

Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

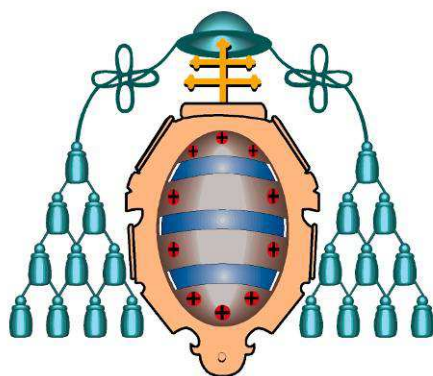
Programa de doctorado: Química Organometálica

**Reacciones de creación de enlaces C-N y C-C catalizadas por
Pd: Síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles y olefinas sustituidas**

María Escribano Santamarina

Tesis Doctoral

2014



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

Programa de doctorado: Química Organometálica

Reacciones de creación de enlaces C-N y C-C catalizadas por Pd: Síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles y olefinas sustituidas

María Escribano Santamarina

Memoria para optar al grado de Doctor



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Reacciones de creación de enlaces C-N y C-C catalizadas por Pd: Síntesis de NH-1,2,3-triazoles y olefinas sustituidas.	Inglés: Pd-catalyzed C-N and C-C bond forming reactions: Synthesis of NH-1,2,3-triazoles and substituted olefins.
2.- Autor	
Nombre: MARÍA ESCRIBANO SANTAMARINA	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: QUÍMICA ORGANOMETÁLICA (MENCIÓN DE CALIDAD)	
Órgano responsable: QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA	

RESUMEN (en español)

En esta Tesis Doctoral se aborda el estudio de nuevas aplicaciones sintéticas de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

La memoria consta de dos capítulos, que hacen referencia a la creación de enlaces C-N y C-C, respectivamente: "Reacciones de formación de enlaces C-N: acoplamiento cruzado de azida de sodio con haloalquenos. Síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles" y "Reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por paladio a partir de *N*-tosilhidrazonas". Este último capítulo se encuentra dividido a su vez en dos partes: "Síntesis de enoléteres y enaminas" y "Síntesis de olefinas enantiopuras: uso del *pool quiral*".

En el primer capítulo se muestra una nueva metodología general para la síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles mediante un acoplamiento cruzado a partir de halogenuros de alqueno y azida de sodio. Se trata de un proceso catalítico que supone un modo de reactividad completamente nuevo para los complejos de paladio.

En el segundo capítulo se describe la síntesis de distintos tipos de olefinas sustituidas a través de un proceso catalizado por paladio con la participación de *N*-tosilhidrazonas como reactivos de acoplamiento. El capítulo se encuentra dividido en dos partes: Parte A: aborda la síntesis, y posterior derivatización a diarilaldehídos, de enoléteres y enaminas a partir de *N*-tosilhidrazonas que contienen un heteroátomo en la posición β y haloarenos; Parte B: se extiende la reacción al empleo de *N*-tosilhidrazonas que poseen un centro estereogénico en α , lo que da lugar a la síntesis de olefinas enantiopuras.



RESUMEN (en Inglés)

This Thesis describes new synthetic applications of palladium catalyzed cross-coupling reactions.

The dissertation is divided into two chapters, making reference to both C-N and C-C bond forming reactions: "C-N bond forming reactions: sodium azide and haloalkenes. NH-1,2,3-triazoles synthesis" and "C-C bond forming palladium catalyzed reactions with N-tosylhydrazones". This last chapter is divided, in turn, into two parts: "Enolethers and enamines synthesis" and "Enantiopure alkenes synthesis: use of the chiral pool".

Chapter I shows a new general methodology for the synthesis of NH-1,2,3-triazoles through cross coupling between alkenyl halides and sodium azide. It deals with a catalytic process which represents a completely new way of reactivity for palladium complexes.

Chapter II describes the synthesis of several substituted olefin types through a palladium catalyzed process involving N-tosylhydrazones as coupling reagents. This chapter is divided into two parts: Part A reports the synthesis, and subsequent derivatization to give diarylaldehydes, of enolethers and enamines from N-tosylhydrazones with a heteroatom on the β position and haloarenes; Part B expands the reaction to the use of N-tosylhydrazones with an stereogenic center on the α position, and represents a synthesis of enantiopure alkenes.

Abreviaturas y Acrónimos

δ	desplazamiento químico
Å	ångström
Ac	acetilo
acac	acetilacetato
AcOEt	acetato de etilo
Ar	arilo, heteroarilo
Bn	bencilo
BOC	<i>tert</i> butoxicarbonilo
^t Bu	<i>tert</i> butilo
°C	grados centígrados
CAN	nitrato de cerio y amonio
conc.	concentrado
Cp	ciclopentadienilo
Cy	ciclohexilo
d	doblete
dba	dibencilidenacetona
dd	doble doblete
DEPT	Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer
Dec.	descomposición
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
E	electrófilo
EDA	diazoacetato de etilo
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Edn.	edición
Eds.	editor/es
ee	exceso enantiomérico
EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
eq.	equivalentes
Et	etilo
EtOH	etanol
Et ₂ O	dietiléter
GCMS	Cromatografía de Gases-Masas
h	horas

Hex	hexano
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertzio
IE	Impacto electrónico
ⁱ Pr	isopropilo
J	Constante de acoplamiento
L	Ligando
LDA	diisopropilamido de litio
m	multiplete o señal sin resolver
M	metal, Molar
Me	metilo
<i>p</i> -MeOPh	4-metoxifenilo
mg	miligramos
min	minutos
mL	mililitros
Ms	metanosulfonilo
MS	tamiz molecular
MW	ondas microondas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Nf	nonafluorobutanosulfonilo
Nu	nucleófilo
Pág	página
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
ⁱ Pr	isopropilo
ⁱ PrOH	isopropanol
p.f.	punto de fusión
R _f	factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
R _{to}	Rendimiento
s	singulete
t	tiempo, triplete
T	temperatura
t.a.	temperatura ambiente
TBME	<i>tert</i> butilmetiléter
TBS, TBDMS	<i>tert</i> butildimetilsililo
Tf	trifluormetanosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
TLC	Thin Layer Chromatography
TMS	trimetilsililo

<i>p</i> -Tol	4-metilfenilo
Ts	4-toluenosulfonilo
t_R	tiempo de retención
μL	microlitro
UV-Vis	ultravioleta-visible
Vol.	volumen
X	halógeno
Xantphos	(9,9-dimetil-9 <i>H</i> -xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina)
Xphos	2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tris-isopropil-1,1'-bifenilo

Índice

Introducción.	1
Antecedentes Generales.	5
A.1. Introducción.	7
A.2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.	9
A.2.1. Clasificación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.	10
A.2.2. Mecanismo de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.	13
Capítulo 1. Reacciones de formación de enlaces C-N: acoplamiento cruzado catalizado por paladio de azida de sodio con haloalquenos. Síntesis de NH-1,2,3-triazoles.	21
1.1. Introducción.	23
1.2. Formación de enlaces C-N mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio. Reacción de Buchwald-Hartwig.	25
1.2.1. Ciclo catalítico.	28
1.2.2. Diseño y desarrollo de nuevos sistemas catalíticos.	30
1.2.3. Formación de enlaces C-N mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición de halogenuros y pseudohalogenuros de alqueno y aminas.	41
1.2.3.1. <i>Formación de enlaces C-N a partir de bromuros y cloruros de alqueno y aminas. Síntesis de enaminas e iminas.</i>	42
1.2.3.2. <i>Formación de enlaces C-N a partir de 1 y 2 halo-1,3-butadienos y aminas. Síntesis de 1 y 2 amino-1,3-butadienos.</i>	45
1.2.3.3. <i>Formación de enlaces C-N a partir de bromuros de alqueno y o-bromoanilinas. Síntesis de indoles mediante reacciones en cascada.</i>	46
1.2.4. Reacciones de formación de enlaces C-N entre bromuros de arilo o alqueno y otras fuentes de N.	48
1.2.4.1. <i>Formación de enlaces C-N a partir de bromuros de arilo o alqueno y N-trimetilsililiminas. Síntesis de aldiminas y azadienos.</i>	49
1.3. Síntesis de NH-[1,2,3]-triazoles.	53

1.4. Objetivo de la investigación.	71
1.5. Discusión de resultados.	73
1.5.1. Síntesis de <i>NH</i> -1,2,3-triazoles.	73
1.5.2. Consideraciones mecanísticas.	79
1.6. Conclusiones.	85
Capítulo 2. Reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por paladio a partir de <i>N</i>-tosilhidrazonas.	87
2.1. Introducción.	89
2.2. Transformaciones fundamentales de <i>N</i> -tosilhidrazonas.	93
2.2.1. Reacción de Bamford-Stevens.	93
2.2.1.1. <i>Mecanismo de la reacción de Bamford-Stevens.</i>	93
2.2.1.1. <i>Aplicaciones sintéticas.</i>	94
2.2.2. Reacción de Shapiro.	95
2.2.2.1. <i>Mecanismo de la reacción de Shapiro.</i>	96
2.3. <i>N</i> -tosilhidrazonas como herramienta sintética para la modificación de compuestos carbonílicos.	97
2.3.1. Procesos de reducción de <i>N</i> -tosilhidrazonas.	97
2.3.1.1. <i>Reacción de Wolff-Kishner.</i>	97
2.3.1.2. <i>Reducción de N-tosilhidrazonas con especies hidruro.</i>	98
2.3.2. Reactividad sobre el carbono hidrazónico: creación de enlaces C-C.	100
2.3.2.1. <i>Creación de enlaces C-C mediante el acoplamiento reductor de N-tosilhidrazonas derivadas de aldehído con reactivos organometálicos.</i>	100
2.3.2.2. <i>Creación de enlaces C-C mediante el acoplamiento reductor de N-tosilhidrazonas con reactivos organometálicos estabilizados.</i>	103
2.4. <i>N</i> -tosilhidrazonas y diazocompuestos.	107
2.4.1. Diazocompuestos.	107
2.4.2. Reactividad de los diazocompuestos.	109
2.4.3. Especies precursoras de carbenos.	110
2.4.4. Generación de diazocompuestos <i>in situ</i> a partir de <i>N</i> -tosilhidrazonas.	112
2.4.4.1. <i>N-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de epoxidación.</i>	113

2.4.4.2. <i>N-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de aziridinación.</i>	114
2.4.4.3. <i>N-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de inserción C-H.</i>	115
2.4.4.4. <i>N-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de N-alquilación de imidazoles mediada por cobre.</i>	116
2.5. <i>N-tosilhidrazonas, diazocompuestos y carbenos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.</i>	119
2.5.1. <i>Diazocompuestos y carbenos.</i>	119
2.5.1.1. <i>Reactividad de los carbenos.</i>	119
2.5.1.2. <i>Procesos de inserción de ligandos CO y ligandos carbeno en complejos de paladio.</i>	121
2.5.2. <i>Historia de la Química de carbenos de paladio.</i>	122
2.5.3. <i>Van Vranken: primeros ejemplos del empleo de diazocompuestos en reacciones de acoplamiento cruzado.</i>	123
2.5.4. <i>Reacciones de acoplamiento multicomponente.</i>	126
2.5.4.1. <i>Aminas como nucleófilos.</i>	126
2.5.4.2. <i>Especies carbonadas como nucleófilos.</i>	128
2.5.5. <i>N-tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de acoplamiento cruzado con halogenuros de arilo.</i>	129
2.5.5.1. <i>Reacción de acoplamiento de N-tosilhidrazonas.</i>	129
2.5.5.2. <i>Propuesta mecanística.</i>	132
2.5.5.3. <i>Reacción de acoplamiento cruzado de N-tosilhidrazonas con triflatos de arilo.</i>	137
2.5.5.4. <i>N-tosilhidrazonas impedidas estéricamente como agentes de acoplamiento. Síntesis de análogos de iso-Combretastina A4.</i>	138
2.5.6. <i>Reacción de acoplamiento cruzado de N-tosilhidrazonas con bromuros de bencilo.</i>	139
2.5.7. <i>Reacción de acoplamiento cruzado de compuestos α-dicarbonílicos con ácidos arilborónicos.</i>	140
2.5.8. <i>Desarrollo de procesos tándem catalizados por paladio. Secuencia de carbonilación e inserción migratoria de acilo.</i>	142
2.5.9. <i>N-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado.</i>	144
2.6. <i>Objetivos de la investigación y estructura del segundo capítulo de la Memoria.</i>	145

Capítulo 2 Parte A. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de <i>N</i>-tosilhidrazonas α-sustituidas con bromoarenos. Síntesis de enoléteres y enaminas.	147
2.A.1. Introducción.	149
2.A.2. Discusión de resultados.	151
2.A.2.1. Reacción de acoplamiento cruzado de sulfonilhidrazonas o de compuestos carbonílicos funcionalizados en la posición α y halogenuros de arilo.	151
2.A.2.1.1 <i>Optimización de las condiciones de reacción.</i>	151
2.A.2.1.2 <i>Generalización del proceso.</i>	153
2.A.2.1.3 <i>Aspectos mecanísticos de la reacción.</i>	162
2.A.2.2. Aplicaciones sintéticas de los enoléteres: síntesis de α,α -diarilacetaldehídos a partir de <i>N</i> -tosilhidrazonas α -funcionalizadas.	164
2.A.2.3. Síntesis “ <i>one pot</i> ” de indol 1,3-disustituído a partir de <i>N</i> -tosilhidrazonas α -funcionalizadas.	168
2.A.3. Conclusiones.	171
Capítulo 2 Parte B. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de <i>N</i>-tosilhidrazonas α-sustituidas con bromoarenos. Síntesis de olefinas enantiopuras a partir de cetonas procedentes de aminoácidos: uso del “<i>pool quiral</i>”.	173
2.B.1. Introducción.	175
2.B.2. Discusión de resultados.	181
2.B.2.1. Síntesis de olefinas enantiopuras derivadas de (-)-2-metoxiciclohexanona.	181
2.B.2.1.1 <i>Resultados iniciales.</i>	181
2.B.2.1.1 <i>Generalización del proceso.</i>	182
2.B.2.2. Síntesis de olefinas enantiopuras derivadas de α -aminoácidos.	184
2.B.2.2.1 <i>Alilaminas a partir de L-prolina.</i>	184
2.B.2.2.2 <i>Alilaminas a partir de L-alanina.</i>	186
2.B.2.3. Aspectos mecanísticos de la reacción. Cálculos teóricos: Estudios de modelización.	192
2.B.3. Conclusiones.	195
Conclusiones.	197
Parte Experimental.	201
E.1. Aspectos generales.	203

E.1.1. Condiciones de trabajo.	203
E.1.2. Disolventes.	203
E.1.3. Reactivos.	204
E.1.4. Separación y purificación.	204
E.1.5. Técnicas analíticas e instrumentales.	205
E.2 Capítulo 1. Reacciones de formación de enlaces C-N: acoplamiento cruzado catalizado por paladio de azida de sodio con haloalquenos. Síntesis de <i>NH</i> -1,2,3-triazoles.	207
E.2.1 Síntesis de los bromuros de alqueno de partida 1 .	207
<i>E.2.1.1 Preparación de los bromoalquenos 1b-i y 1l a partir de aldehídos.</i>	207
<i>E.2.1.2 Preparación de los bromoalquenos 1j y 1k a partir de alquinos.</i>	213
E.2.2 Síntesis de <i>NH</i> -1,2,3-triazoles 2 .	215
<i>E.2.2.1 Síntesis de los triazoles 2 a partir de azida de sodio y bromoalquenos 1.</i>	215
E.3. Capítulo 2 Parte A. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de <i>N</i> -tosilhidrazonas α -sustituidas con bromoarenos. Síntesis de enoléteres y enaminas.	223
E.3.1 Síntesis de los bromuros de arilo de partida 4 y las <i>N</i> -tosilhidrazonas 3 .	223
<i>E.3.1.1 Preparación de los bromoarenos 4h, 4i y 4m.</i>	223
<i>E.3.1.2 Preparación de las <i>N</i>-tosilhidrazonas 3.</i>	228
E.3.2. Síntesis de los enoléteres trisustituidos 5 , los enoléteres disustituidos 7 , las enaminas 8 , los α,α -diarilaldehídos 11 y el indol 1,3-disustituido 12 .	230
E.4. Capítulo 2. Parte B. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de <i>N</i> -tosilhidrazonas α -sustituidas con bromoarenos. Síntesis de olefinas enantiopuras a partir de cetonas procedentes de aminoácidos: uso del “ <i>pool quiral</i> ”.	247
E.4.1. Síntesis de las cetonas de partida (-)- 17 , 19 , y 26 .	247
E.4.2. Síntesis de las hidrazonas de partida (-)- 15 , 20 y 27 .	251
E.4.3. Síntesis de los aliléteres enantioméricamente enriquecidos 16 y las alilaminas enantioméricamente puras 21 y 28 .	252
Apéndice: Publicaciones.	267

Introducción

La temática de esta Tesis Doctoral está orientada hacia el desarrollo de nuevas reacciones catalizadas por paladio para la creación de enlaces carbono-carbono y carbono-nitrógeno. Estas metodologías van encaminadas por una lado a la síntesis de sistemas *N*-heterocíclicos, y por otro, a la transformación de compuestos carbonílicos en otros compuestos de interés como los alquenos sustituidos.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio constituyen en la actualidad una de las herramientas sintéticas más importantes para la formación de enlaces C-C/C-N.

Por otro lado, la síntesis de compuestos heterocíclicos representa un importante campo de investigación debido a la importancia de estos sustratos y la multitud de aplicaciones que presentan. Teniendo esto en cuenta, en el Capítulo I se presenta una nueva metodología para la síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles mediante el acoplamiento cruzado de haloalquenos y azida de sodio.

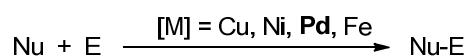
Además, el empleo de *N*-tosilhidrazonas derivadas de compuestos carbonílicos sustituidos en la posición α da lugar a olefinas sustituidas, que son productos interesantes por las posibilidades de transformación posteriores que presentan, como se muestra en el Capítulo II. En el caso de emplear como compuesto carbonílico una cetona procedente de un aminoácido, se obtienen productos en los que se mantiene la quiralidad del sustrato de partida. Este hecho abre un amplio abanico de posibilidades, ya que se dispone en la naturaleza de multitud de sustratos enantiopuros a partir de los cuales se puede llevar a cabo esta transformación, haciendo uso de lo que se conoce como “*pool quiral*”.

Antecedentes generales

A.1. Introducción.

Las reacciones de acoplamiento cruzado poseen gran importancia dentro de la síntesis orgánica actual. Su descubrimiento ha supuesto un gran progreso en diferentes áreas, si bien su aplicación a la química médica^{1,2,3} y la ciencia de materiales³ ha sido una de las más innovadoras y ha tenido un gran impacto en los avances recientes.

Una reacción de acoplamiento cruzado consiste en la combinación de un electrófilo orgánico y un nucleófilo en un proceso catalizado por un complejo de un metal de transición (Esquema A.1).⁴



Esquema A.1 Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado.

Los catalizadores metálicos suelen estar basados en complejos de cobre, níquel, paladio o hierro principalmente, aunque los complejos de paladio son los más ampliamente empleados. Tal es su importancia, que en el año 2010 se concedió el Premio Nobel de Química a los químicos orgánicos Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki, por su

¹ a) Bryan, M. C.; Dillon, B.; Hamann, L. G.; Hughes, G. J.; Kopach, M. E.; Peterson, E. A.; Pourashraf, M.; Raheem, I.; Richardson, P.; Richter, D.; Sneddon, H. F. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6007. b) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062. c) Negishi, E.-I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738.

² Revisiones sobre reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición empleadas en la síntesis de fármacos: a) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177. b) King, A. O.; Yasuda, N. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *7*, 205–245.

³ a) Nishihara, Y. *Applied Cross-Coupling Reactions*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2013**. b) Corbet, J.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651. c) de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

⁴ Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1439.

participación en el descubrimiento y desarrollo de algunas de las principales metodologías de acoplamiento cruzado catalizado por paladio para la creación de enlaces C-C.⁵

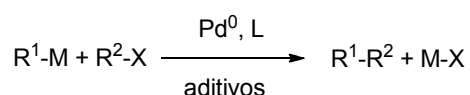
A lo largo de esta memoria nos referiremos a reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio, así como al empleo de halogenuros de arilo y alqueno como reactivos electrófilos en procesos de creación de enlaces C-N y C-C.

⁵ Seechurn, C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

A.2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio constituyen en la actualidad una de las herramientas sintéticas más generales y directas para la formación de enlaces C-C o C-Heteroátomo.^{3c,6}

Se pueden representar de manera más precisa mediante la ecuación mostrada en el Esquema A.2, en la que un reactivo organometálico R¹-M constituye la especie nucleófila y un compuesto orgánico R²-X es el componente electrófilo del proceso.



Esquema A.2 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

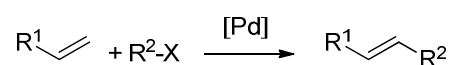
Por lo general, los sustratos electrófilos suelen ser halogenuros o pseudohalogenuros de arilo, alqueno o alquilo. Sin embargo, los componentes nucleófilos muestran mayor variedad. Esto ha dado lugar a una clasificación precisa de estas transformaciones.

⁶ a) Negishi, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2002**. b) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

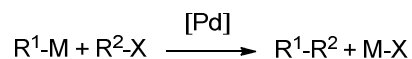
A.2.1. Clasificación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

La mayor parte de las reacciones de creación de enlaces C-C catalizadas por paladio se pueden clasificar en función de la naturaleza del compuesto nucleófilo:

I. Reacciones de tipo Heck, en las que el nucleófilo es un enlace múltiple C-C.



II. Transformaciones en las que el nucleófilo es una especie organometálica.



Esta última categoría también puede dividirse en dos grupos: **i)** procesos que emplean una cantidad estequiométrica del reactivo organometálico y **ii)** reacciones en las que la especie organometálica se genera *in situ*, como la reacción de Sonogashira, la activación de enlaces C-H, la α -arilación de compuestos carbonílicos, el acoplamiento descarboxilativo o la acilación de bromuros de arilo.

La Tabla A.1 ilustra la gran variedad de nucleófilos que se pueden emplear en la formación de enlaces C-C mediante este tipo de reacciones. Debido a su trascendencia, todas estas reacciones se conocen con el nombre de sus descubridores.

Tabla A.1 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio.

Reacción	Año	Metal	Nucleófilo
Kumada-Corriu ⁷	(1972)	Mg, Li	R-MgX, R-Li (sp ² , sp ³)
Heck-Mizoroki ⁸	(1972)	-	R-CH=CH ₂ (sp ²)
Sonogashira ⁹	(1973)	-	R-C≡C-H (sp)
Negishi ¹⁰	(1977)	Zn, Al, Zr	R-ZnX, R-AlR' ₂ , R-ZrR' ₂ X (sp, sp ² , sp ³)
Stille ¹¹	(1977)	Sn	R-SnR' ₃ (sp, sp ² , sp ³)
Suzuki-Miyaura ¹²	(1979)	B	R-BR' ₂ , R-B(OH) ₂ , R-B(OR) ₂ , R-BF ₃ X (sp ²)

⁷ Revisiones sobre la reacción de acoplamiento de Kumada-Corriu: a) Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144. b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. c) Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669. Algunos trabajos recientes: c) López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5514. d) Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Kapdi, A. R.; Schulzke, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3300. e) Ackermann, L.; Kapdi, A. R.; Schulzke, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2298.

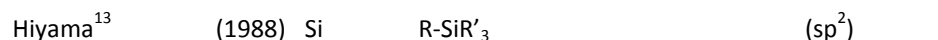
⁸ Revisiones sobre la reacción de Heck-Mizoroki: a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. b) Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. c) Beller, M.; Zapf, A.; Reiermeier, T. H. en *Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1* (Eds.: Beller, M.; Bohlm, C.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 271-305. d) Bräse, S.; de Meijere, A. en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Vol. 1* (Eds.: de Meijere, A.; Diederich, F), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, 217-315. e) Oestreich, M. *The Mizoroki-Heck Reaction*, Wiley, Chichester, **2009**.

⁹ Revisiones sobre la reacción de acoplamiento de Sonogashira: a) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. b) Viciu, M. S.; Nolan, S. P. en *Modern Arylation Methods*, (Ed.: Ackermann, L.), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, 183-220.

¹⁰ Revisiones sobre la reacción de acoplamiento de Negishi: a) King, O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683. b) Negishi, E.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168. c) Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027. d) Negishi, E.; Okukado, N.; King, A. O.; Van Horn, D. E.; Spiegel, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254. e) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldichimica Acta* **2005**, *38*, 71.

¹¹ Revisiones sobre la reacción de acoplamiento de Stille: a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

¹² Revisiones sobre la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura: a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457. b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. c) Kotha, S.; Lahiri,



En cuanto a las especies electrófilas empleadas, éstas suelen ser halogenuros de arilo o vinilo, si bien en la actualidad ya se ha descrito el uso de halogenuros de alquilo.¹⁴ Por otro lado, la sustitución de los derivados halogenados por el empleo de pseudohalogenuros de tipo sulfonato (mesilato, tosilato, triflato o nonaflato) o fosfato, ha supuesto un gran desarrollo y una mayor generalidad en las reacciones de acoplamiento cruzado.

Dentro de las reacciones de creación de enlaces C-Heteroátomo, destaca especialmente la reacción de formación de enlaces C-N catalizada por metales de transición, conocida como reacción de *Buchwald-Hartwig*. Esta transformación, inicialmente descrita como la reacción de aminación de halogenuros de arilo con aminas, se ha extendido al empleo de una amplia variedad de nucleófilos nitrogenados: iminas, amidas, ureas, hidrazonas o sistemas *NH*-heterocíclicos. Debido a su relación con parte del trabajo contenido en esta Memoria, esta reacción se comentará en profundidad en el Capítulo 1.

Por otro lado, en las reacciones de formación de enlaces C-O los nucleófilos más habituales son fenoles o alcoholes.¹⁵ Por último, en las reacciones de formación de enlaces C-S se emplean tiofenoles o tioles¹⁶ como nucleófilos.

K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. d) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49. e) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 9240.

¹³ Revisiones sobre la reacción de acoplamiento de Hiyama: a) Hiyama, T.; Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471. b) Hiyama, T.; Shirakawa, E. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61. c) Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58. d) Denmark, S. E.; Ober, M. H. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 75.

¹⁴ a) Luh, T-Y.; Leung, M-K.; Wong, K-T. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3187. b) Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694, y referencias allí citadas.

¹⁵ a) Mann, G.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224. b) Aranyos, A.; Old, D.W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369. c) Shelby, Q.; Kataoka, N.; Mann, G.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*,

A.2.2. Mecanismo de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio presentan mecanismos complejos que aún hoy día son objeto de estudio,¹⁷ ya que son muchos los factores que afectan a estas reacciones, tales como la naturaleza y concentración de los reactivos implicados en el proceso, el disolvente, la base, o el ligando.

Generalmente, en estos procesos la especie catalítica $[L_nPd^0]$ **I** se genera en el medio de reacción.¹⁸ Normalmente, se emplea como fuente de Pd (0) un complejo estabilizado con ligandos lábiles, como Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂ o Pd₂(dba)₃. En algunas ocasiones, estos precatalizadores pueden ser complejos de Pd (II), más estables que los correspondientes

10718. d) Harkal, S.; Kumar, K.; Michalik, D.; Zapf, A.; Jackstell, R.; Rataboul, F.; Riermeier, T.; Monsees, A.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3237. e) Burgos, C. H.; Barder, T. E.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321.

¹⁶ a) Kosugi, M.; Shimizu, T.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 13. b) Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385. c) Zheng, N.; McWilliams, J. C.; Fleitz, F. J.; Armstrong, J. D., III; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9606. d) g) Li, G. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513. e) Li, G. Y.; Zheng, G.; Noonan, A. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677. f) Schopfer, U.; Schlapbach, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3069. g) Murata, M.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397. h) Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587. i) Mispelaere-Canivet, C.; Spindler, J.-F.; Perrio, S.; Beslin, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5253. j) Fernández-Rodríguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2180.

