

# Acoblaments C–H impulsats per iode hipervalent *Hypervalent iodine-driven C–H couplings*

Wei Wen Chen,<sup>1,2</sup> Ana Belén Cuenca<sup>2</sup> i Alexandr Shafir<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de Química Avançada de Catalunya – Consell Superior d'Investigacions Científiques (IQAC-CSIC). Grup BISI-Bonds

<sup>2</sup> Institut Químic de Sarrià – Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Departament de Química Orgànica i Farmacèutica. Grup BISI-Bonds

**Resum:** Els reactius orgànics que contenen un substituent de iode hipervalent són omnipresents en la síntesi orgànica, notablement com a oxidants i també com a agents electròfils de transferència de grups. A la darrera dècada, ha sorgit una nova estratègia de funcionalització de grups C–H basada en la transferència d'un grup alifàtic des d'un fragment d'aryl- $\lambda^3$ -iodat cap a posicions C–H del mateix anell aromàtic, mitjançant processos de reordenació sigmatròpica. Aquest article recull les contribucions recents del nostre grup en aquests tipus de processos d'acoblament oxidatiu per a generar diverses famílies d'iodarens *orto*- i *para*-funcionalitzats.

**Paraules clau:** iode hipervalent, funcionalització C–H, reordenació sigmatròpica, acoblament oxidatiu.

**Abstract:** Organic reagents containing a hypervalent iodine substituent are ubiquitous in organic synthesis, notably as oxidants and likewise as electrophilic group transfer agents. In the last decade, a new C–H functionalization strategy has emerged, based on the transfer of an aliphatic group from an aryl- $\lambda^3$ -iodane fragment to C–H positions of the aromatic ring itself through sigmatropic rearrangement processes. This article presents the recent contributions of our group to these types of oxidative coupling processes for the generation of several families of *ortho*- and *para*-functionalized iodoarenes.

**Keywords:** Hypervalent iodine, C–H functionalization, sigmatropic rearrangement, oxidative coupling.

## Introducció

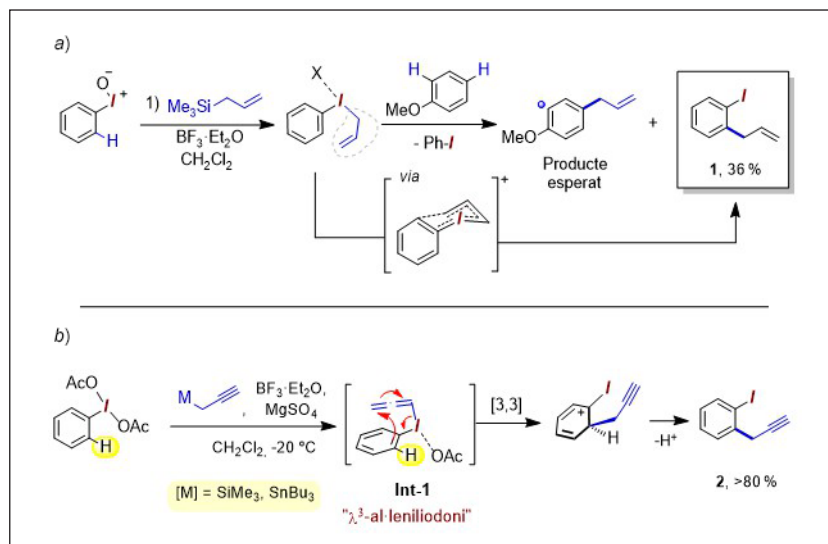
**E**l primer reactiu de iode hipervalent,  $\text{PhICl}_2$ , va ser sintetitzat l'any 1886 pel químic alemany Willgerodt [1]. Des d'aleshores, la química del iode hipervalent ha experimentat una expansió ràpida i s'ha convertit en una eina sintètica molt emprada dins el camp de la síntesi orgànica. A més d'una reactivitat polivalent, els derivats de iode(III) i iode(V) presenten altres propietats atractives, com són un cost baix i la facilitat de maneig, així com la capacitat de substituir metalls de transició en certes transformacions [2]. Entre les seves aplicacions més conegudes, es pot destacar l'ús que tenen com a agents oxidants i com a font de grups electròfils en diverses reaccions de substitució nucleòfila [2, 3]. No obstant això, darrerament ha guanyat impuls un nou patró de reactivitat que implica la utilització de compostos de iode hipervalent en una estratègia de funcionalització C–H. En aquest tipus de processos es promou la transferència d'un fragment alifàtic des de l'àtom de iode al mateix anell aromàtic, i es forma així un nou enllaç carboni-carboni (C–C) sense que calguin catalitzadors metàl·lics [4]. A més a més,

la reacció té lloc amb la retenció de l'àtom de iode en el producte final, la qual cosa possibilita transformacions posteriors de l'enllaç carboni-iode (C–I), com, per exemple, l'acoblament creuat mitjançant catàlisi amb metalls de transició.

## Antecedents

L'any 1988, el grup d'Oh va observar, durant uns estudis d'inversió de reactivitat (*umpolung*) amb compostos hipervalents, que l'exposició d'una mescla de iodosilbenzè ( $\text{PhI}=\text{O}$ ) i  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  sobre  $\text{alHil}(\text{trimetil})\text{silà}$  dona lloc a la formació —inesperada— de l'*orto*- $\text{alHiliodobenzè}$  **1** amb un 36% de rendiment (esquema 1a) [5]. Tenint en compte això, van atribuir aquest resultat a un procés concertat de transferència del grup  $\text{alHil}$  mitjançant un estat de transició de sis membres (esquema 1a). Al cap d'uns quants anys, aquesta reordenació [3,3]-sigmatròpica va ser batejada com a *reacció «iodonio-Claisen»* pels grups d'Ochiai i de Norton, que la van estudiar més a fons i en van dissenyar els primers estudis mecanístics. Com a part d'aquests estudis, es va desenvolupar una nova reacció, estretament relacionada amb l'anterior, que combina compostos hipervalents de iodarens amb derivats propargílics de Si i Sn per a formar *orto*-propargil-iodobenzè **2** (esquema 1b) [6]. Pel que fa al mecanisme, es va proposar una seqüència basada en l'intermediari  $\text{alHil}(\text{fenil})\text{iodoni}$ , **Int-1**, que es forma a partir de la transmetal·lació del precursor de propargilsilà cap al

