, we decided to explore compounds **5** as possible reaction intermediates in this transformation. The trifluoroethoxy-dihydroquinazolin-2-one **9c** was obtained with >95% yield when a TFE solution of **5c** was heated for 4 h with 5 mol% [AuCl(IPr)]/7,5 mol% AgSbF<sub>6</sub> (Scheme 9).



**Scheme 9.** Catalytic conversion of **5c** into **9c**.



This fact strongly suggests that benzoxazines **5**, the kinetic cyclization products from alkynylureas **1**, react with TFE under our reaction conditions to give the corresponding mixed *N,O*-acetals **9**.<sup>27</sup> Thus, to detect a possible kinetic intermediate in this reaction, equimolar amounts of urea **1c** and the gold complex [AuCl(IPr)]/AgSbF<sub>6</sub> in TFE were allowed to react at -30 °C and the mixture was left standing for 12 h at this low temperature (Scheme 10) (for additional details see SI). Formation of benzoxazine **5d** mixed with the starting material was observed by <sup>1</sup>H-NMR while the generation of quinazolin-2-one **2c** was inhibited under these conditions.



**Scheme 10.** Stoichiometric cyclization of urea **1c** with [AuCl(IPr)]/AgSbF<sub>6</sub> at -30 °C in TFE.

These results would explain the fact that the formation of compounds **9** is favored when the basicity of the urea *N*-3 position is increased with the introduction of alkyl substituents. Accordingly, the less basic *N*-3 substituted ureas **1a**, **1f** and **1g** allow the competitive incorporation of a second molecule of TFE with formation of the corresponding open chain acetals **10**.<sup>28</sup>

## Conclusions

In conclusion, Au(I)-catalyzed hydroamination of the readily available 1-(*o*-ethynylaryl)ureas at 60 °C in DMF allows the selective preparation of quinazolin-2-one and indole derivatives through a 6-*exo*-dig or a 5-*endo*-dig *N*-heterocyclization process, respectively, with high to good yields. Alkyl or aryl substituents at *N*-3 have little influence on the course of the reaction, but internal alkynes undergo exclusively 5-*endo*-dig *N*-heterocyclization. The benzoxazine ring, the kinetic framework expected from a 6-*exo*-dig ring closure through the urea oxygen, is only partially formed under catalytic conditions when the basicity at *N*-3 is substantially diminished by tosyl

substitution. Conversely, benzoxazines were isolated in the processes carried out at low temperature. Reactions were slow under these conditions and were accelerated by using Au(I) in stoichiometric amount to achieve an acceptable conversion. The adventitious presence of trace amounts of water in the reaction medium, difficult to avoid due to the highly hygroscopic nature of solvent and catalyst, justifies why benzoxazine derivatives are never observed in the reactions of the normal ureas under catalytic conditions at 60 °C. However, transient presence of the ketone resulting from hydrolysis of the benzoxazine ring could be detected by  $^1\text{H-NMR}$ . Carrying out the catalytic reactions in ethanol, instead of DMF the corresponding open chain amino *O,O*-acetals were isolated. Use of trifluoroethanol, a less basic alcohol, as solvent allows to modify the outcome of the solvolysis reaction and obtain, in this manner, a series of new mixed *N,O*-acetals containing the trifluoroethyl group a simple manner from readily available starting materials.

## Experimental Section

### Representative Procedure for the Gold(I)-Mediated Hydroaminative Cyclization of 1-(*o*-Ethynylphenyl)-3-phenylurea **1a**. Synthesis of Benzoxazine **5a**.

A solution of 1-(2-ethynylphenyl)-3-phenylurea **1a** (0.062 mmol) in  $\text{DMF-}d_7$  (30  $\mu\text{L}$ ) was added to an NMR-tube containing a solution of  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{SbF}_6$  (0.062 mmol) (generated from a stoichiometric mixture of  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]$  and  $\text{AgSbF}_6$ ) in  $\text{DMF-}d_7$  (0.5 mL) at -30 °C. The tube was shaken and placed in the probe of an NMR spectrometer precooled at -30 °C and the reaction was monitored by  $^1\text{H-NMR}$ .  $^1\text{H-NMR}$  analysis after 2 h revealed complete conversion of urea **1a** in the corresponding quinazolin-2-one **2a** and benzoxazine **5a** in a 1.2:1 ratio.

### Representative Procedure for Gold(I)-Catalyzed Heterocyclization of Ureas **1** in TFE. Synthesis of Mixed *N,O*-Acetals **9**.

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with 1-(*o*-ethynylaryl)ureas **1** (0.5 mmol) dissolved in dried  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (4 mL). Subsequently,

[AuCl(IPr)] (5 mol %) and AgSbF<sub>6</sub> (7.5 mol %) were added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 40 °C. The reaction was heated at this temperature and stirred for 20 h. Next, the mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (2-3 mL), and filtered over activated aluminum oxide. The solvent was removed under reduced pressure and the fluorinated mixed *N,O*-acetals **9** were isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate).

Further experimental details, characterization of all new isolated compounds, and copies of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra for quinazolin-2-ones **2**, indoles **3** and **4**, benzoxazines **5**, acetals **8** and fluorinated compounds **9** are available in the Supporting Information.

### Acknowledgements

Dedicated to Prof. A. Laguna on occasion of his 65<sup>th</sup> birthday. *This work was supported by the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación, European Community Funds (FEDER) and Generalitat Valenciana Grants (CTQ 2010-19999), Consolider-Ingenio2010 (CSD2007-00006).and (ACOMP-2013/185). We thank (A.G.) the Generalitat Valenciana for a fellowship. We acknowledge the SCSIE (Universidad de Valencia) for access to instrumental facilities.*

### REFERENCES

- <sup>1</sup> a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478-3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211; c) Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239–3265; d) A. Arcadi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3266-3325; e) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378; f) A. S. K. Hashmi, M. Rudolph, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766-1775; g) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208-3221; h) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448-2462.
- <sup>2</sup> a) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333-346; b) S. F. Kirsch, *Synthesis* **2008**, *20*, 3183-3204; c) A. Das, S. Md. A. Sohel, R-S. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 960-979; d) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6536-6544; e) A. Corma, A.

Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1657-1712; f) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4405-4416.

<sup>3</sup> a) D. Kadzimirsz, D. Hildebrandt, K. Merz, G. Dyker, *Chem. Comm.* **2006**, 661-662; b) H. Chiba, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9303-9306; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169-9172; d) D. Lu, Y. Zhou, Y. Li, S. Yan, Y. Gong, Y. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 8869-8878.

<sup>4</sup> For gold-catalyzed heterocyclizations involving alkynyl amides, see: a) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J. W. Bats, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391-4394; b) A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8396-8398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8247-8249; c) Y. Zhou, E. Feng, G. Liu, D. Ye, J. Li, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7344-7348; d) J. P. Weyrauch, A. S. K. Hashmi, A. Schuster, T. Hengst, S. Schetter, A. Littmann, M. Rudolph, M. Hamzic, J. Visus, F. Rominger, W. Frey, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956-963; e) L. Zhang, D. Ye, Y. Zhou, G. Liu, E. Feng, H. Jiang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3671-3677; f) A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, M. Schmuck, F. Rominger, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4595-4602; g) A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, S. Gaillard, L. Cavallo, A. Poater, S. P. Nolan, *Organometallics* **2011**, *30*, 6328-6337; h) Y. Long, Z. She, Z. X. Liu, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2579-2588; For gold-catalyzed heterocyclization involving alkynyl acetamidines, see: i) D. Ye, X. Zhang, Y. Zhou, D. Zhang, L. Zhang, H. Wang, H. Jiang, H. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2770-2778; j) J. Zhu, H. Xie, Z. Chen, S. Li, Y. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 516-523; k) D. D. Vachhani, V. P. Mehta, S. G. Modha, K. Van Hecke, L. Van Meervelt, V. Van der Eycken, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1593-1599; l) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco Jaimes, A. M. Schuster, F. Rominger, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6394-6408; m) A. S. K. Hashmi, A. Littmann, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1435-1442.

<sup>5</sup> For other transition-metals catalyzed heterocyclizations involving alkynyl amides, see: O-attack: a) M. Costa, N. D. Cà, N. B. Gabriele, C. Massera, G. Salerno, M. Soliani, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2469-2477; b) G. Liu, Y. Zhou, D. Ye, D. Zhang, X. Ding, H. Jiang, H. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2605-2610; c) M. Bian, W. Yao, H. Ding, C. Ma, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 269-272; d) T. Saito, S. Ogawa, N. Takeji, N. Kutsumura, T. Otani, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1098-1101; e) T. Miura, K. Hiraga, T. Toyoshima, M. Yamauchi, M. Murakami, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 798-800; N-attack: f) N. G. Kundu, M. W. Khan, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4777-4792; g) T. Shimada, I. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10546-10547; h) A. Varela-Fernández, J. A. Varela, C. Saá, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1933-1937; i) M. Hellal, G. D. Cuny, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5508-5511.

<sup>6</sup> For gold-catalyzed heterocyclizations involving alkynyl carbamates, see: N-attack: a) S. Ritter, Y. Horino, J. Lex, H-G. Schmalz, *Synlett* **2006**, 3309-3313; b) T. Enomoto, S. Obika, Y. Yasui, Y.

Takemoto, *Synlett* **2008**, 1647-1650; c) T. Enomoto, A-L. Girard, Y. Yasui, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9158-9164; d) S. Fustero, I. Ibáñez, P. Barrio, M. A. Maestro, S. Catalán, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 832-835; e) N. Gouault, M. Le Roch, C. Corneé, M. David, P. Uriac, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5614-5617; O-attack: f) R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5023-502; g) A. Buzas, F. Gagosz, *Synlett* **2006**, 2727-2730; h) A. S. K. Hashmi, R. Salathé, W. Frey, *Synlett* **2007**, 1763-1766; i) E. S. Lee, H. S. Yeom, J. H. Hwang, S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503-3507; j) F. M. Istrate, A. K. Buzas, I. D. Jurberg, Y. Odabachian, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 925-928.

<sup>7</sup> A. Gimeno, M. Medio-Simón, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, A. B. Cuenca, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900-1903.

<sup>8</sup> Ye, J. Wang, X. Zhang, Y. Zhou, X. Ding, E. Feng, H. Sun, G. Liu, H. Jiang, H. Liu, *Green Chemistry* **2009**, *11*, 1201-1208.

<sup>9</sup> M. J. Campbell, F. D. Toste, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1369-1378.

<sup>10</sup> V. S. Peshkov, O. P. Pereshivsko, S. Sharma, T. Meganathan, V. S. Parmar, D. D. Ermolatév, E. V. Van der Eycken, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5867-5872.

<sup>11</sup> O. P. Pereshivsko, V. S. Peshkov, J. Jacobs, L. Van Meervelt, E. V. Van der Eycken, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 781-789.

<sup>12</sup> P. P. Sharp, M. G. Banwell, J. Renner, K. Lohmann, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2616-2619.

<sup>13</sup> For gold-catalyzed cyclization of allenyl and alkenylureas, see: a) C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5303-5305; b) Z. Zhang, S. D. Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5372-5373; c) H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671-2674; d) H. Li, S. D. Lee, R. A. Widenhoefer, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 316-320; e) H. Seo, D. R. Snead, K. A. Abboud, S. Hong, *Organometallics* **2011**, *30*, 5725-5730; f) M. Kojima, K. Mikami, *Synlett* **2012**, *23*, 57-61.

<sup>14</sup> For details on preparation of starting materials see Supporting Information.

<sup>15</sup> a) A. Arcadi, G. Bianchi, F. Marinelli, *Synthesis* **2004**, *4*, 610-618; b) M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265-2273; c) A. Arcadi, M. Alfonsi, G. Bianchi, G. D'Anniballe, F. Marinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 331-338; d) I. Ambrogio, A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Synlett* **2007**, *11*, 1775-1789; e) I. Nakamura, U. Yamagishi, D. Song, S. Konta, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2334-2337; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2284-2287; f) Y. Zhang, J. Donahue, C. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627-630; g) T. Shimada, I. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10546-10547; h) I. Nakamura, Y. Sato, S. Konta, M. Terada, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2075-2077.

<sup>16</sup> Bromoethynylurea in which bromine is substituted for hydrogen in the alkyne gave the 6-*exo*-dig hydroamination leading to the corresponding quinazolin-2-one. This result is accounted by the reverse charge distribution expected in the gold-activated acetylene  $\pi$  complex, if compared with regular internal alkynes, due to the inductive electron-attracting effect of bromine. See supporting information for additional details.

<sup>17</sup> It is known that the halogen back-donation decreases as the size of halogen is increased in the halocarbenium ions, and it can be neglected when the halogen is bromine. See: G. A. Olah, Y. K. Mo, *Carbonium ions, 1st ed., Vol. 5* (Eds.: G. A. Olah), Wiley-Interscience, New York, **1976**, pp. 2189-2192.

<sup>18</sup> a) R. Keuleers, H. O. Desseyne, B. Rousseau, C. Van Alsenoy, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 4621-4630; b) N. Wen, M. H. Brooker, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 8608-8616.

<sup>19</sup> See supporting information for additional details.

<sup>20</sup> The fast direct conversion of the metallated benzoxazine into dihydroquinazolines **2** at 60 °C could also explain the absence of benzoxazines **5** under catalytic conditions.

<sup>21</sup> Treatment of **1a** with stoichiometric amounts of cationic complex [Au(IPr)]NTf<sub>2</sub> in DMF at -30 °C for 3 h led to a 1.2/1 **2a**:**5a** mixture.

<sup>22</sup> a) C. B. Singh, S. Murru, V. Kavala, B. K. Patel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5397-5399; b) S. Murru, C. B. Singh, V. Kavala, B. K. Patel, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1931-1942.

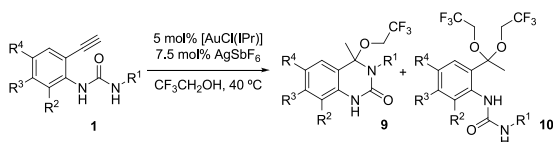
<sup>23</sup> a) J. H. Teles, *Modern Gold Catalyzed Synthesis, 1st ed.* (Eds.: A. S. K. Hashmi, F. D. Toste), Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 201-235; b) N. Huguet, A. M. Echavarren, *Top. Organomet. Chem. 1st ed., Vol. 43* (Eds.: V. P. Ananikov, M. Tanaka), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2011**, pp. 291-324.

<sup>24</sup> a) K. E. Harding, M. T. Coleman, L. T. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3795-3872; b) A. Kamatani, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1229-1232; c) J. J. Fleming, K. W. Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2028-2029; d) R. W. Bates, J. Boonsombat, Y. Lu, J. A. Nemeth, K. Sa-Ei, P. Song, M. P. Cai, P. B. Cranwell, S. Winbush, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 681-685; e) C. Kim, H. J. Bae, J. H. Lee, W. Jeong, H. Kim, V. Sampath, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14660-14661; f) J. E. Kitulagoda, A. Palmelund, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6293-6299.

<sup>25</sup> a) S. Kirchmeyer, A. Mertens, G. A. Olah, *Synthesis* **1983**, 500-502; b) S. Kim, J. H. Park, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6697-6700; c) H. Fujioka, T. Okitsu, T. Ohnaka, R. Li, O. Kubo, K. Okamoto, Y. Sawama, Y. Kita, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7898-7902; d) S. Kim, J. Y. Do, S. H. Kim, D. J. Kim, *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2357-2358. For new methods based on milder conditions synthesis of *N,O*-acetals, see: e) S. S. Kinderman, R. de Gelder, J. H. Van Maarseveen,

H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4100-4101; f) Y. Harayama, M. Yoshida, D. Kamimura, Y. Wada, Y. Kita, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4893-4899; g) C. H. Ko, R. P. Hsung, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 431-434; h) S. Kiren, S. G. Ning, L. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7456-7459; i) S. Wan, M. E. Green, J-H. Park, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5385-5388; j) H. Kim, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4011-4014.

<sup>26</sup> Open chain acetals **10** were observed in some cases as byproducts in the heterocyclization reaction of ureas **1** in TFE in the presence of 5 mol% [AuCl(IPr)]/7,5 mol% AgSbF<sub>6</sub> at 40 °C.



<sup>27</sup> Direct addition of TFE followed by *N*-3 attack might account in part for compounds **9**. See: H. Wang, J. Zhao, J. Zhang, Q. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2653-2658.

<sup>28</sup> A TFE solution of open chain acetal **10d** remained unchanged upon heating with 5 mol% [AuCl(IPr)]/7,5 mol% AgSbF<sub>6</sub> at 60 °C for 24 h.





# Gold(I)-Catalyzed Reactions of 1-(*o*-Alkynylaryl)ureas. Highly Selective Heterocyclization and Synthesis of Mixed *N,O*-Acetals

Ana Gimeno, Ana B. Cuenca, Mercedes Medio-Simón\* and Gregorio Asensio

Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia,  
Avda. Vicente Andrés Estellés, s/n  
Burjassot, Valencia 46100.

[Mercedes.Medio@uv.es](mailto:Mercedes.Medio@uv.es)

## Supporting Information

### Table of Contents

General Remarks	161-162
Synthesis of Precursors	162-163
Synthesis of Ureas <b>1</b>	163-165
Gold(I)-promoted synthesis of compounds <b>2, 3, 4, 5, 8, 9</b> and <b>10</b>	165-178
References	178

### General Remarks

### General Methods

Chemicals were purchased from commercial suppliers and used as delivered. All reactions were carried out in oven-dried resealable test tubes or Schlenk tubes under an atmosphere of Argon. Solvents were refluxed and freshly distilled from desiccants. Dried *N,N*-dimethylformamide and *N,N*-dimethylformamide-*d*<sub>7</sub> was purchased from Aldrich and used without further purification. NMR spectra were, if not mentioned

otherwise, recorded at room temperature on the spectrometers Bruker DPX-300, Bruker AVANCE-400 or Bruker DRX-500. In the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectra chemical shifts are reported relative to deuterated solvents.  $^{19}\text{F}$  chemical shifts are given in  $\delta$  ppm relative to Freon as an external standard. High Resolution Mass Spectra were determined on a TRIPLETOFT5600 (ABSciex, USA) spectrometer or on a Fisons VG Autospec instrument. IR spectra were recorded on a Nicolet iS 10 FT-IR spectrometer equipped with a diamond ATR device. For the most significant bands, the wave number ( $\text{cm}^{-1}$ ) is given. Analytical thin layer chromatography was carried out using commercial aluminum sheets pre-coated (0.2 mm layer thickness) with silica gel 60 F254 (E. Merck), and visualization was effected with shorts wavelength UV light (254nm). Product purification by flash chromatography was performed using E. Merck Silica gel (230-400 mesh). Melting points were measured in a Cambridge Instrument Apparatus.

## **Materials**

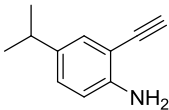
All isocyanates, 2-haloanilines derivatives, 2-ethynylaniline and alkynes were commercially available and were used without further purification. All the commercial reagents and Gold/Silver catalysts were purchased from Aldrich or Strem Chemical Co and used without further purification. The following non-commercially available starting materials and gold-complexes were prepared according to literature procedures:<sup>1</sup> 4-methyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline,<sup>2</sup> 2-ethynyl-4-methylaniline,<sup>2</sup> 4-chloro-2-((trimethylsilyl)ethynyl)-aniline,<sup>3</sup> 4-chloro-2-ethynylaniline,<sup>4</sup> 2-(hex-1-ynyl)aniline,<sup>5</sup> 2-((4-(trifluoromethyl)phenyl)ethynyl)-aniline,<sup>6</sup> 2-iodo-N-methylaniline,<sup>7</sup> 2-(bromoethynyl)aniline,<sup>8</sup> and  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$ .<sup>9</sup>

## **Synthesis of Precursors**

### **Synthesis of 2-ethynyl-4-isopropylaniline**

2-bromo-4-isopropylaniline (2 mmol) was suspended in piperidine (6 mL) under Argon. Ethynyltrimethylsilane (3 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.1 mmol, 5 mol%) and  $\text{CuI}$  (0.1 mmol, 5 mol%), were successively added and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 2 h.

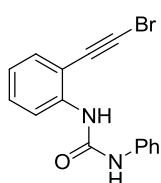
The crude was washed with HCl 0.1M and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were dried under anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was evaporated and the residue was subjected directly to deprotection under basic conditions:  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1 equiv.) in MeOH (0.25M) and stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure, the residue dissolved in DCM and washed with water. The combined aqueous layers were extracted with DCM and the combined organic layers dried under anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The crude material was purified by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate 100/1).

 **2-ethynyl-4-isopropylaniline.** Yield: 80%. Yellow oil.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (d, 6H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 2.78 (m, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 3.37 (s, 1H), 4.12 (bs, 2H), 6.65 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz), 7.03 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 2.1$  Hz), 7.19 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 2.1$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.0, 33.0, 80.9, 81.9, 106.4, 114.4, 128.5, 130.0, 138.3, 146.4. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$  160.1126 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], found 160.1131.

## Synthesis of Ureas 1

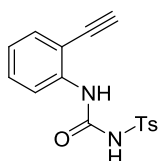
### Synthesis of 1-(2-ethynylaryl)-ureas, 1-(2-alkynylphenyl)-3-ureas and 1-(2-arylphenyl)-3-ureas. General procedure A<sup>10</sup>

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with a mixture of the corresponding 2-ethynylaniline, 2-alkynylaniline or 2-arylaniline (0.5 mmol) and the corresponding isocyanate (0.75 mmol) in dichloromethane (0.4 mL). The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 80 °C or 120 °C depending of the case. The reaction was heated at this temperature and stirred until complete conversion of the 2-ethynylaniline. Subsequently, the mixture was cooled to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was triturated in hexane affording ureas **1** as solids.



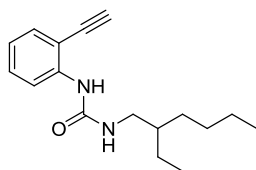
**1-(2-(bromoethynyl)phenyl)-3-phenylurea** was prepared following General Procedure A using 2-(bromoethynyl)aniline and phenyl

isocyanate. Yield: 90%. White solid, m.p. 159 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  8.66 (bs, 1H), 8.31 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz), 7.99 (bs, 1H), 7.54 -7.51 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.7$ Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.3$  Hz), 7.37 (ddd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.4$  Hz), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.05 - 6.96 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  153.0, 142.4, 140.5, 133.4, 130.6, 129.7, 123.3, 122.8, 120.2, 119.7, 111.9, 76.8, 57.7. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  315.0128, found 315.0134.



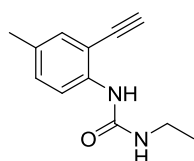
***N*-(2-ethynylphenylcarbamoyl)-4-methylbenzenesulfonamide (1b)**

was prepared following General Procedure A using 2-ethynylaniline and tosyl isocyanate. Yield: 95%. Pale yellow solid, m.p. 149-151 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.24 (bs, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.15 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz), 7.88 (d, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.2$  Hz), 7.47 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 7.06 (t, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 3.58 (s, 1H), 2.41 (s, 3H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.2, 145.3, 139.4, 136.5, 132.5, 130.2, 130.2, 127.3, 123.9, 119.7, 111.9, 85.4, 78.8, 21.8. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  315.0798  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , found 315.0796.



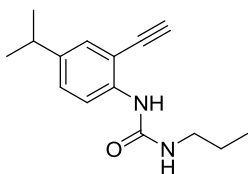
**1-(2-ethylhexyl)-3-(2-ethynylphenyl)urea (1e)** was prepared following General Procedure A using 2-ethynylaniline and 3-(isocyanatomethyl)heptane. The corresponding urea **1w** was purified by silica gel column chromatography (hexane/ethyl

acetate 10:1). Yield: 75%. Pale yellow oil.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.7$  Hz), 7.39 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.29 (ddd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.7$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.4$  Hz), 7.24 (bs, 1H), 6.92 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.1$  Hz), 5.33 (bs, 1H), 3.17 (td, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.0$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 2.3$  Hz), 1.53 - 1.15 (m, 9H), 0.87 (t, 6H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.3$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.4, 141.3, 132.5, 130.2, 121.9, 119.1, 110.4, 83.8, 80.0, 43.6, 39.7, 31.0, 29.0, 24.2, 23.1, 14.2, 10.9. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$  202.1106  $[\text{M}^+]$  found 202.1105.



**1-ethyl-3-(2-ethynyl-4-methylphenyl)urea (1i)** was prepared following General Procedure A using 2-ethynyl-4-methylaniline and ethyl isocyanate. Yield: 60%. Pale yellow solid, m.p. 120 °C.  $^1\text{H-}$

NMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  8.19 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz), 7.50 (bs, 1H), 7.19 (dd, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$ ,  $J^4_{\text{HH}} = 0.6$  Hz), 7.11 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $J^4_{\text{HH}} = 2.1$  Hz), 3.94 (bs, 1H), 3.23 (qd, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$ ,  $J^3_{\text{HH}} = 5.5$  Hz), 1.11 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta$  155.6, 140.8, 133.1, 131.2, 131.1, 119.5, 110.5, 85.3, 80.5, 35.3, 20.3, 15.7. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  203.1179, found 203.1171.