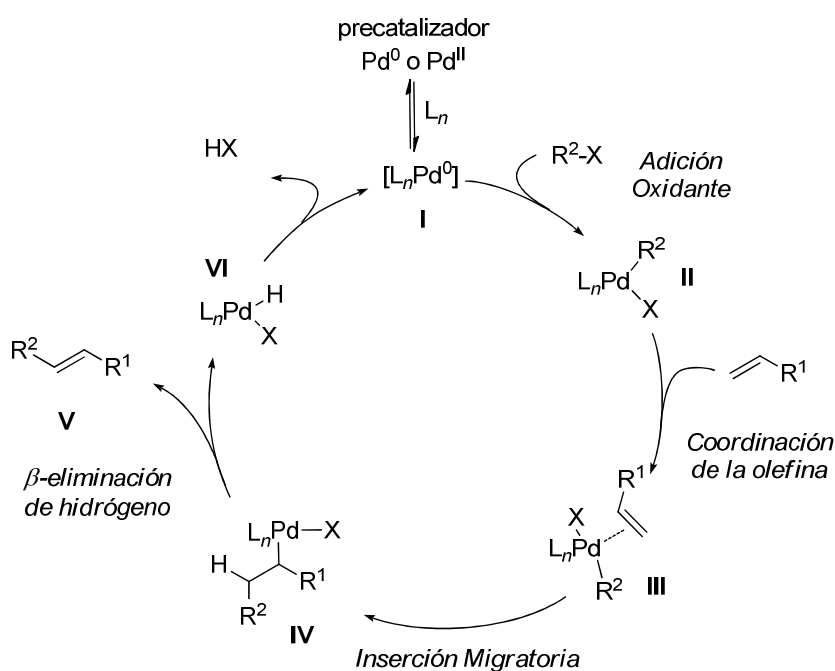
¹⁷ Estudios computacionales sobre la reacción de Negishi: Fuentes, B.; García-Melchor, M.; Lledós, A.; Maseras, F.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8596. Estudios mecanísticos de la reacción de acoplamiento de Stille: Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.

¹⁸ a) Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13978. b) Kozuch, S.; Shaik, S.; Jutand, A.; Amatore, C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3072. c) Klingensmith, L. M.; Strieter, E. R.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2006**, *25*, 82. d) Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 925. e) Christmann, U.; Pantazis, D. A.; Benet-Buchholz, J.; McGrady, J. E.; Maseras, F.; Vilar, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6376. f) Ahlquist, M.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. *Organometallics* **2006**, *25*, 2066. g) Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2007**, *26*, 2183.

complejos de Pd (0). Los más habituales son Pd(OAc)₂ y PdCl₂(PPh₃)₂. En estos casos, la especie de paladio debe sufrir una reducción hasta Pd (0) previa a su entrada en el ciclo catalítico.

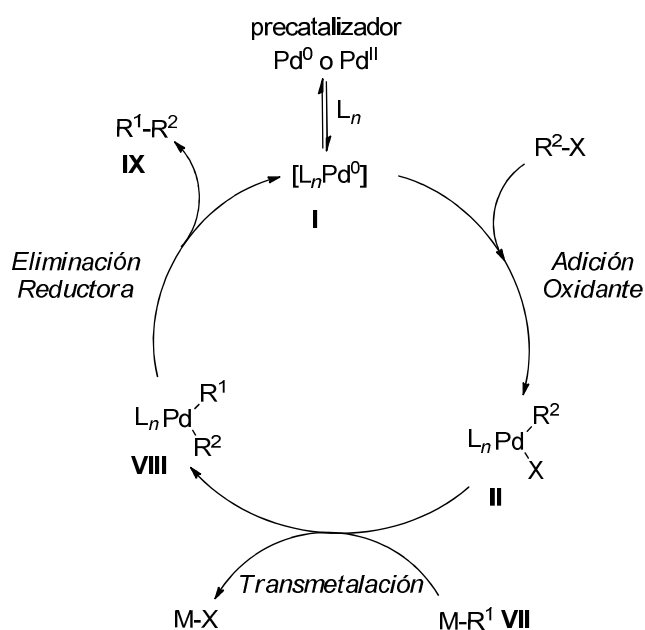
Puede considerarse que todas las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio presentan un mismo primer paso del ciclo catalítico, una vez formada la especie catalítica activa de Pd (0) [L_nPd⁰]: la **adición oxidante** del electrófilo R-X al catalizador de Pd⁰, para generar una especie organometálica de Pd (II). Posteriormente, y dependiendo de la categoría a la que pertenezcan las transformaciones, los siguientes pasos del ciclo difieren.

Como se muestra en el Esquema A.3, los procesos de tipo **I** (reacciones de tipo Heck) incluyen tres etapas clave más: **coordinación de la olefina** al centro metálico, **inserción migratoria** que da lugar a la formación de un nuevo enlace C-C y **β-eliminación de hidrógeno**, a través de la cual se obtiene el alqueno **V**.



Esquema A.3 Propuesta mecanística para la reacción de Heck.

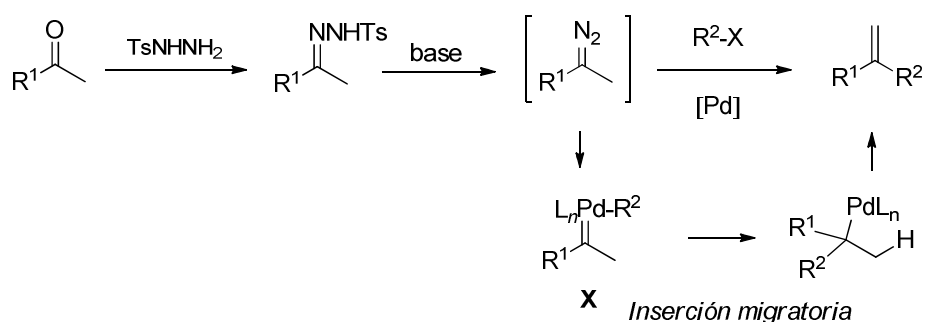
A diferencia del mecanismo anterior y tal y como se refleja en el Esquema A.4, las etapas características para las reacciones de tipo **II** (con especies organometálicas) son otras: **transmetalación**: se incorpora el nucleófilo **VII** a la esfera de coordinación del metal, generándose una nueva especie de Pd (II) **VIII**, que contiene los dos restos orgánicos a acoplar; y **eliminación reductora**: se libera el producto de reacción **IX** y se regenera la especie catalítica de Pd(0) **I**.



Esquema A.4 Ciclo catalítico simplificado de las reacciones de acoplamiento cruzado con un reactivo organometálico.

En los últimos años se ha descrito un nuevo tipo de reacciones de creación de enlaces C-C, en el que la especie nucleófila es un *diazocompuesto*, lo cual genera una tercera clase de reacciones en la clasificación inicial. Al no necesitar de reactivos organometálicos

en cantidades estequiométricas, podría pensarse que pertenece a la categoría **I**. Sin embargo, el componente nucleófilo no es el típico del primer grupo ya que no posee enlaces C-C insaturados. Por otra parte, el mecanismo no concuerda con ninguno de los presentados anteriormente. Solamente tiene en común el primer paso de adición oxidante. Las etapas distintivas de este ciclo catalítico aparecen reflejadas en el Esquema A.5 y consisten en la **formación del complejo carbeno** de paladio **X** y la **inserción migratoria** del carbeno metálico formado *in situ*.



Esquema A.5 Propuesta mecanística para las reacciones de acoplamiento con diazocompuestos como nucleófilos.

Formación del catalizador

La formación de la especie catalítica activa $[\text{L}_n\text{Pd}^0]$ **I** con los ligandos L es un paso importante en los procesos de acoplamiento, que puede ejercer una gran influencia sobre la actividad del catalizador y la velocidad de la reacción.¹⁹ De la eficacia de este proceso depende la cantidad de especie catalítica **I** que se incorpora al ciclo de manera efectiva, lo

¹⁹ a) Macé, J.; Kapdi, A. R.; Fairlamb, I. J. S.; Jutand, A. *Organometallics*, **2006**, 25, 1795. b) Fairlamb, I. J. S.; Lee, A. F. *Organometallics*, **2007**, 26, 4087.

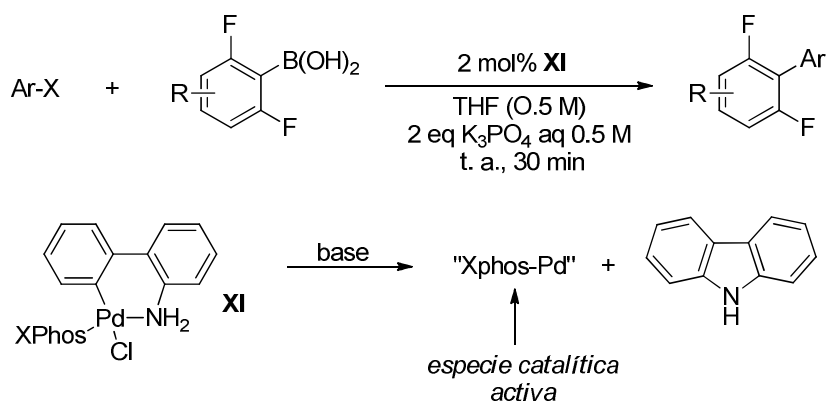
que influye en la velocidad de la reacción y va a permitir, entre otras cosas, el empleo de menores cargas de catalizador metálico.²⁰ La formación de la especie catalítica $[L_nPd^0]$ **I** ocurre normalmente por desplazamiento de los ligandos lábiles presentes en la fuente de Pd(0) o por reducción de la fuente de Pd(II) empleada.²¹

A modo de ejemplo, Buchwald y colaboradores han desarrollado un nuevo precatalizador estable al aire y a la humedad. **XI**, que contiene una fosfina con esqueleto bifenílico (Xphos) unida al metal. La alta actividad de la especie catalítica $[L_1Pd^0]$ generada permite el acoplamiento mediante una reacción de Suzuki-Miyaura de ácidos borónicos inestables como los polifluoroaromáticos o 2-heteroaromáticos con una amplia variedad de halogenuros y pseudo-halogenuros de arilo (Esquema A.6).²² El proceso catalítico tiene lugar rápidamente y en condiciones de reacción extremadamente suaves, gracias a la rápida generación de la especie catalítica activa $[L_1Pd^0]$ a partir del precatalizador **XI** en las condiciones de reacción (en presencia de una base débil a temperatura ambiente).

²⁰ Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *16*, 3505.

²¹ a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009. b) Trzeciak, A. M.; Ciunik, Z.; Ziolkowski, J. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 132. c) Viciu, M. S.; Germaneau, R. F.; Navarro-Fernández, O.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 5470. d) Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653.

²² Kinzel, T.; Zhang, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 14073.



Esquema A.6 Nuevo precatalizador para la generación de especies catalíticas más activas.

Las reacciones de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo catalizadas por paladio están tremendamente condicionadas por la naturaleza de los ligandos. Por ello, el desarrollo de nuevos ligandos ha traído consigo la evolución de las reacciones de acoplamiento cruzado, especialmente durante la última década. Una de las reacciones que más ha contribuido al desarrollo de nuevos ligandos ha sido la reacción de *aminación de Buchwald-Hartwig* de la que se hará una revisión más adelante. Debido a la importancia que presentan los ligandos en las reacciones de acoplamiento, se les dedicará un apartado en esa sección.

Adición Oxidante

Generalmente, el paso limitante de la velocidad de reacción suele ser la adición oxidante de la especie electrófila al complejo $[L_nPd^0]$ **I**, que da lugar a la formación del complejo **II**. La velocidad de esta etapa depende tanto del catalizador como de la naturaleza del electrófilo.

En cuanto al catalizador se refiere, por lo general las especies $[L_nPd^0]$ con ligandos fuertemente dadores σ favorecen el proceso de adición oxidante.

Por lo que respecta a la naturaleza del electrófilo, la velocidad de esta etapa vendrá determinada por la fortaleza del enlace R-X. Así, en función del grupo saliente -X, el orden de reactividad de los distintos halogenuros o pseudohalogenuros, normalmente utilizados en reacciones de acoplamiento cruzado, es el siguiente: R-I > R-OTf > R-Br >> R-Cl.⁶ Por otro lado, la velocidad en procesos de adición oxidante, también viene determinada por la naturaleza del grupo R. Así, se ha establecido que halogenuros o pseudohalogenuros de alqueno son más reactivos que los correspondientes derivados de arilo.²³

Transmetalación

La etapa de transmetalación entre la especie organometálica M-R¹ **VII** que actúa de nucleófilo y el complejo **II** da lugar a la formación de la especie organometálica de Pd (II) **VIII**. Los factores que determinan la velocidad de este proceso están relacionados con: 1) Las características electrónicas del metal que forma la especie M-R¹; 2) La diferencia de electronegatividad entre el carbono y el metal M, que determina la polaridad del enlace M-R¹; 3) La distancia del enlace M-R¹.

Básicamente, este proceso supone un cambio de ligando entre la especie organometálica M-R¹ **VII** y la especie organometálica de Pd (II) **II**. Generalmente, un aumento en la polaridad del enlace M-R' favorece el proceso de transmetalación.²⁴ Sin

²³ a) Jutand, A.; Négri, S. *Organometallics* **2003**, *22*, 4229. b) Barluenga, J.; Fernández, M. A.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2276.

²⁴ Estudios teóricos sobre el proceso de transmetalación. Reacción de Stille: a) Álvarez, R.; Faza, O. N.; López, C. S.; de Lera, A. R. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 35. b) Ariafard, A.; Lin, Z.; Fairlamb, I. J. S. *Organometallics*, **2006**, *25*, 5788. c) Nova, A.; Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledos, A.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14571. Reacción de Suzuki: d) Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346. e) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Lledos, A.; Maseras F. J.

embargo, el empleo de aditivos que aumenten la nucleofilia de la especie organometálica M-R¹ favorece la etapa de transmetalación. En la reacción de acoplamiento de Suzuki, la adición de una base juega un papel fundamental. Así por ejemplo, los ácidos y ésteres borónicos reaccionan con la base generando boratos, que poseen un mayor carácter nucleófilo, favoreciéndose el proceso de transmetalación.²⁵

Eliminación Reductora

En esta etapa tiene lugar la formación del enlace C-C (R¹-R²) y la regeneración de la especie catalítica [L_nPd⁰] I, completándose el ciclo catalítico. La velocidad de este último paso viene determinada fundamentalmente por la naturaleza de los ligandos que forman la especie catalítica. Ligandos con grupos atractores de electrones y voluminosos favorecen el proceso de eliminación reductora. Aunque cuando se emplean ligandos muy voluminosos, los factores estéricos prevalecen frente a los factores electrónicos.²⁶

Organomet. Chem. **2006**, *691*, 4459. f) Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647.

²⁵ Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298.

²⁶ a) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1232. b) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13944. c) Yamashita, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5344. d) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *Organometallics*, **2004**, *23*, 1533.

Capítulo 1

Reacciones de formación de enlaces C-N: acoplamiento cruzado

catalizado por paladio de azida de sodio con haloalquenos.

Síntesis de NH-1,2,3-triazoles.

1.1. Introducción.

Los compuestos nitrogenados forman parte de algunos de los aspectos más importantes de la vida diaria. Muchos de ellos poseen actividad biológica, tienen aplicaciones en la industria farmacéutica y agroalimentaria o están presentes en productos naturales y en materiales con interesantes propiedades ópticas y electrónicas. Por eso, aun hoy en día el desarrollo de nuevas metodologías que permitan sintetizarlos de manera más eficiente continúa siendo un tema de interés.

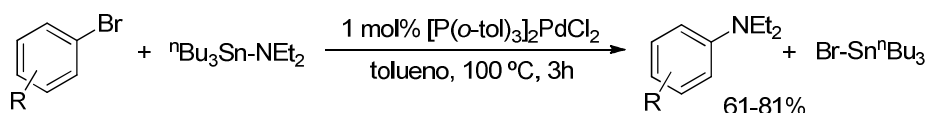
Por otra parte, la catálisis por metales de transición permite llevar a cabo transformaciones que serían difíciles de conseguir mediante otras rutas sintéticas, además de tolerar gran variedad de grupos funcionales y no requerir unas condiciones de reacción drásticas.

La importancia del nitrógeno y la versatilidad mostrada por los metales de transición, en concreto el paladio, han llevado a desarrollar metodologías que permiten la creación de enlaces C-N mediante reacciones de acoplamiento cruzado. En un principio, estas metodologías se enfocaron a la síntesis de aminas aromáticas a partir de halogenuros de arilo y aminas, tanto alifáticas como aromáticas. Sin embargo, y debido a los buenos resultados obtenidos, su estudio se extendió a la utilización tanto de otros derivados nitrogenados como de otros halogenuros y pseudo-halogenuros orgánicos. En esta parte de la memoria, se realizará una breve revisión sobre la evolución y la situación actual de la reacción de aminación y se revisarán las contribuciones más importantes en este campo hasta la fecha.

1.2. Formación de enlaces C-N mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio. Reacción de Buchwald-Hartwig.

La formación de enlaces C-N mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio ha experimentado un enorme desarrollo desde que en 1995 Buchwald y Hartwig presentaron su reacción de aminación.

El primer ejemplo de una aminación catalizada por paladio había sido publicado por Migita y colaboradores en 1983.²⁷ En este trabajo se describe la reacción de acoplamiento entre bromuros de arilo y el *N,N*-dietilaminotributilestano catalizada por un complejo de Pd(II) con P(*o*-tol)₃, que conduce a la formación de anilinas sustituidas con rendimientos moderados (Esquema 1.1).

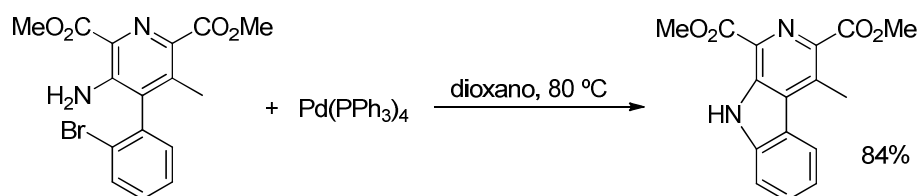


Esquema 1.1 Primer ejemplo de aminación catalizada por Pd.

Sin embargo, a pesar de ser el primer ejemplo de una reacción de aminación catalítica, apenas tuvo repercusión en su día, ya que la reacción presenta varias limitaciones. En primer lugar, sólo se podían emplear bromuros de arilo sustituidos por grupos alquilo. Por otro lado, la utilización de los aminoestannanos cayó en desuso por tratarse de compuestos muy inestables, y que además, presentan una elevada toxicidad y la generación de subproductos derivados de estaño, que son difíciles de eliminar.

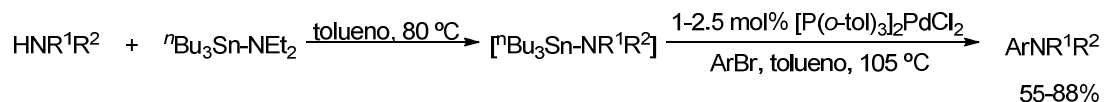
²⁷ Kosugi, M.; Kameyama, M.; Sano, H.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927.

El grupo del profesor Boger publicó un año después la primera reacción de aminación intramolecular, con la particularidad de que era necesario el empleo de cantidades estequiométricas de la fuente de Pd(0) (Esquema 1.2).²⁸ Los intentos por llevar a cabo la reacción en presencia de cantidades catalíticas de Pd(0) fueron fallidos, debido probablemente a la ausencia de una base en el medio. Aun así, esta reacción se empleó en uno de los pasos de la síntesis total del antibiótico antitumoral Lavendamicina.²⁹



Esquema 1.2 Primer ejemplo de aminación intramolecular catalizada por Pd.

No hubo ningún avance más en este campo hasta casi diez años más tarde, cuando en 1994, el profesor Buchwald publicó un nuevo procedimiento basado en la reacción de aminación descrita previamente por Migita, en el que el aminoestannano se preparaba *in situ* (Esquema 1.3).³⁰ A pesar de que esta metodología permitía el acceso a una mayor generalidad de anilinas, el empleo de los aminoestannanos seguía suponiendo una gran desventaja de este método.



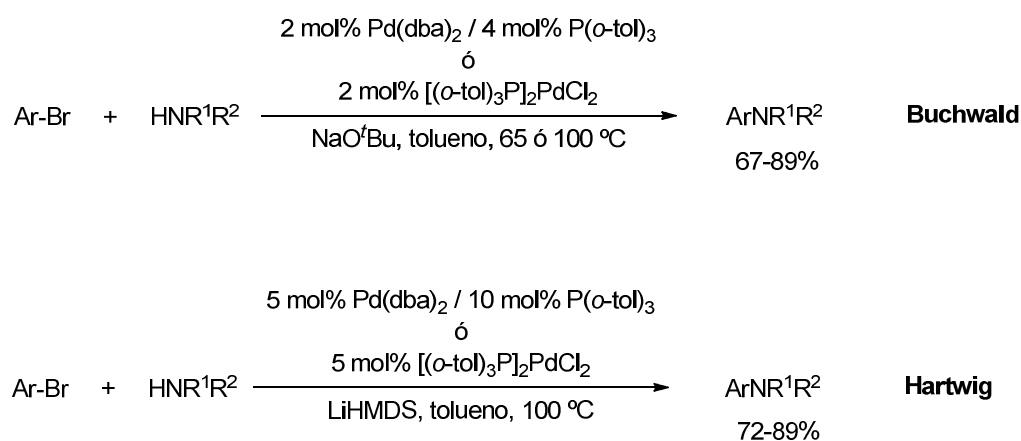
Esquema 1.3 Preparación *in situ* del aminoestannano.

²⁸ Boger, D. L.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3175.

²⁹ a) Boger, D. L.; Duff, S. R.; Panek, J. S.; Yasuda, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5782. b) Boger, D. L.; Duff, S. R.; Panek, J. S.; Yasuda, M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5790

³⁰ Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901.

En 1995, los grupos de los profesores Buchwald³¹ y Hartwig³² eliminaron el problema que presentaba el uso de los aminoestannanos, cuando publicaron, de manera independiente y simultánea, una metodología general para la formación de enlaces C-N mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por complejos de paladio. En ambos trabajos se muestra la formación de anilinas a partir de bromuros de arilo y aminas secundarias en presencia de una base en cantidades estequiométricas. (Esquema 1.4).



Esquema 1.4 Reacción de Buchwald-Hartwig.

Al igual que en el caso de la reacción de Migita, como especie catalítica, en ambos casos se utilizan complejos de Pd con una fosfina triaril-sustituida como ligando. La mayor diferencia entre ambos trabajos radica en la naturaleza de la base empleada: Buchwald emplea NaOtBu, que permite mayor generalidad en lo que se refiere a la amina secundaria, mientras que en el trabajo de Hartwig la base utilizada es LiHMDS.

³¹ Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.

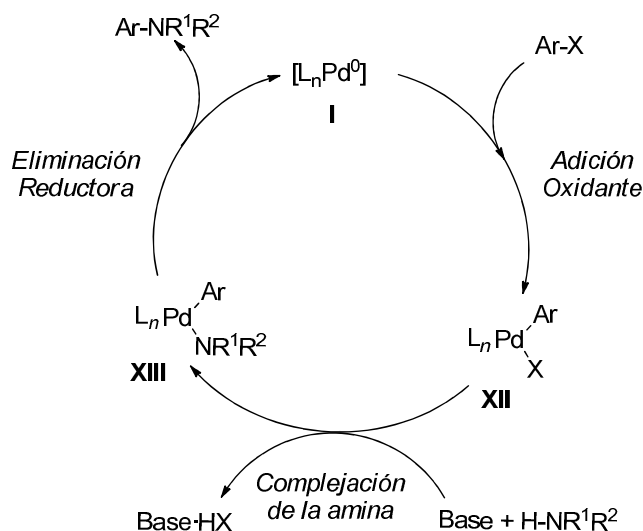
³² Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.

La importancia de esta reacción reside en que permite sintetizar una amplia variedad de anilinas *N*-sustituidas, compuestos de gran interés en química orgánica, a partir de diversos bromuros de arilo y aminas secundarias.

1.2.1. Ciclo catalítico.

Desde su descubrimiento, se han publicado numerosos trabajos que presentan estudios mecanísticos sobre el ciclo catalítico de la reacción de aminación de halogenuros de arilo catalizada por complejos de paladio.³³ En todas las propuestas realizadas, el mecanismo consta de tres etapas fundamentales: A) Adición oxidante del halogenuro de arilo al complejo $[L_nPd^0]$ **I**, formándose un haloarilcomplejo de Pd (II) **XII**. Esta etapa determina la velocidad del proceso en la mayoría de los casos; B) Complejación de la amina para generar un aminoarilcomplejo de Pd (II) **XIII**; C) Eliminación reductora en la que se forma un enlace C-N, liberándose el producto de aminación, y se regenera la especie catalítica $[L_nPd^0]$ (Esquema 1.5).

33 a) Mann, G.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13100. b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144. c) Alcazar-Roman, L. M., Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Liable-Sands, L. M.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618. d) Singh, U. K.; Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14104. e) Alcazar-Roman, L. M.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2002**, *21*, 491.



Esquema 1.5 Ciclo catalítico simplificado de la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig.

La segunda etapa del ciclo catalítico, supone la ruptura del enlace N-H y la unión del nucleófilo al centro metálico. Esta etapa ha suscitado controversias entre los distintos grupos de investigación. Sin embargo, estudios mecanísticos recientes ponen de manifiesto que la adición oxidante es la primera etapa del proceso, y que tiene lugar con anterioridad a la complejación de la amina al centro metálico.³⁴

Otros estudios mecanísticos también revelan que la amina se coordina a la especie organometálica tras la adición oxidante. La interacción de este intermedio con la base presente provoca la ruptura del enlace N-H. Simultáneamente, se produce la salida del haluro, generándose una nueva especie organometálica donde el electrófilo y el nucleófilo se

³⁴ a) Shekar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 851. b) Shekar, S.; Ryberg, P.; Hartwig, J. F.; Mathew, J. S.; Blackmond, D. G.; Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3584.

encuentran unidos al centro metálico.³⁵ Por último, como en la mayoría de los procesos de acoplamiento cruzado, la formación del producto final ocurre tras una etapa de eliminación reductora, donde se regenera la especie catalítica [L_nPd^0].

1.2.2. Diseño y desarrollo de nuevos sistemas catalíticos.

En este apartado se tratará de dar una visión general de la situación actual de la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig. El desarrollo de especies catalíticas más activas, mediante el diseño y síntesis de nuevos ligandos y sistemas catalíticos, ha permitido extender la reacción de aminación a una amplia variedad de sustratos.

A lo largo de los últimos quince años, la reacción de aminación de haluros de arilo ha experimentado grandes avances,³⁶ encaminados hacia la búsqueda de nuevas condiciones de reacción, bases alternativas y el desarrollo de sistemas catalíticos nuevos y más efectivos. Esto ha permitido suavizar las condiciones de reacción y generalizar la reacción de acoplamiento a sustratos muy diversos. Así, hoy día la reacción se puede llevar a cabo con diferentes halogenuros y pseudohalogenuros de arilo o heteroarilo, y como especie nitrogenada se pueden emplear aminas, tanto aromáticas como alifáticas, primarias o secundarias, amidas, azoles o sulfoximinas.

1.2.2.1 Ligandos de segunda generación. Fosfinas aromáticas bidentadas.

El desarrollo de nuevos sistemas catalíticos se ha centrado especialmente en el diseño de ligandos más efectivos, para favorecer las etapas que influyen directamente en la velocidad del proceso (la adición oxidante y la eliminación reductora). De forma general, los

³⁵ Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12003.

³⁶ Para revisiones recientes de reacciones de aminación catalizadas por paladio: a) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805. b) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852. c) Hartwig, J. F. *Modern Amination Methods* A. Ricci Ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2000**.

complejos con ligandos electrónicamente ricos aceleran la etapa de adición oxidante, mientras que los ligandos voluminosos favorecen la eliminación reductora.

Por otro lado, Hartwig y colaboradores describen cómo el empleo de ligandos bidentados favorece la eliminación reductora frente a la β -eliminación en las reacciones de acoplamiento con aminas alifáticas.³⁷ Esto es debido a que en el proceso de eliminación reductora se reduce el índice de coordinación en el metal, mientras que en el proceso de β -eliminación requiere una vacante de coordinación en la esfera del metal.

La tri-*o*-tolilfosfina inicialmente utilizada fue sustituida por ligandos bidentados, denominados *Ligandos de 2ª Generación*,^{10c} que permiten unas condiciones más suaves de reacción, una mayor generalidad del proceso, tanto en la especie nitrogenada como en el haluro de arilo, y un aumento de los rendimientos de la reacción de acoplamiento.

Entre los más utilizados cabe destacar, difosfinas con esqueleto de binaftilo como el BINAP, ferroceno como DPPF, o xanteno como Xantphos (Figura 1.1).

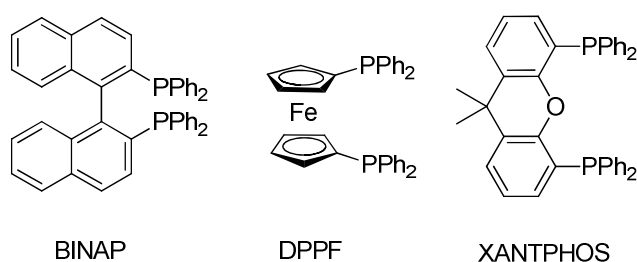


Figura 1.1 Ligandos bidentados en la reacción de Buchwald-Hartwig.

1.2.2.2 Ligandos de tercera y cuarta generación. Fosfinas voluminosas y electrónicamente ricas.

³⁷ Hartwig, J. F.; Richards, S.; Barañano, D.; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626.