Correspondència: Wei Wen Chen  
Institut Químic de Sarrià – Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Departament de Química Orgànica i Farmacèutica. Grup BISI-Bonds  
Via Augusta, 390. 08017 Barcelona  
Tel.: +34 934 006 100. Fax: +34 932 045 904  
A/e: [weichenc@iqs.url.edu](mailto:weichenc@iqs.url.edu)

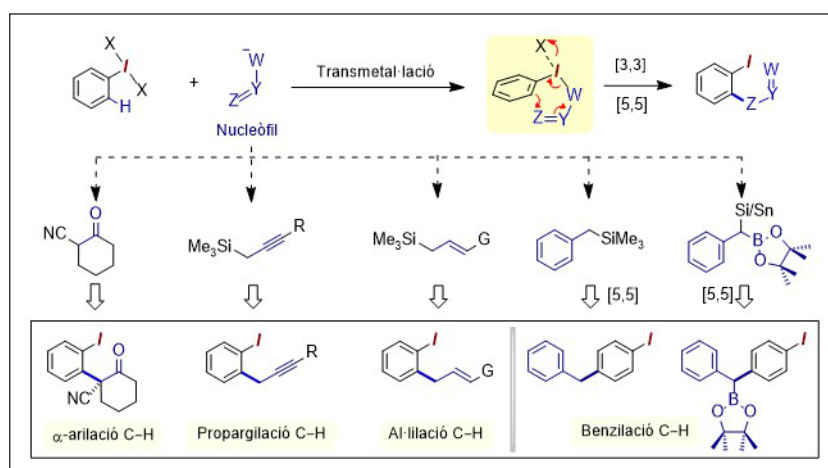


ESQUEMA 1. Primers exemples de processos *iodonio-Claisen*. a) *Orto*-al·lilació C-H de  $\lambda^3$ -iodosilbenzè (Oh i col·laboradors, 1988) i b) *orto*-propargilació C-H de  $\lambda^3$ -iodobenzè (Ochiai i col·laboradors, 1991). Elaboració pròpia.

centre de iode (III). Seguidament, una ràpida reordenació [3,3]-sigmatròpica dona lloc al nou enllaç C-C, i la rearomatització posterior proporciona el producte *orto*-propargilat 2.

Tot i la capacitat d'aquesta darrera transformació per a produir haloarens *orto*-propargilats potencialment valuosos, inicialment aquest mètode d'acoblament carboni-carboni no va cridar gaire l'atenció com a eina sintètica, possiblement, a causa del seu aspecte massa exòtic i del seu abast aparentment limitat. Tanmateix, el 2014 el nostre grup de recerca va demostrar que transformacions del tipus *iodonio-Claisen* poden tenir lloc també amb derivats enòlics [7], amb la qual

cosa s'amplia així la capacitat d'accés a derivats més complexos i es genera un interès renovat per les possibilitats sintètiques de les reaccions de reordenació amb iode hipervalent. Com a resultat d'això, en l'última dècada s'han descrit un seguit de processos nous de formació d'enllaços carboni-carboni amb capacitat per a proporcionar iodarens estructuralment diversos. Se n'il·lustren alguns exemples a l'esquema 2, amb les contribucions principals del nostre grup d'investigació. Com es pot apreciar, la formació del nou enllaç C-C té lloc preferentment a la posició C-H *orto* respecte al iode, a conseqüència del mecanisme de reordenació [3,3]-sigmatròpica esmentat anteriorment. Ara bé, com s'il·lustra en els darrers



ESQUEMA 2. Processos de reaccions d'acoblament C-H dirigits per iode desenvolupades pel nostre grup. Elaboració pròpia.

exemples de l'esquema 2, i com es mostrarà més endavant en aquest article, certes famílies de nucleòfils poliinsaturats també poden causar un procés inusual de reordenació [5,5]-sigmatròpica que té com a resultat l'acoblament selectiu en la posició C–H *para* respecte a l'àtom de iode.

Tot i la denominació *iodonio-Claisen* emprada en els treballs inicials, des del nostre grup hem suggerit la designació *acoblament C–H dirigit per iode (iodine-guided C–H coupling)*, per tal de reflectir millor una base mecanística que es troba a mig camí entre una reordenació sigmatròpica i un procés de tipus Friedel-Craft. Així mateix, en aquest article es resumeixen principalment les contribucions del nostre grup al desenvolupament de noves reaccions d'acoblament C–H dirigides pel fragment del iode hipervalent fins avui. Cal destacar que hi ha diversos grups de recerca que treballen d'una manera activa en aquest camp, tot i que les seves contribucions queden fora de l'abast d'aquest escrit [4d].

### Propargilació C–H dirigit per iode

Com ja s'ha comentat a l'apartat anterior, els esforços inicials dels grups d'Ochiai i Norton sobre l'*orto*-propargilació C–H van permetre establir les bases per a entendre els processos de *iodonio-Claisen* [6]. Un aspecte important de la reacció de propargilació C–H és la formació del iodoarè reduït (Ar–I) deguda a una reducció improductiva de l'aril- $\lambda^3$ -iodà. Aquest procés no desitjat es va atribuir a un mecanisme dissociatiu  $S_N1$ , pel qual l'Int-1 es dissocia en un catió lliure d'al·lenil/propargil i iodobenzè (esquema 3) [8]. El catió propargil resultant pot ser atrapat per nucleòfils externs, com ara el AcOH, el ROH o fins i tot el  $CH_3CN$  (aquest últim mitjançant una reacció de tipus Ritter) (esquema 3).