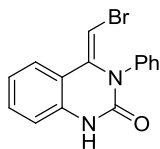


**1-(2-ethynyl-4-isopropylphenyl)-3-propylurea (1j)** was prepared following General Procedure A using 2-ethynyl-4-isopropylaniline and propyl isocyanate. The corresponding urea **1j** was purified by silica gel column chromatography

(hexane/ethyl acetate 5/1). Yield: 84%. Pale yellow solid, m.p.: 101-103 °C.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz), 7.34 (bs, 1H), 7.23 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 2.2$  Hz), 7.12 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$ ,  $J^4_{\text{HH}} = 2.2$  Hz), 5.91 (bs, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 2H), 2.78 (sept, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 1.49 (sext, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 1.17 (d, 6H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 0.88 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.4$  Hz).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.8, 142.5, 139.1, 130.1, 128.4, 119.8, 110.8, 83.2, 80.3, 42.2, 33.3, 23.9, 23.3, 11.5. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  245.1648, found 245.1647.

### Representative general procedure for the gold(I)-catalyzed heterocyclization of 1-(*o*-alkynylaryl)ureas **1**. General procedure B<sup>11</sup>

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with the 1-(*o*-alkynylaryl)ureas **1** (0.5 mmol) in dried DMF (0.125M). Subsequently,  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]$  (5 mol%) and  $\text{AgSbF}_6$  (7.5 mol%) were added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 60 °C. The reaction was heated at this temperature and stirred for 1-5 h (until complete conversion of urea **1**). Next, the mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (2-3 mL), and filtered over activated aluminum oxide. The solvent was removed under reduced pressure and the quinazolin-2-ones **2**, pyrrolopyridine **3** or indoles **4**, were isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate).

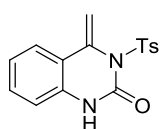
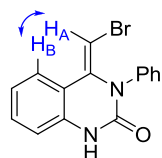


**(Z)-4-(bromomethylene)-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one.**

Yield: 50%. White solid, m.p. 113-114 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (d, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 7.15 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.9$  Hz), 7.11 (t, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.4$  Hz), 7.05 (t, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz), 5.93 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.6, 148.0, 140.2, 137.5, 131.3, 129.2, 124.8, 124.7, 123.8, 121.9, 120.00, 117.7, 79.5. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  315.0128, found 315.0139.

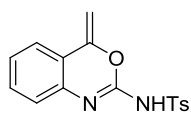
Z stereochemistry of the olefin was confirmed by NOESY experiments. Observation of NOE between the methylene proton ( $\text{H}_A$ ) and  $\text{H}_B$  is only compatible with the stereochemistry depicted.



**4-methylene-3-tosyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (2b).** Yield:

35%. Pale yellow solid, m.p. 198-200 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (bs, 1H), 7.86 (d, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz), 7.44 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.7$  Hz), 7.24

- 7.16 (m, 3H), 7.03 (t, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz), 6.69 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz), 5.42 (bs, 1H), 5.36 (bs, 1H), 2.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.2, 145.0, 136.7, 135.9, 133.9, 130.2, 129.6, 128.7, 124.6, 124.0, 121.1, 114.8, 107.5, 21.8. IR (neat)  $\nu = 1694, 1615, 1494, 1355, 1339, 1278, 1255, 1147, 1133, 1087, 1076, 911, 842, 809, 747, 704, 658$ . HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  315.0798, found 315.0800.



**4-methyl-N-(4-methylene-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-yl)benzenesulfonamide (5b).** Yield: 25%. Pale yellow solid, m.p.

162-164 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.3$  Hz),

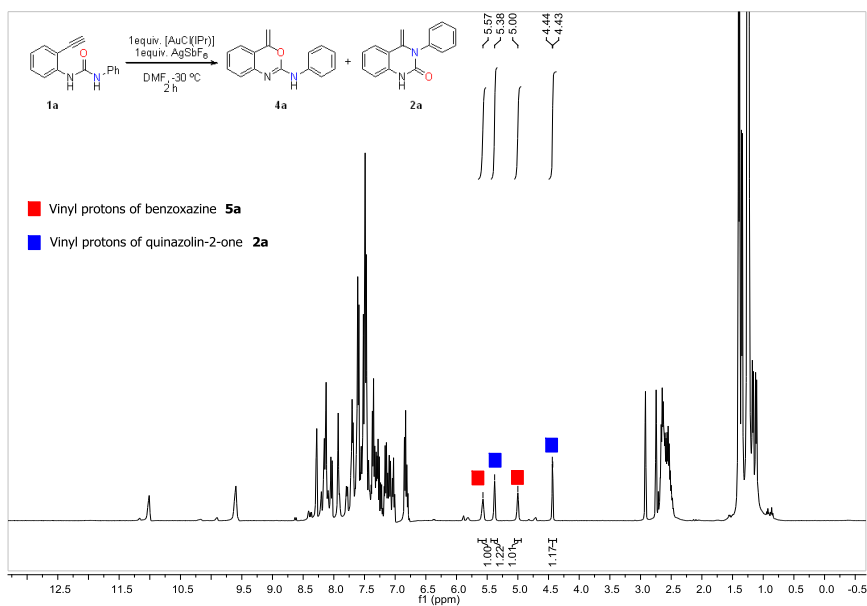
7.45 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.0$  Hz), 7.36 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 1.1$  Hz), 7.30 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz), 7.15 (ddd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.7$  Hz), 6.94 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.0$  Hz), 5.02 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 3.3$  Hz), 4.90 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 3.3$  Hz), 2.41 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.3, 150.0, 143.6, 139.0, 131.6, 131.0, 129.6, 126.7, 125.7, 124.0, 116.0, 115.6, 92.1, 21.7. IR (neat)  $\nu = 1662, 1620, 1607, 1577, 1498, 1409, 1293, 1280, 1259, 1149, 1138, 1072, 1033, 1013, 934, 853, 798, 706, 696$ . HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  315.0798  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , found 315.0797.

## Representative procedure for the gold(I)-mediated hydroaminative cyclization of 1-(*o*-ethynylphenyl)-3-phenylurea **1a**. Synthesis of benzoxazine **5a**.

### NMR analysis

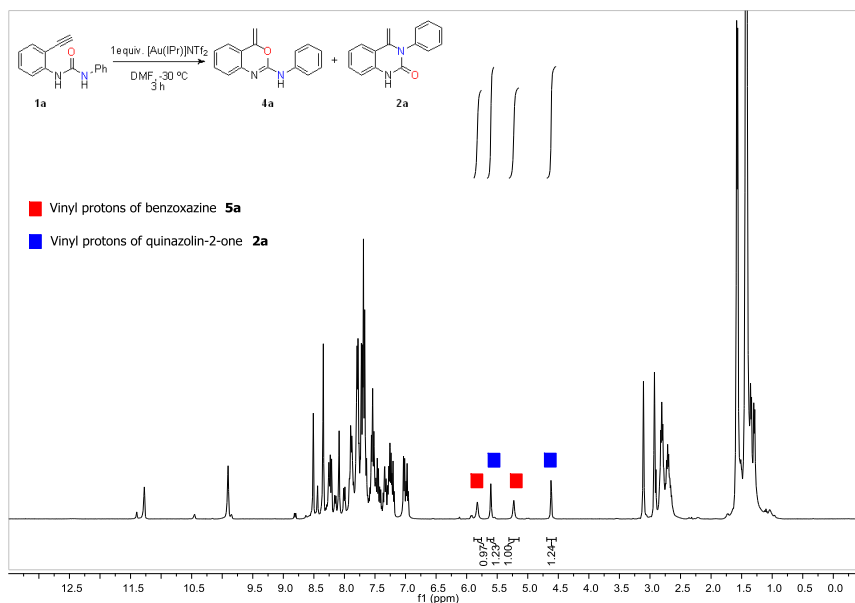
#### $[\text{Au}(\text{IPr})]^+$ -mediated benzoxazine formation

A solution of 1-(2-ethynylphenyl)-3-phenylurea **1a** (0.062 mmol) in DMF- $d_7$  (30  $\mu\text{L}$ ) was added to an NMR-tube containing a solution of  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{SbF}_6$  (0.062 mmol) (generated from a stoichiometric mixture of  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]$  and  $\text{AgSbF}_6$ ) in DMF- $d_7$  (0.5 mL) at  $-30^\circ\text{C}$ . The tube was shaken and placed in the probe of an NMR spectrometer precooled at  $-30^\circ\text{C}$  and the reaction was monitored by  $^1\text{H}$  NMR.  $^1\text{H}$  NMR analysis after 2 h revealed complete conversion of urea **1a** in the corresponding quinazolin-2-one **2a** and benzoxazine **5a** in a 1.2:1 ratio.



**Figure S1.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the stoichiometric reaction between  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{SbF}_6$  and urea **1a** after 2 h.

Analogous experiment using  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$  catalyst afforded after 3 h a 1.2/1 **2a:5a** mixture.

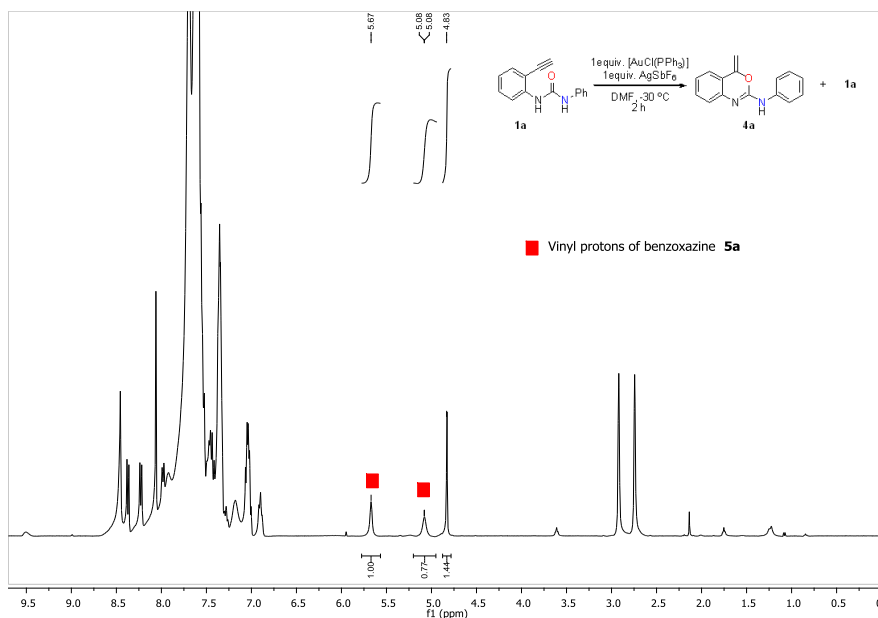


**Figure S2.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the stoichiometric reaction between  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$  and urea **1a** after 3 h.

### $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]^+$ mediated benzoxazine formation

A solution of 1-(2-ethynylphenyl)-3-phenylurea **1a** (0.062 mmol) in  $\text{DMF-}d_7$  (30  $\mu\text{L}$ ) was added to an NMR-tube containing a solution of  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$  (0.062 mmol) (generated from a stoichiometric mixture of  $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]$  and  $\text{AgSbF}_6$ ) in  $\text{DMF-}d_7$  (0.5 mL) at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . The tube was shaken and placed in the probe of an NMR spectrometer pre-cooled at  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  and the reaction was monitored by  $^1\text{H}$  NMR.  $^1\text{H}$  NMR analysis after 2 h revealed 40% conversion of urea **1a** in the corresponding benzoxazine **5a**.

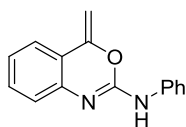




**Figure S3.** <sup>1</sup>H NMR spectrum of the stoichiometric reaction between [Au(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]SbF<sub>6</sub> and urea **1a** after 2 h.

### Preparative Scale-Up

Similar experiments with a larger scale were carried out to isolate and characterize benzoxazine **5a**. Then, an oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with [AuCl(IPr)] (0.1 mmol) and AgSbF<sub>6</sub> (0.1 mmol, 34.4 mg) in dried DMF (0.8 mL). The mixture was stirred at room temperature for 10 min and then was cooled to -30 °C. Subsequently, 1-(*o*-ethynylphenyl)-3-phenylurea (**1a**) (0.1 mmol, 23.6 mg) was added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and the reaction was stirred at -30 °C for 2 h. Next, the mixture was diluted with cooled dichloromethane (2-3 mL), and filtered over activated Aluminum oxide. The solvent was removed under reduced pressure and the benzoxazine **5a** was isolated by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate 10:1).

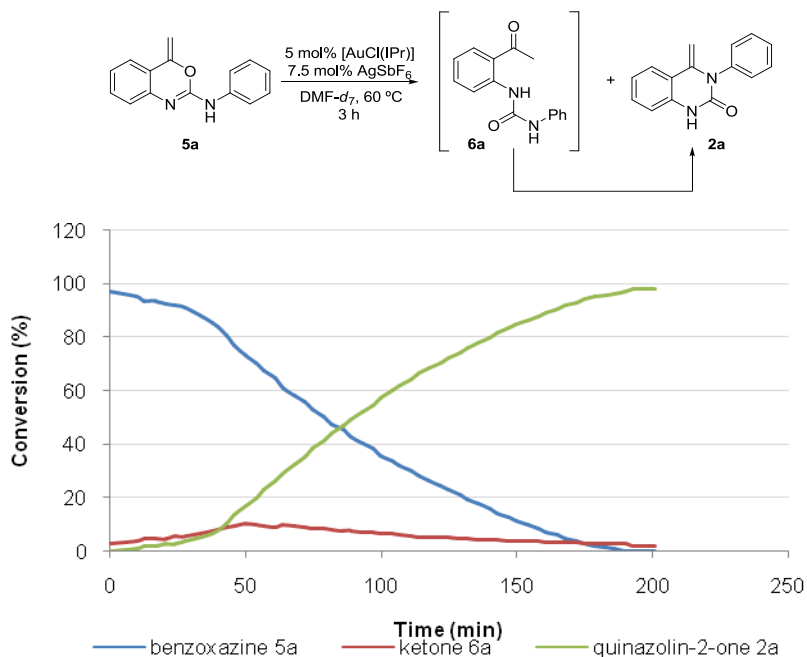


***N*-(4-methylene-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2(4H)-ylidene)aniline**

**(5a)**. Yield: 45%. White dense oil.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.51 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.7$  Hz), 4.74 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.7$  Hz), 6.92-7.03 (m, 5H), 7.18 (dm, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.9$  Hz), 7.25 (tm, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.9$  Hz), 7.36 (ddd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.6$  Hz), 7.45 (dm, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.7$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  85.4, 118.3, 119.6, 122.7, 123.3, 124.1, 128.9, 130.8, 137.7, 140.9, 148.9, 152.3. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  237.1022, found 237.1031.

**Representative procedure for the gold(I)-catalyzed conversion of benzoxazine 5a into quinazolin-2-one 2a**

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with benzoxazine **5a** (0.062 mmol),  $[\text{AuCl}(\text{I}Pr)]$  (0.031 mmol, 1.93 mg) and  $\text{AgSbF}_6$  (0.047 mmol, 1.6 mg)  $\text{DMF-}d_7$  (0.5 mL). An NMR tube was charged with this solution and the tube was placed in the probe of an NMR spectrometer preheated at 60 °C. The reaction was monitored by  $^1\text{H}$  NMR allowing to detect transient presence of ketone **6a**. Conversion was calculated based on the appearance of signals for quinazolin-2-one **2a** and ketone **6a** and disappearance of signals for benzoxazine **5a**.

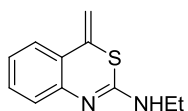


**Figure S3.** <sup>1</sup>H NMR analysis of Gold-catalyzed conversion of benzoxazine **5a** into quinazolin-2-one **2a**.

A similar experiment using [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] and AgSbF<sub>6</sub> as catalytic system afforded benzoxazine **5a** after 5 h. In this case ketone **6a** was also detected during the reaction.

### Procedure for the free metal synthesis of Benzothioxazine **7**

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with mixture of 2-ethynylaniline (1 mmol), ethyl isothiocyanate (1.2 mmol), in dichloromethane (1.35 mL). The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 80 °C. The reaction was heated at this temperature and stirred until complete conversion of the ethynylaniline. Subsequently, the mixture was cooled to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and compound **7** was isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate).

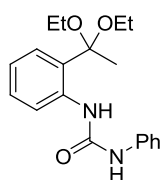


**N-ethyl-4-methylene-4H-benzo[d][1,3]thiazin-2-amine (7).** Yield:

80%. Orange solid, m.p. 97-98 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.21 (bs, 1H), 7.50 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 8.0 Hz), 7.25 (td, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, *J*<sup>4</sup><sub>HH</sub> = 1.3), 7.05 (ddd, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, *J*<sub>HH</sub> = 7.5 Hz, *J*<sup>4</sup><sub>HH</sub> = 1.2 Hz), 6.81 (dd, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 8.0 Hz, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 1.1 Hz), 4.95 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 2.9 Hz), 4.52 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 3.0 Hz), 4.44 (q, 2H, *J*<sub>HH</sub> = 7.0 Hz), 1.39 (t, 4H, *J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.5, 138.4, 133.1, 130.5, 124.4, 124.0, 118.4, 114.3, 87.8, 45.6, 10.5. HRMS (ESI) calc. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 205.0794, found 205.0799.

**Procedure for the gold(I)-catalyzed synthesis of acetal 8a**

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with the urea **1a** (0.5 mmol) in dried EtOH (0.125M). Subsequently, [AuCl(IPr)] (5 mol%) and AgSbF<sub>6</sub> (7.5 mol%) were added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and stirred for 2 h at room temperature. Next, the mixture was diluted with dichloromethane (2-3 mL), and filtered over activated Aluminum oxide. The solvent was removed under reduced pressure and the acetal **8a** was isolated by silica gel column chromatography (hexane/ethyl acetate).

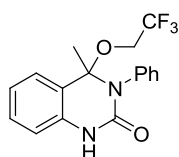


**1-(2-(1,1-diethoxyethyl)phenyl)-3-phenylurea (8a).** Yield: 60%.

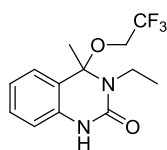
White solid, m.p. 105 - 107 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (bs, 1H), 8.10 (dd, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 8.2 Hz, *J*<sup>4</sup><sub>HH</sub> = 0.8 Hz), 7.56 (dd, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, *J*<sup>4</sup><sub>HH</sub> = 1.5 Hz), 7.33 (m, 5H), 7.15 (tt, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 7.12 Hz, *J*<sup>4</sup><sub>HH</sub> = 1.4 Hz), 7.04 (td, 1H, *J*<sub>HH</sub> = 7.9 Hz, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 1.2 Hz), 6.79 (bs, 1H), 3.46 (dq, 2H, *J*<sub>HH</sub> = 9.3 Hz, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 3.34 (dq, 2H, *J*<sub>HH</sub> = 9.4 Hz, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 1.58 (s, 3H), 1.13 (t, 6H, *J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.5, 138.1, 136.3, 130.6, 129.4, 128.9, 127.6, 124.6, 122.9, 122.2, 121.9, 101.9, 56.9, 24.7, 15.2. HRMS (ESI) calc. for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 283.1441, found 283.1443.

**Representative procedure for the gold(I)-catalyzed heterocyclization of ureas **1** in TFE. Synthesis of mixed *N,O*-acetals **9**. General procedure C**

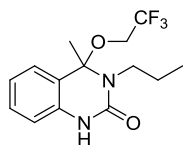
An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with 1-(2-ethylaryl)ureas **1** (0.5 mmol) dissolved in dried  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (4 mL). Subsequently,  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]$  (5 mol %) and  $\text{AgSbF}_6$  (7.5 mol %) were added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 40 °C. The reaction was heated at this temperature and stirred for 20 h. Next, the mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (2-3 mL), and filtered over activated aluminum oxide. The solvent was removed under reduced pressure and the fluorinated mixed *N,O*-acetals **9** were isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate).



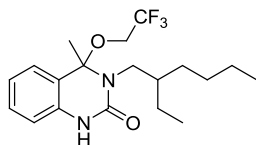
**4-methyl-3-phenyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (9a).** Yield: 23%. White solid, m.p. 95-97 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (d, 2H,  $J_{\text{HH}} = 8.0$  Hz), 7.39 - 7.32 (m, 3H), 7.28 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.1$  Hz), 7.19 (d, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7.9$  Hz), 7.13 (td, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J_{\text{HH}}^2 = 1.0$  Hz), 7.09 (tm, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 3.81 (dq, 1H,  $J_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz), 3.64 (dq, 1H,  $J_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.6$  Hz), 1.91 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.6, 141.7, 138.1, 130.9, 123.7 (q,  $J_{\text{CF}}^1 = 277.2$  Hz), 129.2, 124.4, 123.8, 123.5, 121.3, 104.7, 61.7 (q,  $J_{\text{CF}}^2 = 35.3$  Hz), 28.2.  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -74.39. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  337.1158, found 337.1158.



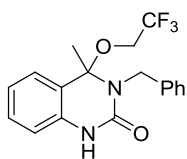
**3-ethyl-4-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (9c).** Yield: 61%. White solid, m.p. 79-81 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (td, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.2$  Hz), 7.15 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.4$  Hz), 7.01 - 6.92 (m), 4.59 (bs, 1H), 3.60 (2dq, 2H,  $J_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.5$  Hz), 3.32 (q, 2H,  $J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 1.76 (s, 3H), 1.15 (t, 2H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.1, 142.9, 130.7, 124.3, 123.8 (q,  $J_{\text{CF}}^1 = 277.4$  Hz), 123.1, 122.9, 120.8, 104.0, 61.5 (q,  $J_{\text{CF}}^2 = 35.2$  Hz), 36.3, 28.1, 15.2.  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -104.0. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  288.1085  $[\text{M}^+]$ , found 288.1092.



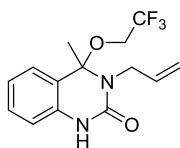
**4-methyl-3-propyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (9d).** Yield: 65%. White solid, m.p. 58-60 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 7.15 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.4$  Hz), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 4.59 (bs, 1H), 3.66 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.5$  Hz), 3.53 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.5$  Hz), 3.32 (q, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 1.76 (s, 3H), 1.15 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.3, 143.0, 130.7, 124.4, 123.8 (q,  $J^1_{\text{CF}} = 277.3$  Hz) 123.1, 122.9, 120.9, 104.1, 61.5 (q,  $J^2_{\text{CF}} = 35.2$  Hz), 43.2, 28.1, 23.1, 11.4.  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -76.4. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  302.1242 [ $\text{M}^+$ ], found 302.1243.



**3-(2-ethylhexyl)-4-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (9e).** Yield: 64%. Colorless oil.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (ddd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.22 (dd,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.1$  Hz), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 4.54 (bs, 1H), 3.71 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$ ,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz), 3.59 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.23 (m, 8H), 0.91 (m, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.4, 143.0, 130.7, 124.4, 123.8 (q,  $J^1_{\text{CF}} = 277.3$  Hz), 123.1, 122.9, 120.8, 104.2, 61.6 (q,  $J^2_{\text{CF}} = 35.2$  Hz), 44.3, 39.7, 31.1, 29.0, 28.1, 24.4, 23.1, 14.2, 11.1.  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -74.5. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 372.2025, found 372.2026.



**3-benzyl-4-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (9f).** Yield: 27%. White solid, m.p. 89-91 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 - 7.27 (m, 6H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.68 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.5$  Hz), 3.57 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz), 1.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.1, 142.6, 138.5, 130.8, 128.9, 127.8, 124.4, 123.75 (q,  $J^1_{\text{CF}} = 277.3$  Hz) 123.4, 123.0, 121.01, 104.35, 61.5 (q,  $J^2_{\text{CF}} = 35.2$  Hz), 45.58, 28.10.  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -74.42. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$  351.1315 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ], found 351.1321.



**3-allyl-4-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-**

**2(1H)-one (9g).** Yield: 37%. White solid, m.p. 64-65 °C. <sup>1</sup>H-NMR

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (ddd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} =$

1.5 Hz), 7.23 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.07 - 7.01 (m,

2H), 5.93 (ddt, 1H,  $J^3_{\text{HHtrans}} = 17.1$  Hz,  $J^3_{\text{HHcis}} = 10.2$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 5.4$  Hz), 5.26 (ddt, 1H,

$J^3_{\text{HHtrans}} = 17.1$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = J^2_{\text{HHgem}} = 1.6$  Hz), 5.17 (ddt, 1H,  $J^3_{\text{HHcis}} = 10.2$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = J^2_{\text{HHgem}} =$

1.4 Hz), 4.64 (bs, 1H), 3.99 (dt, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 5.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 3.74 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$

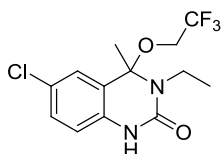
Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.5$  Hz), 3.60 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz), 1.84 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (126

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.0, 142.7, 134.6, 130.7, 124.4, 123.8 (q,  $J^1_{\text{CF}} = 277.3$  Hz), 123.3, 123.0,

120.9, 116.5, 104.3, 61.6 (q,  $J^2_{\text{CF}} = 35.3$  Hz), 43.9, 28.2. <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -

104.0. HRMS (ESI) calc. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub> 301.1158 [M+H]<sup>+</sup>, found 301.1158.