Más adelante se emplearon ligandos fosfina voluminosos y electrónicamente ricos, como las trialquilfosfinas,³⁸ (Figura 1.2) para aumentar la velocidad del proceso con sustratos menos reactivos como son los cloruros. Estos ligandos se caracterizan por poseer una elevada capacidad dadora de densidad electrónica al metal, lo que favorece la adición oxidante del haluro de arilo al complejo de Pd(0), y por incorporar en su estructura sustituyentes voluminosos, lo que favorece la eliminación reductora.

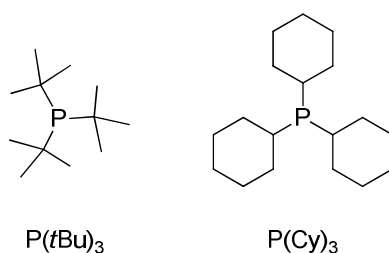


Figura 1.2 Ligandos de 3^a Generación.

Estas fosfinas, denominadas *Ligandos de 3^a Generación*, permiten llevar a cabo la reacción de acoplamiento de bromuros y cloruros de arilo con aminas secundarias, incluso a temperatura ambiente, tal y como ha publicado el grupo del profesor Hartwig.³⁹

Este mismo grupo de investigación también ha empleado en este tipo de acoplamientos, con buenos resultados, una familia de fosfinas sustituidas con grupos alifáticos voluminosos que presentan un esqueleto de ferrocenilo (Figura 1.3). Los más

³⁸ a) Reddy, N. P.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4807. b) Stambuli, J. P.; Bühl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9346. c) Stambuli, J. P.; Incarvito, C. D.; Bühl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1184.

³⁹ Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. I.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5575.

representativos son el ligando monodentado Qphos y la familia de ligandos bidentados y ópticamente activos Josiphos.⁴⁰

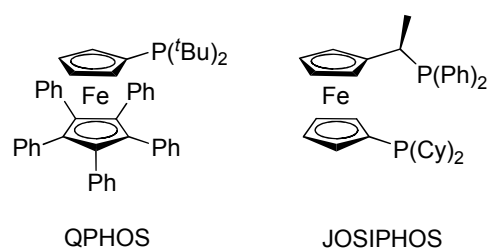


Figura 1.3 Ligandos monodentados y bidentados con esqueleto de ferrocenilo.

El primero se trata de una fosfina sustituida con grupos voluminosos y rica en densidad electrónica. Presenta un esqueleto de ferrocenilo en el cual el anillo de ciclopentadienilo inferior está completamente sustituido con grupos fenilo. Una particularidad es que son fosfinas estables al aire, incluso en disolución. En combinación con Pd(0) conforman especies catalíticas altamente activas. El empleo de este ligando ha mostrado muy buenos resultados para la reacción de aminación de cloruros de arilo desactivados con aminas primarias o secundarias.⁴¹

Por otro lado, el ligando bidentado Josiphos contiene dos fosfinas voluminosas y ricas en densidad electrónica. La capacidad quelante de este ligando confiere una alta estabilidad a la especie catalítica. Esta propiedad evita el desplazamiento por parte de sustratos que presentan una alta capacidad coordinativa. Hay que tener en cuenta que la formación de complejos estables por desplazamiento de ligando reduce la vida media de la especie catalítica activa. La reacción de aminación de halopiridinas con aminas es un claro ejemplo, donde el empleo de un ligando quelante como Josiphos, permite obtener los

⁴⁰ Para una revisión muy reciente: Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534.

⁴¹ Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.

productos de aminación en excelentes rendimientos y con cargas extremadamente bajas de catalizador.^{16j, 42}

Dentro de esta generación de ligandos, cabe destacar la importancia de los ligandos de tipo fosfina bifenílica desarrollados por Buchwald⁴³ (Figura 1.4), muy eficaces en reacciones de formación de enlaces C-C, C-N y C-O catalizadas por paladio.⁴⁴

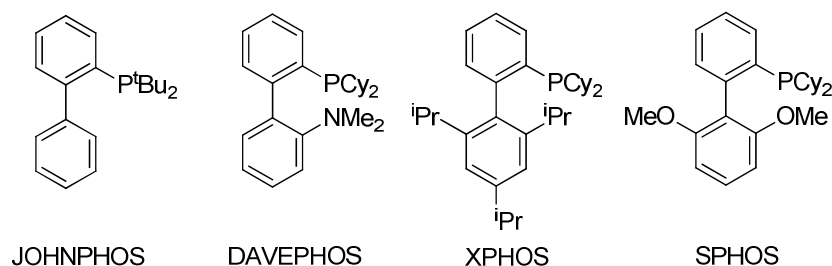


Figura 1.4 Ligandos desarrollados por Buchwald.

El uso de estos ligandos se ha popularizado enormemente debido a la versatilidad que presentan en diferentes reacciones de acoplamiento cruzado.^{45,46} Además, existe un amplio número de bifenilfosfinas de Buchwald que se pueden adquirir de catálogos comerciales.

Una parte de los resultados contenidos en esta memoria se basan en el empleo de este tipo de ligandos, por lo que es oportuno hacer una revisión más detallada.

⁴² Shen, Q.; Shekar, S.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371.

⁴³ Para una revisión de los ligandos de 3^a generación: Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366.

⁴⁴ a) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722. b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413. c) Schnyder, A.; Indolese, A. F.; Studer, M.; Blaser, H. U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3668. d) Stambuli, J. P.; Kuwano, R.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4746. e) Zim, D.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2413.

⁴⁵ Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.

⁴⁶ Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.

Existe una gran variedad de ligandos de este tipo, debido a su estructura modular y a que pueden ser fácilmente funcionalizados en el esqueleto bifenílico, lo que permite controlar el volumen del ligando. Además, se pueden modificar los sustituyentes unidos a la fosfina, aumentando su capacidad dadora de densidad electrónica (Figura 1. 5).

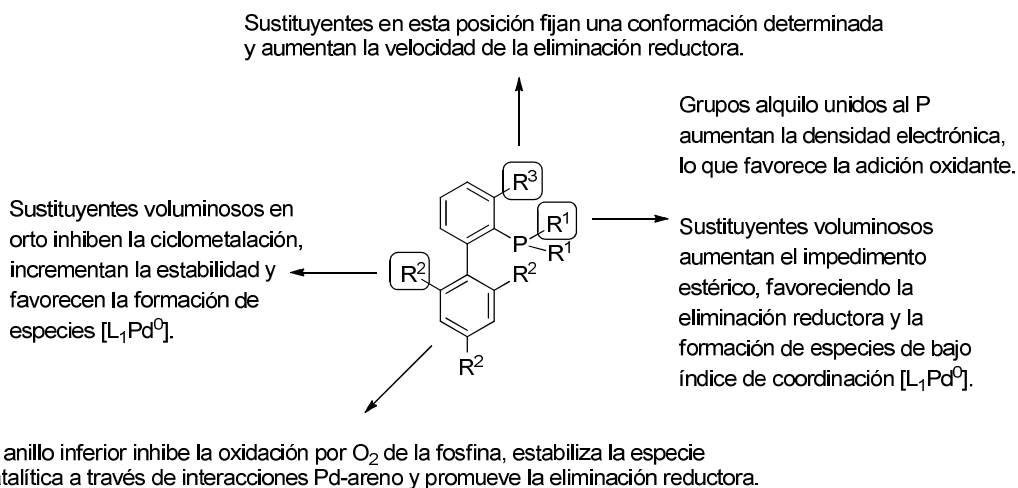


Figura 1. 5 Ligandos basados en fosfinas con esqueleto de bifenilo.

Para entender mejor el efecto que tienen los diferentes sustituyentes en las distintas posiciones del ligando conviene hacer un pequeño análisis de los factores que influyen en la actividad de los complejos de Pd formados a partir de estos ligandos.

Como se ha comentado anteriormente, fosfinas con grupos alifáticos voluminosos ($R^1 = t\text{Bu}$ ó Cy) unidos al P aumentan la densidad electrónica del ligando y el impedimento estérico, favoreciendo las etapas de adición oxidante y eliminación reductora respectivamente. Un factor a tener en cuenta es que ligandos muy voluminosos conducen a especies coordinativamente deficientes del tipo $[L_1Pd^0]$. Estudios mecanísticos muestran que

las especies $[L_2Pd^0]$ se encuentran en equilibrio con especies altamente reactivas del tipo $[L_1Pd^0]$. Se cree que las especies catalíticas realmente activas corresponden a complejos de Pd de 12 electrones, por tanto de bajo índice de coordinación, donde el átomo metálico se encuentra coordinado únicamente a una unidad de ligando.⁴⁷

Por otro lado, la sustitución en el anillo inferior con grupos voluminosos ($R^2 = ^iPr$) contribuye con un aumento del impedimento ésterico del ligando y favorece la formación de especies $[L_1Pd^0]$. La presencia de sustituyentes en las posiciones 2' y 6' tiene también importancia para evitar la formación de paladaciclos tales como el que se muestra en la Figura 1.6, *a*, que da lugar a la desactivación de la especie catalítica.⁴⁸ Por esta razón, ligandos con sustituyentes en posiciones *orto* 2' y 6' del anillo aromático inferior conforman especies catalíticas con altas actividades. Posiblemente una de las razones del éxito de las fosfinas bifenílicas se debe a su particular geometría, que facilita la interacción Pd- π -areno, estabilizando las especies de Pd coordinativamente insaturadas como el que se muestra en la Figura 1.6, *b*. Este tipo de interacciones se han observado por Difracción de Rayos-X en las estructuras cristalinas de un amplio número de complejos.⁴⁹ Cálculos computacionales DFT han mostrado la importancia de este tipo de interacciones en los distintos intermedios del

⁴⁷ Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366.

⁴⁸ a) Strieter, E. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 925. b) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.

⁴⁹ a) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871. b) Yin, J. J.; Rainka, M. P.; Zhang, X. X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162. c) Christmann, U.; Vilar, R.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Commun.* **2004**, 1294. d) Christmann, U.; Pantazis, D. A.; Benet-Buchholz, J.; McGrady, J. E.; Maseras, F.; Vilar, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6376. e) Barder, T. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 898. f) Reid, S. M.; Boyle, R. C.; Mague, J. T.; Fink, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7816.

ciclo catalítico.⁵⁰ El anillo aromático en esta especie ocupa la cuarta posición de coordinación del átomo metálico (Figura 1.6, b).

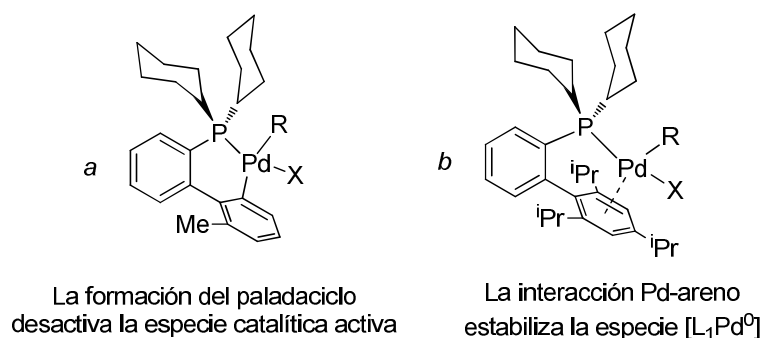
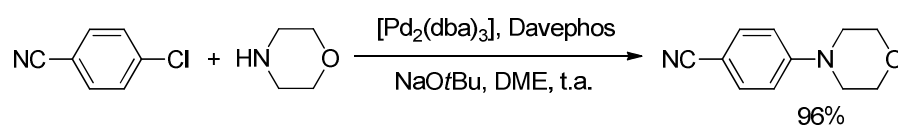


Figura 1.6 Efecto de la sustitución del ligando en la actividad del catalizador.

Esta familia de ligandos permitió suavizar las condiciones de reacción, de manera que es posible llevar a cabo el acoplamiento de cloruros de arilo, menos reactivos que los correspondientes bromuros, incluso a temperatura ambiente (Esquema 1.6).^{51, 52}



Esquema 1.6 Acoplamiento de cloruros de arilo a temperatura ambiente.

Análogos a los ligandos bifenílicos desarrollados por Buchwald son las indolilfosfinas desarrolladas por el grupo del profesor Beller, las cuales se han mostrado

⁵⁰ a) Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2007**, *26*, 2183. b) Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12003.

⁵¹ Para una revisión de acoplamientos con cloruros de arilo: Littke, A. D.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

⁵² Para un estudio teórico de las especiales características de este tipo de ligandos: Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *Organometallics*, **2007**, *26*, 2183.

efectivas para la reacción de aminación de cloruros de arilo y una amplia variedad de aminas de distinta naturaleza (Figura 1.7).⁵³

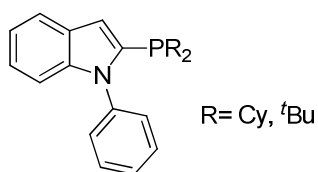


Figura 1.7 Indolilfosfinas como ligandos en la reacción de aminación de cloruros de arilo.

Estas fosfinas con grupos alifáticos voluminosos unidos al P y con un esqueleto de *N*-fenilindol se pueden adquirir a partir de catálogos comerciales con el nombre de *cataCXium P*. Aunque el empleo de estos ligandos presenta una menor implantación que las correspondientes bifenilfosfinas de Buchwald.

Posteriormente, el grupo del profesor Kwong⁵⁴ describe el empleo de una serie de ligandos análogos para la reacción de aminación de mesilatos con excelentes resultados (Figura 1.8).

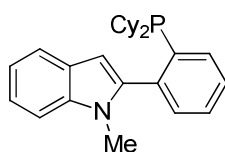


Figura 1.8 Ligando de la reacción de aminación de mesilatos.

Las fosfinas no han sido los únicos ligandos empleados en este tipo de reacciones. También se han utilizado con éxito ligandos carbeno *N*-heterocíclicos. Herrmann y colaboradores introducen los ligandos tipo carbeno *N*-heterocíclico en las reacciones de

⁵³ a) Rataboul, F.; Zapf, A.; Jackstell, R.; Harkal, S.; Riermeier, T.; Monsees, A.; Dingerdissen, U.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2983. b) Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2005**, 431.

⁵⁴ So, C. M.; Zhou, Z.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6402.

acoplamiento cruzado en 1995.⁵⁵ Son ligandos con un carácter fuertemente σ -electrón dador y pueden llegar a ser muy voluminosos. Estas especies se coordinan fuertemente al centro metálico de Pd, aumentando la estabilidad de la especie catalítica.⁵⁶

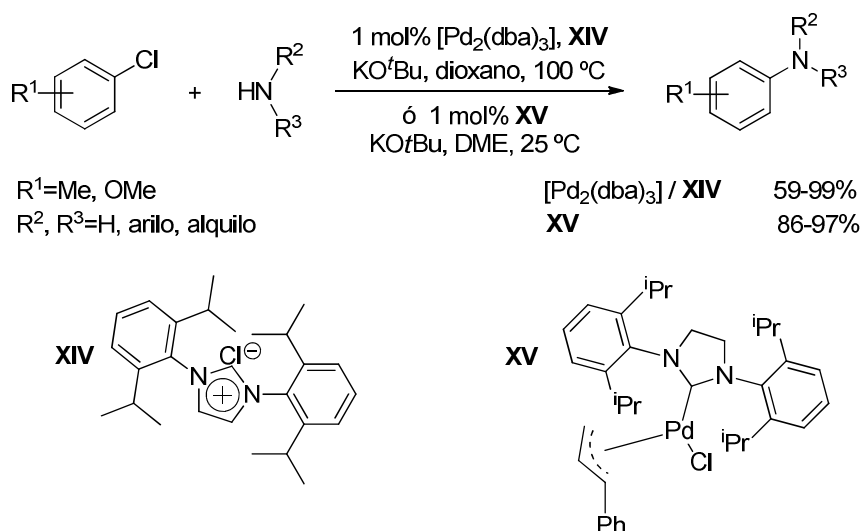
Los trabajos más relevantes que describen el empleo de ligandos *N*-heterocíclicos **XIV** o complejos de Pd preformados **XV** con esta clase de ligandos en la reacción de aminación, corresponden al grupo del profesor Nolan (Esquema 1.7).⁵⁷ Con ellos se obtienen resultados comparables a los obtenidos con las fosfinas bifenílicas de Buchwald.⁵⁸ Esto probablemente se deba a que ambos tipos de ligandos son voluminosos y poseen gran capacidad sigma-dadora.

⁵⁵ Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371.

⁵⁶ a) Kantchew, E. A. B., O'Brien, C. J.; Organ, M. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768. b) Nolan, S. P. *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, **2006**. c) Kantchew, E. A. B.; O'Brien, C. J., Organ, M. G. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 97. d) Wolfgang, A.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.

⁵⁷ a) Huang, J.; Grasa, G.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1307. b) Stauffer, S. R.; Lee, S.; Stambuli, J. P.; Hauck, S. I.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1423. c) Grasa, G.; Viciu, M. S.; Huang, J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7729. d) Stambuli, J. P.; Kuwano, R.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4746. e) Viciu, S. M.; Kelly III, R. A.; Stevens, E. D.; Naud, F.; Studer, M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1479. f) Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101. g) Marion, N.; Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440.

⁵⁸ a) O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743. b) O'Brien, C. J.; Abdel-Hadi, M.; Valente, C.; Hadei, N.; Avola, S.; Nasielski, J.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 150.



Esquema 1.7 Ligandos carbeno N-heterocíclicos en reacciones de aminación.

Las especies catalíticas **XV** formadas a partir de ligandos carbeno *N*-heterocíclicos **XIV** presentan una alta actividad en la reacción de aminación con sustratos poco reactivos como los cloruros de arilo. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente y con bajas cargas de catalizador.

Por otra parte, cabe destacar el trabajo realizado por el grupo del profesor Organ en el desarrollo de una serie de precatalizadores⁵⁹ basados en complejos de Pd con ligandos *N*-heterocíclicos (Figura 1.9).

⁵⁹ a) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *ChemFiles* **2006**, 6, 1. b) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 97.

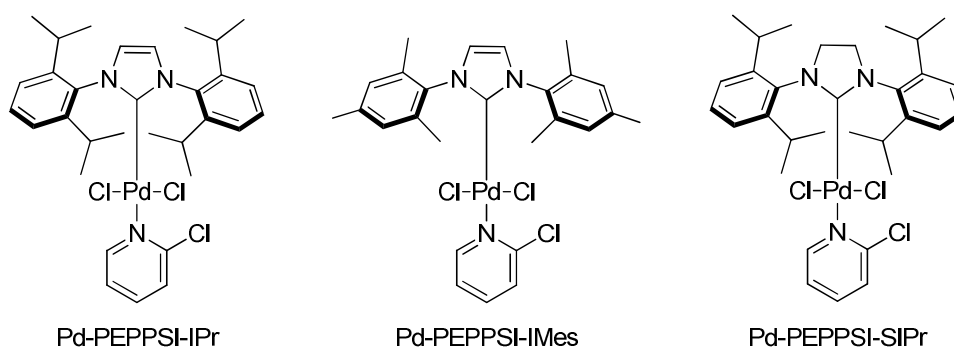


Figura 1.9 Precatalizadores con ligandos carbeno N-heterocíclicos.

Los complejos Pd-PEPPSI generados a partir de estos precatalizadores muestran una alta actividad en procesos de acoplamiento cruzado⁶⁰ y han sido empleados en la reacción de aminación con excelentes resultados.⁶¹

1.2.3. Formación de enlaces C-N mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición de halogenuros y pseudohalogenuros de alqueno y aminas.

Como se ha descrito anteriormente, la reacción de Buchwald-Hartwig constituye en la actualidad la herramienta más poderosa para la formación de enlaces C-N entre haluros aromáticos y aminas. Sin embargo, hasta el año 2002 no había sido descrita la reacción de acoplamiento con halogenuros no aromáticos, sustratos que ya habían sido empleados en otros tipos de acoplamientos como la reacciones de Suzuki-Miyaura o Heck. En nuestro

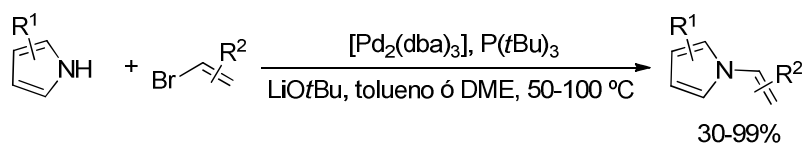
⁶⁰ a) Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 150. b) O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743. b) Organ, M. G.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749.

⁶¹ Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Sayah, M.; Valente, C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2443.

grupo de investigación se ha descrito una metodología general para la síntesis de enaminas o iminas mediante reacciones de acoplamiento entre haluros de alqueno y aminas.

1.2.3.1. Formación de enlaces C-N a partir de bromuros y cloruros de alqueno y aminas. Síntesis de enaminas e iminas.

El primer ejemplo de una reacción de creación de enlaces C-N catalizada por un complejo de paladio empleando como reactivo un bromuro de alqueno se debe al grupo de Voskoboynikov,⁶² que en el año 2002 describe la síntesis de *N*-vinil azoles por el acoplamiento de *NH*-azoles con bromuros de alqueno (Esquema 1.8).

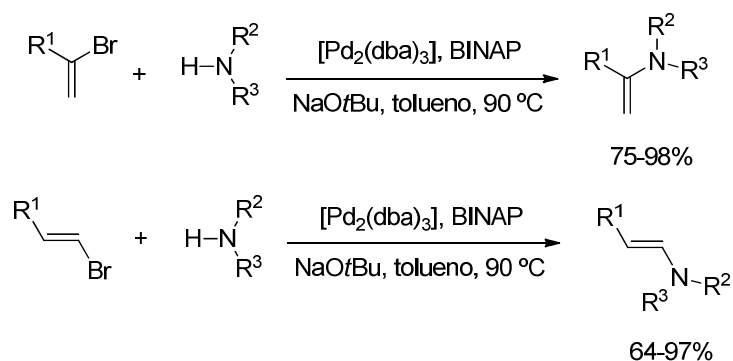


Esquema 1.8 Reacción de acoplamiento de bromuros de alqueno con aminas.

Ese mismo año, en nuestro grupo de investigación se presenta la primera reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre aminas secundarias y bromuros de alqueno para dar enaminas terminales o internas (Esquema 1.9).⁶³

⁶² Lebedev, A. Y.; Izmer, V. V.; Kazyul'kin, D. N.; Beletskaya, I. P.; Voskoboynikov, A. Z. *Org.Lett.* **2002**, *4*, 623.

⁶³ a) Barluenga, J.; Fernández, M. A.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2362. b) Barluenga, J.; Fernández, M. A.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 494.

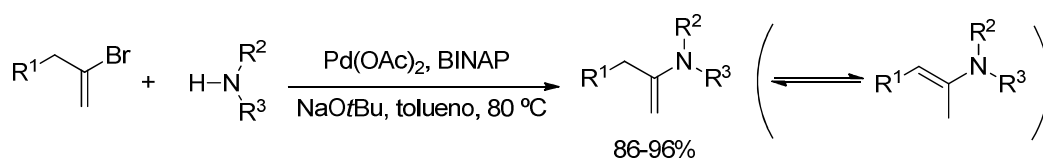


Esquema 1.9 Síntesis de enaminas a partir de bromuros de alqueno.

Como sistema catalítico se emplea una fuente de Pd(0), un ligando bidentado y NaOtBu como base. La reacción resulta general para el bromoalqueno, pudiéndose emplear tanto bromuros de alqueno 2-sustituídos como geminales con restos tanto aromáticos como alifáticos o funcionalizados. En cuanto a las aminas, éstas pueden ser aminas secundarias alifáticas, cíclicas o acíclicas, aromáticas o bencílicas.

Las enaminas así preparadas se obtienen de forma pura, sin ser necesario ningún paso de purificación posterior. Se evita de esta forma la descomposición por hidrólisis que tendría lugar si fuera necesario emplear cualquier técnica de purificación habitual.

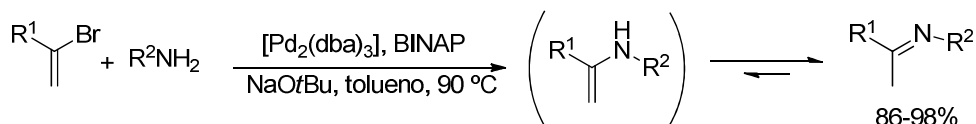
Es interesante destacar que en el caso de utilizar 2-bromopropenos sustituidos como sustrato de partida (Esquema 1.10), se obtienen enaminas terminales que son difíciles de obtener mediante otras metodologías, debido a su gran tendencia a isomerizarse a sus análogos internos en las condiciones de reacción.



Esquema 1.10 Preparación de enaminas terminales catalizada por Pd.

Esta metodología se presenta como una excelente alternativa a los métodos habituales de síntesis de enaminas debido a la accesibilidad de los materiales de partida, en muchos casos comerciales, cortos tiempos de reacción y la fácil purificación de los productos que se obtienen con rendimientos prácticamente cuantitativos.

Cuando la reacción se lleva a cabo con aminas primarias en condiciones similares a las de las aminas secundarias, la enamina inicialmente formada experimenta una isomerización dando lugar a la correspondiente imina (Esquema 1.11).



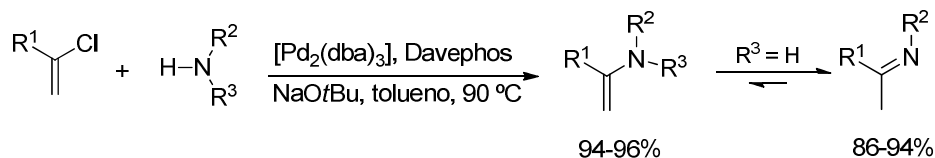
Esquema 1.11 La reacción con aminas primarias conduce a la formación de iminas.

Al igual que con aminas secundarias, la reacción resulta general para aminas aromáticas sustituidas en las posiciones *orto*, *meta* y *para* tanto con grupos electrodonadores como electroattractores, y para aminas alifáticas, lineales y ramificadas.

Los buenos resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación en la reacción de acoplamiento con bromuros de alqueno invitaron al estudio de la reacción con sus análogos clorados. Los cloruros son en general reactivos más fácilmente accesibles y más estables que sus análogos bromados, lo que les convierte en buenos materiales de partida. Sin embargo, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con cloruros presentan serias dificultades, debido a la menor tendencia de estos sistemas a experimentar procesos de adición oxidante.⁶⁴ Por ello fue preciso realizar un nuevo proceso de optimización. Se observó que el empleo de BINAP como ligando proporcionaba muy bajas conversiones. Sin embargo, la utilización de un ligando de 3^a generación daba lugar a la obtención del producto

⁶⁴ Fu, G. C.; Littke, A. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

con rendimientos cuantitativos. De nuevo, la reacción de acoplamiento presenta elevada generalidad obteniéndose las correspondientes iminas o enaminas a partir de aminas secundarias y primarias respectivamente (Esquema 1.12).⁶⁵



Esquema 1.12 Reacción de acoplamiento de cloruros de alqueno con aminas.

1.2.3.2. Formación de enlaces C-N a partir de 1 y 2 halo-1,3-butadienos y aminas. Síntesis de 1 y 2 amino-1,3-butadienos.

Los 1 y 2 amino-1,3-butadienos resultan sistemas muy reactivos en reacciones de cicloadición [4+2].⁶⁶ En particular, la química de los 2-amino-1,3-butadienos ha sido un tema de investigación recurrente en nuestro grupo.⁶⁷ Y fue el interés en desarrollar nuevas rutas sintéticas de estos productos, lo que llevó al estudio de las reacciones de acoplamiento entre cloro-1,3-butadienos y aminas

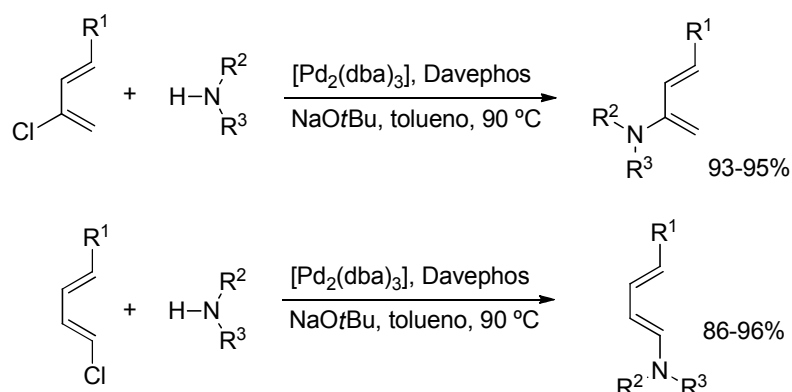
La reacción de acoplamiento con 2-cloro-1,3-butadienos⁶⁵ conduce a los correspondientes aminodienos con rendimientos cuantitativos para un amplio espectro de aminas secundarias. Posteriormente, se extendió esta misma reacción para un conjunto de 1-

⁶⁵ Barluenga, J.; Fernández, M. A.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2004**, 1400.