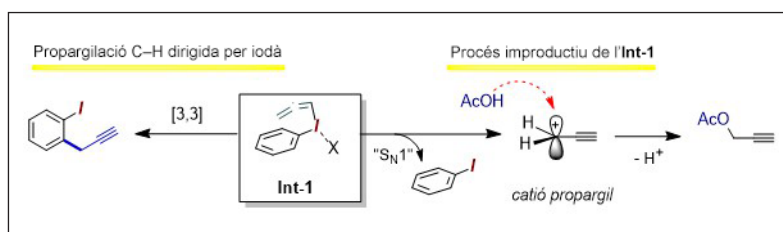
No va ser fins al 2018 que el nostre grup, amb experiència prèvia en aquest camp, va explorar els límits i l'aplicabilitat

sintètica de la propargilació C–H [9]. La reoptimització inicial del model de reacció va revelar que la reducció improductiva del  $\lambda^3$ -iodà es pot suprimir significativament realitzant la reacció en una barreja de  $CH_2Cl_2 / CH_3CN$  com a dissolvent a  $-78^\circ C$  (esquema 4a). També es va confirmar que l'acoblament no té lloc en absència de  $BF_3 \cdot Et_2O$  o un altre additiu àcid, com ara TMSOTf. Aleshores, l'acoblament amb aquestes noves condicions va permetre la formació d'una àmplia varietat de iodarens electrònicament diversos (substrats 3, 5, 7 i 8 a 12, esquema 4b). Cal destacar que l'eficiència del mètode es manté en gran manera fins i tot amb derivats del iodoarè amb substituents moderadament acceptors d'electrons, com es demostra amb la formació dels productes 4 i 6. De fet, fins i tot els  $\lambda^3$ -iodans substituïts amb *para*- $NO_2$  i *para*-CN van donar lloc als corresponents productes d'*orto*-propargil 13 i 14, per bé que amb rendiments moderats.

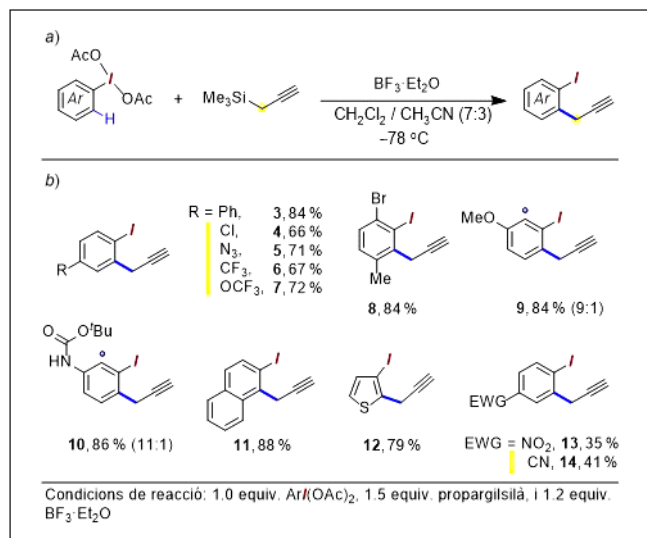
### Al·lilació C–H dirigit per iode

Mentre que la reacció de propargilació C–H té lloc a través de l'intermediari basat en una espècie d'al·leniliodoni (és a dir, Int-1), es pot concebre una reacció d'al·lilació C–H a través d'un intermediari anàleg d'al·liliodoni Int-2 (esquema 5).

Ara bé, la reacció d'al·lilació C–H utilitzant l'al·lil(trimetil)silà amb el model simple de  $PhI(OAc)_2$  no és gaire eficient, com ja es va descriure en un estudi dut a terme en el grup de Zhu [10]. No obstant això, el nostre grup ha descobert recentment que la introducció d'un grup atraient d'electrons en la posició 3 del fragment d'al·lilsilà permet desbloquejar la limitació prèvia i millorar l'eficiència de la transformació. De fet, la reacció d'un derivat d'al·lilfosfonat 15 amb el  $PhI(OAc)_2$  proporciona el corresponent producte *orto*-al·lilat 17 amb un 71% de rendiment, mentre que la reacció amb l'al·lil(trimetil)silà sense substituir proporciona 16 amb menys d'un 10% de rendiment (esquema 6) [11].



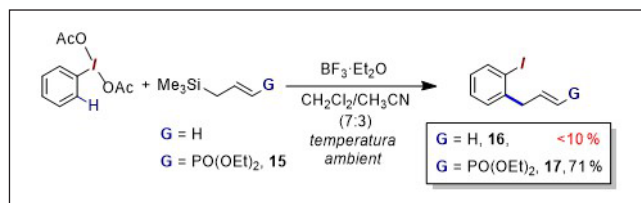
ESQUEMA 3. Oxidació del propargilsilà a través del mecanisme dissociatiu  $S_N1$ . Elaboració pròpia.



ESQUEMA 4. Propargilació C-H. a) Esquema general de la reacció i b) exemples seleccionats. Elaboració pròpia.

Aquesta millora ha permès expandir l'abast de la reacció d'al·lilació C-H tal com s'il·lustra en l'esquema 7. Per una part, l'acoblament C-H mostra que és compatible amb derivats d'al·lilsilà amb diferents substituents atraients d'electrons, com ara grups sulfones i derivats carbonílics (esquema 7b). A més a més, la reacció tolera d'una manera excel·lent una àmplia varietat electrònica de nuclis de iodarens, que van des d'anells aromàtics altament deficientes fins a derivats heterocíclics rics en electrons, com és el cas del iodotiofè (vegeu els substrats 18 a 27, esquema 7b). Com a exemple de substrat més complex, el precursor hipervalent de iodofenilalanina 28 es va transformar en el corresponent producte al·lilat 29 amb un 91 % de rendiment, acompanyat de la desprotecció *in situ* del grup *N*-Boc degut al medi àcid de la reacció (esquema 7c).