**6-chloro-3-ethyl-4-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-**



**dihydroquinazolin-2(1H)-one (9h).** Yield: 67%. White solid, m.p.

59-60 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,

$J^4_{\text{HH}} = 2.3$  Hz), 7.12 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 2.4$  Hz), 6.91 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.5$

Hz), 3.68 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz), 3.56 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.5$

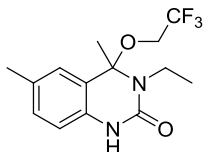
Hz), 3.31 (q, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 1.74 (s, 3H), 1.15 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 153.0, 141.7, 130.8, 127.8, 124.4, 124.2, 123.6 (q,  $J^1_{\text{CF}} = 277.4$  Hz), 122.4,

103.4, 61.5 (q,  $J^2_{\text{CF}} = 35.5$  Hz), 36.4, 27.8, 15.1. <sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -74.42.

HRMS (ESI) calc. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup> 323.0769, found 323.0772.

**3-ethyl-4,6-dimethyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-**



**dihydroquinazolin-2(1H)-one (9i).** Yield: 30%. White solid, m.p.

76-78 °C. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,

$J^4_{\text{HH}} = 1.6$  Hz), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz), 4.40 (bs, 1H),

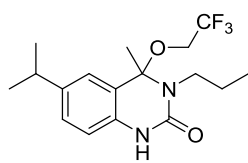
3.72 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz), 3.60 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.7$  Hz),

3.38 (q, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 2.31 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.21 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz). <sup>13</sup>C-NMR

(126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.7, 140.4, 132.7, 131.5, 124.6, 123.9 (q,  $J^1_{\text{CF}} = 277.4$  Hz), 122.8,

120.6, 104.0, 61.5 (q,  $J^2_{\text{CF}} = 35.2$  Hz) 36.4, 28.1, 21.1, 15.2. <sup>19</sup>F-NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

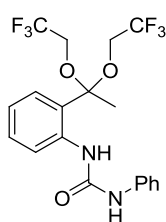
-73.93. HRMS (ESI) calc. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 303.1315, found 303.1322.



**6-isopropyl-4-methyl-3-propyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-one (9j).** Yield: 42%. White solid,

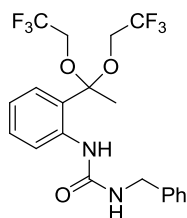
m.p. 50-52 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.2$ ,  $J^4_{\text{HH}} = 2.0$  Hz), 7.06 (d, 1H,  $J^4_{\text{HH}} = 2.0$  Hz), 6.98 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.2$  Hz), 4.52 (bs, 1H), 3.73 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.6$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.6$  Hz), 3.59 (dq, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.6$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.7$  Hz), 3.30 (td, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz,  $J^2_{\text{HH}} = 0.7$  Hz), 2.87 (sept, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 1.83 (s, 3H), 1.60 (sext, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.4$  Hz), 1.23 (d, 6H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.9$  Hz), 0.97 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.4$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.9, 143.9, 140.8, 128.8, 123.9 (q,  $J^1_{\text{CF}} = 279.7$  Hz), 122.7, 122.0, 120.6, 104.3, 61.6 (q,  $J^2_{\text{CF}} = 35.2$  Hz), 43.2, 33.8, 28.2, 24.3, 24.1, 23.2, 11.4.  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -74.46. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  345.1784, found 345.1784.

In some cases, acetals **10** were formed as byproducts. When their formation was higher than 20 mol%, these compounds were isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate) and characterized.



**1-(2-(1,1-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)phenyl)-3-phenylurea (10a).**

Yield: 23%. White solid, m.p. 125-127 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.0$  Hz), 7.83 (bs, 1H), 7.53 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.42 - 7.30 (m, 5H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 6.51 (bs, 1H), 3.91 (dq, 2H,  $J^2_{\text{HH}} = 11.4$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz), 3.76 (dq, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 11.5$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz), 1.70 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8, 137.8, 135.9, 130.3, 129.5, 127.4, 126.4, 124.8, 123.9 (q,  $J^1_{\text{CF}} = 277.1$  Hz), 123.6, 122.7, 121.7, 103.7, 60.1 (q,  $J^2_{\text{CF}} = 35.2$  Hz), 24.1.  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73.86. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  437.1294, found 437.1293.

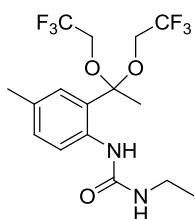


**1-benzyl-3-(2-(1,1-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)phenyl)urea**

**(10f).** Yield: 25%. White solid, m.p. 128-130 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.1$  Hz), 7.64 (bs, 1H), 7.52 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.40 - 7.27 (m, 6H), 7.07 (ddd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.9$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 7.4$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.3$  Hz), 4.92 (bt, 1H,  $J^3_{\text{HH}}$



= 5.7 Hz), 4.47 (d, 2H,  $J_{\text{HH}}^3 = 5.8$  Hz), 3.92 (dq, 2H,  $J_{\text{HH}}^2 = 11.5$  Hz,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz), 3.77 (dq, 2H,  $J_{\text{HH}}^2 = 11.5$  Hz,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz), 1.68 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.8, 138.7, 136.2, 130.2, 128.7, 127.5, 127.5, 127.3, 125.8, 123.8 (q,  $J_{\text{CF}}^1 = 277.0$  Hz), 123.1, 122.3, 103.5, 60.0 (q,  $J_{\text{CF}}^2 = 35.2$  Hz), 44.5, 23.8.  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73.92. HRMS (ESI) calc. for  $\text{NaC}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$  473.1270  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , found 473.1259.



**1-(2-(1,1-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)ethyl)-4-methylphenyl)-3-**

**ethylurea (10i).** Yield: 22%. White solid, m.p. 129-131 °C.  $^1\text{H-NMR}$

(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (d, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.3$  Hz), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d,

1H,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.7$  Hz), 7.16 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.8$  Hz), 4.47 (t,

1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 4.5$  Hz), 3.93 (dq, 2H,  $J_{\text{HH}}^2 = 11.3$  Hz,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz), 3.78

(dq, 2H,  $J_{\text{HH}}^2 = 11.3$  Hz,  $J_{\text{HH}}^3 = 8.4$  Hz), 3.29 (qd, 2H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.2$  Hz,  $J_{\text{HH}}^3 = 5.8$  Hz), 2.31 (s,

3H), 1.73 (s, 3H), 1.18 (t, 3H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.2, 133.7,

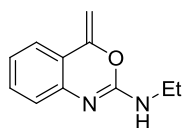
132.8, 130.9, 127.7, 126.2, 124.0 (q,  $J_{\text{CF}}^1 = 277.0$  Hz), 122.9, 103.6, 60.1 (q,  $J_{\text{CF}}^2 = 35.2$

Hz), 35.6, 24.0, 21.1, 15.5.  $^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -73.95. HRMS (ESI) calc. for

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}-\text{OCH}_2\text{CF}_3]^+$  303.1315, found 303.1317.

**Representative procedure for the gold(I)-mediated heterocyclization of 1-(*o*-ethylphenyl)-3-ethylurea **1d** in TFE. Synthesis of benzoxazine **5c****

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]$  (0.1 mmol) and  $\text{AgSbF}_6$  (0.1 mmol, 34.36 mg) in dried TFE (0.8 mL). The mixture was stirred at room temperature for 10 min and then was cooled to -30 °C. Subsequently, 1-(*o*-ethylphenyl)-3-ethylurea (**1c**) (0.1 mmol, 23.6 mg) was added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and the reaction was stirred at -30 °C for 12 h. Next, the mixture was diluted with cooled dichloromethane (2-3 mL), and filtered over aluminum oxide activated. The solvent was removed under reduced pressure and the benzoxazine **5c** was isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate 10:1).



**N-ethyl-4-methylene-4H-benzo[d][1,3]oxazin-2-amine (5c).** Yield:

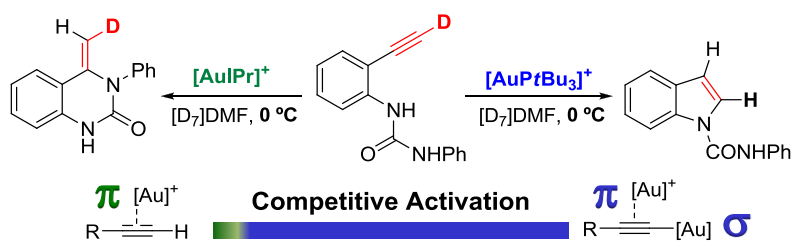
36%. Pale yellow solid, m.p. 139-141 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.3$  Hz), 7.23 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.3$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.4$  Hz), 6.99 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.9$  Hz), 6.94 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.0$  Hz), 4.73 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.5$  Hz), 4.48 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.5$  Hz), 3.39 (q, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 1.22 (t, 3H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.8, 152.4, 142.2, 131.0, 123.6, 123.2, 122.9, 118.0, 84.7, 36.3, 15.1. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  189.1022, found 189.1025.

- 
- <sup>1</sup> N. Sakai, K. Annaka, A. Fujita, A. Sato, T. Konakahara, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4160-4165.
- <sup>2</sup> N. Haddad, J. Tan, V. Farina, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5031-5034.
- <sup>3</sup> J. Ezquerro, C. Pedregal, C. Lamas, J. Barluenga, M. Pérez, M. A. García-Martín, J. M. González, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5804-5812.
- <sup>4</sup> a) B. Gabriele, G. Salerno, L. Veltri, M. Costa, C. Massera, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4607-4613; b) B. M. Trost, A. McClory, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2074-2077; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2120-2123.
- <sup>5</sup> R. Yanada, K. Hashimoto, R. Tokizane, Y. Miwa, H. Minami, K. Yanada, M. Ishikura, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5135-5138.
- <sup>6</sup> R. Cano, M. Yus, D. J. Ramón, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1393-1400.
- <sup>7</sup> I. Nakamura, U. Yamagishi, D. Song, S. Konta, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2084-2287; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2334-2337.
- <sup>8</sup> A. R. Kunzer, M. D. Wendt, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1815-1818.
- <sup>9</sup> L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallic* **2007**, *26*, 4704-4707.
- <sup>10</sup> For the synthesis of 1-(*o*-ethynylaryl)ureas **1a**, **1c-d** and **1f-h** see: A. Gimeno, M. Medio-Simón, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, A. B. Cuenca, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900-1903.
- <sup>11</sup> A. Gimeno, M. Medio-Simón, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, A. B. Cuenca, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900-1903

## 3.3. Artículo 3

**Competitive Gold Activation Modes in Terminal Alkynes: An Experimental Mechanistic Study**

Ana Gimeno, Ana B. Cuenca, Samuel Suárez-Pantiga, Carmen Ramírez de Arellano, Mercedes Medio-Simón and Gregorio Asensio



**Eclectic urea!** A model to reveal the competition between  $\pi$ - and dual  $\sigma, \pi$ -gold activation modes has been found in the ligand controlled heterocyclization of 1-(*o*-ethynylphenyl)urea. The model contributes to better understand the key paths in the activation of terminal alkynes in gold catalysis.

Trabajo publicado en *Chemistry-A European Journal*, **2014**, *20*, 683.



## Competitive Gold Activation Modes in Terminal Alkynes: An Experimental Mechanistic Study

Ana Gimeno, Ana B. Cuenca, Samuel Suárez-Pantiga, Carmen Ramírez de Arellano, Mercedes Medio-Simón,\* and Gregorio Asensio<sup>[a]</sup>

Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Avda. Vicent Andrés Estellés s/n 46100-Burjassot, Valencia (Spain)

Fax (+34)963544939; e-mail: mercedes.medio@uv.es

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201304087>.

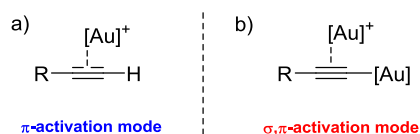
### ABSTRACT

The competition between  $\pi$ - and dual  $\sigma,\pi$ -gold activation modes is revealed in the gold(I)-catalyzed heterocyclization of 1-(*o*-ethynylaryl)urea. A noticeable effect of various ligands in gold complexes on the choice of these activation modes is described. The cationic  $[\text{Au}(\text{IPr})]^+$  (IPr=2,6-bis(diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene) complex cleanly promotes the  $\pi$  activation of terminal alkynes, whereas  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]^+$  favors intermediate  $\sigma,\pi$  species. In this experimental and mechanistic study, which includes kinetic and cross-over experiments, several  $\sigma$ -gold,  $\sigma,\pi$ -gold, and other gold polynuclear reaction intermediates have been isolated and identified by NMR spectroscopy, X-ray diffraction, or MALDI spectrometry. The ligand control in the simultaneous or alternative  $\pi$ - and  $\sigma,\pi$ -activation modes is also supported by deuterium-labeling experiments.

**Keywords:** acetylides, alkynes, dual activation, gold intermediates, ligand effects

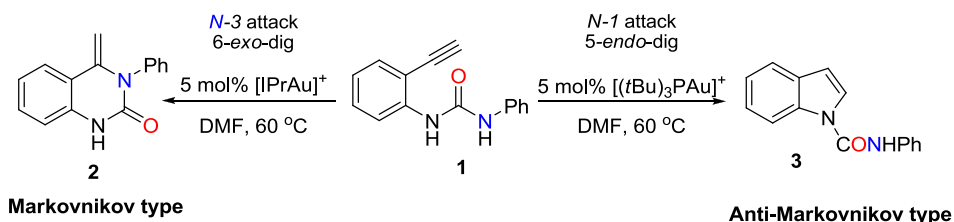
Mechanistic proposals beyond the well-established  $\pi$ -activation mechanism for gold(I)-catalyzed reactions (Scheme 1a) are currently gaining acceptance.<sup>1</sup> Toste and Houk et al., while investigating the mechanism of 1,5-allenynes cycloisomerization, proposed

the concept of dual  $\sigma,\pi$  activation (Scheme 1b) to depict a new model for the interaction between some gold(I)-complexes and terminal alkynes.<sup>2</sup> Later, the groups of Hashmi<sup>3</sup> and Zhang<sup>4</sup> independently applied this dual-activation concept to the cyclization of diynes.



**Scheme 1.** a) Canonical  $\pi$ -gold and b) dual  $\sigma,\pi$ -gold activation.

The presence of these  $\sigma,\pi$ -type complexes in  $[\text{Au}]^+$ -catalyzed reactions<sup>5</sup> and their formation in the course of certain gold-alkyne coordination studies<sup>6</sup> have recently received support by X-ray diffraction, NMR spectroscopy, and mass spectrometry studies. In addition, it has been shown that such species can act as efficient precatalysts in C-C-bond-forming reactions.<sup>7</sup> In this context, the gold(I)-catalyzed heterocyclization of 1-(*o*-ethynylaryl)ureas, recently reported by our group,<sup>8</sup> constitutes a simple model to study the effect of various ligands in gold complexes on the selection of  $\pi$ - or dual  $\sigma,\pi$ -activation modes. This reaction proceeds either in a 6-*exo*-dig (Markovnikov) or a 5-*endo*-dig (anti-Markovnikov) fashion, depending on the catalyst employed (Scheme 2). The cyclization to obtain indole **3** would entail an unfavorable build-up of positive charge at a terminal acetylenic carbon; a process that is difficult to regard as the major process if a  $\pi$ -acidic-activation mode is considered.

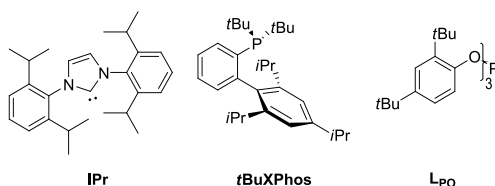


**Scheme 2.** Gold(I)-catalyzed heterocyclization of urea **1**.

Herein, we report how the gold(I)-catalyzed heterocyclization of 1-(*o*-ethynylphenyl)urea **1** reveals a competition between the  $\pi$ - and  $\sigma,\pi$ -gold-activation modes. Characterization, by NMR spectroscopy and X-ray diffraction, of several aminated intermediates and the results of  $\sigma,\pi$ -gold cross-over and deuterium-labeling experiments are reported. The [AuCl(L)]/AgSbF<sub>6</sub> (L=ligand) combination promotes, in DMF at 60 °C, the catalytic heterocyclization of **1** into either 4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2-one **2** or indole carboxamide **3**, depending on the ligand employed (Table 1, entries 1 and 2).

**Table 1.** Screening of ligands and/or conditions in the Au(I)-catalyzed heterocyclization of **1**.

entry	Catalytic System (5 mol%)	<b>2</b> (%) <sup>[a]</sup>	<b>3</b> (%) <sup>[a]</sup>
1	[Au(IPr)]SbF <sub>6</sub>	>95	<5
2	[Au(PtBu <sub>3</sub> )]SbF <sub>6</sub>	20	80
3	[Au(PPh <sub>3</sub> )]SbF <sub>6</sub>	53	47
4	[Au( <i>t</i> BuXPhos)]SbF <sub>6</sub>	>95	<5
5	[Au(PMe <sub>3</sub> )]SbF <sub>6</sub>	30	70
6	[Au(L <sub>PO</sub> )]SbF <sub>6</sub>	>95	<5
7	[Au(IPr)]SbF <sub>6</sub> /Et <sub>3</sub> N <sup>[b]</sup>	-	32



[a] <sup>1</sup>H NMR calculated **2/3** proportions. Complete conversion of **1** was observed in all cases. [b] 10 mol% of Et<sub>3</sub>N was used.

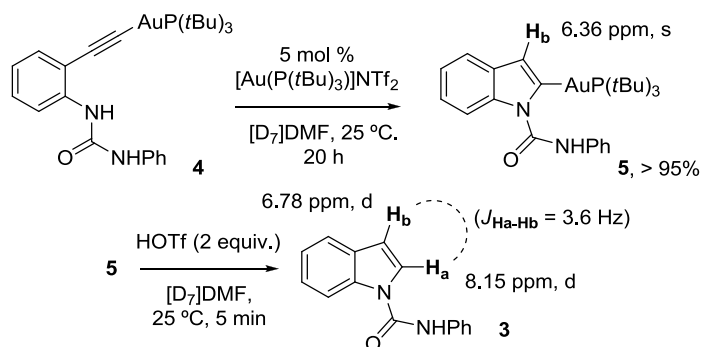
Specifically, 5 mol% of the bulky NHC-based (NHC=*N*-heterocyclic carbene) complex [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub> (IPr=2,6-bis(diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene) afforded exclusively the 6-*exo*-dig *N*-3-attack product **2** (>95%). In contrast, the use of [Au(PtBu<sub>3</sub>)]SbF<sub>6</sub> led

to indole **3** in 80% yield. The more common  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$  afforded an almost equimolecular mixture of **2** and **3** (Table 1, entry 3). These results represent a general trend, in which the ancillary ligand has a significant influence on the selectivity of the reaction (see Table 1, entries 4-6).<sup>9</sup>

Complexation to a gold center perturbs the structure of the alkyne ligand by elongation of the C-C bond and a concomitant deviation from linear geometry.<sup>10,11</sup> In the case of asymmetrically substituted alkynes, particularly terminal acetylenes, this interaction leads to a displacement of the gold center termed as the  $\eta^2 \rightarrow \eta^1$  slippage.<sup>12</sup> This displacement, in turn, leads to an unsymmetrical activation of the acetylene towards nucleophilic attack.<sup>13</sup> The gold-alkyne coordination is also expected to lower the pKa of the acetylenic C-H proton.<sup>14</sup>

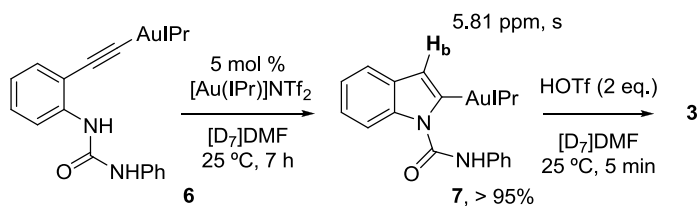
Exploring the latter phenomenon, we began by carrying out the catalytic heterocyclization of **1** in the presence of a base. Remarkably, for  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{SbF}_6$  (5 mol%), the cyclization in the presence of 10 mol%  $\text{Et}_3\text{N}$  afforded indole **3** as the sole product; a clear reversal from the base-free conditions (compare Table 1, entries 1 and 7). However, the reaction was sluggish, reaching only 32% conversion. The acidity of the acetylenic C-H proton and the change in selectivity induced by the presence of a base raised the possibility of a gold-acetylide species as an intermediate in the 5-*endo*-dig ring closure of **1**. Therefore, the  $\sigma$ -gold complex of **1** was prepared and its behavior was evaluated. Tri-*tert*-butylphosphine gold-acetylide **4** was obtained by treating 2-ethynylaniline with  $[\text{AuCl}(\text{PtBu}_3)]$  in the presence of  $\text{Et}_3\text{N}$ , followed by the reaction with phenylisocyanate. Complex **4** was stable in DMF and did not spontaneously undergo any reaction.<sup>15</sup> Nevertheless, in the presence of a catalytic amount of  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{NTf}_2$ <sup>16</sup> ( $\text{NTf}_2 = \text{bis}(\text{trifluoromethanesulfonyl})\text{imidate}$ ) in  $[\text{D}_7]\text{DMF}$  at 25 °C, complete conversion of **4** into new species **5** was observed. Compound **5** was identified by NMR spectroscopy as the 2-metalated indole (Scheme 3), which afforded **3** upon treatment with trifluoromethanesulfonic acid (HOTf).





**Scheme 3.** Synthesis of 2-aurated indole **5**.

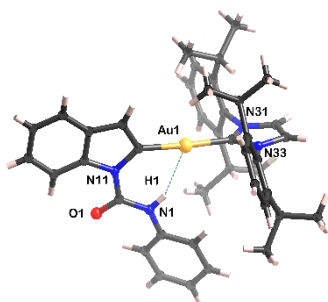
The aurated indole **5** displays a  $^1\text{H}$  signal at  $\delta = 6.36$  ppm, assigned to the C3 hydrogen ( $\text{H}_b$ ); the lack of H–H coupling for  $\text{H}_b$  was consistent with C2 metalation. No trace of compound **2** (or its aurated derivative) could be observed. To ascertain the involvement of two gold(I) entities in the formation of the indole ring, and to determine the order of the catalyst, a series of kinetic experiments<sup>17</sup> was carried out. The  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{NTf}_2$ -catalyzed reaction of urea **1** was, overall, second order with respect to gold.<sup>18</sup> For comparison, a similar kinetic study of the  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$ -catalyzed cyclization of **1** into dihydroquinazolin-2-one **2** was performed. Despite the reverse cyclization mode promoted by this later complex, the reaction showed the same order with respect to the catalyst (see the Supporting Information). To test whether the order of the catalyst is related to the activation mode of the  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$  complex,  $\sigma$ -acetylide **6** was prepared.



**Scheme 4.** Synthesis of 2-metalated indole **7**.

This acetylide could still progress into compound **2**, or the formation of indole **3** could prevail even in this case. It was found that acetylide **6** quantitatively provides the 2-

aurated indole **7** (Scheme 4) in a similar fashion to the reaction of complex **4**. The identity of species **7** was confirmed by both NMR spectroscopy and X-ray diffraction (Figure 1).<sup>19</sup>



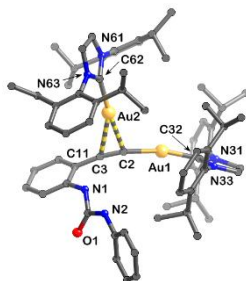
**Figure 1.** X-ray plot of one of the two independent molecules of **7** [H1...Au1 2.27(2) Å, N1...Au1 3.098(7) Å, N1-H1...Au1 156(3)°].