⁶⁶ a) *The Chemistry of Enamines*, Rappaport, Z., Ed., Wiley, New York, **1994**; b) *Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*, 2nd edn., Cook, A. G., Marcel Dekker Ed., New York, **1998**. c) Algunas revisiones de 1- y 2-aminodienos en reacciones Diels–Alder: i) Enders, D.; Meyer, O. *Liebigs Ann.* **1996**, 1023. ii) Barluenga, J.; Suárez-Sobrino, A.; López, L. A. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 4.

⁶⁷ a) Barluenga, J.; Aznar, F.; Liz, R.; Cabal, C. P. *Chem. Commun.* **1985**, 1375; b) Barluenga, J.; Merino, I.; Palacios, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6723; c) Barluenga, J.; Aznar, F.; Valdés, C.; Cabal, C. P. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6166.

amino-1,3-butadienos⁶⁸ obteniéndose excelentes resultados para una amplia serie de aminas secundarias (Esquema 1.13).



Esquema 1.13 1 y 2-clorodienes como sustratos en la síntesis de 1 y 2-aminodienes.

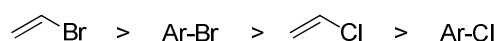
1.2.3.3. Formación de enlaces C-N a partir de bromuros de alqueno y o-bromoanilinas. Síntesis de indoles mediante reacciones en cascada.

Los haluros de arilo y de alqueno presentan reactividades diferentes en la reacción de acoplamiento con aminas, por ejemplo, los derivados bromados son más reactivos que sus análogos clorados, debido a la fortaleza del enlace C-Cl y su menor tendencia a experimentar procesos de adición oxidante. Por otro lado, también es conocida la diferente reactividad que presentan bromuros y cloruros de arilo y alqueno en reacciones de aminación catalizadas por paladio.⁶⁹ Este orden de reactividad se pone de manifiesto cuando se enfrentan varios sustratos en una reacción de competencia.

⁶⁸ Barluenga, J.; Aznar, F.; Moriel, P.; Valdés, C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1697.

⁶⁹ Jutand, A.; Négri, S. *Organometallics*, **2003**, 22, 4229.

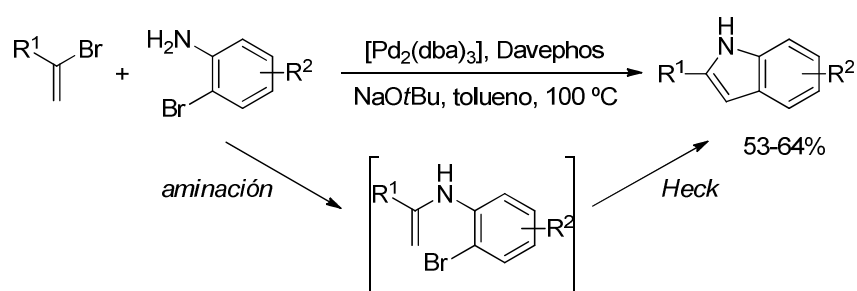
La adición oxidante determina la selectividad del proceso y basado en los resultados obtenidos se establece el siguiente orden de reactividad.



Esquema 1.14 Orden de reactividad de los haluros de arilo y alqueno.

Teniendo en cuenta esta diferente reactividad, se han diseñado procesos en cascada aplicados en la síntesis de heterociclos. En un trabajo reciente de nuestro grupo de investigación se describe la síntesis de indoles basada en reacciones de acoplamiento cruzado entre bromuros de alqueno y *o*-bromoanilinas en un proceso en cascada catalizado por Paladio (Esquema 1.15).⁷⁰

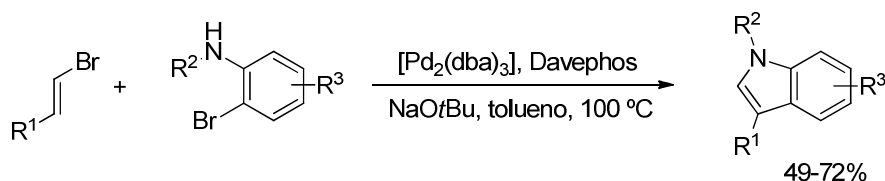
En un primer paso tiene lugar la reacción de acoplamiento entre el bromuro de alqueno y la amina y en un segundo paso una reacción de Heck intramolecular que conduce a los indoles 2-sustituídos.



Esquema 1.15 Síntesis de indoles 2-sustituídos mediante reacciones en cascada.

Esta misma estrategia se ha empleado en la síntesis de indoles sustituidos en posición 3 a partir de *trans*-bromoestirenos y *o*-*N*-alquilbromoanilinas (Esquema 1.16).

⁷⁰ Barluenga, J.; Aznar, F.; M. A. Fernández, Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2276.



Esquema 1.16 Síntesis de indoles 3-sustituídos.

1.2.4. Reacciones de formación de enlaces C-N entre bromuros de arilo o alqueniilo y otras fuentes de N.

Como se ha visto hasta ahora, la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig constituye una excelente vía para generar enlaces C-N entre haluros de arilo o alqueniilo y especies nitrogenadas. La reacción no está limitada al empleo de aminas, pues prácticamente todos los grupos funcionales que presenten un grupo NH pueden participar en el proceso de acoplamiento.

Así, se encuentran en la bibliografía numerosos ejemplos que describen reacciones de acoplamiento con amidas y carbamatos,⁷¹ sistemas heterocíclicos como NH indoles,⁷² sulfonamidas,⁷³ oxazolidinonas,⁷⁴ y sulfoximinas⁷⁵ (Esquema 1.17).

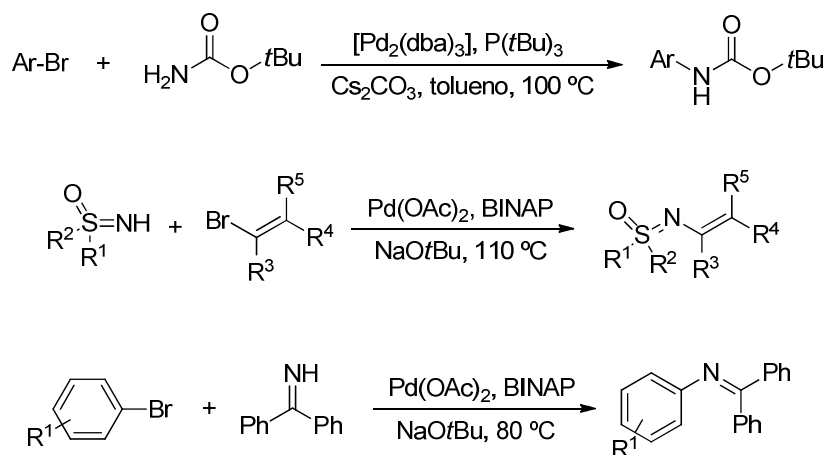
⁷¹ a) Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *21*, 7525. b) Hartwig, J. F.; Kawatsura, M.; Hauck, S. L.; Shaughnessy, K. H.; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5575. c) Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *8*, 1101. d) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043.

⁷² Yang, B.H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35. b) Harris, M. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2885.

⁷³ Burton, R.; Cao, P.; Li, G.; Rivero, R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4373.

⁷⁴ Ghosh, A.; Sieser, J. E.; Riou, M.; Cai, W.; Rivera-Ruiz, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2207.

⁷⁵ a) Bolm, C.; Hildebrand, J. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 169. b) Bolm, C.; Delhi, J. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8518. c) Los mismos autores desarrollaron posteriormente una versión de la reacción catalizada por Cobre: Bolm, C.; Delhi, J. R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 239.



Esquema 1.17 Acoplamiento entre bromuros de arilo o alquenilo y especies que presenten un grupo NH.

1.2.4.1. Formación de enlaces C-N a partir de bromuros de arilo o alquenilo y N-trimetilsililiminas. Síntesis de aldiminas y azadienos.

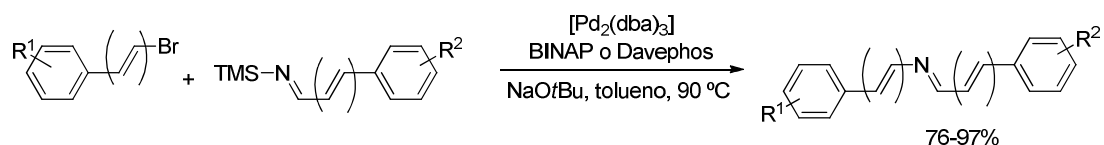
El nucleófilo nitrogenado más simple es el amoníaco. Sin embargo, las reacciones de acoplamiento empleando directamente amoníaco no tuvieron éxito hasta tiempos muy recientes⁷⁶, por eso se han empleado equivalentes sintéticos del amoníaco en reacciones de aminación catalizadas por paladio.⁷⁷

Durante los últimos años han aparecido ejemplos en la bibliografía en los que se describe la reacción de acoplamiento con Nitrógenos imínicos C=N, como son las reacciones

⁷⁶ a) Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028. b) Klinkenberg, J. L.; Hartwig, J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 86.

⁷⁷ a) Jaime-Figueroa, S.; Liu, Y.; Muchowski, J. M.; Putman, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1313. b) C. W. Lim, S. G. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 5131.

de acoplamiento con la imina de la benzofenona (Esquema 1.20).⁷⁸ Sin embargo, no es posible llevar a cabo la síntesis directa de aldiminas mediante un proceso de acoplamiento, debido a que sería necesario emplear *NH*-aldiminas como materiales de partida, y éstas son especies muy inestables que no pueden ser aisladas. En nuestro grupo de investigación se introdujo la utilización de *N*-trimetilsililimininas como equivalentes sintéticos de las *NH*-aldiminas, e indirectamente del amoniaco, en reacciones de acoplamiento.⁷⁹ En condiciones muy semejantes a las empleadas en las reacciones de alqueniación o arilación de aminas, las sililimininas se acoplan de forma muy eficiente con bromuros de arilo y alqueniilo (Esquema 1.18).



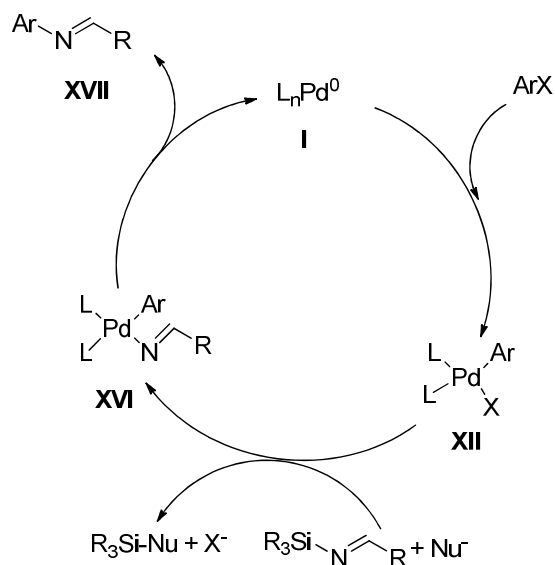
Esquema 1.18 Reacciones de acoplamiento con *N*-trimetilsililimininas como fuente de N.

La reacción resulta ser general para bromuros aromáticos con sustituyentes tanto electroattractores como electrodonadores en el anillo. Así mismo, es también general para aldiminas derivadas de benzaldehído, cinamaldehído e incluso carboxaldehídos heterocíclicos. La reacción permite la síntesis de *N*-arilaldiminas, a partir de un bromuro de arilo y una sililimina aromática, 1-azadienos, a partir de un bromuro de arilo y una sililimina α,β -insaturada, 2-azadienos, partiendo de un bromuro de alqueniilo y una sililimina aromática o incluso azatrienos, a partir de un bromuro de alqueniilo y una sililimina α,β -insaturada.

⁷⁸ a) Wolfe, J. P.; Khman, J.; Sadighi, J. P.; Singer, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6367. b) G. Mann, J. F. Hartwig, M. S. Driver, C. Fernandez-Rivas, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 827.

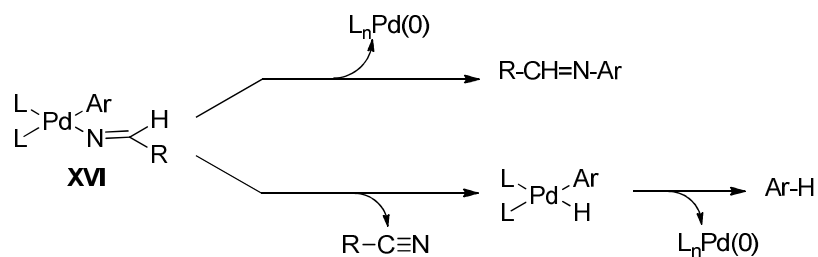
⁷⁹ Barluenga, J.; F. Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int Ed.*, **2004**, 43, 343.

El ciclo catalítico propuesto para esta reacción es muy similar al que se admite para la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig. El primer paso es una adición oxidante del haluro de arilo al complejo de Pd(0) para la formación del complejo arilpaladio **XII**. El segundo paso, supone la ruptura del enlace N-Si, para lo que es necesaria la presencia de un nucleófilo, y la formación del imidocomplejo correspondiente **XVI**, que tras un último paso de eliminación reductora conduce al producto de acoplamiento **XVII** y regenera la especie catalítica (Esquema 1.19).



Esquema 1.19 Ciclo catalítico para la reacción de acoplamiento de *N*-trialquililimininas.

Existe además un ciclo catalítico que compite con el anterior, en el cual el imidocomplejo de paladio **XVI** sufre una β -eliminación de hidrógeno, dando lugar a un nitrilo como subproducto de la reacción (Esquema 1.20). El empleo de ligandos bidentados con esqueleto de bifenilo, en concreto BINAP, minimiza la formación del producto no deseado.



Esquema 1.20 Eliminación reductora vs β -eliminación.

Esta reacción es el primer ejemplo en el que se involucra un grupo C=N-Si como material de partida en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio y los productos que genera, iminas y azadienos presentan un elevado valor sintético, ya que son precursores directos de compuestos heterocíclicos mediante reacciones de cicloadición aza-Diels-Alder [4+2].

1.3. Síntesis de NH-[1,2,3]-triazoles.

Los 1,2,3-triazoles constituyen un importante tipo de heterociclos, ya que su estructura está presente en gran número de compuestos con actividad biológica, de interés en química médica y que son empleados como fármacos.⁸⁰ También poseen numerosas aplicaciones industriales como tintes o agentes anticorrosivos, y además se emplean en la industria agroquímica como herbicidas, fungicidas o agentes antibacterianos para el control de plagas.⁸¹ Debido a su gran número de aplicaciones, existen numerosos métodos para llevar a cabo la síntesis de estos compuestos. Si bien, probablemente fue el reciente descubrimiento de la catálisis de cobre en las cicloadiciones [3+2] de azidas a acetilenos, la reacción más representativa de la llamada “click chemistry”, la que incrementó el empleo de los derivados de 1,2,3-triazoles.^{82,83,84}

La ruta convencional para la síntesis de triazoles es la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre alquinos terminales y azidas orgánicas (Esquema 1.21).⁸⁵

⁸⁰ Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Meek, T. D.; Hofmann, G. A.; Schulz-Pritchard, C. K.; Smith, W. W.; Janson, C. C.; Ryan, M. D.; Zhang, G.-F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.; Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5644.

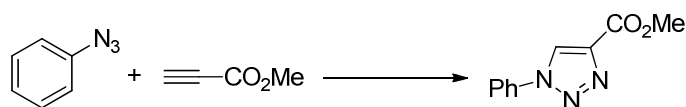
⁸¹ Amantini, D.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Zunino, E.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6526, y referencias allí citadas.

⁸² a) Rostovsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708. b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

⁸³ Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.

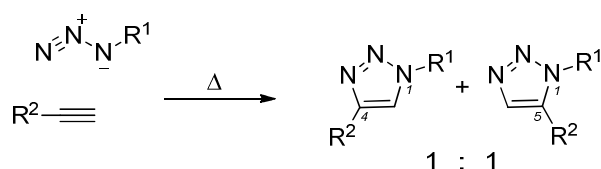
⁸⁴ Para una monografía de diferentes aplicaciones de la “Click Chemistry” ver; Lahann, J. “Click Chemistry for Biotechnology and Materials Science”, Wiley, Chichester, **2009**.

⁸⁵ a) Huisgen, R.; Knorr, R.; Moius, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 4014-4021. b) Huisgen, R.; Blaschke, H. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2985-2997.



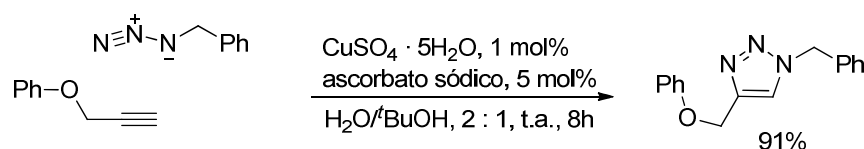
Esquema 1.21 Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen entre alquinos terminales y azidas orgánicas.

La eficacia de este proceso depende de la presencia de un grupo funcional electrón-atractor en el alquino y/o en la azida de partida. Además, debido a que presentan una elevada energía de activación (24-26 Kcal/mol), estas reacciones son muy lentas, incluso a elevadas temperaturas (12-24 horas a 80-120 °C). La reacción de cicloadición térmica entre alquinos terminales y azidas presenta además un problema de regioselectividad en los triazoles formados, ya que, en la mayoría de las ocasiones, se obtienen mezclas de los triazoles regioisómeros con sustitución 1,4 y 1,5 (Esquema 1.22).



Esquema 1.22 Problema de regioselectividad en la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen.

En gran parte debido a esto, el descubrimiento de la reacción catalizada por Cu(I) entre azidas orgánicas y alquinos terminales, desarrollada por Sharpless y Medal en 2002,⁸² constituye un avance definitivo en la síntesis regioselectiva de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos. En la optimización de este método se probaron distintas sales de Cu(I) como catalizadores, por ejemplo, CuI, CuOTf•C₆H₆ y [Cu(NCCH₃)₄][PF₆], encontrándose que, en muchos casos, se formaban productos laterales no deseados, como diacetilenos, bis-triazoles y 5-hidroxitriazoles. Este problema se solucionó utilizando una fuente de Cu(II), generalmente CuSO₄•5H₂O, junto con un agente reductor, como ácido ascórbico o ascorbato sódico, para generar el catalizador *in situ*. La reacción se lleva a cabo en disolución acuosa de *tert*-butanol sin añadir ningún codisolvente orgánico y transcurre con rendimientos muy altos, permitiendo además utilizar un amplio rango de sustratos (Esquema 1.23).



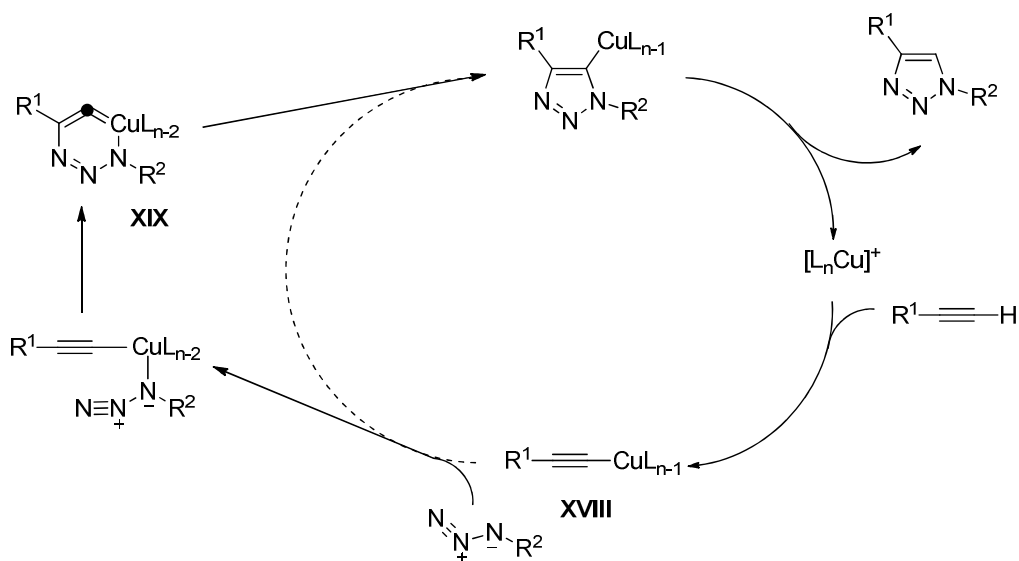
Esquema 1.23 “Click chemistry”: Reacción de formación regioselectiva de 1,2,3- triazoles 1,4- disustituidos.

La sencillez y alto rendimiento de esta reacción la han convertido en el ejemplo más destacado de las reacciones de la “Click Chemistry”,⁸⁶ término que acuñó el propio Sharpless para aludir a procesos extraordinariamente eficientes y de fácil manipulación. Como ya se ha comentado anteriormente, esta reacción ha alcanzado, desde su descubrimiento una enorme popularidad, y ha sido empleada en multitud de escenarios de lo más variado, que van desde aplicaciones en ciencia de materiales a biotecnología.^{80,83}

El mecanismo que los autores proponen para esta reacción se muestra en el Esquema 1.24. El ciclo catalítico comienza con la formación del acetiluro de Cu(I) **XVIII**. Los autores llevaron a cabo extensos cálculos DFT⁸⁷ en los que se observa que la cicloadición concertada [2+3] entre la azida y el acetiluro de cobre está fuertemente desfavorecida energéticamente. Estos cálculos apuntan a una secuencia por etapas que transcurre a través de un intermedio de seis miembros **XIX** que contiene el cobre.

⁸⁶ Kolb, C. H.; Finn, M. G.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056.

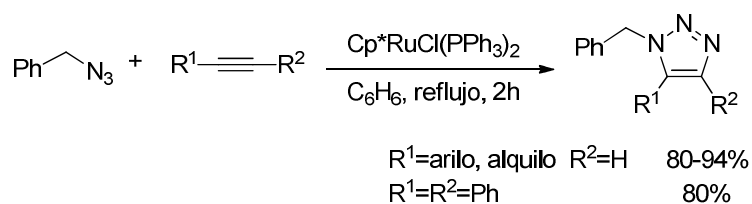
⁸⁷ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.



Esquema 1.24 Ciclo catalítico para la formación de triazoles catalizada por Cu(I).

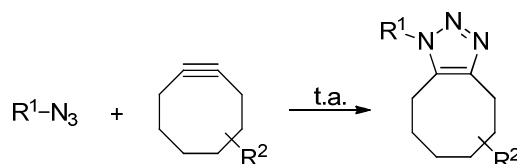
La reacción catalizada por Cu conduce regioselectivamente a los triazoles 1,4-disustituídos. De forma complementaria, posteriormente Sharpless y Fokin de manera conjunta, publicaron un método que permite acceder a triazoles 1,5-disustituídos mediante cicloadición de azidas orgánicas y alquinos, en presencia de un catalizador de rutenio.⁸⁸ Esta reacción es general tanto para la azida como para el alquino, ya que éste último puede ser interno o terminal (Esquema 1.25).

⁸⁸ Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.



Esquema 1.25 Cicloadición de azidas orgánicas y alquinos internos catalizada por rutenio.

Aunque ciertamente alejado del contenido de esta memoria, en el contexto de las reacciones de síntesis de triazoles a través de cicloadiciones 1,3-dipolares, deben de mencionarse las reacciones que utilizan ciclooctino como dipolarófilo. Debido a la liberación de la tensión estérica en el cicloalquino, estos procesos transcurren sin necesidad de un catalizador metálico y a temperatura ambiente (Esquema 1.26).⁸⁹ En los últimos años estas reacciones han suscitado un gran interés gracias a su incorporación al repertorio de reacciones *bio-ortogonales*, es decir, reacciones que son compatibles con el medio celular y pueden llevarse a cabo en células *in vivo*.⁹⁰



Esquema 1.26 Cicloadición de azidas y ciclooctinos para dar triazoles (“click chemistry” libre de Cu).

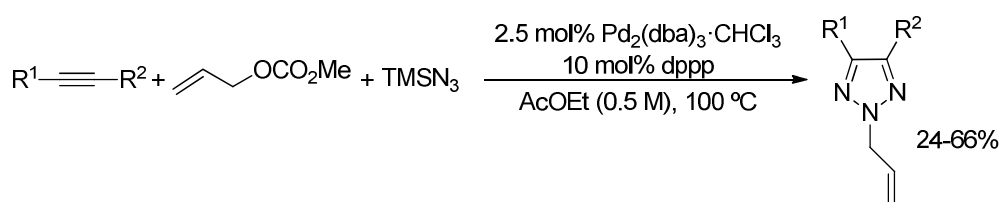
Una de las limitaciones más importantes que presentan los métodos anteriormente citados es que las azidas inorgánicas no son buenos sustratos en este tipo de reacciones, con lo que los NH-triazoles, moléculas que también presentan un elevado número de

⁸⁹ Wittig, G.; Krebs, A. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3260.

⁹⁰ Para una revisión ver: Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 666.

aplicaciones,⁹¹ no pueden ser preparados de forma directa.⁹² Por tanto, han tenido que desarrollarse métodos en los que se emplean azidas más elaboradas y en los cuales las secuencias de reacción incluyen un proceso de desprotección para obtener el grupo *NH* libre.

En este contexto, el grupo del profesor Yamamoto ha desarrollado varios métodos interesantes, que implican la formación de *N*-aliltriazales, que pueden ser desprotegidos fácilmente. En una contribución del año 2002, publicaron una nueva reacción de síntesis de 2-alil-1,2,3-triazoles regioespecífica, mediante una cicloadición 1,3-dipolar catalizada por paladio entre tres componentes:⁹³ alquinos internos activados, trimetilsilil azida y carbonato de alilo (Esquema 1.27).



Esquema 1.27 Síntesis regioespecífica de 2-alil-1,2,3-triazoles.

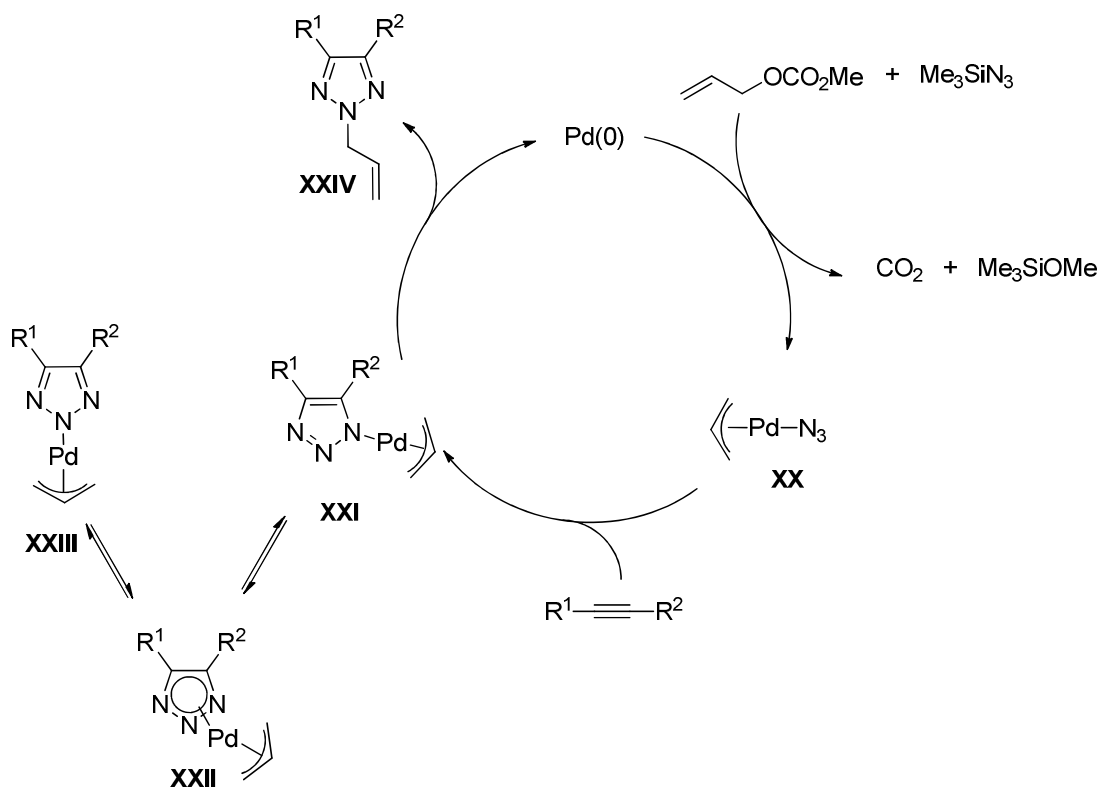
El mecanismo propuesto para la formación de 2-alil-1,2,3-triazoles a través de la reacción de acoplamiento de tres componentes catalizada por paladio se muestra en el Esquema 1.28. La reacción de alilcarbonato de metilo, trimetilsililazida y el complejo de Pd(0) genera el azidocomplejo de π -alilpaladio **XX**, liberando simultáneamente CO₂ y metóxido de trimetilsililo. A continuación, la cicloadición 1,3-dipolar del resto azida con el

⁹¹ Amantini, D.; Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Zunino, E.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6526.