Un aspecte curiós de la reacció d'al·lilació C-H és el seu transcurs estereoquímic. Sembla lògic pensar que el fet de partir d'un substrat *trans* acabarà donant lloc al producte amb una configuració *trans*, i que, per tant, l'estereoquímica del pro-

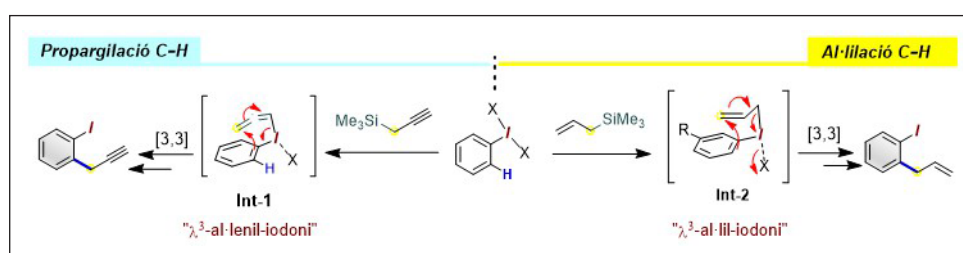


ESQUEMA 6. Comparació de la reactivitat d'al·lilació C-H amb l'al·lil(trimetil)silà i l'al·lilfosfonat 15. Elaboració pròpia.

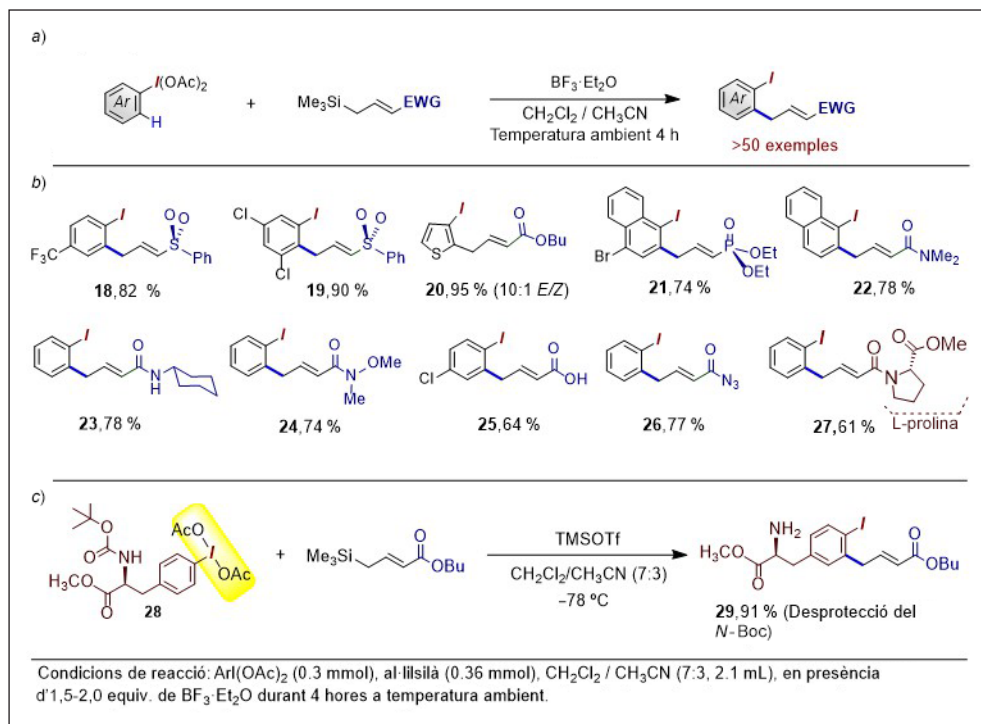
ducte de partida i del producte final estan correlacionades. Tanmateix, el pas de la transmetal·lació per a formar l'Int-3 s'esdevé amb una pèrdua de la informació estereoquímica inicial. Aleshores, l'Int-3 pot evolucionar cap a dos intermediaris en el pas següent de la reordenació. D'una banda, l'Int-3-A amb el G orientat cap endins acabaria donant el compost amb conformació *cis*, i de l'altra, l'Int-3-B amb el G orientat cap a l'observador proporcionaria el corresponent producte *trans* (esquema 8a). En aquest context, per a demostrar aquest fenomen s'ha fet reaccionar el PhI(OAc)<sub>2</sub> amb un derivat d'al·lilsilà de sulfona 30 amb una configuració *cis*. S'observa que el producte format correspon exclusivament a l'isòmer *trans*-31 amb uns rendiments similars a quan s'acobla amb l'isòmer *trans* de partida (esquema 8a). A més a més, la utilització d'un derivat d'al·lilsilà 32 amb una geometria *cis* bloquejada ha proporcionat el corresponent producte acoblat 33 amb un 60% de rendiment (esquema 8b), fet que demostra que la reacció d'al·lilació forma d'una manera preferent el producte *trans*. Aquesta preferència dona lloc a una gran oportunitat sintètica per a utilitzar precursors amb mescles de configuració *trans* i *cis*.

### Benzilació C-H dirigida per iodà

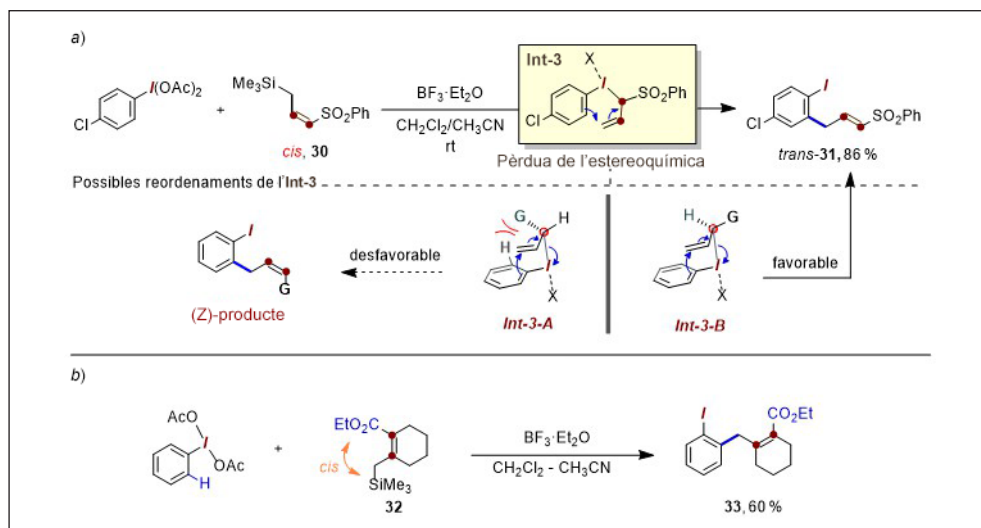
Com a part de la nostra recerca de nucleòfils compatibles amb processos d'acoblament C-H dirigit per iodà, es va assajar també la reactivitat del compost model PhI(OAc)<sub>2</sub> amb benzil(trimetil)silà [12]. D'una manera sorprenent, la utilitza-



ESQUEMA 5. Comparació de les reaccions de propargilació i al·lilació C-H dirigides per iodà. Elaboració pròpia.