Interestingly, the structure showed the expected linear coordination geometry (C-Au-C<sub>NHC</sub> 176.7(3)°) and, in addition, a relatively short N1-H...Au distance that could be ascribed to an intramolecular N-H...Au hydrogen bond.<sup>20</sup>

The experiments shown in Scheme 3 and 4 suggest that the intermediacy of a gold-acetylide<sup>21</sup> may indeed be responsible for the production of **3**, but involvement of this gold-acetylide in the formation of the quinazolin-2-one **2** appears to be unlikely. Moreover, these experiments also suggest that the classical  $\pi$  activation in the [Au(IPr)]NTf<sub>2</sub>-catalyzed formation of **2** is not related to the rate-limiting step.<sup>1b, 3a-</sup>

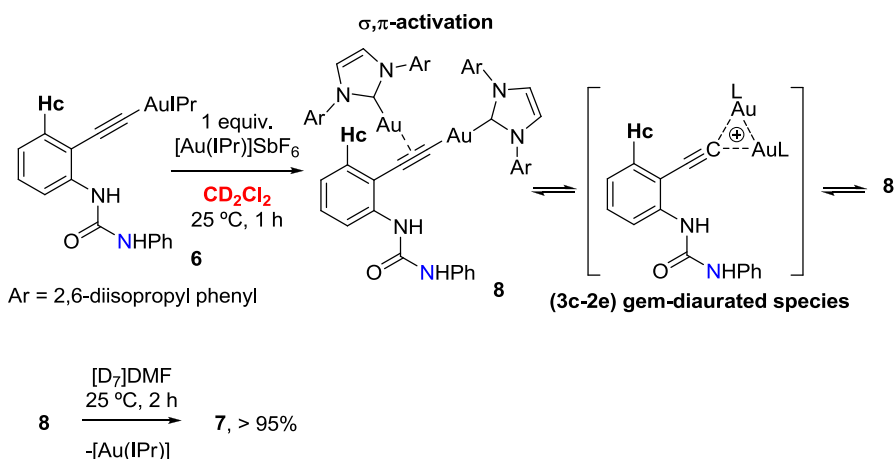
<sup>b,22,23,24</sup> Next, we investigated whether the preformed gold-acetylides would undergo *N*-1 nucleophilic 5-*endo*-dig ring closure. In principle, the gold-acetylides should not undergo any nucleophilic attack, but coordination of a second cationic metal fragment<sup>2,5b,7</sup> is expected to generate a more electron-deficient  $\sigma,\pi$ -bimetallic species. This prompted us to study the role (if any) of 1- $\sigma,\pi$ -dinuclear species in the formation of compound **3**. A mixture of stoichiometric amounts of [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub> and  $\sigma$ -acetylide **6** (selected for its higher stability) in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> cleanly afforded the bimetallic species **8**. This solvent appears to inhibit further evolution of **8** and allowed for its isolation (Scheme

5). Single crystals suitable for X-ray diffraction were obtained from the same solution at low temperature (Figure 2).<sup>25</sup>



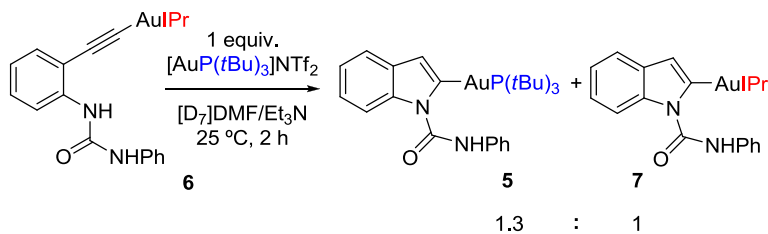
**Figure 2.** X-ray crystal structure of **8** with hydrogen atoms omitted for clarity.

The structure shows a dinuclear  $\sigma,\pi$ -acetylide gold compound, with a  $\eta^1,\eta^2$ -acetylide ligand  $\sigma$  bonded to one (IPr)Au fragment (Au1-C2 2.009(18) Å) and  $\pi$  bonded to a second (IPr)Au group (Au2-C2 2.21(3)Å, Au2-C3 2.44(3) Å). As with the previously described  $\sigma,\pi$ -gold complexes,<sup>6</sup> the two chemically distinct  $\sigma$ - and  $\pi$ -LAu fragments in complex **8** displayed, in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , a single set of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  resonances, a fact attributable to their fast exchange, which might proceed via a more symmetrical gem-diaurated transition state. However, a solution of **8** in DMF afforded, after 2 h at 25 °C, >95% of the 2-aurated indole carboxamide **7**, lending support to the participation of the  $\sigma,\pi$  complexes in the formation of indole **3** (Scheme 5).



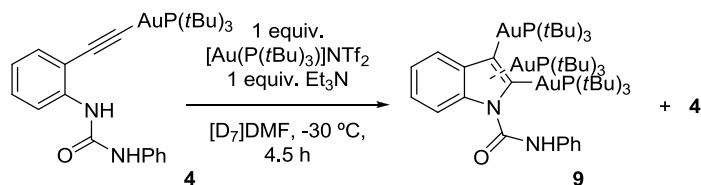
**Scheme 5.** Synthesis of  $\sigma,\pi$ -complex **8** and its conversion to aurated indole **7**.

The conversion of **8** into the metalated indole **7** raised the possibility of tracing the fate of the individual LAu units in the cyclization process by means of a cross-over experiment.<sup>26</sup> Hence, IPrAu-acetylide **6** was subjected to one equivalent of  $[\text{Au}\{\text{P}(\text{tBu})_3\}]\text{NTf}_2$  in  $[\text{D}_7]\text{DMF}$  at 25 °C, in the presence of  $\text{Et}_3\text{N}$ . After 2 h, full conversion of **6** into a 1.3:1 mixture of the 2-metalated indoles **5** and **7** was observed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (Scheme 6).



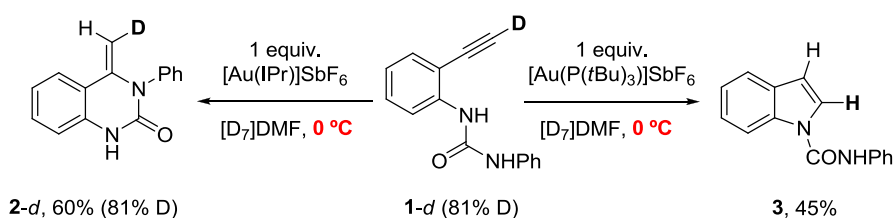
**Scheme 6.** Crossover experiment between acetylide **6** and  $[\text{Au}\{\text{P}(\text{tBu})_3\}]\text{NTf}_2$ .

Despite the presence of a base, fast C3 protodeauration takes place at 25 °C. Once again, this result is taken as evidence of an exchange of the two LAu fragments, with the initially  $\pi$ -coordinated  $[\text{Au}\{\text{PtBu}_3\}]^+$  exchanging into the  $\sigma$ -acetylide position in the proposed  $\sigma,\pi$  species. To prevent the rapid C3 protodeauration and to trap the possible C2,3-dimetallated indole, we followed a low-temperature (-30 °C) reaction involving acetylide **4** with  $[\text{Au}\{\text{PtBu}_3\}]\text{NTf}_2$  in the presence of  $\text{Et}_3\text{N}$ . After 4.5 h, the intensity of the signals corresponding to **4** diminished and a new species **9**, with a similar NMR spectroscopy pattern to species **5**, was identified in the reaction mixture. This new species lacked protons at both the C2 and C3 positions. The presence of  $[\text{Au}\{\text{PtBu}_3\}]$  at the C3 position of **9** reinforces the idea of the existence of an alternative non-gem evolution of the  $\sigma,\pi$  complex **8** into compound **3**.<sup>27</sup> It is worth noting that MALDI spectrometry revealed the presence of three LAu fragments (Scheme 7). Unfortunately, even though the X-ray structure of **9** also shows three gold atoms, all attempts to obtain a high-quality<sup>28</sup> single crystal of this complex failed.



**Scheme 7.** New identified polyaurated species in the low temperature stoichiometric reaction of **4**.

The fate of the acetylenic C-H proton was determined by using urea [D]-**1** (81% D), deuterated at the terminal alkyne. Compound [D]-**1** was subjected to 5 mol% of  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{SbF}_6$  at 60 °C in DMF. In a similar fashion to the non-labeled substrate, the reaction gave a 1:4 mixture of **2** and **3** with no deuterium being incorporated into the products. A full D/H exchange was also observed in the  $[\text{Au}(\text{IPr})]^+$ -catalyzed reaction. To address the possibility of the D-label loss through a misleading D/H scrambling with acidic protons in the medium, the reactions were repeated at 0 °C. Stoichiometric amounts of  $\text{LAu}^+$  were employed to achieve measurable conversions. Indeed, when [D]-**1** was subjected to  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{SbF}_6$  at 0 °C, a 60% conversion into [D]-**2** (81% D), with full retention of the label, was observed. Conversely, the experiment carried out in the presence of  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{SbF}_6$  gave 40% of compound **3**, which exhibited complete loss of deuterium at both the C2 and C3 positions (Scheme 8).

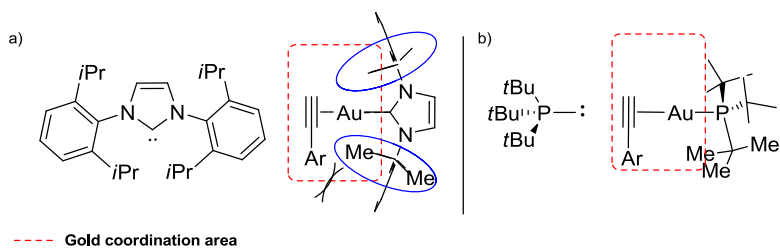


**Scheme 8.** Low temperature reactions with [D]-**1**.

These labeling experiments ascertain that  $\pi$  coordination of  $[\text{Au}(\text{IPr})]^+$  activates the alkyne in such a way that 6-*exo-dig* nucleophilic attack occurs faster than the formation of the  $\sigma$  gold-acetylide. Accordingly, the label is preserved in compound [D]-**2** and the intermediacy of an  $\sigma$ -acetylide species can be discarded in the formation of

quinazolin-2-one **2**, as previously inferred from the reactivity of the preformed acetylide **6**. In contrast, when the alkyne is activated by  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{SbF}_6$ , the loss of the acetylene C-H proton in the formation of the  $\sigma,\pi$ -gold complex becomes favored with respect to the direct nucleophilic attack, giving rise to the indole **3** as the major product.

A plausible explanation for the divergent reaction pathways found for  $[\text{Au}(\text{IPr})]^+$  and  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]^+$  might have its origin in the different features of the corresponding initial  $\pi$  complexes. The bulky IPr ligand, with a high %  $V_{\text{buried}}^{29}$  value (44.5) and a short gold-ligand distance (Au-Ccarbene 1.942Å),<sup>30</sup> could interfere with the aryl terminus of **1** (Figure 3a), thus forcing a more asymmetric alkyne activation, leading to a greater build-up of positive charge at the benzylic carbon in **1** and, consequently, a faster 6-*exo* attack with preferential formation of compound **2**. In contrast, the steric bulk of  $(\text{PtBu}_3)^{31}$  is located away from the alkyne coordination area (Figure 3b). This could result in a negligible slippage of the metal center and a diminished ability to accelerate the 6-*exo*-dig nucleophilic attack, thus allowing the formation of the dinuclear  $\sigma,\pi$ -gold complex.



**Figure 3.** Comparative representation of the **1** coordination to  $[\text{Au}(\text{IPr})]^+$  and  $[\text{AuP}(\text{tBu})_3]^+$ .

Accordingly, other ligands that are highly hindered<sup>32</sup> or that have a high %  $V_{\text{buried}}$  value would be expected to display behavior similar to that of IPr. As proof of concept, *t*BuXPhos (XPhos=2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl) and tris(2,4-di-*tert*-butylphenyl)phosphite were tested. In both cases, the cyclization of **1** led to compound **2** with 96 and 92% yield, respectively. Indeed, the low-temperature (0 °C)

reactions with [D]-**1** in the presence of these ligands proceeded through the 6-*exo*-dig cyclization<sup>33</sup> with retention of the deuterium label.

In summary, we have isolated and identified by NMR spectroscopy, X-ray diffraction, or MALDI spectrometry several auroated reaction intermediates ( $\sigma$ -gold,  $\sigma,\pi$ -gold, and other gold polynuclear species) involved in the heterocyclization of 1-(*o*-ethynylaryl)urea **1**. The behavior of these species and cross-over or deuterium-labeling experiments in the divergent 6-*exo*- or 5-*endo*-cyclization pathways of compound **1** reveal ligand control in the simultaneous or alternative  $\pi$ - and  $\sigma,\pi$ -activation modes of terminal alkynes in gold-catalyzed reactions. The results presented herein, including a preliminary kinetic study, contribute to a better understanding of the mechanisms of gold(I) catalysis. Work is in progress to determine the effect of different ligands and counterions on the kinetic behavior and reactivity of alkynes with cationic gold(I) complexes.

### Acknowledgements

This work was supported by the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación, European Community Funds (FEDER), and Generalitat Valenciana Grants (CTQ 2010-19999), Consolider-Ingenio2010 (CSD2007-00006) and (ACOMP-2013/185). We thank (A.G.) the Generalitat Valenciana for a fellowship. We acknowledge the SCSIE (Universidad de Valencia) for access to instrumental facilities.

### REFERENCES

- <sup>1</sup> a) I. Braun, A. M. Asiri, A. S. K. Hashmi, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1902-1907; b) A. Gómez-Suárez, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8278-8281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8156-8159 and references cited therein; c) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 5360-5369; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232-5241.
- <sup>2</sup> P. H-Y. Cheong, P. Morganelli, M. R. Luzung, K. N. Houk, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517-4626.
- <sup>3</sup> a) A. S. K. Hashmi, I. Braun, M. Rudolph, F. Rominger, *Organometallics* **2012**, *31*, 644-661; b) M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 2653-2659;

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2593-2598 and references cited therein. Similar dual gold activation process was also proposed by Gagosz's group: c) Y. Odabachian, X. F. Le Goff, F. Gagosz, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8966-8970.

<sup>4</sup> a) Y. Wang, A. Yepremyan, S. Ghorai, R. Todd, D. H. Aue, L. Zhang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7949-7953; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7795-7799 and references cited therein.

<sup>5</sup> a) A. Gorrane, H. García, A. Corma, E. Álvarez, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1647-1653; b) A. Simonneau, F. Jaroschik, D. Lesage, M. Karanik, R. Guillot, M. Malacria, J-C. Tabet, J-P. Goddard, L. Fensterbank, V. Gandon, Y. Gimbert, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2417-2422. c) A. Gorrane, H. Garcia, A. Corma, E. Álvarez, *Chem. Eur. J.* DOI: 10.1002/chem.201301623.

<sup>6</sup> a) T. N. Hooper, M. Green, C. A. Russell, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2313-2315; b) T. J. Brown, R. A. Widenhoefer, *Organometallics*, **2011**, *30*, 6003-6009.

<sup>7</sup> a) A. S. K. Hashmi, T. Lauterbach, P. Nösel, M. H. Vilhelmsen, M. Rudolph, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1058-1065.

<sup>8</sup> A. Gimeno, M. Medio-Simón, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, A. B. Cuenca, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1900-1903.

<sup>9</sup> No reaction took place when **2** and **3** were submitted to several Au(I) catalysts. This result excludes a thermodynamic equilibration as contributing to the product ratios observed.

<sup>10</sup> a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, 71-79; b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939-2947; c) M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 3134-3142.

<sup>11</sup> a) H. Schmidbaur, A. Schier, *Organometallics* **2010**, *29*, 2-23; b) S. Flügge, A. Anoop, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8558-8565.

<sup>12</sup> a) D. M. P. Mingos, in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 3 (Eds.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, pp. 1-88; b) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478-3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.

<sup>13</sup> a) O. Eisenstein, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4308-4320; b) H. M. Senn, P. E. Blöchl, A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4098-4107.

<sup>14</sup> As a guide, the acetylene  $\pi$ -coordination to copper lowers the pKa of the terminal C-H by up to 9.8 units, see: F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210-216.

<sup>15</sup> Complex **4** is an example of unusual Au acetylide bearing a C-2 nucleophilic heteroatom susceptible to cyclize. For a similar example, see: P. P. Sharp, M. G. Banwell, J. Renner, K. Lohmann, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2616-2619.



<sup>16</sup> [Au(P(tBu)<sub>3</sub>)]NTf<sub>2</sub> was employed to avoid any moisture from the hygroscopic AgSbF<sub>6</sub>. A control experiment certified that both [Au(P(tBu)<sub>3</sub>)]NTf<sub>2</sub> and [Au(PtBu<sub>3</sub>)]SbF<sub>6</sub> behave the same way in the heterocyclization of **1**.

<sup>17</sup> Z. J. Wang, D. Benitez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard III, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13064-13071.

<sup>18</sup> Isolated [Au(L)]NTf<sub>2</sub> instead of [Au(L)]SbF<sub>6</sub> gold complexes were used to assure the precise concentration of catalyst employed.

<sup>19</sup> CCDC 953982 and CCDC 953983 contain the supplementary crystallographic data: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

<sup>20</sup> Nonconventional hydrogen bonds with Au have been already described: a) E. S. Kryachko, *J. Mol. Struct.* **2008**, *880*, 23-30. For a recent contribution dealing with N-H...Au(I) hydrogen bonds see: L. M. Scherf, S. A. Baer, F. Kraus, S. M. Bawaked, H. Schmidbaur, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 2157-2161.

<sup>21</sup> The role of gold-acetylides as catalysts for the heterocyclization of **1** was excluded by performing control experiments.

<sup>22</sup> The participation of dinuclear Au(I) species due to the high aurophilicity of gold must be considered in the rate determining step.

<sup>23</sup> a) H. Schmidbaur, *Gold Bulletin*. **2000**, *33*, 3-10. b) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1931-1951. c) H. Schmidbaur, A. Schier, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370-412.

<sup>24</sup> For examples of *gem*-diaurated species see: a) D. Weber, M. A. Tarselli, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5843-5846; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5733-5736. b) G. Seidel, C. W. Lehmann, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 8644-8648; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8466-8470; c) S. K. Hashmi, I. Braun, P. Nösel, J. Schädlich, M. Wieteck, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4532-4536; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4456-4460; d) Y. Chen, M. Chen, Y. Liu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6285-6290; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6181-6186; e) A. S. K. Hashmi, M. Wieteck, I. Braun, P. Nösel, L. Jongbloed, M. Rudolph, F. Rominger, *Adv. Synth. Cat.* **2012**, *354*, 555-562; f) T. J. Brown, D. Weber, M. R. Gagné, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9134-9137; g) D. Weber, T.D. Jones, L. L. Adduci, M. R. Gagné, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2502-2506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2452-2456; h) J. E. Heckler, M. Zeller, A. D. Hunter, T. G. Gray, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6026-6030; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5924-5928; i) S. K. Hashmi, M. Wieteck, I. Braun, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10785-10789; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10633-10637; j) A. Zhdanko, M. E. Maier, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3932-3942; k) A. Zhdanko, M. E. Maier, *Organometallics* **2013**,

32, 2000-2006; l) A. Gómez-Suárez, S. Dupuy, A. M. Z., Slawin, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 972-976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 938-942; m) D. Weber, M. R. Gagné, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 335-338.

<sup>25</sup> Relevant data for the crystal structures of **7** and **8** is given in the Supporting Information.

<sup>26</sup> No C-3 metalation of **5** was observed after 5 h under the same conditions.

<sup>27</sup> B. T. Worrel, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science*, **2013**, *340*, 457-460.

<sup>28</sup> Structure of **9** shows 3 Au atoms bonded to the indole fragment as proposed in Scheme 7, however, extensive disorder of a large part of the molecule rendered the structure unsatisfactory and quantitative aspects are not therefore discussed (see Supporting Information for unit cell details). The incorporation of three LAu cations units might mean the formation of the anticipated C-2,3 diaurated indole (*via*  $\sigma,\pi$  activation) followed by the coordination of an extra LAu owing to its high basicity.

<sup>29</sup> H. Clavier, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841-861.

<sup>30</sup> P. Frémont, N. M. Scott, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2005**, *24*, 2411-2418.

<sup>31</sup> H. Schmidbaur, B. Brachthäuser, O. Steigelmann, H. Beruda, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2705-2710.

<sup>32</sup> A. Z. Gonzalez, F.D. Toste, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200-203.

<sup>33</sup> In these two cases the corresponding Csp-deuterated benzoxazine derivative, the 6-*exo*-dig ring closure product of the urea oxygen, was also detected (see Supporting Information for additional details).

## Supporting Information

# Competitive Gold Activation Modes in Terminal Alkynes: An Experimental Mechanistic Study

Ana Gimeno, Ana B. Cuenca, Samuel Suárez-Pantiga, Carmen Ramírez de Arellano,  
Mercedes Medio-Simón,\* and Gregorio Asensio

Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia,  
Avda. Vicente Andrés Estellés, s/n  
Burjassot, Valencia 46100

Mercedes.Medio@uv.es

### Table of Contents

1. General Remarks	196
2. Synthesis of Substrates and Gold Catalysts Complexes	197-198
3. Synthesis of <b>1</b> $\sigma$ -Au acetylides	199-200
4. Gold-catalyzed heterocyclization of urea <b>1</b>	200-203
5. Experiments using alkynylgold compounds as substrates	204-208
6. Experiments using alkynylgold compounds as catalysts	209
7. Deuterium labeling experiments	209-213
8. Kinetic Analysis. Order in Catalyst	213-219
9. Crystallographic Data	219-220
References	220-221

## 1. General Remarks

### General Methods

Chemicals were purchased from commercial suppliers and used as delivered. All reactions were carried out in oven-dried resealable test tubes or Schlenk tubes under an atmosphere of Argon. Solvents were refluxed and freshly distilled from desiccants. *N,N*-dimethylformamide and deuterated solvents were purchased from Aldrich and used without further purification. NMR spectra were, if not mentioned otherwise, recorded at room temperature on the spectrometers Bruker DPX-300, Bruker AVANCE-400 or Bruker DPX-500. Chemical shifts are given in ppm and coupling constants in Hz. In the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectra chemical shifts are reported relative to deuterated solvents ( $\text{CDCl}_3$ : 7.26 / 77.16 ppm;  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ : 5.32 / 54.00 ppm; Acetone- $d_6$ : 2.05 / 29.84 ppm; DMF- $d_7$ : 2.75 / 29.76 ppm; THF- $d_8$ : 1.73 / 25.37 ppm).  $^{31}\text{P}$  chemical shifts are given in  $\delta$  ppm relative to  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (5% solution) as an external standard. The following abbreviations were used for  $^1\text{H}$ -NMR to indicate the signal multiplicity: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintet), pent (pentet), sext (sextet), m (multiplet), bs (broad singlet). High Resolution Mass Spectra were determined on a TRIPLETOFT5600 (ABSciex, USA) spectrometer. MALDI spectra were obtained on a 5800 MALDI TOFTOF (ABSciex) spectrometer operating at a mass range of 850-4000  $m/z$  with  $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHCA) matrix and was calibrated with TOFTOF calibration mixture (ABSciex). Analytical thin layer chromatography was carried out using commercial aluminium sheets pre-coated (0.2mm layer thickness) with silica gel 60 F254 (E. Merck), and visualization was effected with shorts wavelength UV light (254nm). Product purification by flash chromatography was performed using E. Merck Silica gel (230-400 mesh). Melting points were measured in a Cambridge Instrument Apparatus.

### Materials

Phenyl isocyanate (CAS: 103-71-9), 2-ethynylaniline (CAS: 52670-38-9),  $\text{AgSbF}_6$  (CAS: 26042-64-8),  $\text{AgNTf}_2$  (CAS: 189114-61-2) were commercially available (Sigma Aldrich, STREM) and were used without further purification.

## 2. Synthesis of Substrates and Gold Catalysts

### Preparation of Gold Complexes

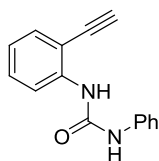
The following gold complexes are commercially available (Sigma Aldrich, STREM): [AuCl(IPr)] (CAS: 852445-83-1), [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] (CAS: 14243-64-2), [AuCl(PtBu<sub>3</sub>)] (CAS: 69550-28-3), [AuCl(P(2,4-di-tBuPhO)<sub>3</sub>)] (CAS: 915299-24-0).

[AuCl(P(Mes)<sub>3</sub>)]<sup>1</sup> and [AuCl(tBuXPhos)]<sup>2</sup> were prepared by displacement of dimethylsulfide from [AuCl(SMe<sub>2</sub>)] according to published procedures.

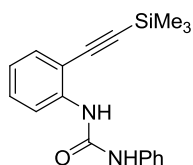
[Au(IPr)]NTf<sub>2</sub>,<sup>3</sup> [Au(PPh<sub>3</sub>)]NTf<sub>2</sub>,<sup>4</sup> and [Au(PtBu<sub>3</sub>)]NTf<sub>2</sub><sup>5</sup> were prepared by reaction between the corresponding chloride gold(I) complex and AgNTf<sub>2</sub> following described procedures.

### Preparation of 1-(2-alkynylaryl)ureas<sup>6</sup>: General procedure A

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with a mixture of the corresponding 2-alkynylaniline (0.5 mmol) and phenyl isocyanate (0.5 mmol) in dichloromethane (0.4 mL). The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 80 °C. The reaction was heated at this temperature and stirred until complete conversion of the ethynylaniline. Subsequently, the mixture was cooled to room temperature, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was triturated in hexane affording ureas as white powder.



**1-(2-ethynylphenyl)-3-phenylurea (1)** was prepared following the general procedure A. Yield: 95%. White solid, m.p. 167-169 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 8.86 (bs, 1H), 8.34 (d, 1H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 8.4 Hz, *J*<sub>HH</sub><sup>4</sup> = 0.9 Hz), 7.91 (bs, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 7.7 Hz, *J*<sub>HH</sub><sup>4</sup> = 1.5 Hz), 7.37 (ddd, 1H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 8.7 Hz, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 8.0 Hz, *J*<sub>HH</sub><sup>4</sup> = 1.5 Hz), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 4.06 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 153.0, 142.3, 140.6, 133.2, 130.6, 129.6, 123.3, 122.6, 119.8, 119.6, 111.3, 87.1, 80.0. HRMS (ESI) calc. for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 237.1022, found 237.1028.

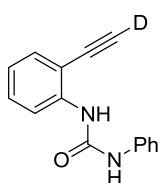


**1-phenyl-3-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)urea** was prepared following the general procedure A using 2-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline<sup>7</sup> and phenyl isocyanate. Yield: 97%.