⁹² Para otros métodos de síntesis de *NH*-triazales que no implican [3+2]: a) Banert, K. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 911; b) Banert, K. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1175; c) Banert, K. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1963; d) Banert, K.; Hagedorn, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1675; *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1710; e) Loren, J. C.; Sharpless, K. B. *Synthesis*, **2005**, 1514.

⁹³ Kamijo, S.; Huo, Z.; Jin, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9707.

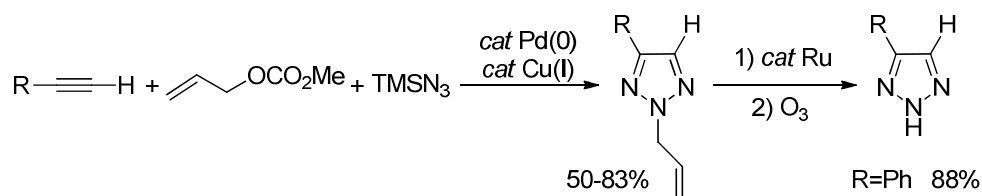
alquino forma el complejo 1-(η^3 -alilpaladio)-1,2,3-triazol **XXI**, el cual está en equilibrio con el 2-(η^3 -alilpaladio)-1,2,3-triazol **XXIII** a través de la formación del complejo (η^3 -alil)(η^5 -triazolil)paladio **XXII**, un análogo del complejo (η^3 -alil)(η^5 -ciclopentadienil)paladio. Un último paso de eliminación reductora permite la regeneración del Pd(0) y libera el 2-alil-1,2,3-triazol **XXIV**.



Esquema 1.28 Mecanismo propuesto para la formación de 2-alil-1,2,3-triazoles.

El mismo grupo de investigación publica poco después un nuevo método de síntesis (Esquema 1.29), en el cual, el aliltriazol se prepara a partir de alquinos terminales no

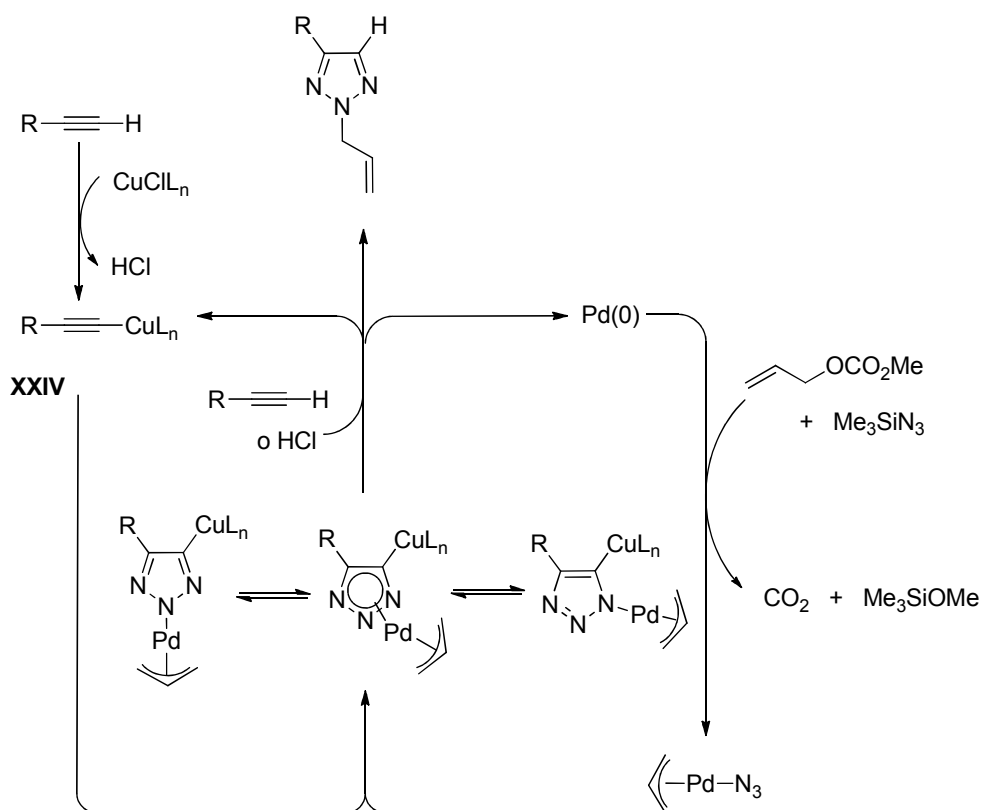
activados mediante una nueva reacción de tres componentes, y donde el sistema catalítico lo conforman dos metales, es un tándem Pd(0)-Cu(I).⁹⁴ Seguidamente, se lleva a cabo la dealilación del grupo *NH* anteriormente comentada en un proceso en dos pasos que será comentado a continuación (ver Esquema 1.31).



Esquema 1.29 Síntesis regioespecífica de 2-alil-1,2,3-triazoles.

Un mecanismo plausible para esta reacción se muestra en el Esquema 1.30. En su mayor parte coincide con el mecanismo de las reacciones llevadas a cabo con alquinos internos (Esquema 1.28), si bien el complejo de cobre $CuCIL_n$ activa el triple enlace C-C formando una especie acetiluro de cobre **XXV**, lo que hace viable la cicloadición [3+2]. Por último la eliminación reductora del Pd(0) y la protonólisis del enlace C-Cu por el alquino terminal o HCl da lugar al 2-aliltriazol final.

⁹⁴ Kamijo, S.; Huo, Z.; Jin, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7786.

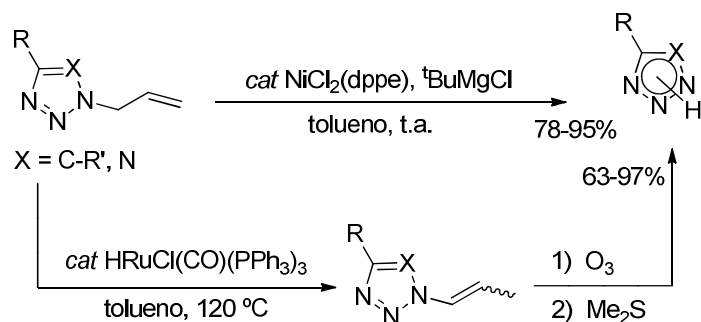


Esquema 1.30 Mecanismo para la formación de triazoles con el catalizador bimetalico Pd(0)-Cu(I).

Este mismo grupo, también publicó posteriormente un trabajo en el que se describen en detalle dos protocolos para la dealilación de triazoles y tetrazoles.⁹⁵ El primero de ellos, es una dealilación directa, usando una combinación de cantidades catalíticas de un complejo de níquel, $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$, y una cantidad estequiométrica de reactivo de Grignard. El segundo protocolo, es una dealilación en dos pasos, siendo el primero de ellos una isomerización de *N*-alilazol a *N*-vinilazol catalizada por un complejo de rutenio, $\text{HRuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$, y el

⁹⁵ Kamijo, S.; Huo, Z.; Jin, T.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6389.

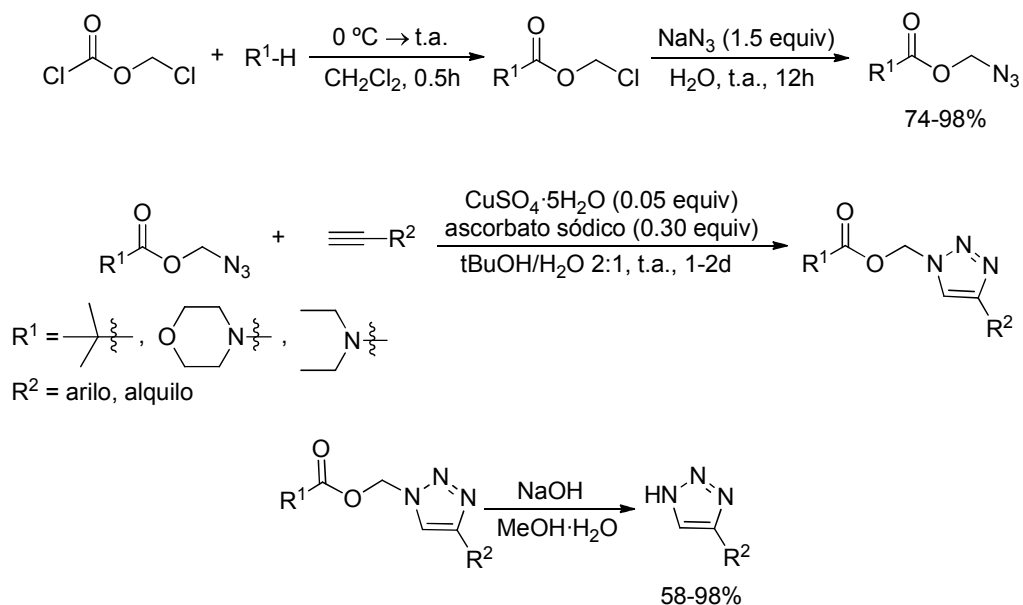
segundo una reacción de ozonólisis que proporciona el *NH*-azol. Hay que destacar que en ambos protocolos el paso de desprotección implica el empleo de catalizadores basados en metales de transición (Esquema 1.31).



Esquema 1.31 Dealilación de triazoles y tetrazoles.

Dentro de las metodologías en las que se emplean azidas más elaboradas es necesario comentar un trabajo del profesor Sharpless⁹⁶ en el que se lleva a cabo una cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) entre alquinos terminales y azidas orgánicas protegidas con grupos atractores de electrones, como el pivalato o el carbamato (Esquema 1.32):

⁹⁶ Loren, J. C.; Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Synlett* **2005**, 2847.



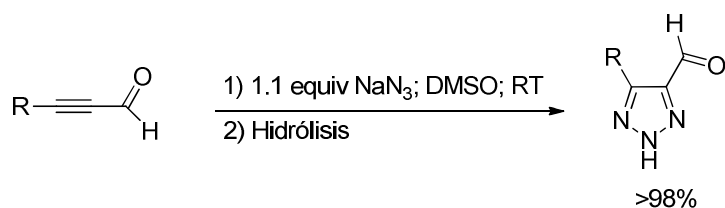
Esquema 1.32 Cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) entre alquinos terminales y azidas orgánicas protegidas.

Estas azidas protegidas se preparan fácilmente a partir de productos de partida comerciales en una o dos etapas. Un posterior paso de desprotección con hidróxido sódico acuoso libera los sustituyentes unidos a través del átomo de nitrógeno, dando lugar a los 1,2,3-triazoles libres con buenos rendimientos (Esquema 1.32).⁹⁷

Existen otras rutas para la síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles que incluyen cicloadiciones entre azida de sodio y alquinos con sustituyentes atractores de electrones como el trabajo de

⁹⁷ Con posterioridad al trabajo recogido en esta memoria se han desarrollado otros grupos protectores para la síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles. Véase por ejemplo *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5414.

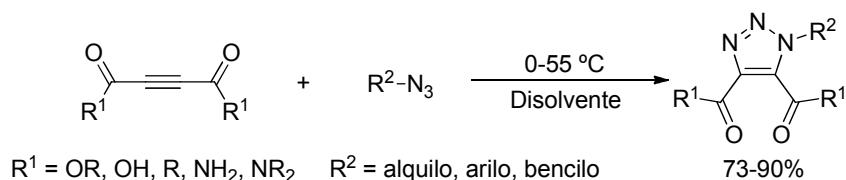
Journet. En este caso se lleva a cabo la reacción entre azida de sodio y propinales sustituidos, en DMSO a temperatura ambiente (Esquema 1.33).⁹⁸



Esquema 1.33 Cicloadición 1,3-dipolar entre azida de sodio y aldehídos α,β -acetilénicos.

Esta reacción es general para acetilenos sustituidos, se produce en condiciones de reacción suaves, es instantánea y cuantitativa. La reacción debe de mantenerse en pH básico evitando la formación de HN_3 , peligroso por ser explosivo y altamente tóxico. De esta forma el proceso resulta seguro.

Un par de años más tarde, el profesor Katritzky también describió una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas orgánicas y acetilenos sustituidos con grupos atractores de electrones, tales como ácidos, ésteres y amidas acetilendicarboxílicas, así como derivados del ácido propiónico, que tenía lugar en condiciones de reacción muy suaves, a temperaturas de 55 °C o incluso inferiores (Esquema 1.34).⁹⁹



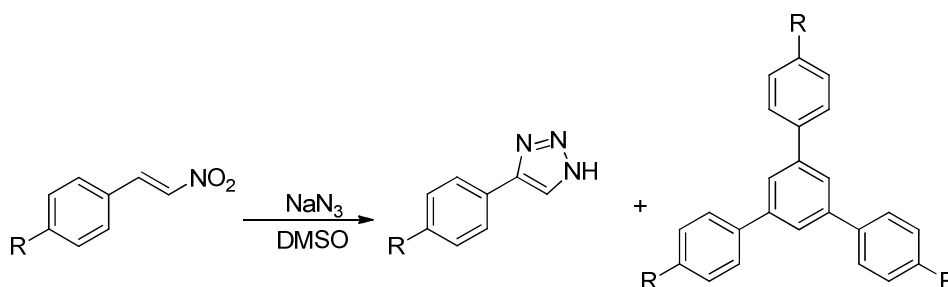
Esquema 1.34 Cicloadición 1,3-dipolar de acetilenos y azidas en condiciones suaves.

⁹⁸ Journet, M.; Cai, D.; Kowal, J. J.; Larsen, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9117.

⁹⁹ Katritzky, A. R.; Zhang, Y.; Singh, S. K. *Heterocycles* **2003**, 60, 1225.

También da lugar a 1,2,3-triazoles en buenos rendimientos la reacción entre azida de sodio y nitroalquenos descrita por Zefirov en 1971.¹⁰⁰ Esta reacción ha sido revisada y ampliada más recientemente por Quiclet-Sire y Zard.¹⁰¹

En el artículo original de Zefirov, se comunica la reacción de azida de sodio con nitroestirenos que conduce a la formación de los correspondientes triazoles con un rendimiento de alrededor del 60%. También se obtenían ‘cantidades considerables’ de 1,2,3-triarilbencenos (Esquema 1.35). El hecho de que la acción de una azida sobre un nitroestireno pudiera conducir a una mezcla en proporciones 1:1 del triazol y el trímero, llamó poderosamente la atención de Quiclet-Sire y Zard.

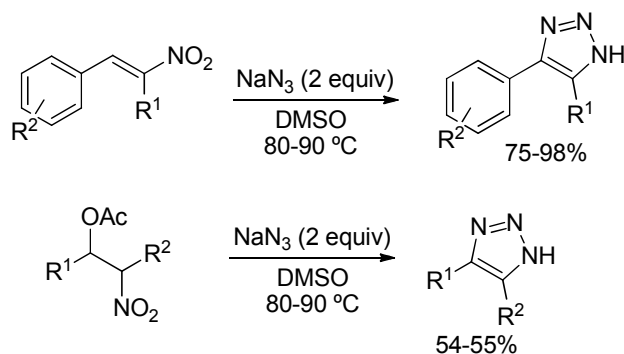


Esquema 1.35 Síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de nitroalquenos.

Así, decidieron llevar a cabo un estudio del mecanismo y las condiciones de reacción llegando a la conclusión de que podían obtener los triazoles en buenos rendimientos a partir de nitroalquenos que poseyeran un sustituyente en posición geminal al grupo nitro o bien de sustratos con grupos acetoxi y nitro en posiciones vecinales (Esquema 1.36).

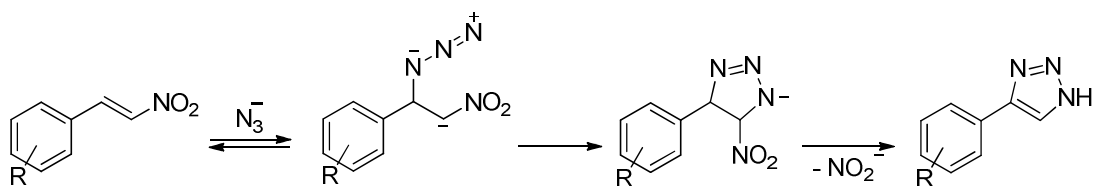
¹⁰⁰ Zefirov, N. S.; Chapovskaya, N. K.; Kolesnikov, V. V. *J. Chem. Soc. D* **1971**, 1001.

¹⁰¹ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Synthesis* **2005**, 3319.



Esquema 1.36 Síntesis de 1,2,3-triazoles a partir de nitroalquenos con sustituyentes en posición geminal o vecinal al grupo nitro.

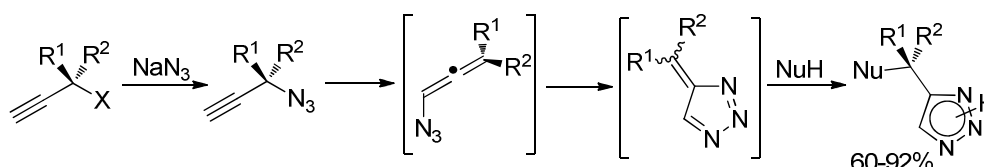
Estos experimentos proporcionaron una mejor imagen del mecanismo y de los diferentes pasos que lo conforman (Esquema 1.37). En particular, se hizo evidente que el primer paso es una adición Michael intermolecular de la azida al nitroalqueno, que posteriormente dará un cierre del anillo, para finalmente proporcionar el 1,2,3-triazol por pérdida del grupo nitro.



Esquema 1.37 Mecanismo de la reacción de 1,2,3-triazoles a partir de nitroalquenos.

En 1989, Klaus Banert reveló una nueva ruta para la obtención de *NH*-triazoles. Este proceso resultó notable, no solo conceptualmente, sino por su fiabilidad y alcance ya que da acceso a *NH*-triazoles funcionalizados en condiciones de reacción muy suaves. El descubrimiento de Banert reveló que las azidas propargílicas sustituidas **XXVII**, obtenidas

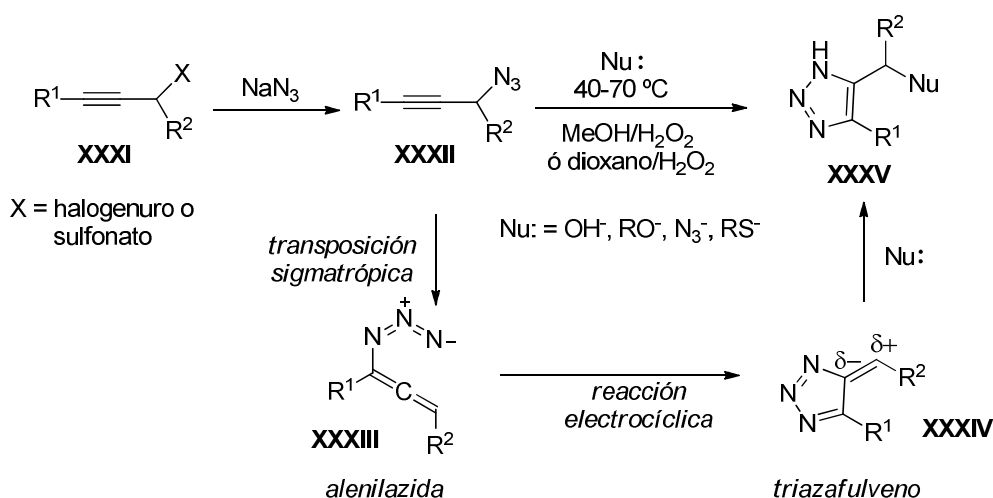
por el tratamiento de halogenuros propargílicos **XXVI** con disoluciones de azida de sodio, experimentan un reagrupamiento [3,3]-sigmatrópico¹⁰² para dar lugar a alenilazidas **XXVIII** de vida corta que inmediatamente se ciclan para dar como intermedios triazafulvenos **XXIX**, potentes electrófilos que son atrapados rápidamente por nucleófilos presentes en el medio para finalmente generar los triazoles **XXX** que soportan una funcionalidad benéfica (Esquema 1.38).



Esquema 1.38 Síntesis de NH-triazoles mediante reagrupamiento [3,3]-sigmatrópico de azidas propargílicas sustituidas.

¹⁰² a) Banert, K. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 911; b) Banert, K. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1175; c) Banert, K. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1963; d) Banert, K.; Hagedorn, M. *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1710; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1675.

Unos años más tarde el profesor Sharpless se basó en el trabajo de Banert y empleando lo que llamó la “cascada de Banert”, sintetizó una serie de *NH*-1,2,3-triazoles polifuncionalizados¹⁰³ **XXXV** directamente a partir de halogenuros de propargilo y nucleófilos (Esquema 1.39). Las azidas propargílicas **XXXII**, preparadas in situ a partir de halogenuros o sulfonatos propargílicos **XXXI**, experimentan un reagrupamiento [3,3]-sigmatrópico inducido por temperatura para dar alenilazidas **XXXIII**, intermedios de vida corta, que a continuación mediante una reacción electrocíclica dan lugar a triazafulvenos **XXXIV**. Estos potentes electrófilos son capturados de inmediato por diversos nucleófilos proporcionando los triazoles finales **XXXV**, que presentan una funcionalidad bencílica.

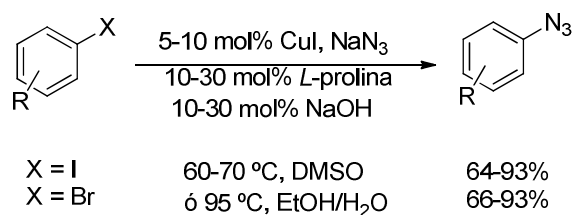


Esquema 1.39 “Cascada de Banert”.

Para terminar, y por la estrecha relación que guarda con el tema de la memoria, se va a comentar un método para sintetizar azidas a partir de halogenuros de arilo o yoduros de

¹⁰³ Loren, J. C.; Sharpless, K.B. *Synthesis* **2005**, 1514.

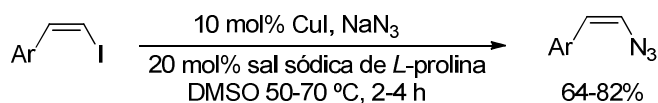
vinilo y azida de sodio publicado en el año 2004.¹⁰⁴ Las condiciones en las que tiene lugar esta transformación se muestran a continuación (Esquema 1.40):



Esquema 1.40 Síntesis de azidas a partir de halogenuros de arilo.

El proceso se lleva a cabo empleando azida de sodio y un catalizador formado por ioduro de cobre y prolina como ligando. La reacción tiene lugar con yoduros y bromuros de arilo tanto electrónicamente ricos como electrónicamente pobres, obteniéndose los productos buscados con rendimientos de buenos a excelentes. Es destacable la tolerancia de grupos funcionales de la reacción, que transcurre con éxito en presencia de grupos alcoxi, amino, bromo, fluoro, hidroxilo y carboxilato.

Este mismo método también fue optimizado para sintetizar azidas vinílicas a partir de ioduros de vinilo en las condiciones análogas (Esquema 1.41):

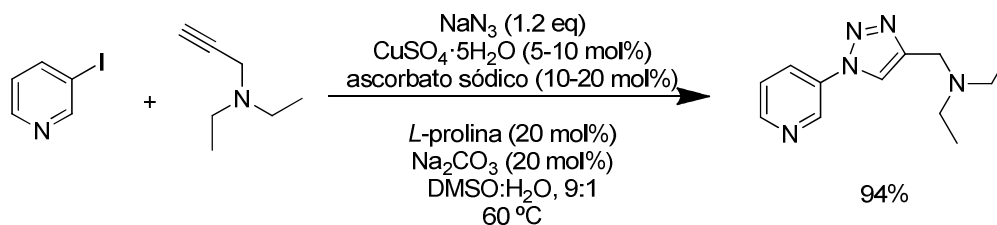


Esquema 1.41 Síntesis de azidas vinílicas a partir de yoduros de vinilo.

En este caso, las azidas sólo pueden ser sintetizadas a partir de yoduros vinílicos. Una de las grandes ventajas que presentan estas reacciones frente a otros métodos de preparación de vinilazidas es que se evita una posible descomposición violenta de la misma.

¹⁰⁴ Zhu, W.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897.

Este método ha sido aplicado por el grupo de Fokin que, también en 2004, publicaba un método según el cual se sintetizan 1,2,3-triazoles generando la azida *in-situ*, a partir del correspondiente halogenuro y azida de sodio en un proceso catalizado por Cu(I) y promovido por prolina (Esquema 1.42). Este método es válido para azidas vinílicas y arílicas.¹⁰⁵



Esquema 1.42 Síntesis de 1,2,3-triazoles generando la azida *in situ*.

Los triazoles se obtienen con buenos rendimientos y la regioselectividad se mantiene incluso a altas temperaturas.

¹⁰⁵ Feldman, A.K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897.

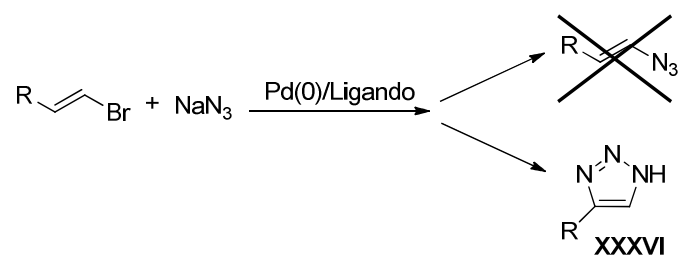
1.4. Objetivo de la investigación.

Tal y como se ha visto en los antecedentes bibliográficos (apartado 1.A.2), la reacción de aminación de haluros de alqueno constituye un método eficaz de síntesis de aminas y sistemas relacionados. Al inicio de mi investigación, esta reacción estaba limitada al empleo de aminas como nucleófilos nitrogenados. Sin embargo, existía la posibilidad de incorporar nuevos nucleófilos nitrogenados tales como el anión azida.

Así pues, teniendo esto en cuenta y continuando con el interés de nuestro grupo de investigación en las reacciones entre haluros de alqueno y especies nitrogenadas catalizadas por paladio para la creación de enlaces C-N (descrita en el apartado 1.A.2), se estudió la posibilidad de emplear azida de sodio como reactivo en el proceso de acoplamiento para tratar así de obtener vinilazidas de manera análoga a cómo se sintetizaban arilazidas a partir de haloarenos y azida de sodio. Como hemos visto, esta reacción había sido descrita con utilización de una sal de cobre como catalizador,⁸² pero no existían precedentes en la química de paladio. Por otra parte, la reacción catalizada por Cu se restringía al empleo de yoduros de alqueno.

Sin embargo, como se verá a lo largo de la discusión, la reacción no condujo en ningún caso a la obtención de las vinilazidas esperadas, sino que en las condiciones apropiadas se obtuvieron directamente *NH*-1,2,3-triazoles¹⁰⁶ **XXXVI** (Esquema 1.43). Como se discutirá a continuación, esta transformación resultó ser una reacción totalmente novedosa en el contexto de la química de paladio. Además, la síntesis directa de *NH*-1,2,3-triazoles no era una reacción completamente resuelta mediante los métodos existentes en la literatura. Por todo ello, se realizó un estudio detallado de la misma, que se describe a continuación.

¹⁰⁶ Barluenga, J.; Aznar, F.; Beltrán, G.; Escribano, M.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int Ed.* **2006**, *45*, 6893.



Esquema 1.43 Síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles a partir de bromuros de alqueno y azida de sodio.

1.5. Discusión de resultados.

1.5.1. Síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles.

Como se ha comentado en los antecedentes, el objetivo inicial de este proyecto era explorar la síntesis de alquenilazidas mediante reacción de acoplamiento de bromuros de alquenilo con azida de sodio catalizada por Pd.¹⁰⁷ Para ello, se eligió como sustrato modelo el β -bromoestireno **1a**. La reacción se estudió empleando Pd₂(dba)₃ como fuente de paladio y una serie de ligandos de diversa naturaleza.

En primer lugar debe de señalarse que en ningún caso se observaron ni siquiera trazas de la formación de la *N*-vinilazida deseada. En la mayor parte de los casos, se recuperaba el β -bromoestireno sin reaccionar. Sin embargo, con el empleo de determinados ligandos, se detectó la presencia de un nuevo compuesto, que pudo ser identificado como el *NH*-triazol **2a** (XXXVI, Esquema 1.43). Dada la novedad de la transformación, así como su potencial interés, decidimos continuar con el estudio de esta reacción.

Como se muestra en la Tabla 1.1, la reacción es extraordinariamente dependiente del ligando utilizado. Con la mayor parte de los ligandos ensayados (Figura 1.10) se recuperaban los materiales de partida sin que se produjera reacción, o se obtenían muy bajas conversiones. Así, se obtenían conversiones muy bajas del triazol cuando se empleaba trifenilfosfina (Tabla 1.1, entrada 1), mientras que no se observaba conversión en absoluto con Binap (Tabla 1.1, entrada 5), un ligando bidentado con un ángulo de mordida pequeño. Tampoco se observó conversión alguna con las monofosfinas bifenílicas voluminosas y ricas electrónicamente Davephos, Johnphos y Xphos (Tabla 1.1, entradas 2, 3, 4), que

¹⁰⁷ Parte de este trabajo fue realizado en colaboración con G. Beltrán Fernández. Tesis de Licenciatura, Oviedo, Junio, 2006.

habitualmente generan catalizadores muy activos en reacciones de acoplamiento cruzado. Así mismo, tampoco se observó conversión alguna cuando se llevaron a cabo experimentos de control en ausencia de ligando (Tabla 1.1, entrada 8) y en ausencia de metal y ligando (Tabla 1.1, entrada 9), lo que indica el importante papel que juega el sistema catalítico.