ESQUEMA 7. Abast de la reacció d'aHilació C-H dirigida per iode. a) Esquema general de l'aHilació C-H, b) exemples seleccionats i c) aplicació a nuclis de ArI més complexos. Elaboració pròpia.

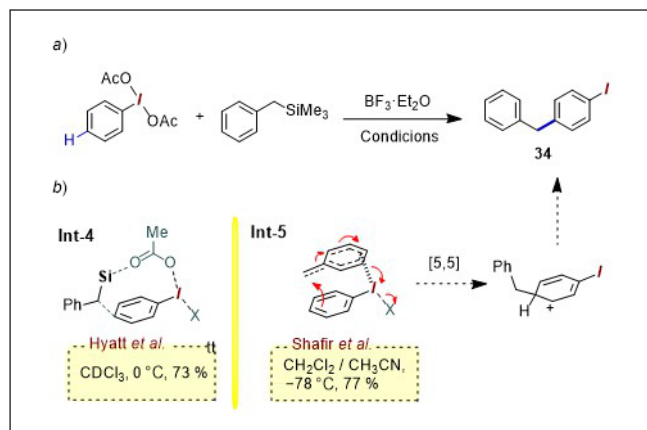


ESQUEMA 8. Experiments estereoquímics de la reacció d'aHilació C-H. a) Experiment estereoquímic amb un *cis*-aHililà 30 i b) aHilació C-H amb l'aHililà 32 amb configuració *cis* bloquejada. Elaboració pròpia.

ció d'aquest precursor benzílic va donar lloc a un canvi dràstic en la selectivitat d'acoblament C-H, com es pot observar en l'esquema 9 i es va formar selectivament el derivat *para*-benzil iodobenzè 34 amb un rendiment >70%. Tot i que la reacció es desvia clarament del prototípic procés *orto*-selectiu, els experiments creuats han permès descartar que es tracti d'una

simple benzilació *umpolung* de tipus Friedel-Craft. Per tant, igual que en els processos d'aHilació i propargilació explicats anteriorment, aquesta nova reacció sembla que té lloc a través d'una transferència interna del fragment alifàtic, facilitada per un centre de iode hipervalent, cap a una posició C-H del iodoarè.





ESQUEMA 9. Reacció general de la benzilació C-H. a) Esquema general de la benzilació C-H i b) propostes mecanístiques. Elaboració pròpia.

Cal destacar que, de forma paral·lela i independent, aquest procés també va ser estudiat pel grup de Hyatt als Estats Units d'Amèrica [13]. Malgrat que l'origen mecanístic d'aquest acoblament remot encara està per dilucidar, se n'han plantejat dues hipòtesis. Hyatt *et al.* van suggerir una seqüència de transferència del grup benzil, mitjançant una interacció inicial Si...O entre el substrat benzílic i el grup I-OAc, en el qual dirigeix el grup CH<sub>2</sub> benzílic per promoure una interacció atractiva amb la posició *para* C-H de l'anell ArI (vegeu Int-4). Com a explicació alternativa, el nostre grup va proposar que la transferència inicial del grup benzil cap al iode(III) genera un complex  $\pi$ -catiònic de tipus «cap a cua» (vegeu Int-5, esquema 9), que, segons els càlculs de la teoria funcional de la densitat (DFT), podria evolucionar cap a la formació d'un enllaç C-C amb una barrera energètica baixa. Aquesta hipòtesi, equivalent a una reordenació formal [5,5]-sigmatròpica, amplia l'àmbit de reaccions d'acoblament dirigides pel iode(III) més enllà del model de reordenació de tipus [3,3].

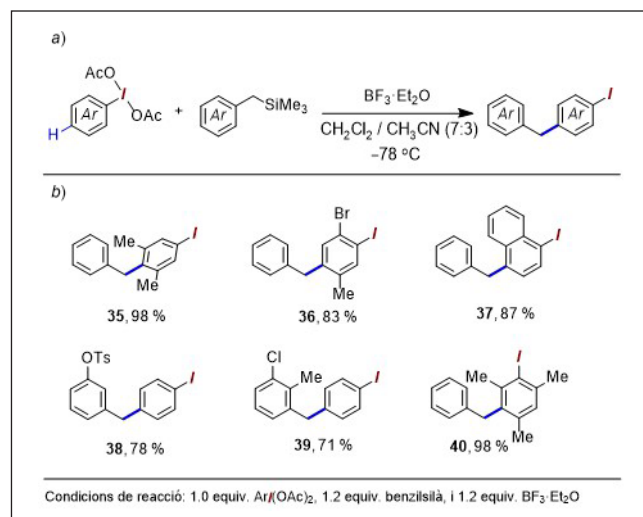
Tot i demostrar una certa sensibilitat al patró de substitució dels dos precursors de partida, la reacció procedeix eficaçment amb un seguit de precursors de  $\lambda^3$ -iodà substituïts, tal com s'il·lustra en la formació dels arens benzilats 35 a 37 (esquema 10). També tolera certs reactius benzílics substituïts, com s'evidencia amb la formació dels iodarens substituïts 38 i 39. Curiosament, es va observar la benzilació a la posició *meta* C-H per a nuclis de iodarens amb una posició *para* bloquejada (vegeu el producte 40).