White solid, m.p. 214-215 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 8.52 (bs, 1H), 8.15 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.6$  Hz), 7.80 (bs, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (ddd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.3$ ), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 0.25 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 153.0, 141.7, 140.5, 133.1, 130.4, 129.7, 123.4, 123.0, 120.7, 119.9, 113.0, 101.6, 101.5, 0.0. HRMS (ESI) calc. for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OSi 309.1418 [M+H]<sup>+</sup> found 309.1428.

### **Synthesis of deuterated 1-(2-ethynylphenyl)-3-phenylurea (1-d)**

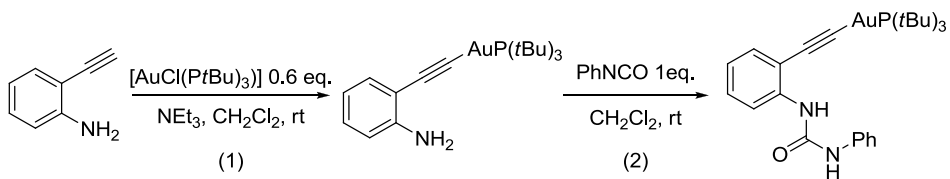
**Deuterated 1-(2-ethynylphenyl)-3-phenylurea (1-d)** was prepared in 97% yield with 81% deuterium incorporation at the terminal alkynyl site using a modified literature procedure.<sup>8</sup> To a solution of 10 mol% of TBD (13.9 mg, 0.1 mmol) in 4.2 mL of CDCl<sub>3</sub> was added **1** (236 mg, 1 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then D<sub>2</sub>O was added to the reaction solution and the organic layer was extracted with EtOAc. Subsequently the organic phase was washed with H<sub>2</sub>O, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtered. Filtrate was concentrated to afford **1-d**. The total incorporation yield was determined by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy relative to the intensity of a non exchangeable proton in the molecule.



Yield: 97%. Pale yellow solid, m.p. 172-174 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 8.85 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz), 7.91 (bs, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.37 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.0$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.5$  Hz), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 4.06 (s, 0.19H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 153.0, 142.3, 140.6, 133.2, 130.6, 129.6, 123.3, 122.6, 119.9, 119.7, 111.3, 86.1, 85.8 (t,  $J^1_{\text{CD}} = 38.8$  Hz), 80.0, 79.6 (t,  $J^2_{\text{CD}} = 7.6$  Hz). HRMS (ESI) calc. for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>DN<sub>2</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 238.1070, found 238.1087.

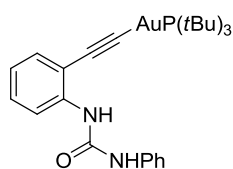
### 3. Synthesis of 1 $\sigma$ -Au acetylides

#### Synthesis of acetylide 4.<sup>9</sup>



Gold(I) acetylide **4** was prepared by two sequential steps, preparation of ((2-aminophenyl)ethynyl)gold(I) compound and subsequent reaction with phenyl isocyanate.

[AuCl(PtBu<sub>3</sub>)] (0.115 mmol) was added to a solution of 2-ethynylaniline (0.17 mmol) in a mixture of DCM (10.7 mL) and triethylamine (5.4 mL). After stirring overnight at room temperature, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was washed with dry pentane. This treatment afforded a mixture of ((2-aminophenyl)ethynyl)gold(I)<sup>10</sup> and triethylammonium chloride as a white solid. Subsequently, the residue was dissolved in dichloromethane (1mL) and phenyl isocyanate (0.115 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature until complete conversion of ((2-aminophenyl)ethynyl)gold(I). Then, the solvent was removed in vacuo and the product was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/DCM/NEt<sub>3</sub> 5:1:0.1).



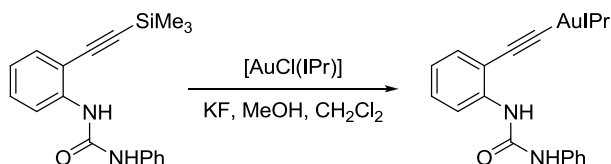
**(tri-tert-butylphosphino)((2-(3-phenylureido)phenyl)ethynyl)gold (I) (4)** was prepared

following the general procedure B. Yield: 62%. White solid, m.p. 117-118 °C. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  8.78 (bs, 1H),

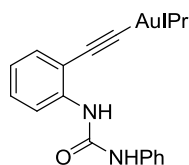
8.25 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.3$  Hz), 7.94 (bs, 1H), 7.53 (d, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.6$  Hz), 7.28 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.4$  Hz), 7.19 (t, 2H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.9$  Hz), 7.05 (ddd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.6$  Hz), 6.88 (t, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.4$  Hz), 6.77 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$ ,  $J^4_{\text{HH}} = 1.1$  Hz), 1.53 (d, 27H,  $J^3_{\text{HP}} = 13.2$  Hz). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>)  $\delta$  153.1, 141.7, 141.7, 133.1, 129.4, 128.4, 127.6, 122.5, 121.7, 119.4, 118.9, 115.6, 98.4, 39.9 (d,  $J^1_{\text{CP}} = 17.9$  Hz), 32.85 (d,

$J_{CP}^2 = 4.4$  Hz).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, THF- $d_8$ )  $\delta$  90.21. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{AuN}_2\text{OP}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  635.2460, found 635.2437.

### Synthesis of acetylide 6.<sup>11</sup>



To a mixture of  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]$  (0.0805 mmol) and 1 equiv. of 1-phenyl-3-(2-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)urea (0.0805 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added a solution of potassium fluoride (0.161 mmol) in MeOH (0.4 mL) dropwise. The mixture was stirred overnight in the dark. Then, the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by silica gel column chromatography (eluent: hexane/DCM/ $\text{NEt}_3$  5:1:0.1).



**{1,3-Bis[2,6-di(prop-2-yl)phenyl]-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene} ((2-(3-phenylureido)phenyl)ethynyl)gold (I) (6)** was prepared following the general procedure C. Yield: 78%. White solid, m.p. 116-118 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.10 (dd, 1H,

$J_{\text{HH}}^3 = 8.3$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 0.8$  Hz), 7.64 (bs, 1H), 7.59 (t, 2H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.8$  Hz), 7.39 - 7.35 (m, 6H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.7$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.2$  Hz), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.81 (td, 1H,  $J_{\text{HH}}^3 = 7.6$  Hz,  $J_{\text{HH}}^4 = 1.2$  Hz), 6.71 (bs, 1H), 2.62 (sept, 4H,  $J_{\text{HH}}^3 = 6.8$  Hz), 1.40 (d, 12H,  $J_{\text{HH}}^3 = 6.9$  Hz), 1.25 (d, 12H,  $J_{\text{HH}}^3 = 6.9$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  190.5, 152.5, 146.5, 140.6, 139.4, 137.8, 134.8, 131.78, 131.2, 129.4, 127.6, 124.8, 124.2, 123.6, 121.9, 120.2, 117.7, 114.9, 99.0, 29.4, 25.0, 24.3. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{AuN}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  821.3483, found 821.3469.

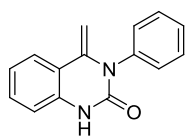
## 4. Gold(I)-catalyzed heterocyclization of 1-(*o*-ethynylphenyl)-3-phenylurea

### General procedure for the $[\text{AuCl}(\text{L})]/\text{AgSbF}_6$ catalyzed heterocyclization of 1

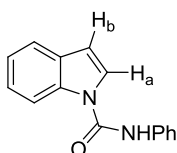
An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with the 1-(*o*-ethynylphenyl)-3-phenylurea **1** (0.5 mmol) in dried DMF (0.125M). Subsequently, gold 200



chloride complex (5 mol%) and  $\text{AgSbF}_6$  (5 mol%) were added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 60  $\delta\text{C}$ . The reaction was heated at this temperature and stirred for 3-5 h. Next, the mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (2-3 mL) and filtered over activated Aluminium oxide. The solvent was removed under reduced pressure and ratio of products **2** : **3** was determined by  $^1\text{H-NMR}$ . Quinazolin-2-one **2** and indole **3** were isolated by silica gel column chromatography (hexane/ ethyl acetate).



**4-methylene-3-phenyl-3,4-dihydroquinazolin-2-one (2).** White solid, m.p. 191-192  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.64 (bs, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.22 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 7.00 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 6.71 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.9$  Hz), 4.73 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.1$  Hz), 3.66 (d, 1H,  $J^2_{\text{HH}} = 2.1$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.9, 143.4, 138.5, 135.2, 130.4, 130.1, 129.3, 128.5, 124.1, 122.9, 117.1, 115.1, 87.6. HRMS (EI) calc. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  236.0949 [ $\text{M}^+$ ] found 236.0945.



**N-phenyl-1H-indole-1-carboxamide (3).** White solid, m.p. 121-122  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.69 (d, 1H,  $J^3_{\text{HbHa}} = 3.6$  Hz), 7.18 (tt, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = J^5_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 7.26 (td, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 1.2$  Hz), 7.33-7.42 (m, 3H+1H $_{\text{NH}}$ ), 7.52-7.57 (m+d, 2H+1Ha,  $J^3_{\text{HaHb}} = 3.6$  Hz), 7.63 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.1$  Hz), 8.11 (dd, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $J^4_{\text{HH}} = 0.9$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.7, 137.1, 135.2, 130.5, 129.4, 125.0, 124.6, 124.2, 122.8, 121.6, 120.6, 114.2, 107.9. HRMS (EI) calc for  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  236.0949 [ $\text{M}^+$ ] found 236.0947.

### **Control experiments to test interconversion between products 2 and 3.**

$[\text{AuCl}(\text{P}(t\text{Bu})_3)]$  (4.3 mg, 5 mol%) and  $\text{AgSbF}_6$  (3.4 mg, 5 mol%) were added to a solution of dihydroquinazolin-2-one **2** (47.2 mg, 0.2 mmol) in dried DMF (1.6 mL). The reaction was heated at 60  $^\circ\text{C}$  for 21 h. Next, the mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane and filtered over activated Aluminium oxide. Then, the

solvent was removed in vacuo and the residue was dissolved in  $\text{CDCl}_3$ .  $^1\text{H-NMR}$  data showed not conversion of quinazolin-2-one **2** to indole **3**.

An analogous experiment was conducted using indole **3** as starting material and  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]/\text{AgSbF}_6$  as catalyst system, and in the same way not conversion to dihydroquinazolin-2-one **2** was observed.

**Effect of  $\text{Et}_3\text{N}$  on the selectivity of the  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{SbF}_6$ -catalyzed heterocyclization of **1**.**

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with the 1-(*o*-ethynylphenyl)-3-phenylurea **1** (0.5 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (10 mol%) in dried DMF (0.125M). Subsequently,  $[\text{AuCl}(\text{IPr})]$  (5 mol %) and  $\text{AgSbF}_6$  (5 mol %) were added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 80 °C. The reaction was heated at this temperature for 18 h. Next, the mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (2-3 mL) and filtered over Aluminium oxide activated. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was analyzed by  $^1\text{H-NMR}$ . Partial conversion (32%) of urea **1** to indole **3** was observed.<sup>12</sup>

**Effect of an added base or acid on the selectivity of the  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{SbF}_6$ -catalyzed heterocyclization of **1**.**

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with the 1-(*o*-ethynylphenyl)-3-phenylurea **1** (0.5 mmol) and the base/additive (amount indicated in Table S1) in the corresponding dried solvent (DMF, DCM) (0.125M). Subsequently,  $[\text{AuCl}(\text{PtBu}_3)]$  (5 mol %) and  $\text{AgSbF}_6$  (5 mol %) were added. The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 60 °C. The reaction was heated at this temperature and stirred for 18 h. Next, the mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (2-3 mL) and filtered over activated Aluminium oxide. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was analyzed by  $^1\text{H-NMR}$ .

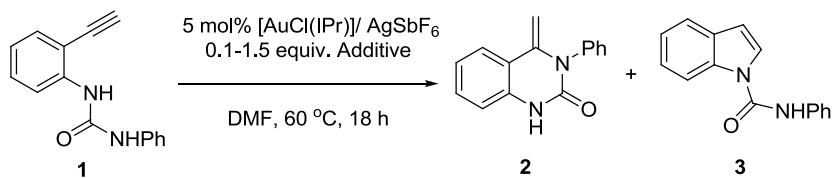


Table S1

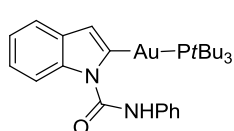
Entry	Catalytic System	Solvent	Additive	Conv.(%)	<b>2</b> (%)	<b>3</b> (%)
1	[AuCl(PtBu <sub>3</sub> )]/AgSbF <sub>6</sub>	DMF	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (10 mol%)	100	7	93
2	[AuCl(PtBu <sub>3</sub> )]/AgSbF <sub>6</sub>	DMF	-	100	20	80
3	[AuCl(PtBu <sub>3</sub> )]/AgSbF <sub>6</sub>	DMF	HOTf (10 mol%)	100	23	77
4	-	DMF	HOTf (1.5 equiv.)	≤5	-	-
5	-	DCM	HOTf (1.5 equiv.)	100	>95	-
6	[AuCl(PtBu <sub>3</sub> )]/AgSbF <sub>6</sub>	DMF	HOTf (50 mol%)	100	29.6	70.4
7	[AuCl(PtBu <sub>3</sub> )]/AgSbF <sub>6</sub>	DMF	HOTf (1.5 equiv.)	100	43.5	56.5

Carrying amounts of a Brønsted acid HOTf were tested to probe for a possible buffer effect in the concentration of the **1**-Au-acetylide. Thus, a 10 mol% of HOTf had no appreciable effect on the cyclization of **1** with 5 mol% of [Au(PtBu<sub>3</sub>)SbF<sub>6</sub>] (Table S1, compare entries 2 and 3). We interpreted this result as a consequence of the as well probable buffer effect of the solvent (DMF). In fact, the buffering effect was fully demonstrated when not reaction was observed by heating **1** in the presence of 1.5 equiv. of HOTf in DMF at 60 °C for 24 h (Table S1, entry 4). Quite the opposite complete conversion of **1** into quinazolin-2-one **2** (with no traces of indole **3**) was observed when moved to DCM, a solvent not suspicious to act as buffer (Table S1, entry 5). Consequently, we set for a series of experiments with 5 mol% of [Au(tBu)<sub>3</sub>P]SbF<sub>6</sub> and a series of increasing amounts (from 50 to 150 mol%) of HOTf (Table S1, entries 6 and 7) in an attempt to overrule the solvent effect. Under these conditions formation of indole **3** was gradually reduced till 60%. Since not reaction takes place under the presence of an excess of HOTf in DMF, the positive effect on the **2** appearance could be in part ascribed to the decrease of **1**-Au-acetylide's concentration in the medium.

## 5. Experiments using alkynylgold compounds as substrates

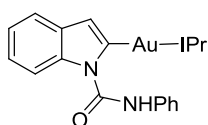
### Formation of 2-aurated indol-carboxamides 5 and 7.

[Au(L)]NTf<sub>2</sub> (0.12 μmol) was added to a solution of gold acetylide (0.0236 mmol) in DMF-*d*<sub>7</sub> (0.4 mL). The reaction was stirred at room temperature until complete conversion of gold acetylide. Then, the mixture was analyzed by NMR spectroscopy showing complete conversion to 2-aurated indol-carboxamides, which were characterized in situ because of their high reactivity towards the protodeauration process.



**(Tri-*tert*-butylphosphino)(1-(phenylcarbamoyl)-1H-indol-2-yl)gold (I) (5).** Yield: >95%. Yellow solid, m.p. 65-67 °C. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) δ 9.85 (bs, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.78 (dd, 2H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 8.6 Hz, *J*<sub>HH</sub><sup>4</sup> = 1.0 Hz), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (t, 2H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 7.6 Hz), 7.12 (tt, 1H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 7.2 Hz, *J*<sub>HH</sub><sup>4</sup> = 0.8 Hz), 7.07 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 1.47 (d, 27H, *J*<sub>HP</sub><sup>3</sup> = 13.1 Hz). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) δ 153.7, 139.6, 138.5, 131.9, 129.0, 125.1, 123.5, 121.3, 121.1, 120.3, 119.0, 114.5, 113.9, 38.9 (d, *J*<sub>CP</sub><sup>2</sup> = 16.5 Hz), 32.1. <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) δ 91.94. HRMS (ESI) calc. for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>AuN<sub>2</sub>OP [M+H]<sup>+</sup> 635.2460, found 635.2452.

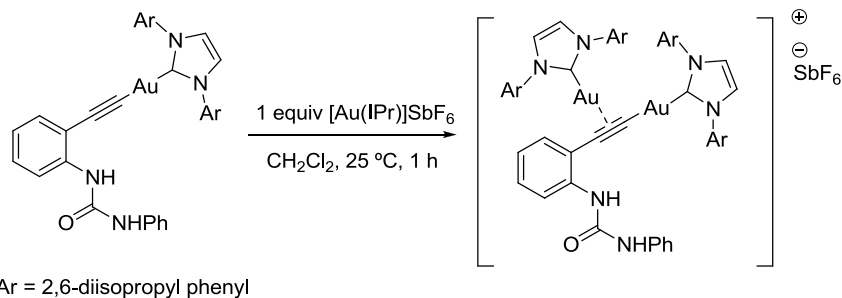


**{1,3-Bis[2,6-di(propan-2-yl)phenyl]-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene} (1-(phenylcarbamoyl)-1H-indol-2-yl)gold (I) (7).** Yield:

>95%. White solid, m.p. 167-169 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) δ 9.44 (bs, 1H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.59 (t, 1H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 7.8 Hz), 7.44 (d, 5H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 7.7 Hz), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.29 - 7.22 (m, 3H), 7.13 (tt, 1H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 7.4 Hz, *J*<sub>HH</sub><sup>4</sup> = 1.0 Hz), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 2.74 (sept, 4H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 6.8 Hz), 1.34 (d, 12H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 6.8 Hz), 1.24 (d, 12H, *J*<sub>HH</sub><sup>3</sup> = 6.8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) δ 190.9, 167.9, 152.8, 146.1, 139.1, 138.8, 135.0, 131.9, 130.8, 129.0, 125.3, 124.4, 123.7, 121.4, 121.1, 121.0, 118.4, 116.3, 115.1, 29.1, 24.2, 23.7. HRMS (ESI) calc. for C<sub>42</sub>H<sub>48</sub>AuN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 821.3488, found 821.3484. Suitable single crystals for X-ray crystal structure

analysis of this compound were obtained by recrystallization from a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentane solution at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

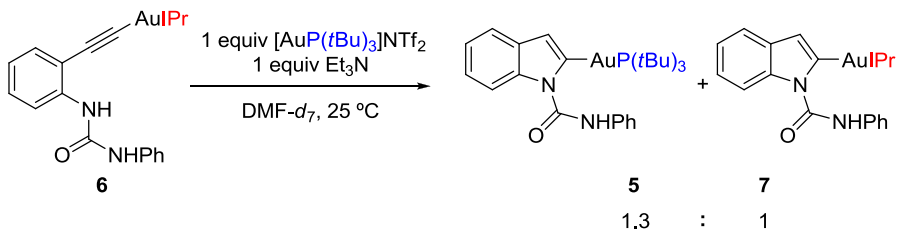
### Formation of $\sigma,\pi$ -complex **8**<sup>13</sup>



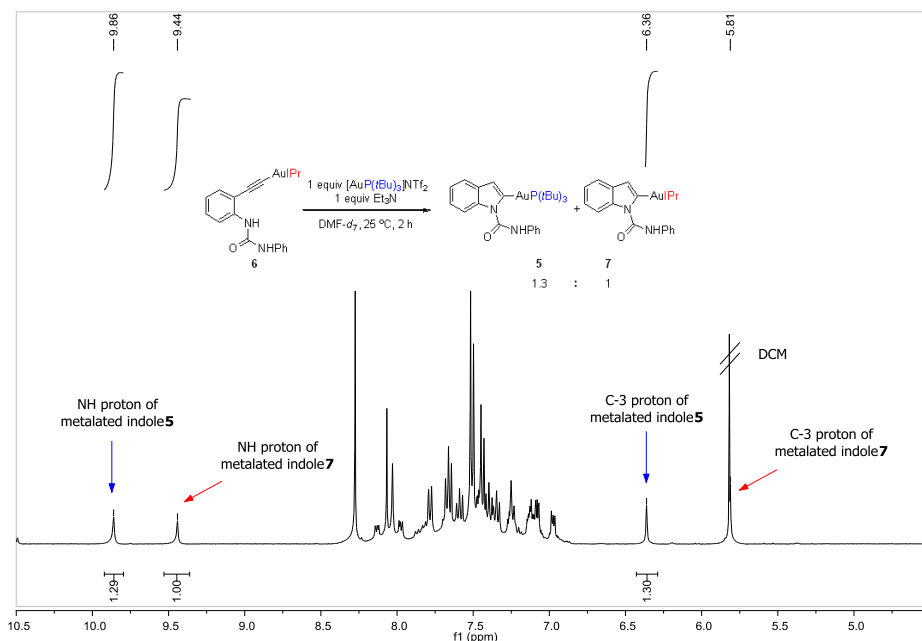
$[\text{Au}(\text{IPr})]\text{SbF}_6$  (0.024 mmol) was added to a solution of {1,3-Bis[2,6-di(propan-2-yl)phenyl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-ylidene}((2-(3-phenylureido)phenyl)ethynyl) gold (I) (**6**) (0.024 mmol) in DCM (0.5 mL) and the reaction was stirred for 1 h. Then the solvent was removed in vacuo and the residue was washed with dry pentane. This process provided **11** as a pale yellow solid in quantitative yield.

**{1,3-Bis[2,6-di(propan-2-yl)phenyl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-ylidene} (1-(phenylcarbamoyl)-1*H*-indol-2-yl)gold (I)**. Pale yellow solid, m.p.  $103\text{-}105\text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  8.08 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 8.4$  Hz), 7.48 (t, 4H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.8$  Hz), 7.36 - 7.33 (m, 5H), 7.23 (m, 12H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.78 (t, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.5$  Hz), 6.62 (d, 1H,  $J^3_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 6.40 (bs, 1H), 6.07 (bs, 1H), 2.41 (sept, 8H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.8$  Hz), 1.16 (d, 24H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.8$  Hz), 1.04 (d, 24H,  $J^3_{\text{HH}} = 6.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  182.0, 151.4, 146.2, 141.8, 138.4, 134.2, 133.9, 132.4, 131.5, 129.9, 124.9, 124.8, 124.6, 122.8, 120.5, 119.2, 110.2, 109.1, 29.3, 24.9, 24.2. HRMS (ESI) calc. for  $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{AuN}_4\text{O}$   $[\text{M}]^+$  1405.5954, found 1405.5936. Suitable single crystals for X-ray crystal structure analysis of this compound were obtained by recrystallization from a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentane solution at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Crossover experiment between  $\sigma$  and  $\pi$  gold sources**



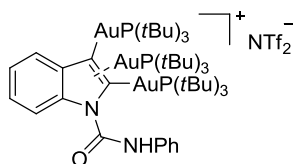
An NMR-tube was charged with a mixture of {1,3-Bis[2,6-di(propan-2-yl)phenyl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-ylidene} ((2-(3-phenylureido)phenyl)ethynyl)gold (I) (**6**) (0.0236 mmol) and  $\text{NEt}_3$  (3.3  $\mu\text{L}$ , 0.0236 mmol) in  $\text{DMF-}d_7$  (0.4 mL). The mixture was cooled to -30  $^\circ\text{C}$  and  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{NTf}_2$  (16 mg, 0.0236 mmol) was added. Then, the temperature was progressively raised to room temperature and the reaction was monitored by  $^1\text{H}$  and  $^{31}\text{P}$ -NMR. After 2 h total conversion of acetylide **6** to a mixture of **5**:**7** in a 1.3:1 ratio was observed. Signals for the C-3 protons of metalated indoles **5** and **7** were observed in the  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of the reaction mixture.



**Fig S1.**  $^1\text{H}$ -NMR spectrum for the stoichiometric reaction between gold acetylide **6** and  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{NTf}_2$  at 25  $^\circ\text{C}$  in presence of  $\text{NEt}_3$ .