Tabla 1.1 Influencia del ligando en la reacción de β -bromoestireno con azida de sodio.^(a)

Ph-CH=CH-Br (1a) + NaN_3 $\xrightarrow[\text{dioxano, 90 } ^\circ\text{C}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{ Ligando}}$ $\text{Ph-C}_5\text{H}_4\text{N}_2$ (2a)

Entrada	Ligando	Pd (%)	Conversión (%)
1	PPh ₃	2	15
2	Davephos	2	0
3	Johnphos	2	0
4	Xphos	2	0
5	Binap	2	0
6	Dpephos	2	100
7	Xantphos	2	100
8	Sin ligando	2	0
9	Sin ligando	0	0

^(a) Condiciones de reacción: Bromuro de alqueno **1a**, 1 mmol (1 eq), azida de sodio, 3 mmol (3 eq); relación molar ligando/Pd 2:1; 3 mL de disolvente, 90 °C, 12 h.

Sin embargo, y sorprendentemente, con los ligandos bidentados Dpephos y Xantphos (Tabla 1.1, entradas 6, 7) se obtenían conversiones del 100% de los

correspondientes triazoles. Estos ligandos tienen la característica de tratarse de fosfinas bidentadas con un ángulo de mordida muy grande.¹⁰⁸

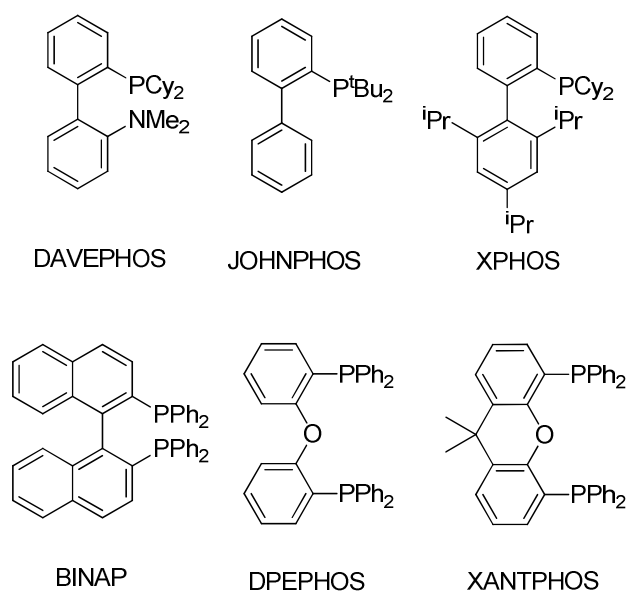


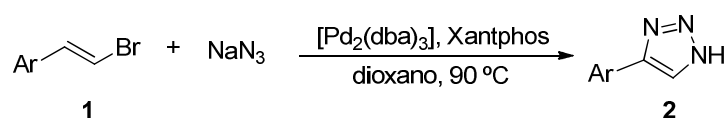
Figura 1.10 Ligandos empleados en la síntesis de *1H*-1,2,3-triazoles a partir de bromuros de alqueno y azida de sodio.

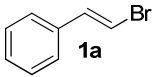
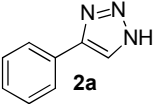
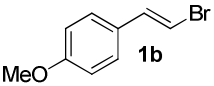
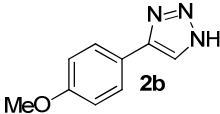
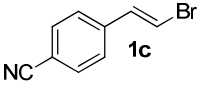
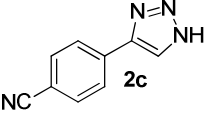
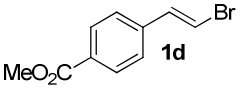
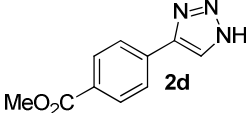
Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se procedió al estudio de la generalidad de la misma, empleando diversos β -bromoestirenos sustituidos (Tabla 1.2). La reacción tiene lugar con rendimientos elevados con diferentes sustituyentes en el anillo

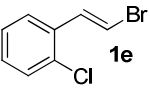
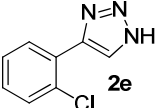
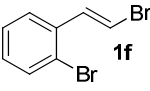

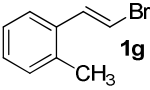
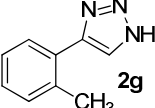
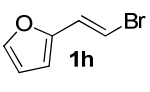

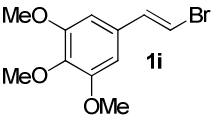
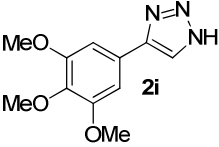
¹⁰⁸ Se ha descrito que el Xantphos y otros ligandos difosfina con ángulos de mordida grandes presentan propiedades singulares en varios procesos catalizados por Paladio que se han relacionado con su habilidad para comportarse como ligandos quelantes *trans*: a) Guari, Y.; van Strijdonck, G. P. F.; Boele, M. D. K.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P.W. N. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7,475; b) Kamer, P.C.J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 895; c) J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6043; d) L. M. Klingensmith, E. R. Strieter, T. Barder, E.; Buchwald, S. L. *Organometallics*, **2006**, 25, 82; e) Fujita, K.; Yamashita, M.; Puschmann, F.; Martinez Alvarez-Falcon, M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9044.

aromático, tanto neutros (Tabla 1.2, entrada 1), como electrodonadores (Tabla 1.2, entradas 2 y 9) o electroattractores (Tabla 1.2, entradas 3 y 4) y tolera la presencia de grupos funcionales reactivos como nitrilo, éster. Es importante resaltar la quimioselectividad de la reacción, que transcurre de forma satisfactoria en presencia de sustituyentes halógeno (Br y Cl) en el anillo aromático (Tabla 1.2, entradas 5 y 6), susceptibles de modificaciones posteriores mediante reacciones de acoplamiento cruzado. Así mismo, el proceso no se ve afectado por los impedimentos estéricos de la sustitución en la posición *orto* del anillo aromático (Tabla 1.2, entradas 5 a 7). Finalmente, la reacción puede efectuarse en presencia de anillos heteroaromáticos, como el 2-furilo (Tabla 1.2, entrada 8).

Tabla 1.2 Triazoles sintetizados mediante la reacción catalizada por paladio de β -bromoestirenos con azida de sodio.^(a)



Entrada	Ar-CH=CH-Br 1 ^(b)	Triazol 2	Rendimiento ^(c) (%)
1			93
2			92
3			89
4			74

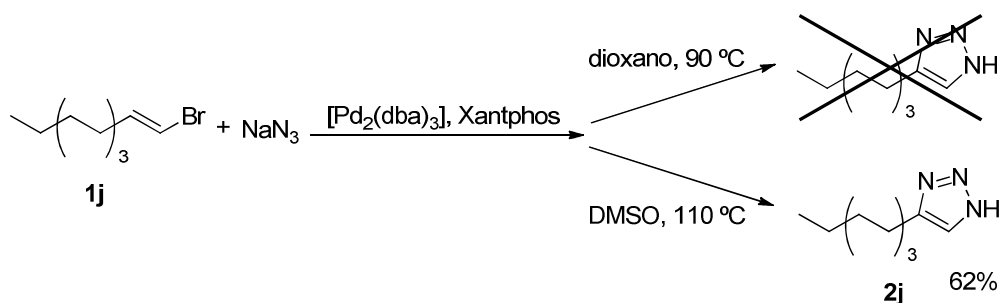
5			72
6			70
7			73
8			94
9			76

[a] Condiciones de reacción: Bromuro de alqueno **1**, 1 mmol (1 eq); azida de sodio, 3 mmol (3 eq); 1% mol de $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$; 4% mol de Xantphos; relación molar Xantphos/Pd 2:1, 3 mL de dioxano; 90 °C, 14 h (los tiempos de reacción no están optimizados). [b] Ar = arilo, heteroarilo. Para simplificar los esquemas se utilizará la abreviatura Ar con este significado a lo largo de esta Memoria. [c] Conversión completa del producto de partida.

A continuación, se trató de hacer extensiva la reacción al empleo de bromoalquenos con sustituyentes alquílicos.

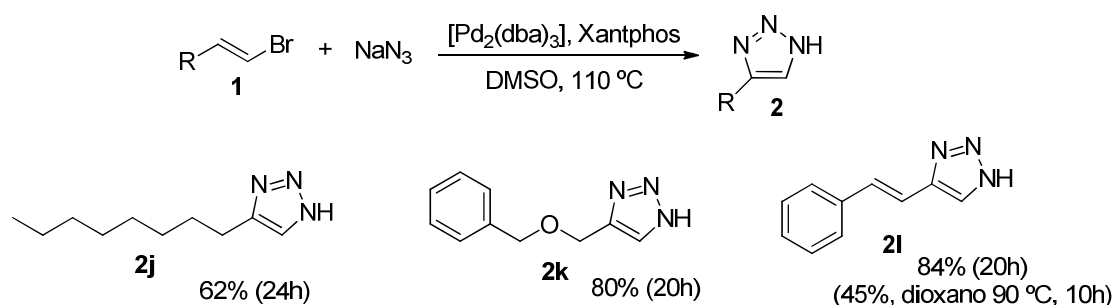
La formación de triazoles derivados de bromoetilenos con sustituyentes alquílicos requirió condiciones de reacción más drásticas. De este modo, cuando la reacción fue llevada a cabo con el 1-bromodeceno **1j** bajo las mismas condiciones anteriormente descritas, no se observó conversión alguna. Se decidió entonces sustituir el dioxano por DMSO, un disolvente más polar que permite una mayor solubilidad de la azida en el medio, y se observó la formación del triazol **2j** con una conversión del 55% tras 24 horas.

Tras llevar a cabo un proceso de optimización, se determinó que las condiciones óptimas para llevar a cabo esta transformación requerían un aumento de temperatura, de 90 a 110 °C, y un cambio de disolvente, de dioxano a DMSO (Esquema 1.44).



Esquema 1.44 Optimización de la síntesis de 1H-1,2,3-triazoles con sustituyentes alquílicos.

Estas nuevas condiciones resultaron ser adecuadas para la preparación de triazoles con sustituyentes alquílicos (Esquema 1.45). Así mismo, la reacción empleando el 1-bromo-4-fenil-1,3-butadieno, que transcurría con rendimiento moderado mediante el método estándar, dio lugar al 4-alquenil-NH-triazol **2l** con un rendimiento excelente en las nuevas condiciones.



Esquema 1.45 Síntesis de 1H-1,2,3-triazoles a partir de bromoetilenos con sustituyentes alquílicos y azida de sodio.^(a)

[a] Condiciones de reacción: Bromuro de alqueniolo **1** 1 mmol (1 eq); azida de sodio 3 mmol (3 eq); 2-5% mol de $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$; 8-20% mol de Xantphos; relación molar Xantphos/Pd 2:1; 3 mL de DMSO, 110 °C, 20-24 h (los tiempos de reacción no están optimizados).

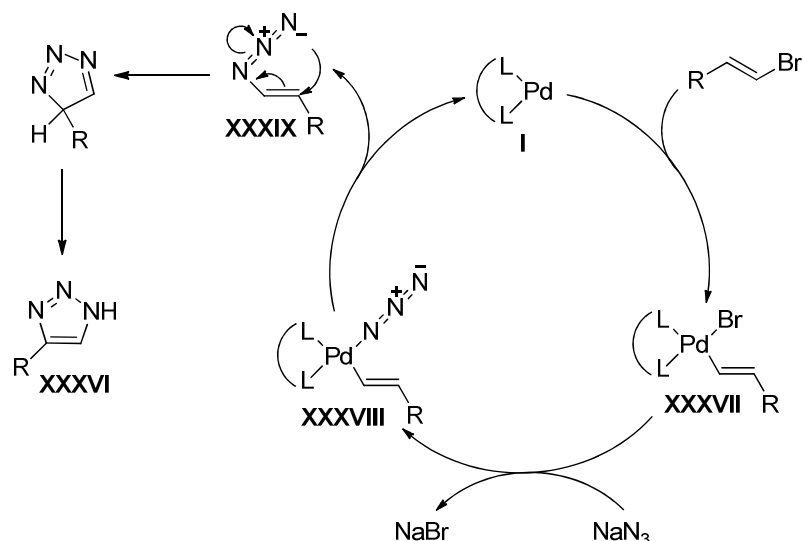
Esta reacción supuso el desarrollo de un nuevo método de síntesis de un importante heterociclo como es el triazol. Por otra parte, e incluso más importante, representó el descubrimiento de un nuevo patrón de reactividad en el contexto de la catálisis con complejos de paladio. Por ello, la elucidación de su mecanismo es de la mayor importancia.

1.5.2. Consideraciones mecanísticas.

Como continuación del trabajo, se realizaron una serie de experimentos encaminados al estudio del mecanismo de este proceso.

En primera instancia, se consideró un posible ciclo catalítico que involucraría los siguientes pasos (Esquema 1.46):

- 1.- Adición oxidante del bromuro de alqueno al complejo de paladio **I** para generar el complejo de alquenoilpaladio **XXXVII**.
- 2.- Sustitución del bromo por la azida, formándose el (azido)vinil paladio complejo **XXXVIII**.
- 3.- Eliminación reductora que permite regenerar la especie catalítica de Pd(0), dando lugar a la formación de la vinilazida **XXXIX**.
- 4.- Cierre electrocíclico de 6 electrones seguido de aromatización para dar lugar al triazol final **XXXVI**.

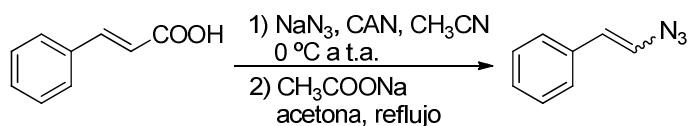


Esquema 1.46 Propuesta mecanística para la síntesis de 1H-1,2,3-triazoles.

Sin embargo, este mecanismo presenta una serie de discrepancias con las observaciones experimentales. En primer lugar, es conocido que las vinilazidas no experimentan cierres electrocíclicos, sino que se descomponen por pérdida de N_2 dando lugar a mezclas de productos.¹⁰⁹ Esto haría pensar que el cierre electrocíclico pudiera tener lugar con la participación del catalizador de paladio. Para investigar este posible camino de reacción, se sintetizó la estirilazida mediante un método independiente¹¹⁰ a partir del ácido cinámico por reacción con azida de sodio y nitrato de cerio y amonio (CAN) (Esquema 1.47).

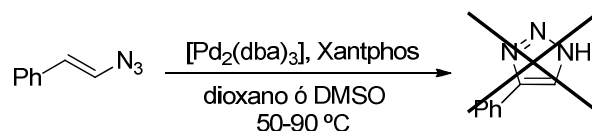
¹⁰⁹ a) Smolinsky, G. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3557; b) Boyer, J. H.; Krueger, W. E.; Mikol, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5504; c) L'abbe, G.; Mathys, G. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1778; d) Burke, L. A.; Leroy, G.; Nguyen, M. T.; Sana, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3668; e) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 92, 979; f) Bock, H.; Dammel, R.; Aygen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7681; g) Timen, A. S.; Risberg, E.; Somfai, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5339.

¹¹⁰ Nair, V.; George, T. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3199.



Esquema 1.47 Síntesis de estililazida como mezcla de isómeros *E-Z*.

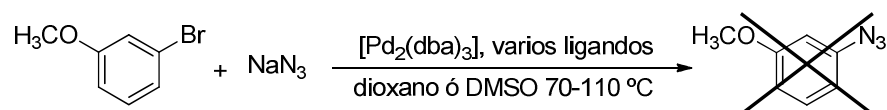
La estililazida se sometió a las mismas condiciones de reacción de la formación de los triazoles en presencia del catalizador de paladio. Sin embargo, en ninguna de las condiciones ensayadas se detectó la formación del triazol (Esquema 1.48).



Esquema 1.48 La estililazida en presencia de paladio no sufre la ciclación al triazol.

Estos resultados sugieren que el catalizador de paladio no promueve la ciclación de la estililazida. Esto llevó a descartar un proceso en el que tuviese lugar una eliminación reductora sobre el complejo vinilazidopaladio **XXXVIII** y formación de la vinilazida **XXXIX** (Esquema 1.46).

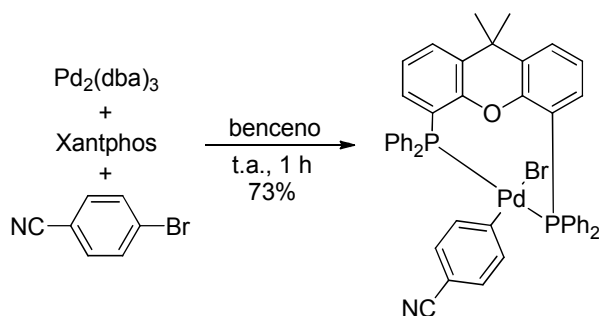
Por otra parte, cuando se estudió la misma reacción empleando un halogenuro de arilo, en lugar de un halogenuro de vinilo, nunca se obtuvo la aril azida como producto de acoplamiento. Es decir, el catalizador de Pd tampoco promovía la formación del enlace C-N a partir de un halogenuro de arilo (Esquema 1.49).



Esquema 1.49 Evidencia de que no tiene lugar la reacción de acoplamiento C-N sobre un halogenuro de arilo.

Una vez descartado el mecanismo mostrado en el Esquema 1.46, los mecanismos más plausibles deberían implicar un proceso de cicloadición 1,3-dipolar entre la azida y el complejo vinilpaladio **XXXVII** derivado de la adición oxidante del bromuro de vinilo.

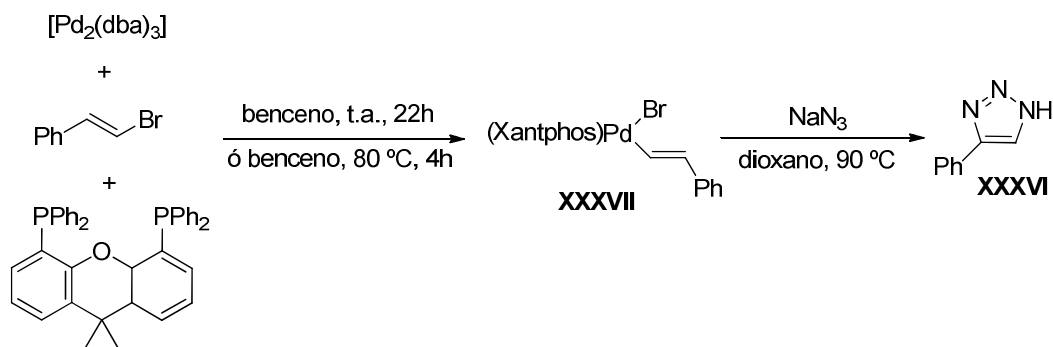
En el año 2002, apareció un trabajo del profesor Buchwald¹¹¹ en el que se aislaba y caracterizaba por experimentos de difracción de rayos X un complejo de paladio con Xantphos y un bromuro de arilo.



Esquema 1.50 Complejo trans de paladio con Xantphos.

Basándonos en este trabajo, nos propusimos llevar a cabo un experimento semejante, para aislar el complejo análogo, pero empleando un bromuro de alqueno, en lugar de un bromuro de arilo. Para ello se hizo reaccionar el β -bromoestireno con una cantidad estequiométrica de Pd_2dba_3 y Xantphos. Desafortunadamente, el complejo alquénilpaladio **XXXVII** no pudo ser aislado de forma pura. Sin embargo, el tratamiento del crudo de reacción con azida de sodio en dioxano a $90\text{ }^\circ\text{C}$ conducía a la formación del triazol (Esquema 1.51). Esta observación sugiere que el complejo **XXXVII** sí podría ser un intermedio en la formación del triazol **XXXVI**.

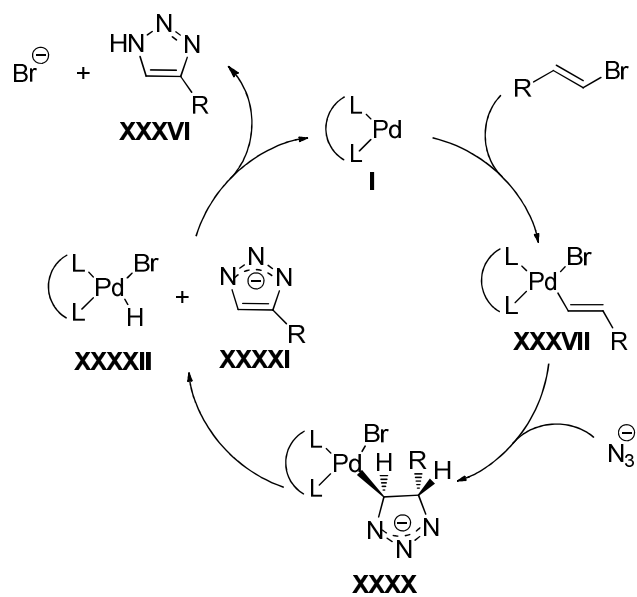
¹¹¹ Jingjun, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043.



Esquema 1.51 Observaciones que sugieren el paso de adición oxidante como parte del ciclo catalítico de formación del triazol.

Un posible ciclo catalítico de acuerdo con nuestras observaciones se presenta en el Esquema 1.52 y podría constar de los siguientes pasos:

- 1.- El ciclo comenzaría con la adición oxidante del bromuro de alqueno al complejo de paladio **I** para generar el complejo alquencilpaladio **XXXVII**.
- 2.- A continuación tendría lugar la cicloadición [3+2] entre el anión azida y el complejo anterior generándose el complejo **XXXX**.
- 3.- Una β -eliminación de hidrógeno generaría el anión aromático del triazol **XXXXI** junto con el hidruro complejo de paladio **XXXXII**.
- 4.- El complejo **XXXXII** evoluciona mediante una eliminación reductora regenerando el complejo inicial de paladio **I**, con liberación de HBr. Finalmente, la protonación de **XXXXI** por acción del ácido liberado genera el triazol final **XXXVI**.



Esquema 1.52 Ciclo catalítico para la síntesis de *NH*-1,2,3-triazoles.

1.6. Conclusiones.

Se ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de *NH*-[1,2,3]-triazoles a partir de bromuros de alqueno y azida de sodio, estudiando la influencia del ligando en una reacción desconocida hasta ahora.

Se han optimizado las condiciones de reacción para poder llevar a cabo la misma a partir de bromuros de alqueno con sustituyentes alquilo y arilo en el carbono en posición β al átomo de bromo.

Con el fin de arrojar luz sobre esta novedosa reacción, se ha realizado un estudio mecanístico de la misma. Los resultados experimentales del mismo llevan a pensar que la cicloadición de la azida tiene lugar una vez que el bromuro de alqueno ha formado el alqueno-complejo con el catalizador metálico de paladio.

Capítulo 2

Reacciones de formación de enlaces C-C
catalizadas por paladio a partir de *N*-tosilhidrazonas.

2.1 Introducción

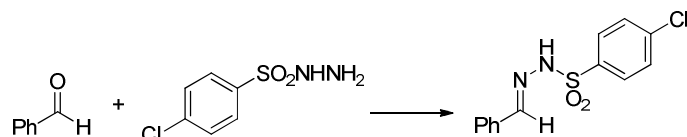
Las *N*-tosilhidrazonas son intermedios sintéticos muy útiles que han sido empleados de forma muy habitual en química orgánica durante los últimos cincuenta años. Sin embargo, el reciente descubrimiento en nuestro grupo de investigación de un nuevo acoplamiento cruzado catalizado por paladio empleando tosilhidrazonas como componente nucleófilo del proceso ha renovado el interés en estos reactivos.

Siendo uno de los objetivos de esta Tesis el desarrollo de nuevos procesos catalizados por paladio con sulfonilhidrazonas y conocida su descomposición promovida por una base en presencia de metales generando carbenos metálicos, en este capítulo se presentan nuevas aplicaciones de esta reacción de acoplamiento cruzado de creación de enlaces C-C.

Antes de la exposición y discusión de los resultados obtenidos, se presenta una breve introducción sobre los aspectos más generales de la química de *N*-tosilhidrazonas. A continuación se revisan las transformaciones descritas en la bibliografía que implican la participación de carbenos como agentes de acoplamiento.

En 1898 los químicos Curtius y Lorenzen observaron que al combinar cloruro de bencenosulfonilo con hidrazina se formaba fenilsulfonilhidrazida. La condensación de esta especie con benzaldehído o acetona producía la correspondiente fenilsulfonilhidrazona (Esquema 2.1)¹¹²

¹¹² Curtius, T.; Lorenzen, F. *J. Prakt. Chem.* **1898**, 58, 160.



Esquema 2.1 Síntesis de sulfonilhidrazonas a partir de benzaldehído.

Estas estructuras se convirtieron años después en una herramienta para la modificación de compuestos carbonílicos, propiciando el desarrollo de un gran número de metodologías sintéticas muy atractivas.

En sus trabajos iniciales, estos autores ya repararon en dos de los rasgos más característicos de estas sustancias: su acidez, propiedad asociada al hidrógeno *N-H* adyacente al grupo arilsulfonilo que retira densidad electrónica, y su inestabilidad.¹¹³

Bamford y Stevens, 54 años después, recogieron por primera vez estas observaciones en un protocolo de síntesis de alquenos a partir de 4-tolilsulfonilhidrazonas, una transformación de gran utilidad.¹¹⁴ En 1967, las *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetona fueron utilizadas como especies precursoras de reactivos alqueno de litio. Se había descubierto la reacción de Shapiro.^{115,116,117}

Este nuevo modelo de reactividad ha sido la base para el estudio de nuevas aplicaciones sintéticas. De hecho, la mayor de parte de las *N*-tosilhidrazonas se ha utilizado como fuente de aniones vinilo para la alquilación con diversos electrófilos⁵ o para la formación de olefinas con geometrías específicas.^{3,118,119} No obstante, las investigaciones han

¹¹³ Estos sustratos se descomponen liberando ácido bencenosulfínico y nitrógeno al ser sometidos a elevadas temperaturas.

¹¹⁴ Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.

¹¹⁵ Shapiro, R. H.; Heath, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5734.

¹¹⁶ Shapiro, R. H. *Org. React.* **1975**, 23, 405.

¹¹⁷ Adlington, R. M.; M. Barrett, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 55.

¹¹⁸ Myers, A. G.; Kukkola, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8208.

evolucionado y en la actualidad se emplean también como precursores de carbenos. Por ello, se han convertido en materiales de partida muy versátiles,^{117,120} desarrollándose una vasta química en torno a ellos.

En esta Introducción se presenta una revisión sobre los aspectos más generales de la química de *N*-tosilhidrazonas.

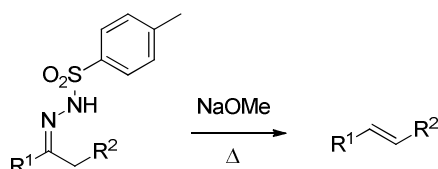
¹¹⁹ Kabalka, W. G.; Moddox, T. J.; Ekatorini, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *54*, 5530.

¹²⁰ a) Chamberlin, A. R.; Steven, H. B. *Org. React.* (N.Y.) **1990**, *39*, 1; b) Robson, J. H.; Shechter, H. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7112; c) Foster, A. M.; Agosta, W. C. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 61.

2.2. Transformaciones fundamentales de *N*-tosilhidrazonas

2.2.1. Reacción de Bamford–Stevens

La reacción de Bamford-Stevens consiste en la descomposición mediada por base de arilsulfonilhidrazonas derivadas de aldehídos y cetonas para preparar alquenos (Esquema 2.2).¹¹⁴



Esquema 2.2 Estrategia general de la reacción de Bamford-Stevens.

2.2.1.1. Mecanismo de la reacción de Bamford-Stevens

El mecanismo que explica la formación del alqueno se ha estudiado en profundidad.¹²¹ La secuencia mecanística se recoge en el Esquema 2.3.

El proceso se inicia con una etapa de desprotonación de la *N*-tosilhidrazona. La combinación de una base fuerte de tipo alcóxido metálico y la hidrazona conduce a la obtención de la sal de la hidrazona **I**.