En el context de la síntesi orientada a la diversitat, els substrats que contenen un àtom de carboni unit a dos grups metal-

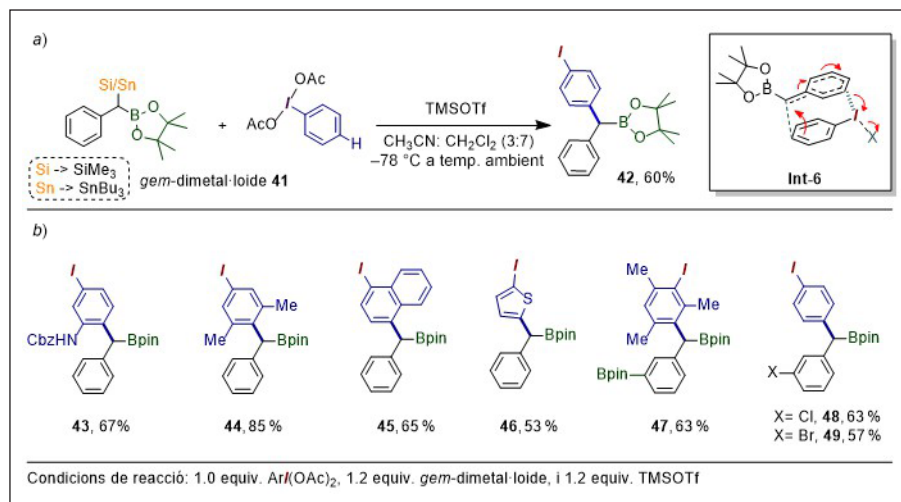
loides (disposició geminal) representen una atractiva classe d'unitats de construcció amb capacitat de generar estructures variades per a cobrir l'espai químic d'interès. D'aquesta manera, sobre aquests compostos *bis*-nucleòfils es poden aplicar estratègies seqüencials i/o ortogonals per a incorporar fins a dos fragments electròfils, com podria ser mitjançant l'acoblament creuat per metalls de transició. Com a resultat d'això, es poden generar compostos amb centres de carboni altament substituïts de gran valor afegit [14]. Així mateix, a partir del procés precedent de la benzilació C-H, es va aplicar també la metodologia d'acoblament C-H dirigit per iode a compostos benzílics  $\alpha,\alpha$ -dimetal·loides que contenen les parelles *gem*-bor/silici o *gem*-bor/estany [15]. D'aquesta forma, la reacció entre el substrat benzílic  $\alpha,\alpha$ -dimetal·loide 41 i PhI(OAc)<sub>2</sub> genera el compost *bis*-arilboronat 42 amb un 60% de rendiment (esquema 11a). En aquest cas, s'ha proposat que la transferència del fragment  $\alpha$ -benzil boronat a la posició *para* de l'anell de iodebenzè té lloc a través d'un intermediari  $\pi$ -apilant Int-6, anàleg a la benzilació C-H il·lustrada en l'exemple anterior. Tal com es demostra a l'esquema 12, aquesta reacció permet acoblar d'una manera eficient diversos iodoarens i derivats de benzil *gem*-dimetal·loide (vegeu els productes 43 a 49, esquema 11b).

### Funcionalització dels nous productes formats

Sens dubte, uns dels aspectes més atractius d'aquesta metodologia d'acoblament dirigit per iode hipervalent és la retenció



ESQUEMA 10. Abast de la benzilació C-H. a) Esquema general de la benzilació C-H i b) exemples seleccionats. Elaboració pròpia.

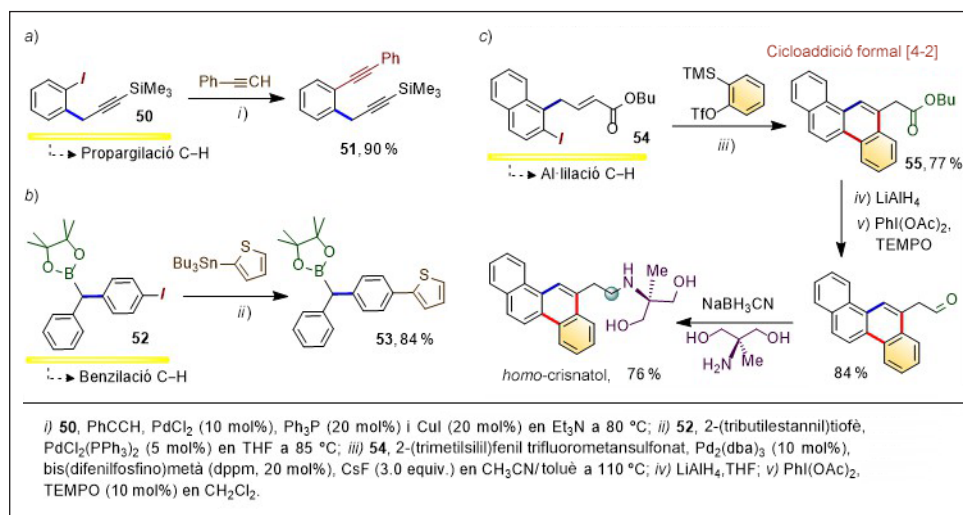


ESQUEMA 11. Reacció ( $\alpha$ -boril)benzilació C–H. a) Esquema general de l'( $\alpha$ -boril)benzilació C–H i b) exemples seleccionats. Elaboració pròpia.

de l'àtom de iode en la molècula resultant, fet que possibilita la posterior transformació de l'enllaç carboni–iode mitjançant acoblaments catalitzats per metalls de transició, com l'ús de pal·ladi. A l'esquema 12 es mostra una petita selecció de funcionalitzacions que s'han aplicat a productes obtinguts de les diferents metodologies d'acoblament dirigit per iode. D'una banda, el compost *ortho*-propargil-iodobenzè **50** es va sotmetre a una reacció d'acoblament creuat de Sonogashira per tal d'obtenir el corresponent producte dialquí **51** amb un 90% de rendiment (esquema 12a). Continuant amb els acoblaments carboni–carboni, al compost  $\alpha$ -boronat *bis*-arilmetà **52** es va incorporar un fragment de tiofè a través d'una reacció de Stille per tal d'obtenir el corresponent producte poliinsaturat

**53** amb un 84% (esquema 12b). Finalment, l'*ortho*-al·lilester-2-iodonaftalè **54** es va transformar d'una manera eficient en un derivat policíclic aromàtic de crisè **55** amb un 77% de rendiment a través d'una cicloaddició formal [4+2] amb ari i catalitzada per pal·ladi. Així mateix, a partir d'aquest derivat **55**, per mitjà d'unes transformacions successives es va poder arribar a l'*homo*-crisnatol, un derivat anàleg d'un agent anticancerós experimental de tipus intercalador (esquema 12c) [15].