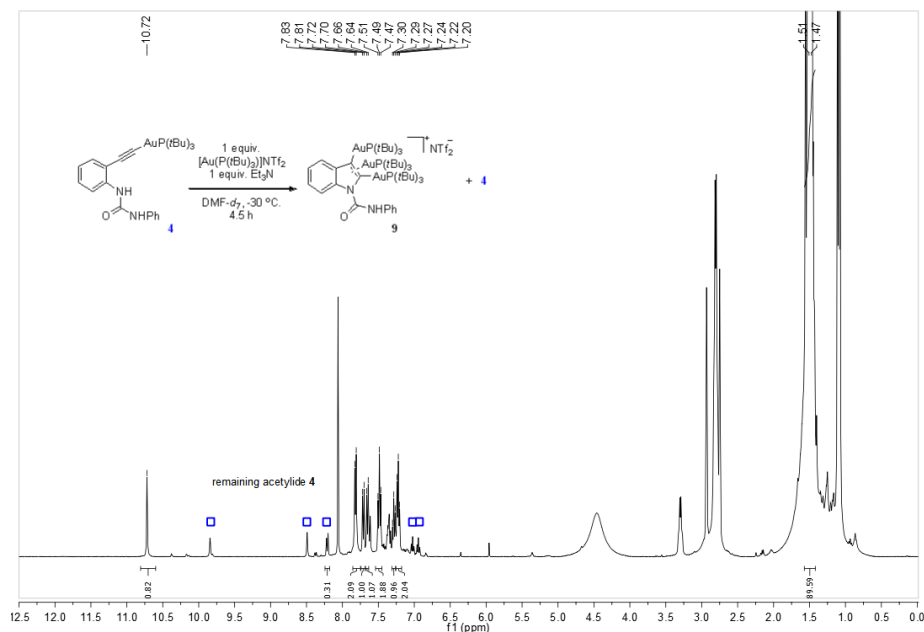
### Formation of polynuclear gold complex 9

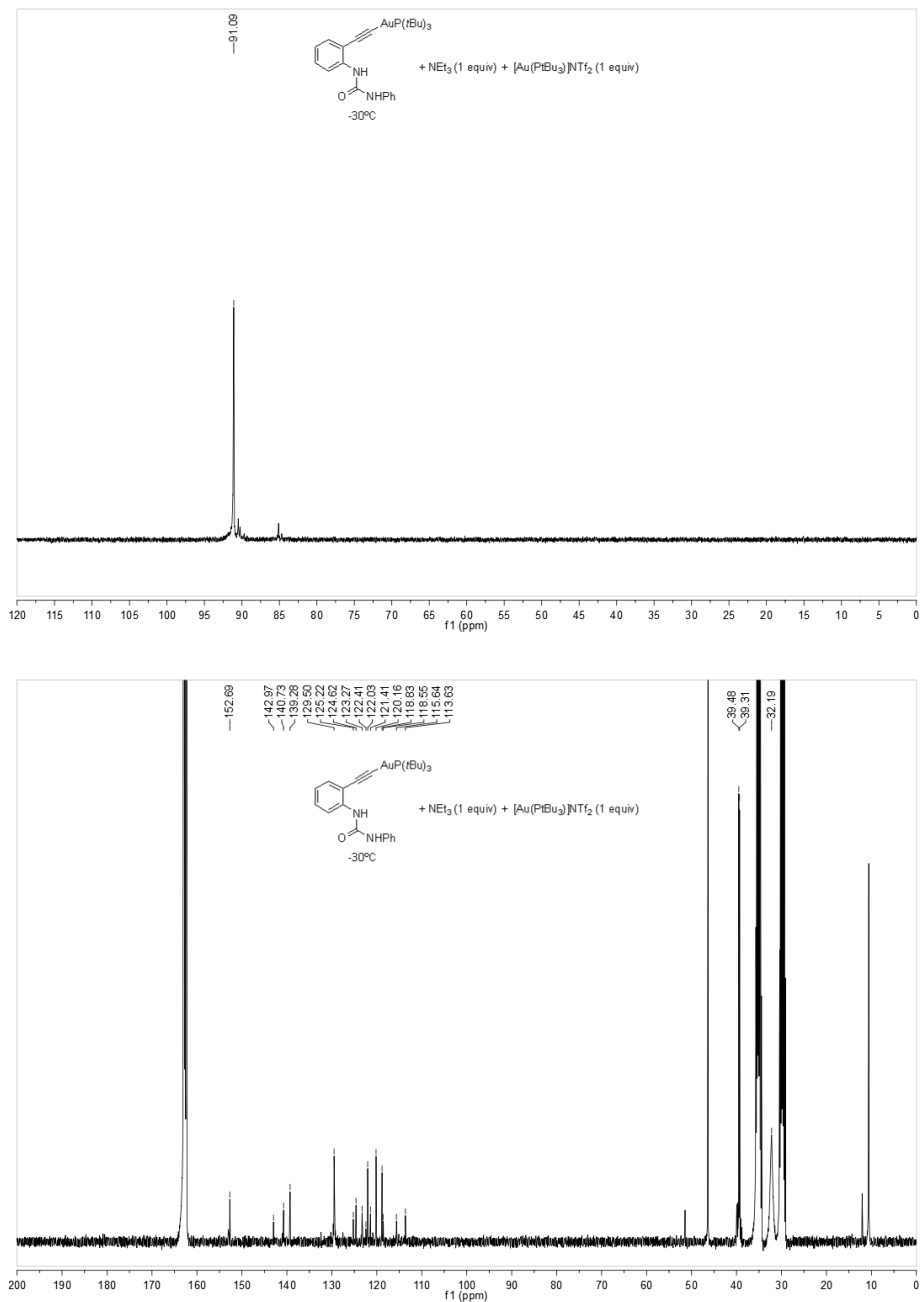
An NMR-tube was charged with a mixture of (tri-*tert*-butylphosphino)((2-(3-phenylureido)phenyl)ethynyl)gold (**4**) (0.0236 mmol) and Et<sub>3</sub>N (3.3 μL, 0.0236 mmol) in DMF-*d*<sub>7</sub> (0.4 mL). The mixture was cooled to -30 °C and [Au(PtBu<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]NTf<sub>2</sub> (16 mg, 0.0236 mmol) was added. The reaction was monitored by <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P-NMR and after 4.5 h, the intensity of the signals corresponding to the acetylide **4** partially diminished; with a concomitant appearance of a new set of <sup>1</sup>H NMR resonances. A new polynuclear gold(I) complex **9** was identified in the reaction mixture. Single crystals for X-ray crystal structure analysis of this compound were obtained by recrystallization from a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/diethyl ether solution at -20 °C.



**Polynuclear complex 9.** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) δ 10.72 (bs, 1H), 7.82 (d, 2H, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 8.1 Hz), 7.71 (d, 1H, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 8.0 Hz), 7.65 (d, 1H, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 7.7 Hz), 7.49 (t, 2H, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 7.8 Hz), 7.28 (t, 1H, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 7.4 Hz), 7.22 (t, 2H, *J*<sup>3</sup><sub>HH</sub> = 7.2 Hz), 1.49 (d, 81H, *J*<sup>3</sup><sub>HP</sub> = 13.4 Hz). <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMF-*d*<sub>7</sub>) δ

91.09. MALDI-MS calc. for C<sub>51</sub>H<sub>91</sub>Au<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OP<sub>3</sub> [M<sup>+</sup>] 1431.53, found 1431.44.



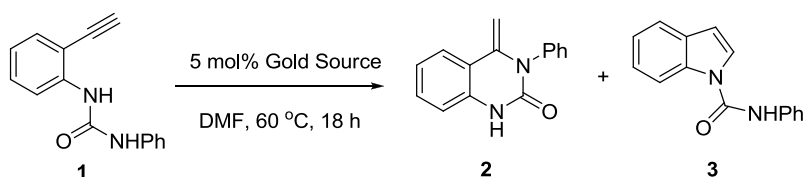


**Fig S2.**  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  and  $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum for the stoichiometric reaction between acetylide 4 and  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{NTf}_2$  at  $-30^\circ\text{C}$  in presence of  $\text{NEt}_3$ .



## 6. Experiments using alkynylgold compounds as catalysts

An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with the 1-(*o*-ethynylphenyl)-3-phenylurea **1** (0.5 mmol) and the gold source (5 mol%) in dried DMF (0.125M). The tube was sealed with a Teflon screw-cap and placed in an oil bath at 60 °C. The reaction was heated at this temperature for 10 h. Next, the mixture was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (2-3 mL), filtered over activated Aluminium oxide. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was analyzed by <sup>1</sup>H-NMR.

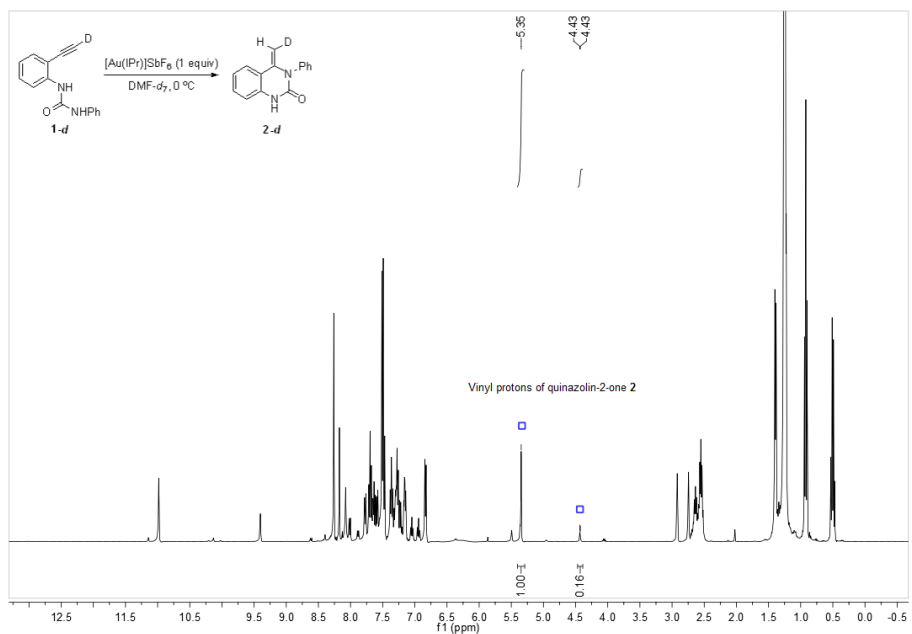


**Table S2**

Entry	Gold source	Time (h)	Conversion (%)	<b>2</b> (%)	<b>3</b> (%)
1	Gold acetylide <b>6</b>	17	< 5	-	-
2	Gold acetylide <b>4</b>	21	< 5	-	-
3	$\sigma,\pi$ -complex <b>8</b>	21	100	14.7	85.3

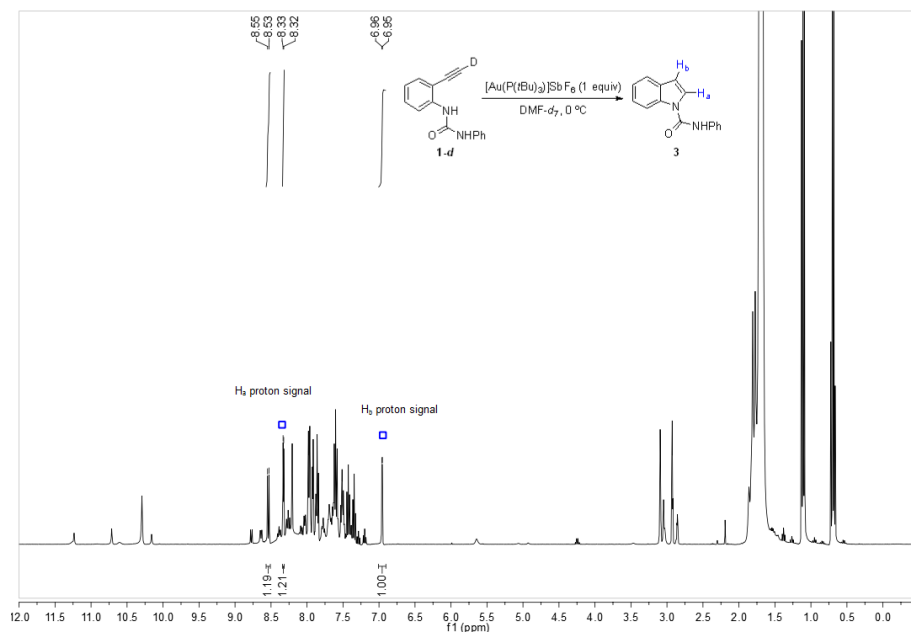
## 7. Low temperature deuterium labelling studies with urea 1-d. Representative procedure.

A solution of deuterated 1-(2-ethynylphenyl)-3-phenylurea **1-d** (0.062 mmol) in DMF-*d*<sub>7</sub> (30  $\mu$ L) was added to an NMR-tube containing a solution of [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub> (0.062 mmol) (generated from a stoichiometric mixture of [AuCl(IPr)] and AgSbF<sub>6</sub>) and SiEt<sub>4</sub> (0.018 mmol, 30 mol%, used as an internal standard) in DMF-*d*<sub>7</sub> (0.5 mL) at -30 °C. The tube was shaken and placed in the probe of an NMR spectrometer pre-cooled at 0 °C and the reaction was monitored by <sup>1</sup>H-NMR. After 2 h this experiment revealed formation of **2-d** in 60% yield with complete retention of the deuterium label (81% D).



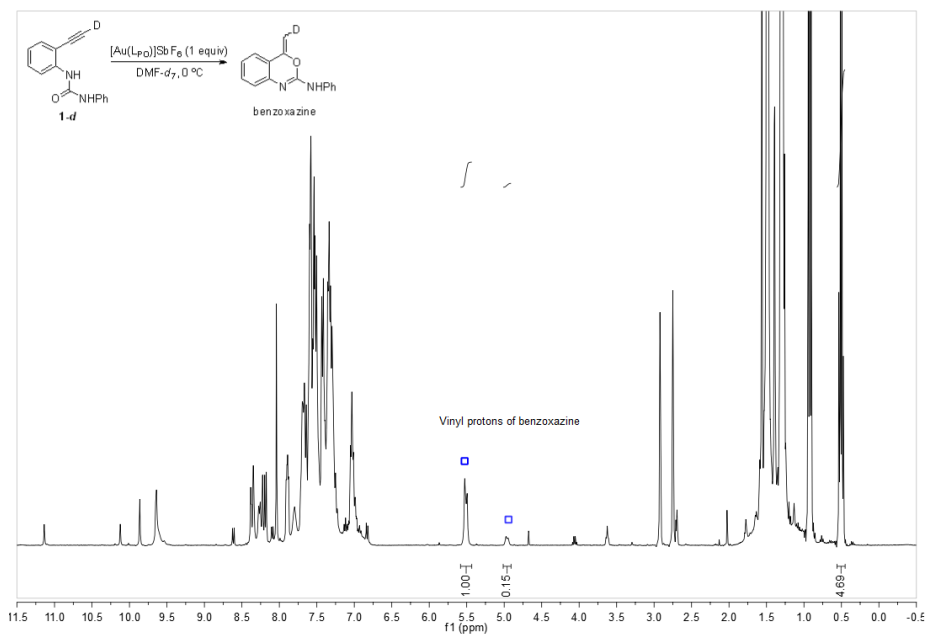
**Fig S3.** <sup>1</sup>H-NMR spectrum for the reaction between urea **1-d** and [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub> at 0 °C.

A similar experiment was conducted between **1-d** (0.062 mmol) and [Au(P(*t*Bu)<sub>3</sub>)]SbF<sub>6</sub> (0.062 mmol) in DMF-*d*<sub>7</sub> at 0 °C. After 2 h at this temperature 40% conversion of **1** to indole **3** with complete loss of the deuterium label at both the C-2 and the C-3 positions was observed.

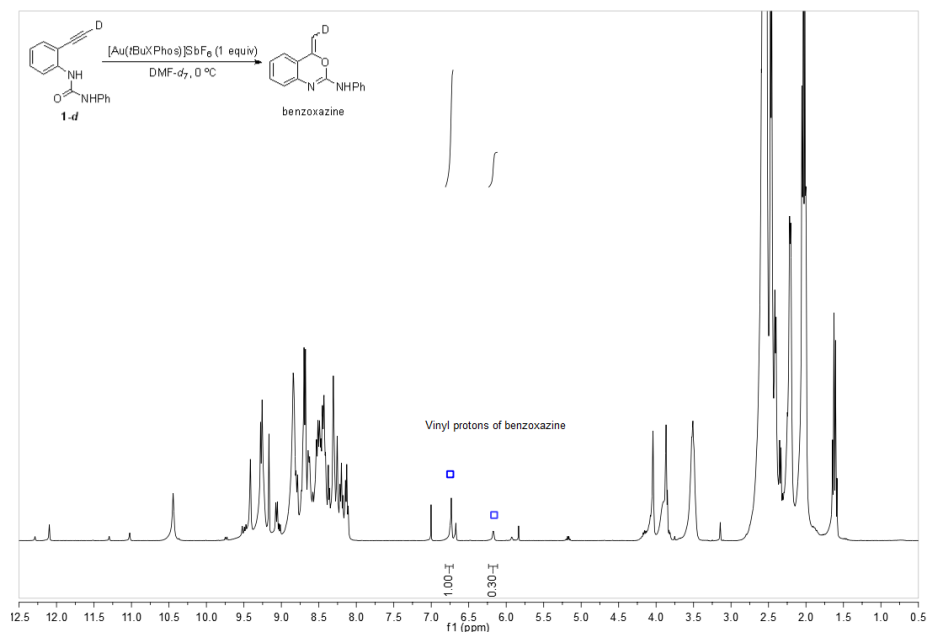


**Fig S4.**  $^1\text{H-NMR}$  spectrum for the reaction between urea **1-d** and  $[\text{Au}(\text{P}(\text{tBu})_2)_2]\text{SbF}_6$  at  $0^\circ\text{C}$ .

Analogous labelling experiments were conducted between **1-d** (0.062 mmol) and  $[\text{Au}(\text{L})]\text{SbF}_6$  (0.062 mmol) ( $\text{L} = \text{tBuXPhos}$ ,  $\text{P}(2,4\text{-di-}t\text{BuPhO})_3$ ) in  $\text{DMF-}d_7$  at  $0^\circ\text{C}$ . In these cases formation of the 6-*exo-dig* *O*-attack product (4-methylene-*N*-phenyl-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2-amine)<sup>14</sup> was observed, also with retention of the deuterium label.



**Fig S5.**  $^1\text{H-NMR}$  spectrum for the reaction between urea **1-d** and  $[\text{Au}(\text{L}_{\text{PO}})]\text{SbF}_6$  ( $\text{L}_{\text{PO}}$ :  $\text{P}(2,4\text{-di-}t\text{BuPhO})_3$ ) at  $0^\circ\text{C}$ . After 1.5 h 50% conversion of urea **1-d** to benzoxazine-*d* was observed.



**Fig S6.**  $^1\text{H}$ -NMR spectrum for the reaction between urea **1-d** and  $[\text{Au}(\text{tBuXPhos})]\text{SbF}_6$  at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . After 1.5 h 47% conversion of urea **1-d** to benzoxazine-*d* was observed.

### 8. Kinetic Analysis. Order in Catalyst

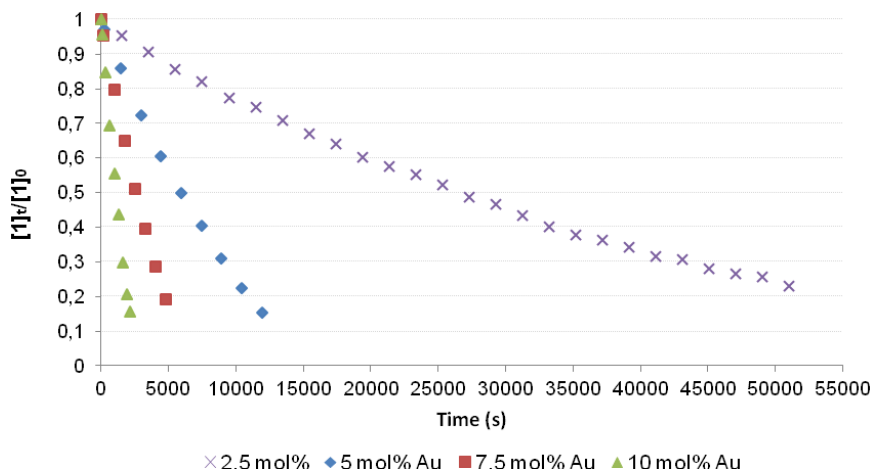
Kinetic data were acquired by NMR techniques on a Bruker AV-400 spectrometer using a probe at  $40\text{ }^\circ\text{C}$ . Standard solutions containing urea **1** were prepared by weighing this compound and adding deuterated solvents. In these studies isolated  $[\text{Au}(\text{L})]\text{NTf}_2$  gold complexes were used instead of  $[\text{Au}(\text{L})]\text{SbF}_6$  to assure the precise concentration of catalyst employed.

#### Order in Catalyst for $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$ catalyzed heterocyclization of urea **1**

The order in  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$  was determined by monitoring the rate of disappearance of urea **1** at 2.5 to 10 mol% catalyst loadings.

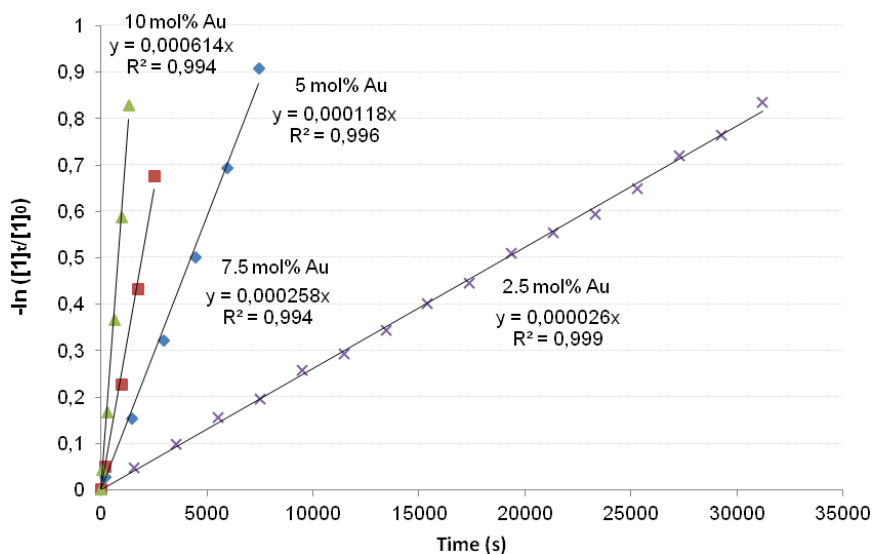
An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with 0.4 mL of a standard solution containing urea **1** (0.05 mmol per aliquot) in  $\text{DMF-}d_7$ . The solution was heated at  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , and  $[\text{Au}(\text{IPr})]\text{NTf}_2$  (2.5 to 10 mmol) was added. Then, the

mixture was transferred to an NMR-tube which was placed in the probe of the NMR spectrometer pre-heated at 40 °C. The reaction was monitored by  $^1\text{H-NMR}$  up to 80-90% conversion. Representative plots of  $([\mathbf{1}]_t/[\mathbf{1}]_0)$  vs. time at 2.5, 5, 7.5 and 10 mol% catalyst loading are shown below (Figure S7).



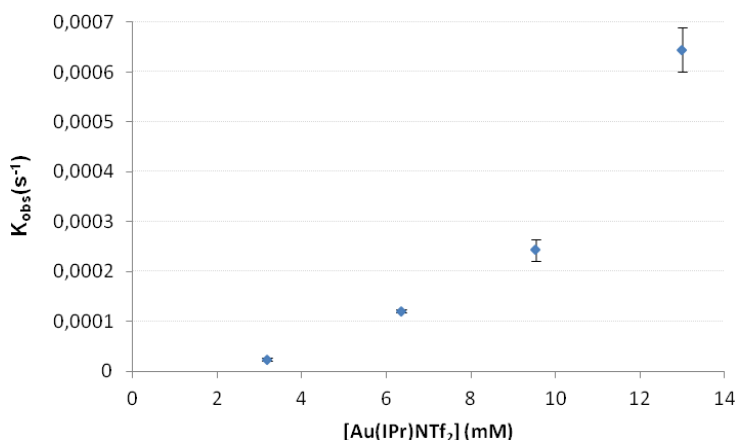
**Figure S7.** Plots of  $([\mathbf{1}]_t/[\mathbf{1}]_0)$  vs. time for different catalyst loading.

Representative plots of  $-\ln([\mathbf{1}]_t/[\mathbf{1}]_0)$  vs. time at 2.5, 5, 7.5 and 10 mol% catalyst loading are shown below (Figure S8). The plots are linear between 0 and 50-60% conversion for all catalyst loading assayed.



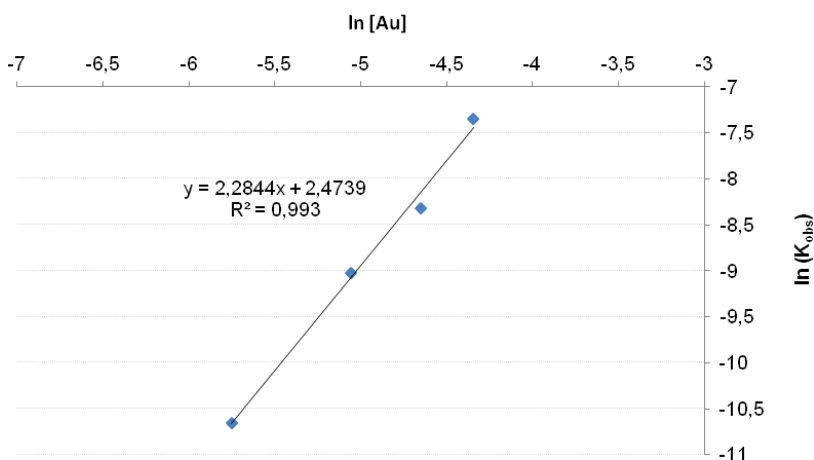
**Figure S8.** Representative plots of  $-\ln([1]_t/[1]_0)$  vs. time for different catalyst loading.