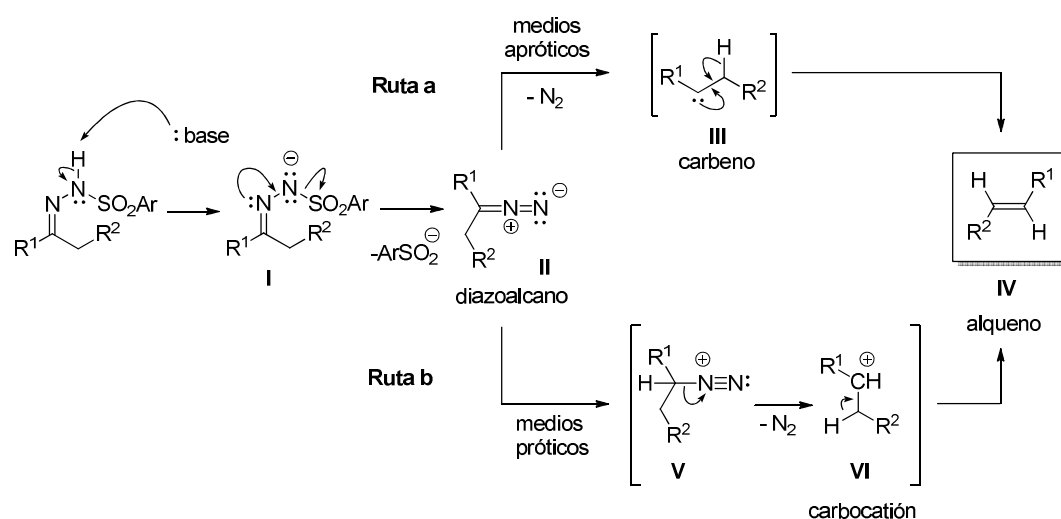
A continuación, se produce la formación del diazocompuesto intermedio **II** por pérdida del anión sulfinato. En algunas ocasiones esta especie **II** puede aislarse, si se utilizan temperaturas suaves de reacción.

¹²¹ Davies, H. W.; Schwarz, M. J. *Org. Chem.* **1965**, *30*, 1242.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, este diazocompuesto **II** se descompone térmicamente generando alquenos. Este paso se ve fuertemente influenciado por las condiciones experimentales. En disolventes apróticos, la pérdida de la molécula de N_2 (Ruta a) conduce a la formación de un intermedio carbeno **III**. Por el contrario, en medios próticos, esta especie **II** sufre una etapa de protonación como paso previo a la pérdida de N_2 , generándose el carbocatión **VI** (Ruta b).

El intermedio **III**, a su vez, experimenta una migración [1,2] de hidrógeno para generar el alqueno **IV**. Alternativamente, puede participar en otras reacciones propias de carbenos.

Por su parte, el carbocatión **VI** se estabiliza por pérdida de un protón, para proporcionar también la olefina **IV**.

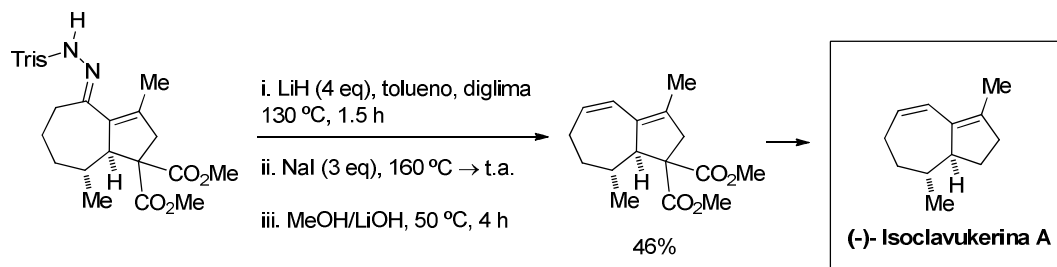


Esquema 2.3. Mecanismo de la reacción de Bamford-Stevens.

2.2.1.2. Aplicaciones sintéticas

La reacción de Bamford-Stevens se ha aplicado de forma habitual para transformar compuestos carbonílicos en alquenos. Por ejemplo, en la síntesis total de (-)-Isoclavukerina

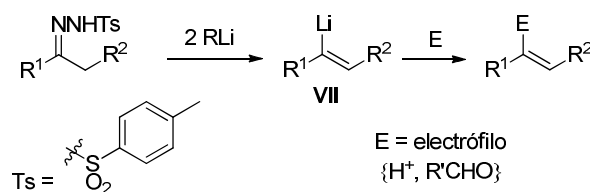
A, desarrollada por el Profesor Trost, la introducción de la unidad diénica se consiguió mediante el empleo de esta transformación (Esquema 2.4).¹²²



Esquema 2.4 Síntesis total de (-)-Isoclavukerina A.

2.2.2. Reacción de Shapiro.

La reacción de Shapiro¹¹⁵ consiste en la descomposición de una sulfonilhidrazona en presencia de dos equivalentes de una base fuerte, en general un compuesto organolítico, a baja temperatura, para generar un intermedio vinil-litio, que puede ser hidrolizado o interceptado por otros electrófilos (Esquema 2.5).^{115,123}



Esquema 2.5 Estrategia general de la reacción de Shapiro.

¹²² Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**, pág. 37.

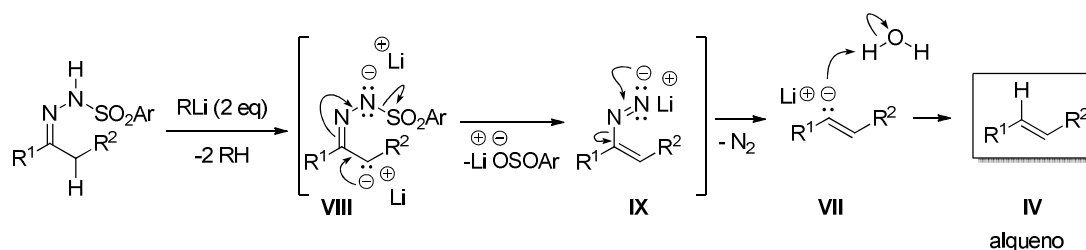
¹²³ a) Stemke, J. E.; Bond, F. T. *Tetrahedron* **1975**, *16*, 1815; b) Chamberlin, A. R.; Stemke, J. E.; Bond, F. T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 147.

Se trata de un proceso de gran atractivo sintético puesto que constituye una metodología simple para convertir compuestos carbonílicos en una gran variedad de estructuras olefínicas, entre las que se incluyen vinilsilanos, nitroolefinas, sulfuros de vinilo y derivados de ácido acrílico funcionalizados.¹¹⁷ En esta nueva transformación se introdujeron dos cambios sustanciales respecto a la reacción de Bamford-Stevens: i) el proceso transcurre a temperaturas bajas y ii) se utiliza un reactivo organolítico como base.

2.2.2.1. Mecanismo de la reacción de Shapiro.

En esta reacción se requieren dos equivalentes de base (Esquema 2.6). En primer lugar se abstrae el protón del N-H de la hidrazona y a continuación, el protón menos ácido en posición α a la hidrazona. El dianión **VIII** se descompone eliminando sulfinato y seguidamente el carbanión generado **IX** evoluciona a través de pérdida de N_2 generándose la especie vinilo de litio **VII**. A continuación, la protonación del alqueni-litio da lugar a la olefina **IV**. Alternativamente, el carbanión puede ser atrapado por diferentes electrófilos.

La reacción de Shapiro presenta una ventaja muy interesante frente a la transformación de Bamford-Stevens. El dianión que se genera en el medio durante el proceso no tiende a reagruparse, algo que podría ocurrir con los intermedios de tipo carbeno, propios de la reacción de Bamford-Stevens.



Esquema 2.6 Propuesta mecanística para la reacción de Shapiro.

2.3. *N*-Tosilhidrazonas como herramienta sintética para la modificación de compuestos carbonílicos.

Los compuestos carbonílicos se transforman fácilmente en arilsulfonilhidrazonas, que a su vez pueden experimentar diversas transformaciones, además de las reacciones de Bamford-Stevens y Shapiro ya comentadas. Por ello, estas especies son consideradas un intermedio muy interesante que permite modificar compuestos carbonílicos, dado que presentan diferentes vías de evolución:

1. Pueden sufrir un proceso de reducción, que conduce a los hidrocarburos finales.
2. Pueden transformarse en alquenos.
3. Pueden sufrir procesos de dimerización
4. Pueden experimentar reacciones de alquilación a través de la formación de enlaces C-C.

2.3.1. Procesos de reducción de *N*-tosilhidrazonas.

2.3.1.1. Reacción de Wolff-Kishner.

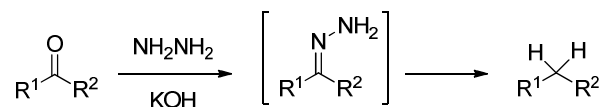
La reacción de Wolff-Kishner es una transformación que reduce cetonas o aldehídos a alcanos, a través de hidrazonas (Esquema 2.7).^{124,125,126} La condensación de la propia

¹²⁴ Kishner, N. *J. Russ. Chem. Soc.* **1911**, 43, 582.

¹²⁵ Algunas revisiones de la reacción de Wolff-Kishner: a) Todd, D. *Org. React.* **1948**, 4, 378; b) Hutchins, R. O.; Hutchins, M. K. *Comp. Org. Syn.* **1991**, 8, 327.

¹²⁶ Modificaciones de la reacción de Wolff-Kishner: a) Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2487; b) Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3301; c) *Organic Syntheses Coll. Vol.* 38, **1958**, pág. 34; d) *ibid. Vol.* 4, **1963**, pág. 510; e) Cram, D. J.; Sahyun, M. R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 1734.

hidracina con aldehídos y cetonas produce hidrazonas sencillas,¹²⁷ que sufren una descomposición con pérdida de N₂ cuando se tratan con base a elevadas temperaturas. El resultado de este proceso es el hidrocarburo correspondiente.



Esquema 2.7 Reducción de Wolff-Kishner.

2.3.1.2. Reducción de *N*-tosilhidrazonas con especies hidruro.

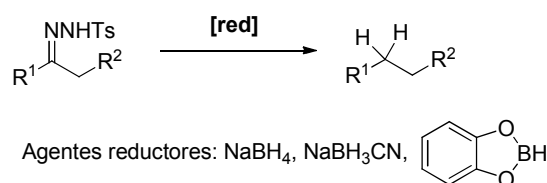
La reducción de *N*-tosilhidrazonas a hidrocarburos con hidruros de boro constituye una alternativa suave y selectiva a la reacción estándar de Wolff-Kishner (Esquema 2.8). Se ha utilizado el borohidruro de sodio con esta finalidad aunque los resultados no son muy satisfactorios.^{128,129}

¹²⁷ Hasta el momento todos los procesos recogidos se refieren a arilsulfonilhidrazonas. En este caso, por el contrario, se lleva a cabo la reducción de hidrazonas sencillas.

¹²⁸ Caglioti, L. *Tetrahedron* **1966**, 22, 487.

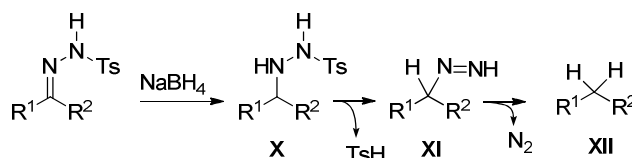
¹²⁹ Inicialmente, el proceso no se pudo aplicar a sistemas α,β -insaturados. No obstante, el grupo del Profesor Hutchins presentó un protocolo basado en el empleo de NaBH₄ en ácido acético, como alternativa conveniente y relativamente barata para la desoxigenación reductora de una gran variedad de *N*-tosilhidrazonas que incluía los compuestos α,β -insaturados, entre otros. El medio ácido protona el nitrógeno imínico, favoreciendo el ataque nucleófilo del hidruro. Véase: Hutchins, R. O.; Natale, N. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2299.

Por el contrario, el empleo de NaBH_3CN ^{130,131} y de catecolborano^{132,133} como agentes reductores ha permitido establecer otros protocolos mucho más eficientes.



Esquema 2.8 Reducción de *N*-tosilhidrazonas con especies hidruro como agentes reductores.

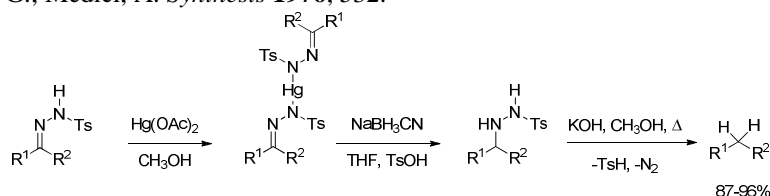
El mecanismo sugiere la reducción inicial de la *N*-tosilhidrazona a *N*-tosilhidrazida **X**, seguida de una etapa de eliminación de ácido *p*-toluenosulfínico. La descomposición de la diimida formada **XI** conduciría al hidrocarburo final **XII** (Esquema 2.9).



Esquema 2.9 Estrategia general de la reducción de *N*-tosilhidrazonas con NaBH_4 .

¹³⁰ Hutchins, R. O.; Maryanoff, B. E.; Milewski, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1793.

¹³¹ Las *N*-tosilhidrazonas derivadas de compuestos carbonílicos aromáticos son resistentes a la reducción con NaBH_3CN . Sin embargo, la conversión de una hidrazona derivada de estos sustratos en la correspondiente *N,N'*-mercurio-bis-tosilhidrazona permite la reducción de los sistemas aromáticos. Véase: Rosini, G.; Medici, A. *Synthesis* **1976**, 532.



¹³² El catecol es el nombre por el que se conoce al benzo[*d*][1,3,2]dioxaborol: Kabalka, G. W.; Yang, D. T. C.; Chandler, J. H.; Baker, Jr., J. D. *Synthesis* **1977**, 124.

¹³³ Kabalka, G. W.; Yang, D. T. C.; Baker, Jr., J. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 574.

2.3.2. Reactividad sobre el carbono hidrazónico: creación de enlaces C-C.

Las *N*-tosilhidrazonas también permiten preparar olefinas y llevar a cabo procesos de alquilación reductora a partir de compuestos carbonílicos. Desde el descubrimiento de la transformación de Shapiro, se ha estudiado de forma exhaustiva la reactividad de tosilhidrazonas con especies organometálicas.

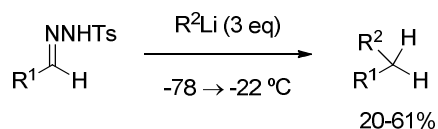
2.3.2.1. Creación de enlaces C-C mediante el acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído con reactivos organometálicos.

En la práctica, la formación de enlaces C-C entre carbonos sp^3 raramente es identificada como la primera opción para una desconexión retrosintética. Esto se debe, en gran medida, a la dificultad de encontrar una metodología adecuada para conseguir esta transformación de forma directa. Las estrategias sintéticas más frecuentes suelen implicar secuencias indirectas que transcurren a través de etapas de formación de enlaces C-C sobre carbonos sp^2 seguidas de un paso de hidrogenación, aunque existen procedimientos alternativos. En esta sección se recogen algunos ejemplos en los que las *N*-tosilhidrazonas se han empleado con éxito con este fin.

I. Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído con reactivos organolíticos de alquilo.

En la década de los años setenta, el Profesor Vedejs comprobó que los alquil-litio se adicionaban al enlace C=N de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído (Esquema 2.10),¹³⁴ permitiendo, por tanto, la conversión de aldehídos en los productos de una reacción de alquilación reductora vía tosilhidrazonas.

¹³⁴ Vedejs, E.; Stolle, W. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 135.

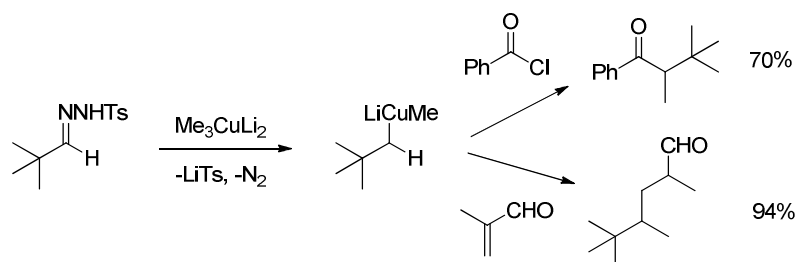


Esquema 2.10 Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas con reactivos organolíticos de alquilo.

II. Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído con organocupratos.

El estudio de la reactividad de *N*-tosilhidrazonas con reactivos organometálicos no se limitó al empleo de organolíticos. El profesor Bertz examinó también el comportamiento de alquilcupratos de litio en estos procesos.

Las tosilhidrazonas derivadas de aldehído son más propensas a la adición de organolíticos que las tosilhidrazonas derivadas de cetona, generando un carbanión que sólo es atrapado por un protón, pues ningún otro electrófilo externo posee esta capacidad. Sin embargo, al introducir un organocuprato en el medio de reacción el intermedio generado puede reaccionar con otros electrófilos en un proceso “*one pot*” (Esquema 2.11).¹³⁵

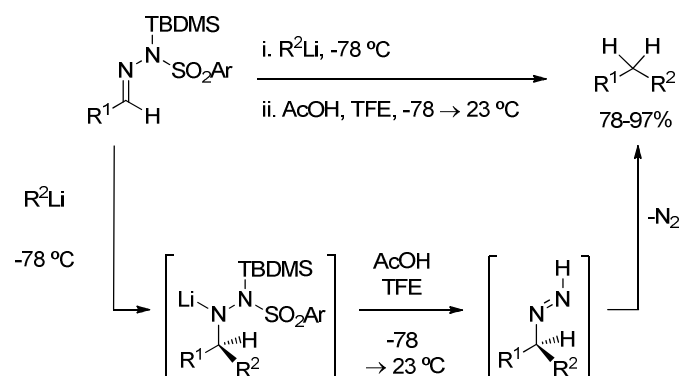


Esquema 2.11 Organocupratos como organometálicos adecuados en una reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas.

¹³⁵ Bertz, S. H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3151.

III. Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído *N*-sililadas con reactivos organolíticos.

En este contexto, Myers y Movassaghi desarrollaron una nueva metodología equivalente a la formación de enlaces entre carbonos sp^3 . Esta aportación se basa en un protocolo que utiliza arilsulfonilhidrazonas *N*-*tert*butildimetilsililadas.¹³⁶ Mediante esta protección del átomo de nitrógeno de las hidrazonas, se facilita una adición [1,2] de un organolítico (Esquema 2.12).



Esquema 2.12 Reacción de acoplamiento reductor de tosilhidrazonas *N*-sililadas con reactivos organolíticos de alquilo.

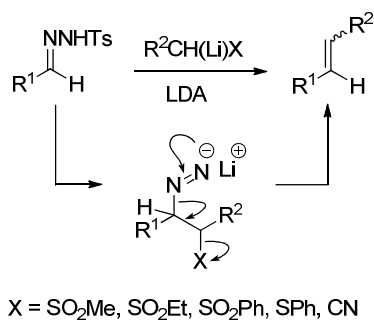
El mecanismo supondría una adición [1,2] del reactivo alquil-litio seguido de una etapa de protonación del aducto. A continuación, la eliminación de ácido *p*-toluenosulfínico, seguida de protodesililación y pérdida de una molécula de nitrógeno, liberaría el producto de

¹³⁶ Myers, A. G.; Movassaghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8891. Véase referencia 118 de este capítulo, pág 90.

reacción. De acuerdo con la propuesta de los autores, el último paso procedería a través de un mecanismo radicalario.¹³⁷

2.3.2.2. Creación de enlaces C-C mediante el acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas con reactivos organometálicos estabilizados.

Vedejs y colaboradores establecieron una metodología general para el acoplamiento reductor de arilsulfonilhidrazonas de aldehídos y especies organolíticas, como α -litio sulfonas, tioacetales, hemiacetales o nitrilos, de acuerdo con la ecuación general presentada en el Esquema 2.13.¹³⁸

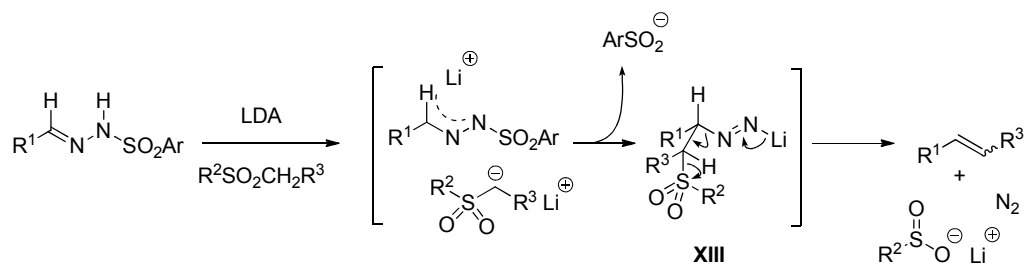


Esquema 2.13 Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas con reactivos organolíticos estabilizados.

¹³⁷ a) Kosower, E. M. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 193; b) Tsuji, T.; Kosower, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1992; c) Myers, A. G.; Movassaghi, M.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8572; d) Myers, A. G.; Movassaghi, M.; Zheng, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6569.

¹³⁸ Vedejs, E.; Dolphin, J. M.; Stolle, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 249.

Tal y como se muestra en el Esquema 2.14, la reacción de una arilsulfonilhidrazona con una sulfona α -metalada proporciona una alternativa útil a la olefinación clásica de Julia.¹³⁹



Esquema 2.14 Reactividad de α -litio sulfonas con *N*-tosilhidrazonas.

En este caso, tras la adición del anión de la sulfona a la tosilhidrazona con desprendimiento del arilsulfinato, el diazeno litiado **XIII** evoluciona por β -eliminación del fragmento sulfínico dando lugar al producto de olefinación.

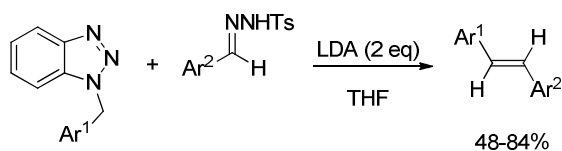
Una transformación similar se ha realizado utilizando especies de Grignard en lugar de organolíticos.^{140,141}

¹³⁹ a) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833; b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 829; b) Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**, pág. 230.

¹⁴⁰ Kurek-Tyrlik, A.; Marczak, S.; Michalak, K.; Wicha, J.; Zarecki, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6994.

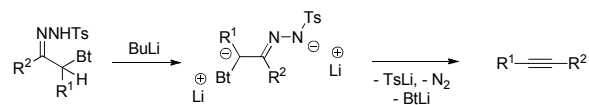
¹⁴¹ Wicha, J.; Zarecki, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5810.

Entre los distintos reactivos estabilizados estudiados, destacan los derivados de benzotriazol.¹⁴² El Profesor Katritzky estableció una ruta de acceso a estilbenos con elevada estereoselectividad *trans* por tratamiento de carbaniones derivados de benzotriazol con *N*-tosilhidrazonas en presencia de una base fuerte (Esquema 2.15).¹⁴³



Esquema 2.15 Síntesis de estilbenos a partir de *N*-tosilhidrazonas y aniones estabilizados con el grupo benzotriazol.

¹⁴² El Profesor Katritzky presentó la síntesis de alquinos a partir de *N*-tosilhidrazonas con el grupo benzotriazolilo en posición α . Véase: Katritzky, A. R.; Wang, J.; Karodia, N.; Li, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4142.



¹⁴³ Katritzky, A. R.; Tymoshenko, D. O.; Belyakov, S. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3332.

2.4. *N*-Tosilhidrazonas y diazocompuestos.

A lo largo de esta Introducción se ha presentado una serie de transformaciones de *N*-tosilhidrazonas orientadas a la creación de enlaces C-C. Otra aplicación especialmente importante de las *N*-tosilhidrazonas es su utilización en la generación de diazocompuestos a través de la reacción de Bamford-Stevens. Es necesario resaltar el valor de estas estructuras como intermedios sintéticos, a pesar de su difícil acceso y manejo.¹⁴⁴ Por este motivo, se ha llevado a cabo una búsqueda de diazocompuestos modificados más estables o al menos con una reactividad modulable. De igual modo, se han estudiado diversas especies precursoras de compuestos diazo, como alternativa al empleo de los mismos. En esta sección se van a revisar con mayor detalle las diferentes posibilidades de que dispone el químico sintético.

2.4.1. Diazocompuestos.

Los diazocompuestos presentan un peligro inherente, a pesar de su variada reactividad y de su utilidad sintética.^{145,146} Su toxicidad así como su tendencia a explosionar

¹⁴⁴ a) Farnum, D. G. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 870; b) Closs, G. L.; Moss, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4042; c) Davies, H. W.; Schwarz, M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1242; d) Creary, X. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1990**, 7, 438.

¹⁴⁵ a) Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1986**; b) Regitz, M. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, vol. 2 (Ed.: S. Patai), Wiley, New York, **1978**, pág. 659; c) Wulfman, D. S.; Linstumelle, G.; Cooper, C. F. *The Chemistry of Diazonium and Azo Groups*, Interscience, New York, **1978**.

¹⁴⁶ a) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, **2001**; b) Heydt, H. *Sci. Synth.* **2004**, 27, 843; c) Zollinger, H. *Diazo Chemistry II: Aliphatic, Inorganic and Organometallic Compounds*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany, **1995**.

son serios inconvenientes que no pueden ser obviados a la hora de su síntesis y manipulación.^{147,148,149,150}

De hecho, la aplicabilidad y el éxito comercial de estos sustratos se han visto reducidos por diversos motivos:¹⁵¹

En primer lugar, las disoluciones de diazocompuestos no pueden prepararse en grandes cantidades debido a los riesgos asociados a su manipulación. Por tanto, deben ser sintetizados y utilizados *in situ*.

Las temperaturas necesarias para su síntesis suponen un riesgo importante.^{33d}

En algunos casos se requiere el uso de bombas para realizar una adición lenta del diazocompuesto así como una monitorización continua. Este protocolo conlleva inconvenientes asociados al almacenamiento del sustrato en el instrumental empleado durante el período de adición.

El alcance de la reacción es limitado debido al número reducido de diazocompuestos que se pueden emplear.^{152,153}

¹⁴⁷ Nozoe, T.; Asao, T.; Yasunami, M.; Wakui, H.; Suzuki, T.; Ando, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5919.

¹⁴⁸ El diazometano es un compuesto catalogado como un irritante respiratorio fuerte que puede causar síntomas asmáticos y enfermedades, como un edema pulmonar.

¹⁴⁹ Gutsche, C. D. in *Org. React. vol. 8* (Eds.: Adams, R.; Blatt, A. H.; Cope, A. C.; Curtin, D. Y.; McGrew, F. C.; Niemann, C.), John Wiley & Sons, Inc., New York, **1954**, pág. 364.

¹⁵⁰ de Boer, T. J.; Backer, H. J. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, *4*, 250.

¹⁵¹ Respecto al diazometano, sólo se ha descrito una patente para su preparación.

¹⁵² Por ejemplo, el 4-metoxifenildiazometano, diazocompuesto rico en electrones, es inestable y se descompone a -80 °C.

¹⁵³ Closs, G. L.; Moss, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4042.

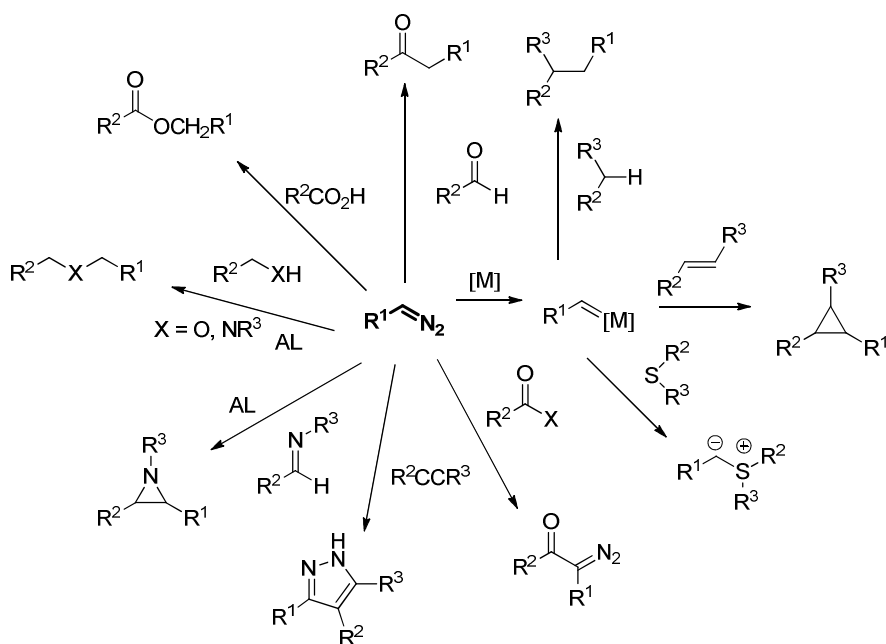
2.4.2. Reactividad de los diazocompuestos.

Los diazocompuestos pueden experimentar un gran número de transformaciones diferentes, reaccionando directamente con un amplio abanico de sustratos orgánicos. De forma alternativa, pueden interactuar con distintos metales de transición que poseen capacidad para transferir carbenos. De hecho, los diazocompuestos son una de las especies precursoras de carbenos preferidas.¹⁵⁴ Las reacciones características incluyen, entre otros, los procesos de inserción de carbenos en enlaces C-H,¹⁵⁵ Si-H, N-H, O-H y S-H, las epoxidaciones, las aziridinaciones y ciclopropanaciones, junto con la síntesis de alquenos de tipo Wittig (Esquema 2.16).¹⁵⁶

¹⁵⁴ Revisiones sobre diazocompuestos: a) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919; b) Ye, T.; McKervey, M. A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091; c) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1998**; d) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911; e) Doyle, M. P.; Yan, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 602; f) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.