Finalment, la idea que es vol transmetre amb aquestes transformacions és el potencial dels acoblaments C–H dirigits per iode com una eina sintètica per a escanejar ràpidament franges d'espai químic d'interès.



ESQUEMA 12. Funcionalitzacions dels productes obtinguts d'acoblaments C–H dirigits per iode. a) Acoblament creuat de Sonogashira, b) acoblament creuat de Stille i c) síntesi concisa de l'*homo*-crisnatol. Elaboració pròpia.

## Conclusions

La química del iode hipervalent ha demostrat ser una eina sintètica molt útil en el camp de la síntesi orgànica que ofereix un ampli ventall de reactivitat diferenciada. En particular, la transformació d'acoblament C–H dirigit per iode hipervalent proporciona un accés còmode i convenient a una àmplia varietat d'unitats de construcció valuoses. De fet, les metodologies desenvolupades fins ara, tant pel nostre grup com per d'altres, només representen la punta de l'iceberg del potencial d'aquesta transformació. D'aquesta manera, un dels objectius principals d'aquest camp és la recerca de noves classes de precursors nucleòfils compatibles amb l'acoblament C–H impulsat per iode.

## Agraïments

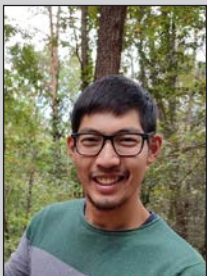
Agraïm el suport econòmic del Ministeri de Ciència i Innovació (PID2020-113661GB-I00) i AGAUR (2021 SGR 00520, 2017 SGR 01051). Wei Wen Chen també agraeix el suport de l'Institut Químic de Sarrià - Universitat Ramon Llull (IQS-URL) per la beca doctoral.

## Referències

- [1] WILLGERODT, C. «Ueber einige aromatische Jodidchloride». *J. Prakt. Chem.*, 33 (1886), p. 154-160.
- [2] a) WIRTH, T. «Hypervalent iodine chemistry in synthesis: Scope and new directions». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44 (2005), p. 3656-3665; b) YOSHIMURA, A.; ZHDANKIN, V. V. «Advances in synthetic applications of hypervalent iodine compounds». *Chem. Rev.*, 116 (2016), p. 3328-3435.
- [3] a) CHARPENTIER, J.; FRUH, N.; TOGNI, A. «Electrophilic trifluoromethylation by use of hypervalent iodine reagents». *Chem. Rev.*, 115 (2015), p. 650-682; b) SUN, C.-L.; SHI, Z.-J. «Transition-metal-free coupling reactions». *Chem. Rev.*, 114 (2014), p. 9219-9280; c) DONG, D.-Q.; HAO, S.-H.; WANG, Z.-L.; CHEN, C. «Hypervalent iodine: A powerful electrophile for asymmetric  $\alpha$ -functionalization of carbonyl compounds». *Org. Biomol. Chem.*, 12 (2014), p. 4278-4289; d) SAMANTA, R.; MATCHA, K.; ANTONCHICK, A. P. «Metal-free oxidative carbon-heteroatom bond formation through C–H bond functionalization». *Eur. J. Org. Chem.*, 2013 (2013), p. 5769-5804.
- [4] a) SHAFIR, A. «The emergence of sulfoxide and iodonio-based redox arylation as a synthetic tool». *Tetrahedron Lett.*, 57 (2016), p. 2673-2682; b) CHEN, W. W.; CUENCA, A. B.; SHAFIR, A. «The power of iodane-guided C–H coupling: A group-transfer strategy in which a halogen works for its money». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59 (2020), p. 16294-16309; c) WENGRYNIUK, S. E.; CANESI, S. «Rearrangements and fragmentations mediated by hypervalent iodine reagents». A: *PATAI'S chemistry of functional groups*. Chichester: Wiley, 2018, p. 1-41; d) LIANG, Y.; PENG, B. «Revisiting aromatic Claisen rearrangement using unstable aryl sulfonium/iodonium species: The strategy of breaking up the whole into parts». *Acc. Chem. Res.*, 55 (2022), p. 2103-2122.
- [5] LEE, K.; KIM, D. Y.; OH, D. Y. «Reaction of allyltrimethylsilane with an aromatic compound using hypervalent organoiodine compound: A new allylation of aromatic compounds». *Tetrahedron Lett.*, 29 (1988), p. 667-668.
- [6] a) OCHIAI, M.; ITO, T.; TAKAOKA, Y.; MASAKI, Y. «Generation of allenylidodanes and their reductive iodonio-Claisen rearrangement». *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991), p. 1319-1323; b) OCHIAI, M.; ITO, T.; MASAKI, Y. «Ipso selectivity in the reductive iodonio-Claisen rearrangement of allenyl(p-methoxyaryl)iododanes». *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992), p. 15-16; c) GATELY, D. A.; LUTHER, T. A.; NORTON, J. R.; MILLER, M. M.; ANDERSON, O. P. «Reaction of  $\mu$ -oxobis[(trifluoromethanesulfonato)(phenyl)iodine(III)] with group 14 propargyl derivatives and a propargyl ether». *J. Org. Chem.*, 57 (1992), p. 6496-6502.
- [7] JIA, Z.; GÁLVEZ, E.; SEBASTIÁN, R. M.; PLEIXATS, R.; ÁLVAREZ-LARENA, A.; MARTIN, E.; VALLRIBERA, A.; SHAFIR, A. «An alternative to the classical  $\alpha$ -arylation: The transfer of an intact 2-iodoaryl from  $\text{Ar}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$ ». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53 (2014), p. 11298-11301.
- [8] a) OCHIAI, M.; KIDA, M.; OKUYAMA, T. «On the mechanism of nucleophilic substitution of allenyl(aryl)iodine(III): Formation of propargyl cation and competition with sigmatropic rearrangement». *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998), p. 6207-6210; b) OKUYAMA, T.; TAKINO, T.; SUEDA, T.; OCHIAI, M. «Solvolysis of cyclohexenylidodanium salt, a new precursor for the vinyl cation: Remarkable nucleofugality of the phenyliodonio group and evidence for internal return from an intimate ion-molecule pair». *J. Am. Chem. Soc.*, 117 (1995), p. 3360-3367.
- [9] KHATRI, H. R.; ZHU, J. «Synthesis of complex ortho-allyliodoarenes by employing the reductive iodonio-Claisen rearrangement». *Chem. Eur. J.*, 18 (2012), p. 12232-12236.
- [10] IZQUIERDO, S.; BOUVET, S.; WU, Y.; MOLINA, S.; SHAFIR, A. «The coming of age in iodane-guided ortho-C–H propargylation: From insight to synthetic potential». *Chem. Eur. J.*, 24 (2018), p. 15517-15521.