The rate constant ( $k_{obs}$ ) for each catalyst loading was obtained from the slope of the  $-\ln([1]_t/[1]_0)$  versus time plot. Three independent kinetic experiments were conducted to obtain the averaged  $k_{obs}$ . A plot of average  $k_{obs}$  versus  $[Au(IPr)NTf_2]$  provided a non linear plot, suggesting a non first order in catalyst (Figure S9).



**Figure S9.** Plot of  $K_{obs}$  versus  $[Au(IPr)NTf_2]$ .

The order in  $\text{Au}(\text{IPr})\text{NTf}_2$  was determined by plotting  $\ln(k_{\text{obs}})$  versus  $\ln([\text{Au}])$  (Figure S10). This data plot provided a straight line with slope = 2,28,  $R^2 = 0.993$ , suggesting a second order dependence on  $\text{Au}(\text{IPr})\text{NTf}_2$  (Figure S10).



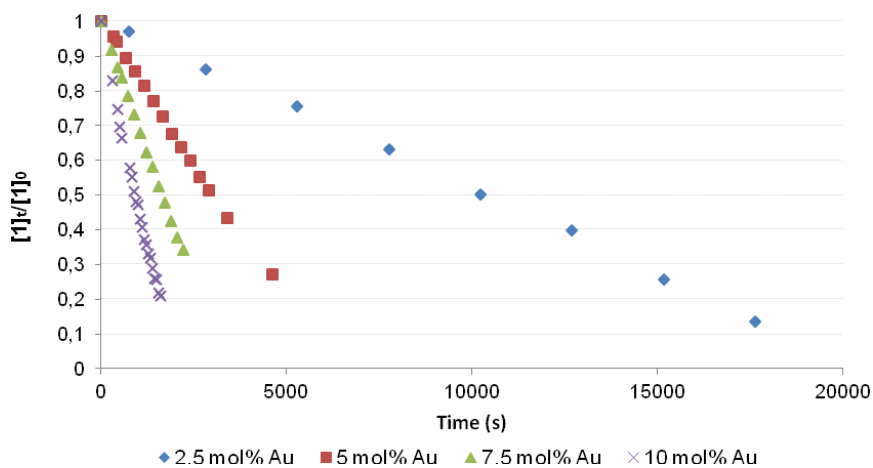
**Fig S10.** Plot of  $\ln(k_{\text{obs}})$  versus  $\ln([\text{Au}(\text{IPr})\text{NTf}_2])$

### **Order in Catalyst for $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{NTf}_2$ catalyzed heterocyclization of urea 1**

The order in  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{NTf}_2$  was determined by monitoring the rate of disappearance of urea **1** at 2.5 to 10 mol% catalyst loadings.

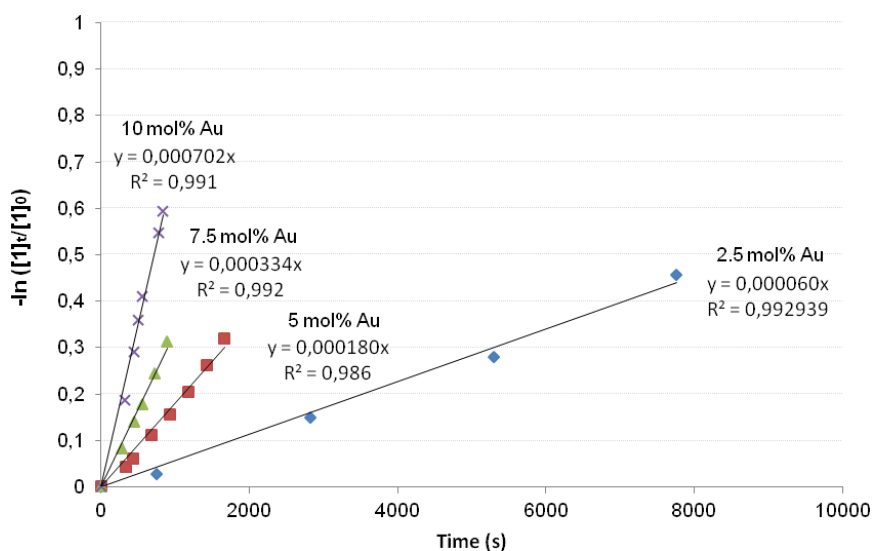
An oven dried resealable test tube with a Teflon stirring bar was charged with 0.4 mL of a standard solution containing urea **1** (0.05 mmol per aliquot) in  $\text{DMF-}d_7$ . The solution was heated at 40 °C, and  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)]\text{NTf}_2$  (2.5 to 10 mmol) was added. Then, the mixture was added to an NMR-tube which was placed in the probe of the NMR spectrometer pre-heated at 40 °C. The reaction was monitored by  $^1\text{H-NMR}$  up to 80-90% conversion. Representative plots of  $([\mathbf{1}]_t/[\mathbf{1}]_0)$  vs. time at 2.5, 5, 7.5 and 10 mol% catalyst loading are shown below (Figure S11).





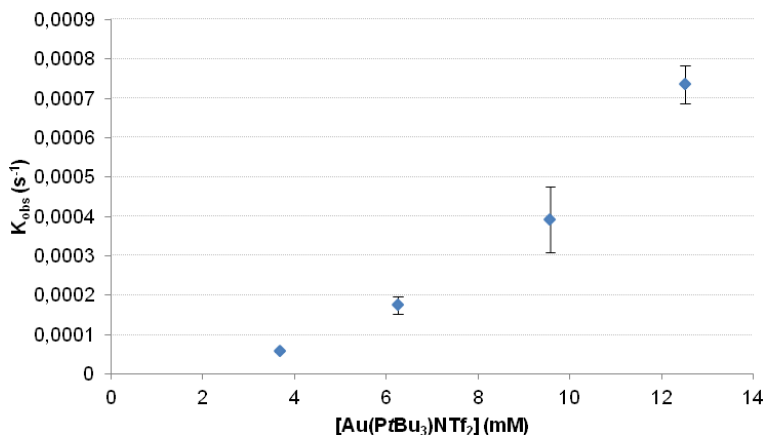
**Figure S11.** Plots of  $([1]_t/[1]_0)$  vs. time for different catalyst loading.

Representative plots of  $-\ln([1]_t/[1]_0)$  vs. time at 2.5, 5, 7.5 and 10 mol% catalyst loading are shown below (Figure S12). The plots are linear between 0 and 30-60% conversion for all catalyst loading assayed.



**Figure S12.** Representative plots of  $-\ln([1]_t/[1]_0)$  vs. time for different catalyst loading.

The rate constant ( $k_{\text{obs}}$ ) for each catalyst loading was obtained from the slope of the  $-\ln([1]_t/[1]_0)$  versus time plot. Three independent kinetic experiments were conducted to obtain the average  $k_{\text{obs}}$ . A plot of average  $k_{\text{obs}}$  versus  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)\text{NTf}_2]$  provided a non linear plot, suggesting a non first order in catalyst (Figure S13).



**Figure S13.** Plot of  $k_{\text{obs}}$  versus  $[\text{Au}(\text{PtBu}_3)\text{NTf}_2]$

The order in  $\text{Au}(\text{PtBu}_3)\text{NTf}_2$  was determined by plotting  $\ln(k_{\text{obs}})$  versus  $\ln([\text{Au}])$  (Figure S14). This data plot provided a straight line with slope = 2,05,  $R^2 = 0.999$ , suggesting a second order dependence on  $\text{Au}(\text{PtBu}_3)\text{NTf}_2$  (Figure S14).

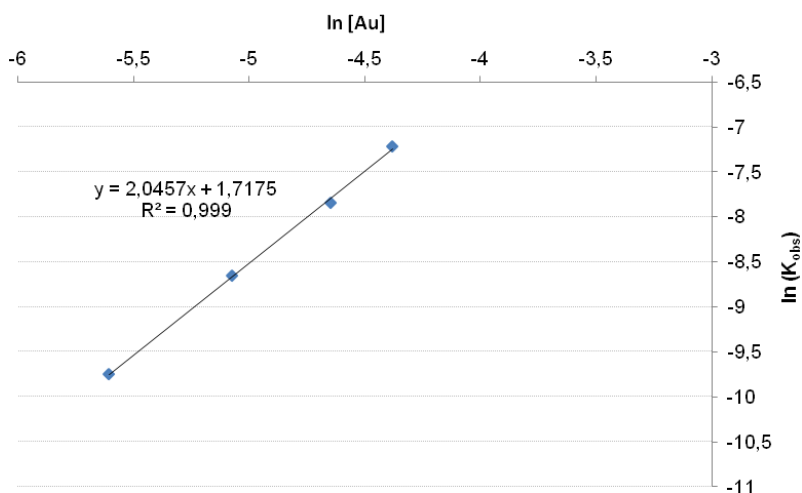
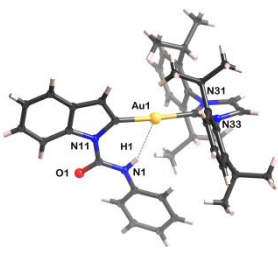
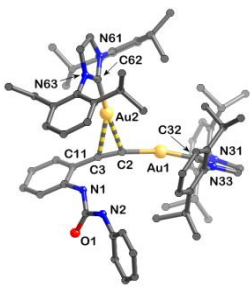


Figure S14. Plot of  $\ln(K_{\text{obs}})$  versus  $\ln([\text{Au}(\text{PtBu}_3)\text{NTf}_2])$

## 9. Crystallographic Data

### X-ray data for compounds 7 and 8

Table S3. Key parameters for compounds 7 and 8

	 Metalated indole <b>7</b> <sup>[a]</sup>	 $\sigma, \pi$ -complex <b>8</b> <sup>[b]</sup>
<b>Bond distances (Å)</b>		
H1...Au1	2.27(2) [2.39(4)]	
N1...Au1	3.098(7) [3.176(7)]	
Au1–C32		2.004(14)
Au1–C2		2.009(18)
Au2–C2		2.21(3)
Au2–C3		2.44(3)
Au2–C62		1.992(14)
C2–C3		1.26(3)

C3-C11		1.44(3)
<b>Bond Angles (°)</b>		
C-Au-C	176.7(3) [173.2(3)]	
N1-H1...Au1	156(3) [146(5)]	
C2-Au1-C32		170.1(9)
C2-Au2-C62		172.3(8)
C3-Au2-C62		154.8(7)
Au1-C2-C3		162(2)
X-Au2-C62 ca. (X = C2-C3 centroid)		168
C2-C3-C11		172(3)
<sup>[a]</sup> Compound <b>7</b> ·0.25(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) crystal structure has been determined by X-ray diffraction. The structure shows two independent molecules and half dichloromethane molecule in the asymmetric unit. Parameters for the second molecule are given in parenthesis. <sup>[b]</sup> Compound <b>8</b> ·0.5(CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )·H <sub>2</sub> O crystal structure has been determined by X-ray diffraction studies.		

### X-ray data for compound 9

The single crystal X-ray structure of **9** showed three Au atoms, bonded to the urea fragment, however, extensive disorder of a large part of the molecule rendered the structure unsatisfactory and quantitative aspects are not therefore discussed.

X-ray data for compound **9**: Colourless tablet, 0.14 x 0.14 x 0.03 mm size, Triclinic, P $\bar{1}$ , a = 10.3980(3), b = 15.4337(4), c = 23.1303(9) Å,  $\alpha$  = 105.085(3),  $\beta$  = 102.976(3),  $\gamma$  = 90.024(2), V = 3485.7(2) Å<sup>3</sup>, Z = 2,  $\rho_{\text{calcd}}$  = 1.687 gcm<sup>-3</sup>,  $\mu$  = 6.486.

<sup>1</sup> E. C. Alyea, G. Ferguson, J. F. Gallagher, J. Malito, *Acta Cryst. C*, **1993**, 49, 1473-1476.

<sup>2</sup> G. F. Manbeck, M. C. Kohler, Porter M. R.; R.A. Jr. Stockland, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 12595-12606.

<sup>3</sup> L. Ricard, F. Gagosz, *Organometallics* **2007**, 26, 4704-4707.

<sup>4</sup> N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133-4136.

<sup>5</sup> A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2067-2074.

<sup>6</sup> A. Gimeno, M. Medio-Simón, C. Ramírez de Arellano, G. Asensio, A. B. Cuenca, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1900-1903.

<sup>7</sup> 2-((trimethylsilyl)ethynyl)aniline was prepared according to described procedures: O. Lavaste, S. Cabioch, P. H. Dixneuf, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7595-7604.

<sup>8</sup> C. Sabot, K. A. Kumar, C. Antheaume, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5001-5004.

<sup>9</sup> For the synthesis of gold acetylides in the presence of a base: a) X-X. Lu, C-K. Li, E. C-C. Cheng, N. Zhu, V. W-W. Yam, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 2225-2227; b) Q. Y. Hu, W. X. Lu, H. D. Tang, H. H. Y. Sung, T. B. Wen, I. D. Williams, G. K. L. Wong, Z. Lin, G. Jia, *Organometallics* **2005**, *24*, 3966-3973; c) H-S. Tang, N. Zhu, V. W-W. Yam, *Organometallics* **2007**, *26*, 22-25; d) X. He, N. Zhu, V. W-W. Yam, *Organometallics* **2009**, *28*, 3621-3624; e) For a method using NHC-Au-OH complexes, see: S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2742-2744.

<sup>10</sup> We were not able to purify it by column chromatography because of its instability towards the hydrolysis process.

<sup>11</sup> For the synthesis of aryl gold acetylides bearing a urea group in *para* position, see: Y-P. Zhou, M. Zhang, Y-H. Li, Q-R. Guan, F. Wang, Z-J. Lin, C-K. Lam, X-L. Feng, and H-Y. Chao, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5099-5109.

<sup>12</sup> The presence of a potentially coordinating basic additive could alter the catalyst structure and/or decrease the Lewis acidity of the metal complex employed. See: A. S. K. Hashmi, I. Braun, M. Rudolph, F. Rominger, *Organometallics* **2012**, *31*, 644-661.

<sup>13</sup> For other  $\sigma,\pi$ -Au complexes described: a) D. M. P. Mingos, J. Yau, S. Menzer, D. J. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1894-1895; b) S-K. Yip, E. C.-C. Cheng, L-H. Yuan, N. Zhu, V. W-W. Yam, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5062-5065; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4954-4957; c) S. S. Y. Chui, M. F. Y. Ng, C-M. Che, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1739-1749; d) M. I. Bruce, M. Jevric, B. W. Skelton, A. H. White, N. N. Zaitseva, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1906-1910; e) A. Himmelspach, M. Finze, S. Raub, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2676-2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2628-2631; f) I. O. Koshevoy, C-L. Lin, A. J. Karttunen, M. Haukka, C-W. Shih, P-T. Chou, S. P. Tunik, T. A. Pakkanen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5533-5535; g) I. O. Koshevoy, C-L. Lin, A. J. Karttunen, J. Jänis, M. Haukka, S. P. Tunik, P-T. Chou, T. A. Pakkanen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11456-11466. h) M. C. Blanco, J. Cámara, M. C. Gimeno, P. G. Jones, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. E. Olmos, M. D. Villacampa, *Organometallics* **2012**, *31*, 2597-2605. i) S. Dupuy, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 972-976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 938-942.

<sup>14</sup> Manuscript submitted to *Advanced Synthesis and Catalysis*, adsc.201300730.



## **4. SUMARIO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**





#### **4. SUMARIO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

En este apartado se resumen los resultados obtenidos durante la realización de esta tesis doctoral y que han dado lugar a la publicación de los diferentes artículos científicos recogidas en la sección anterior. Cabe destacar que en esta sección se mencionan únicamente los resultados clave para la comprensión del trabajo realizado, por lo que podría ser necesario consultar las publicaciones relacionadas, así como el material suplementario que las acompaña para conocer aspectos más particulares o relacionados con el trabajo experimental.



#### 4.1. Reacciones de Heterociclación de 1-(*o*-alquilaril)ureas

Los resultados que se resumen y discuten en esta sección se relacionan con la siguiente publicación:

***NHC-Stabilized Gold(I) Complexes: Suitable Catalysts for 6-exo-dig Heterocyclization of 1-(*o*-Ethynylaryl)ureas***

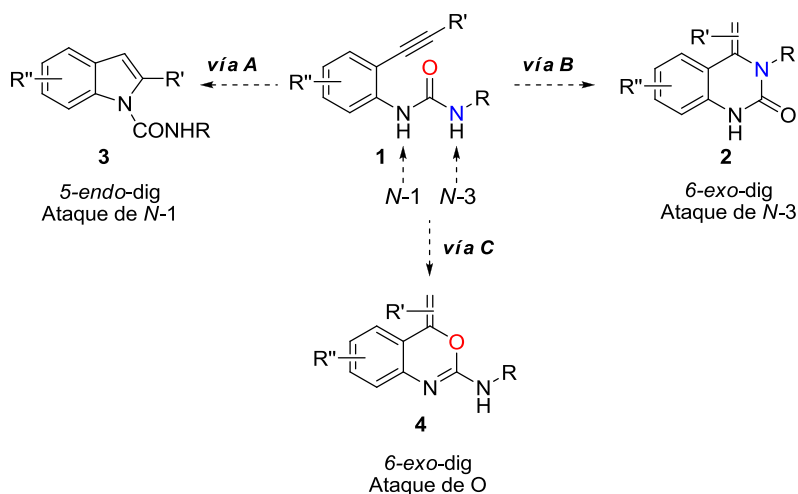
Ana Gimeno, Mercedes Medio-Simón, Carmen Ramírez de Arellano, Gregorio Asensio and Ana. B. Cuenca

*Organic Letters*, **2010**, *12*, 1900.



#### 4.1.1. Resumen de Resultados y Discusión

Los complejos de oro presentan una gran capacidad para catalizar procesos de heterociclación al promover el ataque nucleofílico a enlaces múltiples activándolos electrofílicamente. En este sentido nos propusimos el estudio de estos procesos utilizando como sustratos 1-(*o*-alquinilaril)ureas. La presencia en estos sustratos de varios nucleófilos, susceptibles de adicionarse al alquino, podría permitir el acceso a diferentes heterociclos. Además de estructuras tipo indol **3** (vía A), podrían desarrollarse metodologías para el acceso a productos menos explorados como 4-alkiliden-3,4-dihidroquinazolin-2-onas **2** (vía B), o benzoxacin-2-aminas **4** (vía C) (Esquema 4.1).

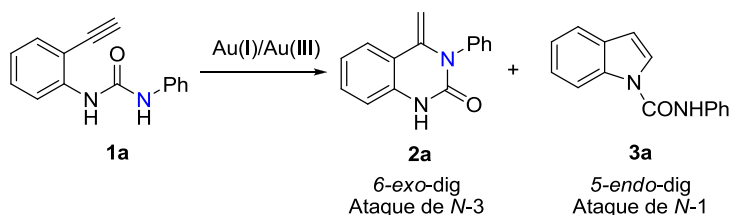


**Esquema 4.1.** Posibles productos en la reacción de heterociclación de 1-(*o*-alquinilaril)ureas.

El estudio de estas transformaciones indicó que los complejos de oro presentan una gran capacidad para catalizar reacciones de heterociclación de 1-(*o*-alquinilaril)ureas y 1-(*o*-etinilaril)ureas, aunque con resultados claramente diferenciados en función del tipo de alquino, terminal o interno.

Los resultados preliminares obtenidos al ensayar la reacción de heterociclación de la 1-(*o*-etinilaril)urea **1a** en presencia de cantidades catalíticas de diferentes complejos de

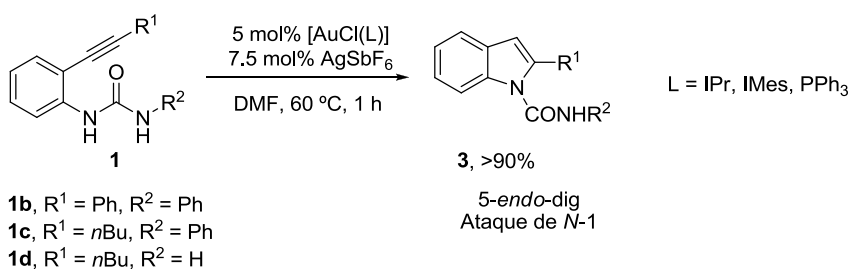
Au(I) y Au(III) permitieron observar que ambos átomos de nitrógeno, *N*-1 y *N*-3, pueden comportarse como nucleófilos, adicionándose al triple enlace (Esquema 4.2).



**Esquema 4.2.** Reacción de heterociclación de la urea **1a** en presencia de cantidades catalíticas de complejos de oro.

Por tanto, las 1-(*o*-etnilaril)ureas **1** pueden, en estas condiciones proporcionar, al menos, productos de tipo dihidroquinazolin-2-ona **2** o indoles **3** derivados de la ciclación *6-exo-dig* y *5-endo-dig*, respectivamente.

Sin embargo, los diferentes ensayos realizados con 1-(*o*-alquililaril)ureas condujeron únicamente a indoles tipo **3**, resultantes de la ciclación *5-endo-dig*. Modificaciones tanto del sistema catalítico como del carácter electrónico y estérico del sustituyente  $R^1$  del alquino no produjeron cambios en la selectividad de estas transformaciones, obteniéndose en todos los casos el correspondiente indol **3** (Esquema 4.3).<sup>1</sup>



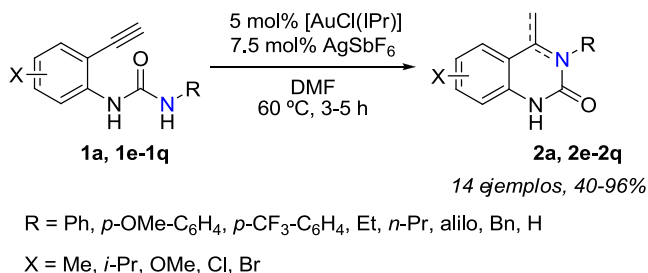
**Esquema 4.3.** Heterociclación *5-endo-dig* de 1-(*o*-alquililaril)ureas catalizada por complejos de Au(I).

Los resultados obtenidos muestran la elevada tendencia de las 1-(*o*-alquililaril)ureas para dar lugar a la ciclación *5-endo-dig* generando los correspondientes derivados

indólicos **3**. Esto es consecuencia posiblemente del control termodinámico ejercido por la elevada estabilidad del anillo de indol, dado su carácter aromático.

En contraste con los numerosos métodos catalíticos descritos para la obtención de indoles, la síntesis de estructuras de tipo 4-metilen-3,4-dihidroquinazolin-2-ona **2** ha sido relativamente poco explorada. Por ello se llevó a cabo la optimización de las condiciones de reacción para su obtención selectiva en la heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas **1**.

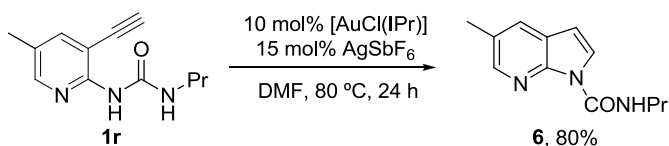
El ensayo de diferentes condiciones de reacción permitió observar que la utilización del complejo de Au(I) estabilizado por el ligando de tipo NHC, IPr [(1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno)], proporciona de forma totalmente selectiva los productos de tipo dihidroquinazolin-2-ona **2**. De este modo, una vez optimizadas las condiciones de reacción se prepararon diferentes dihidroquinazolin-2-onas **2** con buenos e incluso, excelentes rendimientos (Esquema 4.4).



**Esquema 4.4.** Reacción de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas **1** catalizada por [AuCl(IPr)]/AgSbF<sub>6</sub>.

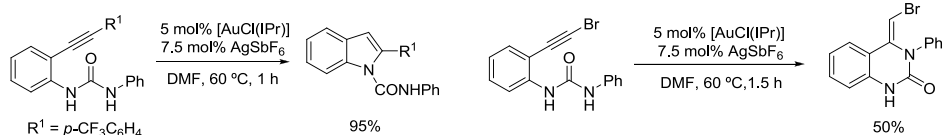
La presencia de sustituyentes tanto de carácter aceptor como dador sobre el átomo de nitrógeno *N*-3 resultó ser compatible con la reacción, obteniéndose en todos los casos las correspondientes dihidroquinazolin-2-onas **2** con buenos rendimientos. Es decir, la reacción toleró la modificación de la nucleofilia de *N*-3, sin tener un efecto significativo sobre la selectividad del proceso. No obstante, la reacción resultó ser más sensible a la modificación de las características electrónicas del anillo aromático en *N*-1. Así, la presencia de grupos electrón-dadores no produjo cambios sobre la eficacia o

selectividad del proceso, obteniéndose las correspondientes dihidroquinazolin-2-onas **2** con buenos rendimientos. Sin embargo, la introducción de grupos electrón-aceptores afectó de forma considerable la selectividad de la transformación, llegando a invertirse al introducir el anillo electrónicamente deficiente de piridina en **1r** (Esquema 4.5).



**Esquema 4.5.** Reacción de heterociclación de la 1-(*o*-etinilpiridinil)urea **1r**.

<sup>1</sup> La reacción también se ensayó con la 1-fenil-3-(2-((4-(trifluorometil)fenil)etinil)fenil)urea, que contiene un grupo electrón-atractor sobre C-2. En este caso la reacción condujo también al correspondiente indol. La introducción de un átomo de bromo, con carácter inductivo electrón-atractor, invirtió la selectividad obteniéndose la 4-(bromometileno)-3-fenil-3,4-dihidroquinazolin-2-ona en la heterociclación de la 1-(2-(bromoetinil)fenil)-3-fenilurea (*Resultados no incluidos en el artículo NHC-Stabilized Gold(I) Complexes: Suitable Catalysts for 6-exo-dig Heterocyclization of 1-(*o*-Ethylnylaryl)ureas*).





#### 4.1.2. Conclusiones

- Se han estudiado las reacciones de heterociclación de 1-(*o*-alquilureas) catalizadas por complejos de oro, demostrando su versatilidad conduciendo a la formación diferentes productos dependiendo de los sustituyentes en el anillo aromático o sobre el fragmento acetilénico.
- El estudio de estas transformaciones ha puesto de manifiesto que el tipo de sustitución sobre el alquino, es decir, la diferente distribución de la densidad de carga a ambos lados del triple enlace inducida por coordinación con el catión metálico, ejerce un efecto significativo sobre la selectividad de las reacciones de heterociclación de 1-(*o*-alquilaril)ureas.
- Mediante la utilización del sistema catalítico adecuado se ha desarrollado una nueva metodología para la generación exclusiva de estructuras con el núcleo de 4-metilen-3,4-dihidroquinazolin-2-ona. Esta metodología es ventajosa frente a otras aproximaciones descritas en la literatura y que implican varias etapas o necesitan condiciones de reacción más drásticas.



#### **4.2. Estudio de la Selectividad *N,O* en Reacciones de Heterociclación de 1-(*o*-Etilaril)ureas. Síntesis de Acetales Mixtos.**

Los resultados que se resumen y discuten a continuación se relacionan con la publicación:

***Gold(I)-Catalyzed Reactions of 1-(*o*-Alkynylaryl)ureas. Highly Selective Heterocyclization and Synthesis of Mixed *N,O*-Acetals***

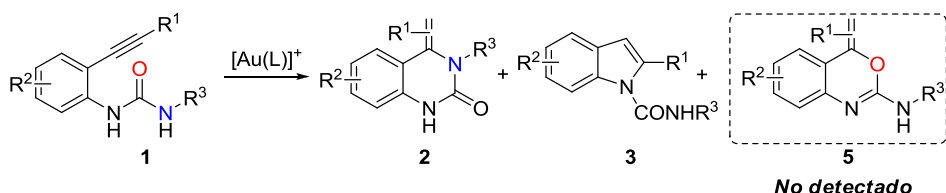
Ana Gimeno, Ana B. Cuenca, Mercedes Medio-Simón and Gregorio Asensio

*Advanced Synthesis & Catalysis*, **2014**, 356, 229.



#### 4.2.1. Resumen de Resultados y Discusión

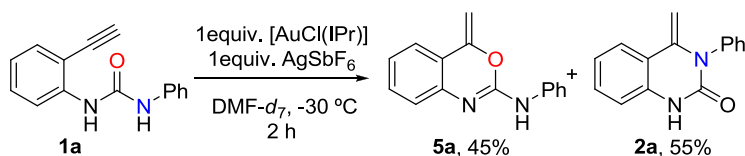
Las condiciones de reacción ensayadas en la reacción de heterociclación de 1-(*o*-etnilaril)ureas **1** ([Au(IPr)]SbF<sub>6</sub>, DMF, 60 °C) permitieron la obtención selectiva de 4-metilen-3,4-dihidroquinazolin-2-onas **2** con buenos e incluso excelentes rendimientos. Sin embargo, bajo las diferentes condiciones de reacción ensayadas no se detectó en ningún caso la presencia de estructuras de tipo benzoxacina **5**, derivadas del ataque 6-*exo*-dig del átomo de oxígeno (Esquema 4.6).



**Esquema 4.6.** Productos detectados en la reacción de heterociclación de 1-(*o*-alquínilaril)ureas **1**.

Estos resultados contrastan con la reactividad que cabría esperar del grupo funcional urea, en el que la mayor nucleofilia se centra en su átomo de oxígeno, lo que debería facilitar cinéticamente su participación en la ciclación.

Por ello, sospechando que la formación de productos tipo benzoxacina pudiera ser el proceso de control cinético, se decidió llevar a cabo la reacción de heterociclación del sustrato **1a** a baja temperatura (-30 °C) (Esquema 4.7).

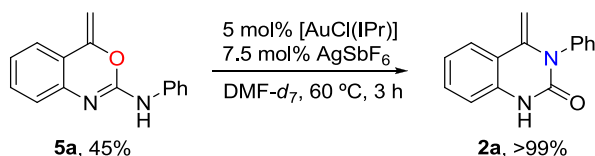


**Esquema 4.7.** Reacción de heterociclación de la urea **1a** a -30 °C.

La reacción en estas condiciones permitió detectar la formación de la benzoxacina **5a**, junto con la correspondiente dihidroquinazolin-2-ona **2a**, aunque fue necesario utilizar

cantidades estequiométricas del complejo de oro para acelerar la velocidad de la transformación a esta temperatura.

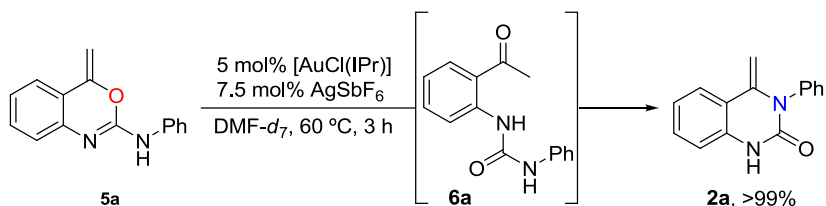
Sin embargo, en un experimento paralelo, cuando la benzoxacina **5a** se calentó a 60 °C en presencia de un 5 mol% [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub> en DMF (condiciones de la reacción catalítica) se observó su isomerización completa para dar la correspondiente dihidroquinazolin-2-ona **2a** (Esquema 4.8).



**Esquema 4.8.** Isomerización de la benzoxacina **5a** en la dihidroquinazolin-2-ona **2a** catalizada por [AuCl(IPr)]/AgSbF<sub>6</sub>

Estas observaciones pueden explicarse de manera coherente postulando que la benzoxacina **5a**, posible producto de reacción cinético, se transforma en las condiciones catalíticas de reacción en la dihidroquinazolin-2-ona **2a** correspondiente, al ser este producto más estable termodinámicamente. Esto justifica la no detección de los oxo-adyuctos en condiciones de reacción catalíticas.

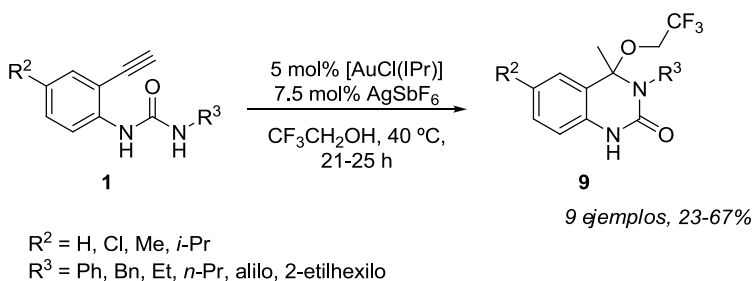
Un análisis detallado del curso de la transformación mediante <sup>1</sup>H-RMN permitió detectar la cetona **6a** como producto intermedio en la reacción de isomerización, muy posiblemente como resultado de la adición de H<sub>2</sub>O a la benzoxacina **5a** (Esquema 4.9).



**Esquema 4.9.** Conversión de la benzoxacina **5a** en la dihidroquinazolin-2-ona **2a** a través de la formación de la cetona **6a**.

Se ensayaron diferentes condiciones de reacción tratando de excluir absolutamente la presencia de H<sub>2</sub>O en el medio (ausencia de sales de plata, utilización de otros disolventes, etc.), pero la benzoxacina **5a** no pudo obtenerse en ningún caso en condiciones catalíticas. Este resultado muestra la elevada inestabilidad de **5a** frente a la hidrólisis.

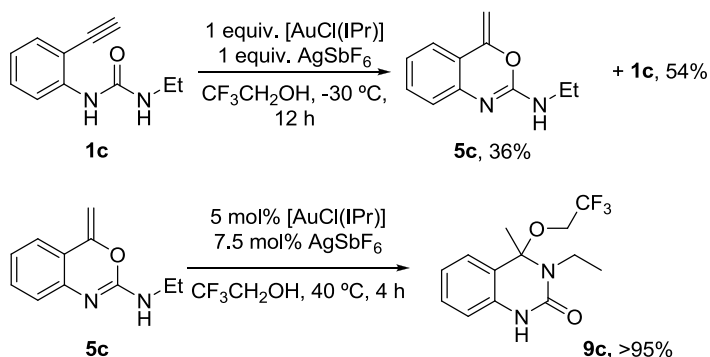
En consecuencia, se decidió explorar las reacciones de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas **1** en disolventes próticos. Al realizar esta transformación en diferentes medios se observó la formación de acetales mixtos *N,O* **9** cuando se utilizó trifluoroetanol como disolvente. Al aplicar las condiciones de reacción optimizadas a una serie de 1-(*o*-etinilaril)ureas se prepararon diferentes 3,4-dihidroquinazolin-2-onas fluoradas **9** con buenos rendimientos (Esquema 4.10).



**Esquema 4.10.** Síntesis de 3,4-dihidroquinazolin-2-onas fluoradas **9** catalizada por [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub>.

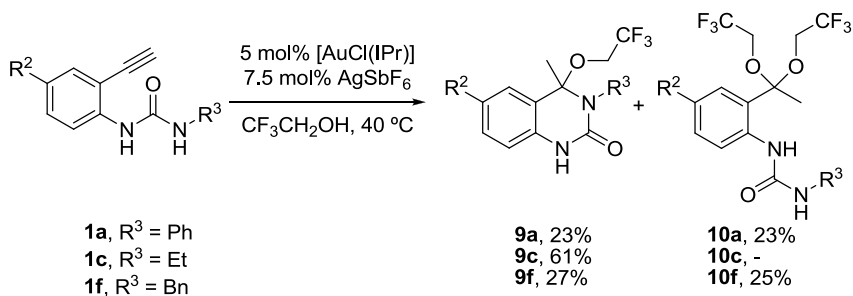
La reacción resultó ser compatible con sustituyentes de diferente naturaleza sobre el átomo de nitrógeno *N*-3, así como en el anillo aromático unido al nitrógeno *N*-1. Sin embargo la introducción de sustituyentes que reducen la nucleofilia del nitrógeno *N*-3 produjo una disminución en la eficacia del proceso, obteniéndose las correspondientes dihidroquinazolin-2-onas fluoradas **9** con rendimientos inferiores, acompañadas de pequeñas cantidades de los acetales de cadena abierta **10**.

Un análisis más detallado de estas transformaciones mostró la participación de estructuras tipo benzoxacina como intermedios en la formación de las dihidroquinazolin-2-onas fluoradas **9** (Esquema 4.11), pudiendo también descartarse su formación a partir de las correspondientes dihidroquinazolin-2-onas **2**.



**Esquema 4.11.** Ensayos realizados para confirmar la participación de benzoxacinas en la formación de las dihidroquinazolin-2-onas fluoradas **9** catalizada por  $[\text{Au(IPr)}]^+$ .

El hecho de que estructuras tipo benzoxacina sean intermedios en estas reacciones podría explicar la influencia del sustituyente unido al nitrógeno *N*-3 sobre la eficacia de la transformación. Una disminución de la nucleofilia de *N*-3 facilitaría la adición de dos moléculas de trifluoroetanol a la benzoxacina, favoreciéndose la formación de los acetales de cadena abierta **10** (Esquema 4.12).



**Esquema 4.12.** Esquema comparativo de la obtención de dihidroquinazolin-2-onas fluoradas **9** y acetales de cadena abierta **10** en función del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno *N*-3.



#### 4.2.2. Conclusiones

- El estudio detallado mediante  $^1\text{H}$ -RMN a baja temperatura de reacciones de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas promovidas por complejos de Au(I) en cantidades estequiométricas ha permitido detectar la formación bajo control cinético de estructuras tipo benzoxacina generadas por ataque nucleofílico del átomo de oxígeno de la función urea al enlace múltiple activado por el metal.
- La inestabilidad de las benzoxacinas frente a procesos de hidrólisis ha permitido explicar la no detección de estos compuestos en condiciones de reacción catalíticas, así como la selectividad *N,O* observada en las reacciones de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas catalizadas por complejos de Au(I).
- El ensayo de reacciones de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas en medios prácticos ha permitido desarrollar un procedimiento para la obtención de una serie de acetales mixtos *N,O* fluorados, derivados de dihidroquinazolin-2-onas, con buenos rendimientos.



### 4.3. Modos de Activación de Alquinos en Complejos de Oro

Los resultados que se resumen y discuten en esta sección se relacionan con la siguiente publicación:

***Competitive Gold Activation Modes in Terminal Alkynes: An Experimental Mechanistic Study***

Ana Gimeno, Ana B. Cuenca, Samuel Suárez-Pantiga, Carmen Ramírez de Arellano, Mercedes Medio-Simón and Gregorio Asensio  
*Chemistry-A European Journal*, **2014**, *20*, 683.

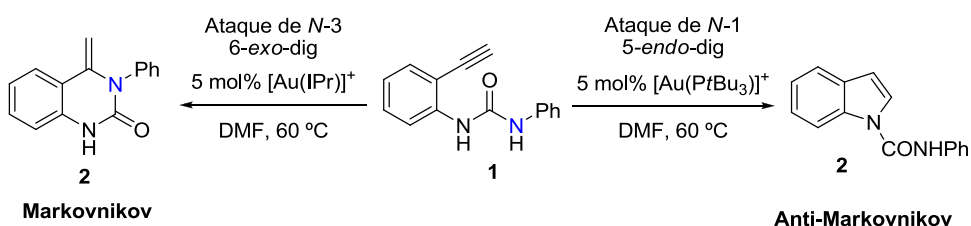


### 4.3.1. Resumen de Resultados y Discusión

Como se ha indicado anteriormente las 1-(*o*-etinilaril)ureas **1** son sustratos versátiles en reacciones de heterociclación. La utilización del sistema catalítico [AuCl(IPr)]/AgSbF<sub>6</sub> permitió obtener productos heterocíclicos por cierre con el nitrógeno *N*-3 o el O carbonílico en función de las condiciones de reacción y las características del sustrato. Además, la reacción en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Au(I) resultó ser sensible a la naturaleza del catalizador, proporcionando mezclas de productos derivados del cierre a través de *N*-1 o *N*-3 en diferentes proporciones dependiendo del complejo metálico utilizado.

En este trabajo nos propusimos analizar qué factores determinan la selectividad de estos procesos y como se ve modificada en función del ligando tipo NHC o fosfina presente en el complejo metálico.

La reacción de heterociclación de la 1-(*o*-etinilaril)urea **1** catalizada con 5 mol% de [Au(IPr)]SbF<sub>6</sub> condujo exclusivamente a la dihidroquinazolin-2-ona **2**, mientras que el empleo de [Au(PtBu<sub>3</sub>)]SbF<sub>6</sub> proporcionó de forma mayoritaria el indol **3** como producto de reacción (Esquema 4.13). El resto de ligandos ensayados proporcionaron mezclas de **2** y **3** en diferentes proporciones.



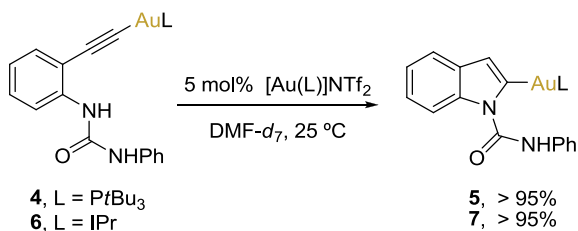
**Esquema 4.13.** Diferente selectividad observada en la reacción de heterociclación de la urea **1** en función del ligando utilizado en el complejo de Au(I).

Aunque la formación de la dihidroquinazolin-2-ona **2**, producto de adición Markovnikov, es fácilmente razonable a través de la activación  $\pi$  del enlace múltiple y posterior ataque nucleofílico, la formación del indol **3**, a través de un intermedio

similar, resultaría no ser *a priori* energéticamente favorable al transcurrir a través de una adición anti-Markovnikov, que supondría generación de densidad de carga positiva en el carbono terminal no sustituido del enlace múltiple.

La coordinación del alquino al complejo de oro conlleva paralelamente, de una parte, generación de densidad de carga positiva en el triple enlace que precede al ataque nucleofílico y, de otra, aumento de la acidez del protón acetilénico. Esto último, pudiera facilitar la generación de especies auradas tipo acetiluro. La presencia de estas especies, como intermedios en la ciclación 5-*endo*-dig, abriría una nueva vía de reacción factible, complementaria o alternativa, a la simple activación  $\pi$  del alquino.

La introducción de base en el medio produjo una desviación total de la selectividad hacia la formación exclusiva del indol **3** sugiriendo la participación de especies tipo acetiluro en la formación del producto de ciclación 5-*endo*-dig. Por otro lado, la preparación y el análisis de la reactividad de los compuestos **4** y **6**, acetiluros derivados de la urea **1**, corroboró esta hipótesis. Además, el acetiluro **6** que contiene el fragmento metálico [Au(IPr)], dio lugar catalíticamente a la ciclación 5-*endo*-dig. Este resultado parece excluir la participación de especies tipo acetiluro en la formación de dihidroquinazolin-2-ona **2** (Esquema 4.14).

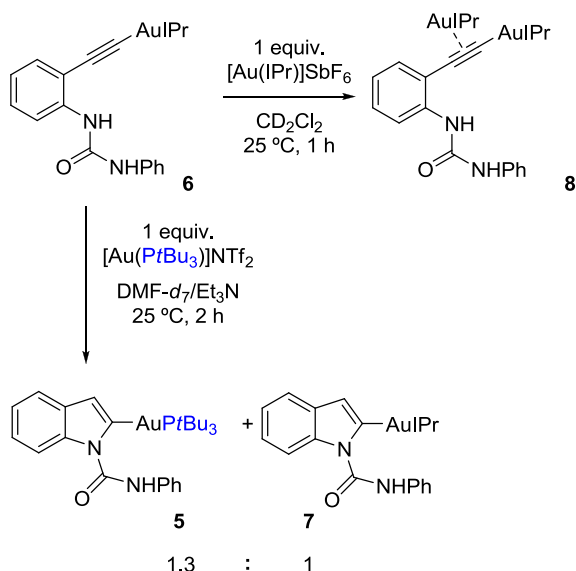


**Esquema 4.14.** Ciclación 5-*endo*-dig de acetiluros de Au(I) de la urea **1**.

Las especies tipo acetiluro no experimentaron por sí mismas procesos de heterociclación, y solo la adición de cantidades catalíticas del complejo de Au(I) catiónico promovió su ciclación para dar los correspondientes indoles metalados. Estos

experimentos indican que los acetiluros de oro deben ser activados nuevamente mediante el complejo de Au(I) para que evolucionen hacia la formación de indol.

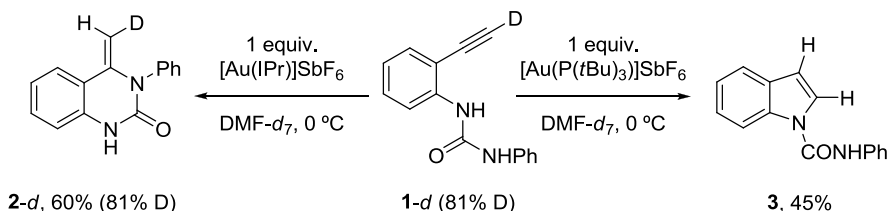
Así la reacción entre el acetiluro **6** y cantidades estequiométricas de  $[\text{Au}(\text{IPr})]^+$  permitió preparar y caracterizar mediante RMN y difracción de rayos X la especie bimetálica  $\sigma, \pi$  **8** (Esquema 4.15). La participación de estas especies en la ciclación 5-*endo*-dig de los acetiluros de la urea **1** se corroboró mediante experimentos de cruce utilizando complejos de Au(I) con ligandos distintos y la detección mediante RMN de los correspondientes indoles metalados (Esquema 4.15).



**Esquema 4.15.** Síntesis de la especie  $\sigma, \pi$  **8** y experimento de cruce que refleja la participación de este tipo de especies bimetálicas en la ciclación de los acetiluros de la urea **1**.

Los resultados corroboraron la posible participación de estas especies bimetálicas como intermedios en la ciclación 5-*endo*-dig conducente a la formación del indol **3**.

Finalmente, experimentos de marcaje isotópico confirmaron a su vez que las especies bimetálicas  $\sigma, \pi$  son intermedios en este proceso, excluyendo además su participación en la ciclación 6-*exo*-dig que conduce a dihidroquinazolin-2-ona **2** (Esquema 4.16).



**Esquema 4.16.** Reacción de heterociclación de la urea **1-d**.

Así las 1-(*o*-etinilaril)ureas se revelan como un modelo experimental para mostrar la competición entre dos modos distintos de activación de alquinos por complejos de Au(I), responsables respectivamente de los dos modos de ciclación observados.

La variación de los ligandos en el complejo metálico de Au(I), modifica el modo de activación mayoritario del alquino, reflejándose así en la selectividad de la transformación. Una posible explicación para el distinto comportamiento de los complejos de Au(I) en función del ligando utilizado podría tener su origen en las diferentes características del complejo  $\pi$  generado inicialmente por interacción del alquino y el centro metálico. Determinadas características electrónicas y estéricas de los complejos de Au(I) podrían generar complejos  $\pi$  con una mayor activación del carbono bencílico, acelerando el ataque nucleofílico y así la obtención de la dihidroquinazolin-2-ona **2**. Por otro lado, una mayor densidad de carga positiva en el carbono terminal con la consiguiente acidificación del hidrógeno acetilénico, permitiría la formación de especies  $\sigma,\pi$  conducentes al indol **3**.



#### 4.3.2. Conclusiones

- La reacción de heterociclación de 1-(*o*-etinilaril)ureas puede dar lugar preferente o muy selectivamente a productos de ciclación 6-*exo*-dig o 5-*endo*-dig en función del complejo de Au(I) utilizado. El tipo de ligando alrededor del centro metálico modifica drásticamente la selectividad de la reacción.
- El estudio del mecanismo de la reacción sugiere la competencia entre dos modos diferentes de activación del enlace múltiple para conducir a los productos de ciclación Markovnikov o anti-Markovnikov.
- El estudio de la reactividad de acetiluros derivados de la urea **1**, y de las correspondientes especies bimetalicas  $\sigma,\pi$ , junto con experimentos de marcaje isotópico sugieren que el modo de activación de los acetilenos terminales a través de especies bimetalicas  $\sigma,\pi$  es responsable del proceso de ciclación 5-*endo*-dig de estos compuestos, mientras que el modo de activación  $\pi$  origina productos de ciclación 6-*exo*-dig.
- La selectividad alcanzada en la ciclación 5-*endo*-dig o 6-*exo*-dig de acetilenos terminales en las 1-(*o*-etinilaril)ureas depende, al menos en parte, de las diferentes características electrónicas y estéricas en la zona de coordinación del metal del complejo  $\pi$  generado inicialmente por interacción del alquino y el centro metálico.



## CONCLUSIONS

1.- Au(I)-catalyzed hydroamination of readily available 1-(*o*-ethynylaryl)ureas allows the selective preparation of quinazolin-2-one and indole derivatives through a 6-*exo*-dig or a 5-*endo*-dig *N*-heterocyclization process, respectively, with high to good yields.

2.- A closer analysis of these transformations seems to reveal that the alkyne substitution, key control factor of the charge density distribution generated on the two acetylenic carbons upon metal coordination, plays a significant role on the final selectivity of this heterocyclization.

3.- Proper selection of the catalytic system allows for the exclusive generation of the 4-methylene-3,4-dihydroquinazolin-2-one core. This route is synthetically valuable when compared with the multistep or harsh protocols previously reported for this interesting type of heterocycle.

4.- The benzoxazine ring, the kinetic framework expected from a 6-*exo*-dig ring closure through the urea oxygen, is isolated in stoichiometric processes carried out at low temperature. The instability of the benzoxazine core towards the hydrolytic processes seems to account for the absence of these compounds in the reaction under catalytic conditions.

5.- Use of ethanol as solvent, instead of DMF in catalytic reactions allows the isolation of open chain amino *O,O*-acetals. Trifluoroethanol, used as solvent, allows to modify the outcome of the solvolysis reaction to obtain a series of new mixed *N,O*-acetals containing the trifluoroethyl group in a simple manner from readily available starting materials.

6.- Several aurred reaction intermediates ( $\sigma$ -gold,  $\sigma,\pi$ -gold, and other gold polynuclear species) involved in the heterocyclization of 1-(*o*-ethynylaryl)urea have been isolated and identified by NMR spectroscopy, X-ray diffraction, or MALDI spectrometry. The behavior of these species, cross-over and deuterium-labeling

experiments reveal the ligand control in simultaneous or alternative  $\pi$ - and  $\sigma,\pi$ -activation modes of terminal alkynes resulting in divergent 6-*exo*- or 5-*endo*-cyclization paths in the gold-catalyzed reactions. These results, including a preliminary kinetic study, contribute to a better understanding of the mechanisms of gold(I) catalysis.