- [11] CHEN, W. W.; CUNILLERA, A.; CHEN, D.; LETHU, S.; LÓPEZ DE MORAGAS, A.; ZHU, J.; SOLÀ, M.; CUENCA, A. B.; SHAFIR, A.; «Iodane-guided *ortho* C–H allylation». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 59 (2020), p. 20201–20207.
- [12] a) WU, Y.; BOUVET, S.; IZQUIERDO, S.; SHAFIR, A. «Synthesis of polysubstituted iodoarenes enabled by iterative iodine-directed *para* and *ortho* C–H functionalization». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58 (2019), p. 2617–2621, i *Angew. Chem.*, 131 (2019), p. 2643–2647; b) WU, Y. *Hypervalent iodine as directing tool in iodine-retentive transformation of C–H bonds*. Tesi doctoral. Tarragona: ICIQ: Universitat Rovira i Virgili, 2017.
- [13] a) MOWDAWALLA, C.; AHMED, F.; LI, T.; PHAM, K.; DAVE, L.; KIM, G.; HYATT, I. F. D. «Hypervalent iodine-guided electrophilic substitution: Para-selective substitution across aryl iodonium compounds with benzyl groups». *Beilstein J. Org. Chem.*, 14 (2018), p. 1039–1045; b) NOOROLLAH, J.; IM, H.; SIDDIQI, F.; SINGH, N.; SPATOLA, N. R.; CHAUDHRY, A.; JONES, T. J.; HYATT, I. F. D. «*para*-Selective benzylation of aryl iodides by the *in situ* preparation of ArIF<sub>2</sub>: A hypervalent iodine-guided electrophilic substitution». *Eur. J. Org. Chem.*, 2020 (2020), p. 2302–2305.
- [14] MAREK, I.; NORMANT, J. F. «Synthesis and reactivity of sp<sup>3</sup>-geminated organodimetallics». *Chem. Rev.*, 96 (1996), p. 3241–3267.
- [15] CHEN, W. W.; PIPAÓN, N.; DÍAZ, M.; CUNILLERA, A.; RODRÍGUEZ, L. G.; SHAFIR, A.; CUENCA, A. B. «Exploring benzylic gem-C(sp<sup>3</sup>)-boron-silicon and boron-tin centers as a synthetic platform». *Chem. Sci.*, 12 (2021), p. 10514–10521.



W. W. Chen



A. B. Cuenca



A. Shafir

**Wei Wen Chen** es va graduar en química per la Universitat de Barcelona. Posteriorment, va cursar el Màster en Química Farmacèutica a l'Institut Químic de Sarrià - Universitat Ramon Llull (IQS-URL). Actualment realitza la tesi doctoral sota la direcció d'Ana B. Cuenca i Alexandr Shafir i reparteix el seu temps entre l'IQS-URL i l'Institut de Química Avançada de Catalunya - Consell Superior d'Investigacions Científiques (IQAC-CSIC). El seu projecte, que té com a objectiu crear noves eines de síntesi, es fonamenta en l'ús d'halogen hipervalent per a desenvolupar noves transformacions, entre les quals destaquen les noves reaccions d'acoblament C-H dirigides per iodà.

**Ana Belén Cuenca** es va llicenciar en farmàcia per la Universitat de València (UV). A la mateixa institució va realitzar el doctorat en protonació enantioselectiva sota la supervisió del professor Gregorio Asensio i la professora Mercedes Medio. Va completar dues estades postdoctorals, primer a l'Institut de Recherche de Chimie Organique Fine - Centre National de la Recherche Scientifique (IRCOF-CNRS) (Rouen) i després a l'Institut de Tecnologia de Massachusetts (MIT) sota la supervisió del professor Stephen L. Buchwald. Posteriorment, va exercir com a investigadora a la UV i a la Universitat Rovira i Virgili en el grup de la professora E. Fernández. El 2016 es va incorporar a l'Institut Químic de Sarrià - Universitat Ramon Llull (IQS-URL) a Barcelona, on ara és professora titular al Departament de Química Orgànica i Farmacèutica.

**Alexandr Shafir** es va llicenciar en química pel Hunter College (Nova York) i va obtenir el doctorat sota la supervisió de John Arnold (Universitat de Califòrnia a Berkeley). Després es va traslladar a l'Institut de Tecnologia de Massachusetts (MIT) per a la formació postdoctoral amb Stephen L. Buchwald. Posteriorment, va començar la seva carrera acadèmica a Espanya, primer a la Universitat Autònoma de Barcelona amb un ajut Ramón y Cajal, i després a l'Institut Català d'Investigació Química (ICIQ, Tarragona). Des del 2018 és titular científic de l'Institut de Química Avançada de Catalunya - Consell Superior d'Investigacions Científiques (IQAC-CSIC).