¹⁵⁵ Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.

¹⁵⁶ a) Mirafzal, G. A.; Cheng, G.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 176; b) Fujimura, O.; Honma, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625.



Esquema 2.16 Esquema general de la reactividad de los diazocompuestos.

2.4.3. Especies precursoras de carbenos.

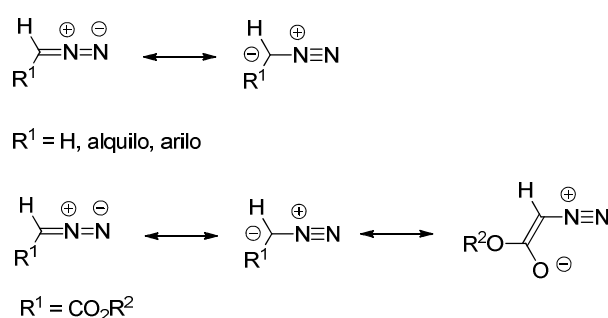
A lo largo de los años se han desarrollado otras alternativas a los diazocompuestos como fuentes de carbeno, como son los iluros de fenilyodonio,¹⁵⁷ las *N*-aziridiniliminas o los clorohidratos de aminoésteres, si bien todas las estrategias presentan limitaciones severas. Las *N*-aziridiniliminas, por ejemplo, como consecuencia de la naturaleza explosiva de su precursor, el acetato de 1-amino-2-fenil-aziridinio, no son reactivos seguros.¹⁵⁸ Los

¹⁵⁷ Muller, P. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243.

¹⁵⁸ a) Muller, R. K.; Joos, R.; Felix, D.; Schreiber, J.; Wintner, C.; Eschenmoser, A. *Org. Synth. Coll. Vol.* **1988**, *56*, 56; b) May, J. A.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12426.

clorohidratos de aminoésteres también han encontrado un uso limitado pues sólo generan diazoacetatos por diazotación.¹⁵⁹

Una alternativa muy interesante a los diazoalcanos es el empleo de diazocompuestos con un grupo aceptor de electrones en posición α , más conocidos como diazocompuestos estabilizados. Los diazoésteres, por ejemplo, son mucho más seguros que el diazometano. Esto se debe, fundamentalmente, a la estabilización por resonancia del grupo funcional éster (aunque sólo estimado, el valor se sitúa alrededor de 16 kJ·mol⁻¹) (Esquema 2.17).¹⁶⁰ Además, los riesgos para la salud asociados al empleo de estos compuestos se reducen parcialmente debido a sus puntos de ebullición más elevados.



Esquema 2.17 Estructuras de resonancia de diazoalcanos y diazocompuestos estabilizados.

Estos diazocompuestos estabilizados se han utilizado ampliamente en síntesis orgánica por su mayor estabilidad y su facilidad de manejo. No obstante, la química de estos compuestos se aleja de la temática de esta Memoria, por lo que no serán tratados en los antecedentes.

¹⁵⁹ a) Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Lenoir, I.; Tone, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8260; b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531.

¹⁶⁰ Hosmane, R. S.; Liebman, J. F. *Struct. Chem.* **2002**, *13*, 501.

Recientemente, las *N*-tosilhidrazonas han demostrado su gran potencial en la generación de diazocompuestos *in situ*. Puesto que el contenido de esta Memoria se fundamenta en el desarrollo de nuevos procesos que involucran estas especies, a continuación se profundizará en la reactividad de *N*-tosilhidrazonas como especies precursoras de diazocompuestos.

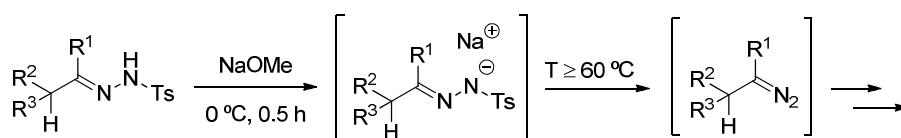
2.4.4. Generación de diazocompuestos *in situ* a partir de *N*-tosilhidrazonas.

El hallazgo de una alternativa más segura para la síntesis de diazocompuestos surge a raíz del trabajo desarrollado por el Profesor Aggarwal, tomando como base la clásica reacción de Bamford-Stevens.¹⁶¹ Su contribución supuso un gran avance pues estableció un método muy eficaz de generación de diazocompuestos *in situ* a partir de *N*-tosilhidrazonas, bajo condiciones de reacción suaves y en una gran variedad de disolventes.^{162,163} El protocolo adecuado implica una desprotonación inicial de la *N*-tosilhidrazona para formar el correspondiente anión. Si la reacción se lleva a cabo a bajas temperaturas la sal de la hidrazona puede ser aislada. Tras calentamiento, generalmente a 60 °C o temperaturas superiores, el anión sulfinato se disocia generando el diazocompuesto (Esquema 2.18). Esta especie, a su vez, se descompone para dar el carbeno, que puede experimentar distintas transformaciones en el medio de reacción.

¹⁶¹ Los intereses de este grupo se centraban en el estudio de la reactividad de los diazocompuestos (procesos de ciclopropanación, epoxidación, aziridinación, etc.).

¹⁶² Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Bae, I.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Patel, M.; Porcelloni, M.; Richardson, J.; Stenson, R. A.; Studley, J. R.; Vasse, J.-L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926.

¹⁶³ Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.

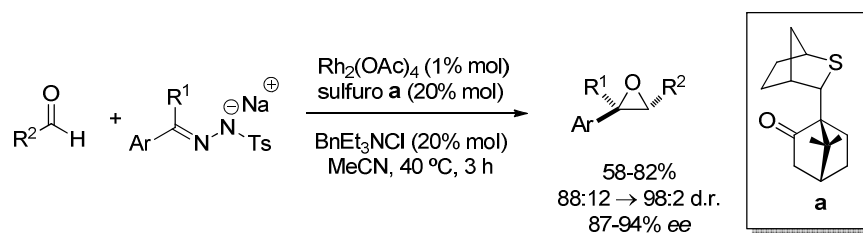


Esquema 2.18 Generación de diazocompuestos a partir de *N*-tosilhidrazonas.

A continuación, se mostrarán algunos antecedentes bibliográficos relacionados con el empleo de *N*-tosilhidrazonas como especie precursora de diazocompuestos y de carbenos metálicos así como su participación en procesos de catálisis.

2.4.4.1. *N*-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de epoxidación.

Aggarwal y colaboradores utilizaron su metodología para desarrollar un proceso que convierte compuestos carbonílicos en epóxidos de forma directa, en una reacción catalizada por rodio. El empleo de sulfuros quirales como precursores del iluro de azufre proporciona elevadas diastereo- y enantioselectividades (Esquema 2.19).¹⁶⁴

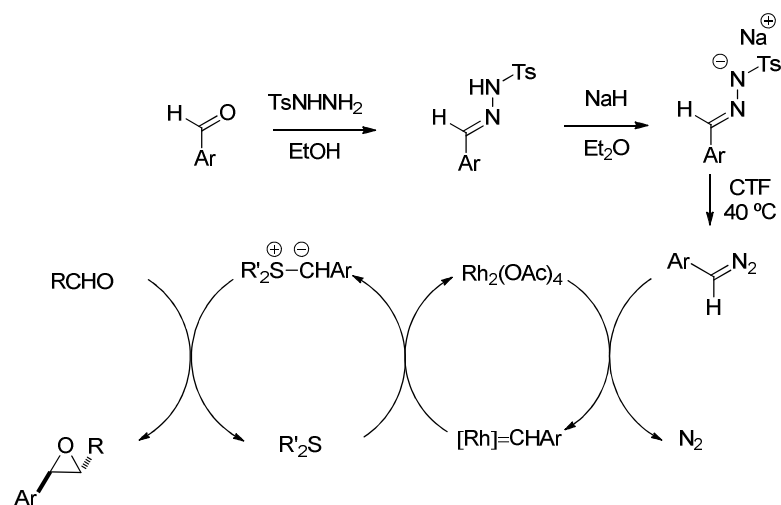


Esquema 2.19 *N*-tosilhidrazonas en reacciones de epoxidación.

Para explicar este mecanismo los autores proponen el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 2.20. La sal de la hidrazona generaría un diazocompuesto en el medio de reacción que sería atrapado por el catalizador de rodio. El carbeno de rodio formado

¹⁶⁴ Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studley, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430.

transferiría la unidad carbeno, obteniéndose un iluro de azufre. Finalmente, la reacción con un aldehído conduciría al epóxido final.

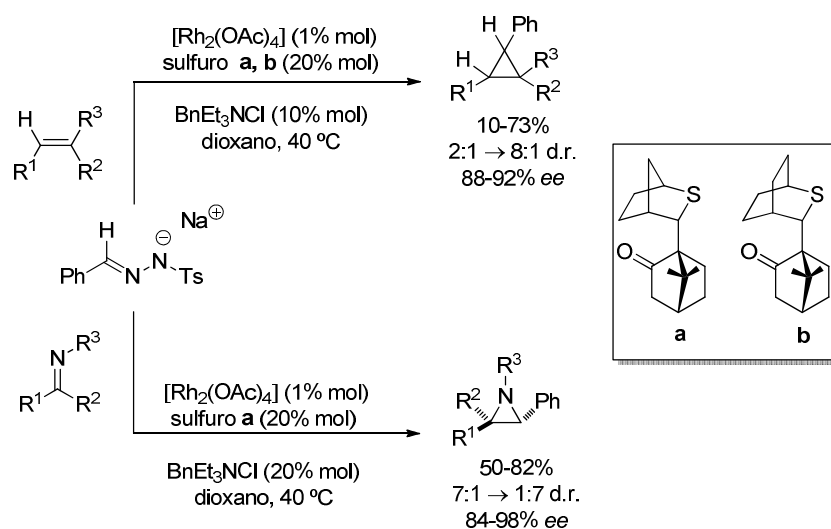


Esquema 2.20 Propuesta mecanística para la reacción de epoxidación a partir de *N*-tosilhidrazonas.

2.4.4.2. *N*-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de aziridinación.

A continuación, este grupo extendió este trabajo a la aziridinación asimétrica de iminas y a la ciclopropanación de alquenos deficientes en densidad electrónica, utilizando los sulfuros derivados de cetonas quirales que se muestran en el Esquema 2.21.¹⁶⁵

¹⁶⁵ Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.



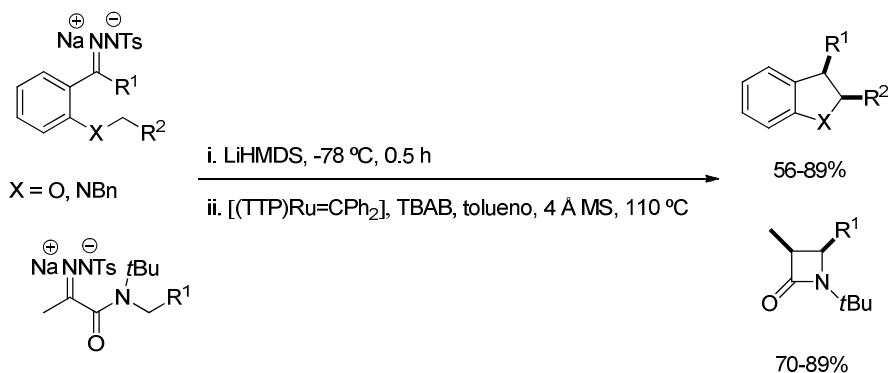
Esquema 2.21 *N*-tosilhidrazonas en reacciones de epoxidación.

2.4.4.3. *N*-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de inserción C-H.

Che-Ming Che empleó *N*-tosilhidrazonas como precursores de carbenos en un proceso de activación C-H, utilizando un complejo de rutenio con metaloporfirinas (Esquema 2.22).¹⁶⁶ Las reacciones proceden con buenos rendimientos y marcada selectividad *cis*, incluso en síntesis enantioselectivas. Esta estrategia ya se ha aplicado a la síntesis de moléculas complejas como (\pm)*epi-conocarn*.¹⁶⁷

¹⁶⁶ Cheung, W.-H.; Zheng, S.-L.; Yu, W.-Y.; Zhou, G.-C.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2535.

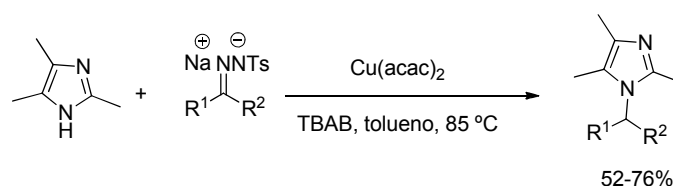
¹⁶⁷ Zheng, S.-L.; Yu, W.-Y.; Xu, M.-X.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1445.



Esquema 2.22 *N*-tosilhidrazonas en reacciones de inserción C-H.

2.4.4.4. *N*-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de *N*-alquilación de imidazoles mediada por cobre.

El grupo de Cuevas-Yáñez también decidió hacer uso de esta reactividad de *N*-tosilhidrazonas. En presencia de $\text{Cu}(\text{acac})_2$, los compuestos α -diazocarbonílicos o los diazoalcanos procedentes de hidrazonas experimentan una reacción de inserción en el enlace N-H de imidazoles y benzoimidazoles (Esquema 2.23).¹⁶⁸ Se trata de un proceso de *N*-alquilación mediada por cobre.



Esquema 2.23 *N*-alquilación de imidazoles a partir de sales de *N*-tosilhidrazonas en presencia de sales de cobre.

¹⁶⁸ Cuevas-Yáñez, E.; Serrano, J. M.; Huerta, G.; Muchowski, J. M.; Cruz-Almanza, R. *Tetrahedron* **2004**, *62*, 9391.

Los resultados descritos en estos últimos apartados ponen de manifiesto que el empleo de sales de *N*-tosilhidrazona permite llevar a cabo procesos catalíticos que involucran carbenos metálicos, donde la fuente de carbeno es, precisamente, la *N*-tosilhidrazona. No obstante, también es importante destacar que este tipo de reacciones había estado restringida al empleo casi exclusivo de hidrazonas derivadas de compuestos carbonílicos no enolizables, y por tanto, fuentes de diazocompuestos relativamente estables.

Por el contrario, en esta Memoria, se introducen todo tipo de hidrazonas que proceden de distintos compuestos carbonílicos, utilizándose sin ningún tipo de problema hidrazonas derivadas de sistemas enolizables, ya sean aldehídos alifáticos o cetonas, tanto aromáticas como alifáticas.

De este modo se consigue ampliar la aplicación de estos sustratos; asimismo, se extiende su campo de actuación, desarrollándose nuevos métodos de creación de enlaces C-C.

2.5. *N*-Tosilhidrazonas, diazocompuestos y carbenos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

2.5.1. Diazocompuestos y carbenos.

En el segundo capítulo de esta Memoria se aborda el estudio del tercer tipo de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, aquellas en las que la especie nucleófila es un diazocompuesto (Antecedentes generales). Por ello, en estos antecedentes se revisarán en primer lugar los procesos de acoplamiento cruzado que combinan el empleo de estas especies con una catálisis de paladio. Tal y como ha quedado reflejado en los antecedentes generales, las *N*-tosilhidrazonas han experimentado recientemente un auge espectacular en la química de carbenos pues constituyen una fuente precursora de diazocompuestos muy deseada. Como consecuencia, tras una visión general, se recogerán los ejemplos más representativos de reacciones catalizadas por paladio que emplean *N*-tosilhidrazonas como sustratos de partida.

2.5.1.1. Reactividad de los carbenos.

Los diazocompuestos son especies que se descomponen generando carbenos.^{169,170} La descomposición catalizada por metales de transición de compuestos α -diazocarbonílicos, hallazgo realizado por Silberrad y Roy hace más de 100 años,¹⁷¹ ha atraído mucha atención,

¹⁶⁹ Las revisiones sobre diazocompuestos aparecen recogidas en la referencia 154 de este capítulo, pág. 107.

¹⁷⁰ Los diazocompuestos se descomponen al ser expuestos a diferentes condiciones de reacción: condiciones térmicas o fotoquímicas, catálisis ácida o catálisis metálica.

¹⁷¹ Silberrad, O.; Roy, C. S. *J. Chem. Soc.* **1906**, 179.

ya que los metales modifican la reactividad de los carbenos y permiten la transferencia de la unidad carbeno entre los sustratos orgánicos.^{172,173,174}

Al igual que los carbenos libres, los carbenos metálicos son capaces de participar en un gran número de reacciones, como son los procesos de dimerización, ciclopropanación, epoxidación, aziridinación o incluso en las reacciones de inserción X-H (X = C, O, S, N),¹⁷⁵ en la formación de iluros o en migraciones 1,2.¹⁷⁶ Más recientemente, han aparecido

¹⁷² Dörwald, F. Z. *Metal Carbenes Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1999**.

¹⁷³ Padwa, A.; Weingarten, M. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223.

¹⁷⁴ Destaca el empleo de complejos de Cu^{I} y Rh^{II} como dos de los catalizadores más eficaces en procesos de descomposición de diazocompuestos, si bien los complejos de rutenio, cobalto, cromo y hierro también se han explotado en profundidad en procesos similares. Revisión de carbenos de rutenio en procesos de ciclopropanación: a) Maas, G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183. Ejemplos seleccionados de reacciones de compuestos α -diazocarbonílicos catalizadas por rutenio: b) Li, G.-Y.; Chen, J.; Yu, W.-Y.; Hong, W.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2153; c) Zhou, C.-Y.; Yu, W.-Y.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7072; d) Maux, P. L.; Abrunhosa, I.; Berchel, M.; Simonneaux, G.; Gulea, M.; Masson, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2569; e) Ferrand, Y.; Maux, P. L.; Simonneaux, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3211; f) Xu, H.-W.; Li, G.-Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5349; g) Cornejo, A.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Gil, M. J.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *Organometallics* **2005**, *24*, 3448; h) Bonaccorsi, C.; Mezzeti, A. *Organometallics* **2005**, *24*, 4953; i) Wang, M.-Z.; Xu, H.-W.; Li, Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2391; j) Bonaccorsi, C.; Santoro, F.; Gischig, S.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 2002; k) Xiao, Q.; Wang, J. *Acta Chim. Sinica* **2007**, *65*, 1733. Ejemplos seleccionados de reacciones de compuestos α -diazocarbonílicos catalizadas por cobalto: l) Ikeno, T.; Iwakura, I.; Yabashita, S.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 517; m) Huang, L.; Chen, Y.; Gao, G.-Y.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8179; n) Chen, Y.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2431; o) Chen, Y.; Fields, K. B.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14718. Ejemplos seleccionados de reacciones de compuestos α -diazocarbonílicos catalizadas por cromo: p) Hahn, N. D.; Nieger, M.; Dötz, K. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1049.

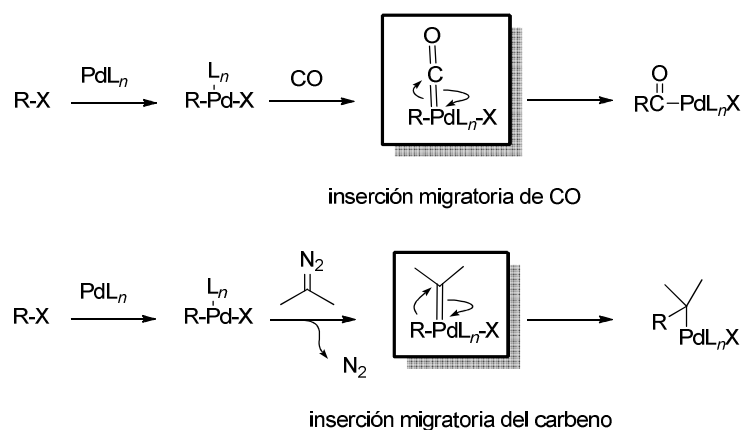
¹⁷⁵ Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417.

¹⁷⁶ Reacciones catalizadas por platino: a) Bertani, R.; Biasiolo, M.; Darini, K.; Michelin, R. A.; Mozzon, M.; Visentin, F.; Zanotto, L. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *642*, 32. Reacciones catalizadas por rodio: b) Endres, A.; Maas, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3999; c) Panne, P.; Fox, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 22; d) Lebel, H.; Ladjel, C.; Bréthous, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13321. Reacciones catalizadas por cobre: e) Lebel, H.; Davi, M.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144. Reacciones catalizadas por iridio: f) Kanchichu, S.; Suematsu, H.; Matsumoto, K.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3889.

procesos de polimerización¹⁷⁷ y olefinación de estos compuestos. Estas últimas transformaciones se revisarán con mayor detalle a lo largo de estos antecedentes, pues se incluyen en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, química en la que se enmarcan los resultados de este primer capítulo.

2.5.1.2. Procesos de inserción de ligandos CO y ligandos carbeno en complejos de paladio.

La inserción de un ligando CO en un complejo de paladio es una poderosa estrategia para la introducción de una unidad de carbono en una molécula. Sin embargo, la inserción análoga de un ligando carbeno apenas ha recibido atención.



Esquema 2.24 Reacciones de inserción en un enlace Pd-C.

La inserción del carbeno en el enlace M-C crearía un nuevo enlace C-C (Esquema 2.24). Durante mucho tiempo se ignoró completamente este tipo de procesos, pero en la actualidad existe un creciente uso de ligandos carbeno en la química de paladio. Especies

¹⁷⁷ Ihara, E.; Haida, N.; Lio, M.; Inoue, K. *Macromolecules* **2003**, *36*, 36.

carbeno de paladio se proponen frecuentemente como intermedios en algunas reacciones organometálicas.

2.5.2. Historia de la Química de carbenos de paladio.

La primera evidencia de una especie carbeno de paladio generada por descomposición de un diazocompuesto se debe a los grupos de Hoye y Doyle.^{178,179} Años después, en 1999, el Profesor Van Vranken marcó un punto de inflexión al utilizar un diazocompuesto como sustrato de partida en una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.¹⁸⁰ Este autor demostró la capacidad de este metal para participar en la descomposición del diazocompuesto y en la posterior formación del correspondiente carbeno, estableciendo una nueva metodología para la formación de enlaces Csp^2-Csp^2 . Desde entonces, se han ido sucediendo trabajos de gran elegancia que han ahondado en el estudio de la estructura de estos compuestos. El grupo del Profesor Espinet consiguió caracterizar las especies carbeno de paladio con ligandos nitrogenados así como los productos que se generaban tras la etapa de inserción migratoria.¹⁸¹ Posteriormente, Bröring y colaboradores presentaron la formación de carbenos de este metal no estabilizados por heteroátomos a partir de la reacción del paladio con el diazocompuesto correspondiente.¹⁸²

Durante la última década, esta química de carbenos ha experimentado un gran desarrollo. Parte de este éxito se debe a la contribución realizada por nuestro grupo de investigación, que introdujo por primera vez las *N*-tosilhidrazonas como sustratos de partida

¹⁷⁸ Hoye, T. R.; Dinsmore, C. J.; Johnson, D. S.; Korkowski, P. F. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4518.

¹⁷⁹ Véase referencia 154a de este capítulo, pág. 109.

¹⁸⁰ a) Carter, D. S.; Van Vranken, D. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1617; b) Greenman, K. L.; Carter, D. S.; Van Vranken, D. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5219.

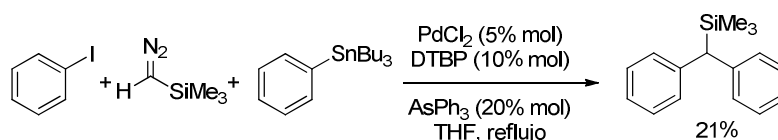
¹⁸¹ Albéniz, A. C.; Espinet, P.; Manrique, R.; Pérez-Mateo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2363.

¹⁸² Bröring, M.; Brandt, C. D.; Stewag, S. *Chem. Commun.* **2003**, 2344.

precursores de carbenos en procesos de acoplamiento catalizados por Pd.¹⁸³ Otras aportaciones realizadas por los grupos de Van Vranken y posteriormente, por Yu, Wang y Alami, extendieron el alcance de las reacciones de diazocompuestos catalizadas por paladio.

2.5.3. Van Vranken: Primeros ejemplos del empleo de diazocompuestos en reacciones de acoplamiento cruzado.

El grupo del profesor Van Vranken se ha especializado en el estudio de la reactividad de carbenos de paladio, explorando procesos en los que se asume la participación de una especie carbeno de Pd así como una etapa de inserción migratoria. En este contexto, inició una búsqueda de nuevos grupos carbonados que pudiesen insertarse en el enlace Pd-C del carbeno de Pd generado. En una primera aproximación, desarrolló una reacción de Stille que aparece recogida en el Esquema 2.25.^{33b}



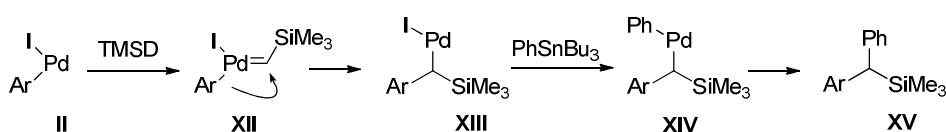
Esquema 2.25 Participación de un diazocompuesto en las reacciones de acoplamiento de tipo Stille.

La reacción se iniciaría con una etapa de adición oxidante del halogenuro de arilo generándose el complejo **II**, capaz de atrapar el carbeno generado *in situ* a partir del trimetilsilildiazometano (TMSD).¹⁸⁴ La especie carbeno de paladio resultante **XII** experimentaría una etapa de inserción migratoria y el intermedio formado evolucionaría a través de un proceso de transmetalación, para dar lugar a una especie alquilo de paladio **XIV**.

¹⁸³ Barluenga, J.; Moriel, P.; Valdés, C.; Aznar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587.

¹⁸⁴ Entre los diazocompuestos estabilizados destaca también el trimetilsilildiazometano. Su gran atractivo reside en la presencia del grupo sililo como grupo estabilizante en posición α . Véase: Shioiri, T.; Takayuki, A. *Adv. Use Synthons Org. Chem.* **1993**, *1*, 51.

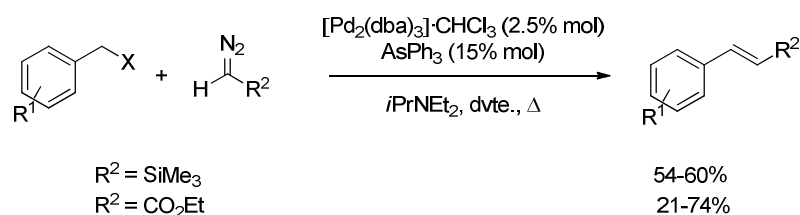
Tras una etapa de eliminación reductora se liberaría el producto final **XV** al medio de reacción (Esquema 2.26).



Esquema 2.26 Propuesta mecanística para la reacción de Stille con diazocompuestos.

Aunque la transformación presenta escaso interés sintético debido al pobre rendimiento, su importancia desde un punto de vista conceptual radica en la creación de dos enlaces C-C sobre el carbono carbénico, de forma independiente, a través de una etapa de inserción migratoria y una etapa de transmetalación, que ocurren de forma consecutiva.

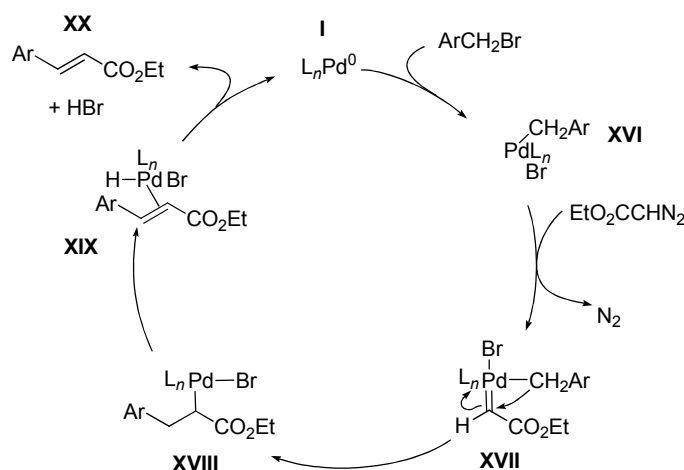
En el mismo trabajo estos autores exploraron otros grupos susceptibles de experimentar una migración al enlace Pd-C. El grupo bencilo atrajo rápidamente la atención. Mediante la combinación de este reactivo con TMSD^{33b} y en un trabajo posterior con diazoacetato de etilo (EDA),¹⁸⁵ se desarrolló una nueva ruta de acceso a los derivados de estireno y a los ésteres α,β -insaturados, respectivamente (Esquema 2.27).



Esquema 2.27 Reacción de acoplamiento cruzado de diazocompuestos con halogenuros de bencilo catalizada por paladio.

¹⁸⁵ Greenman, K. L.; Van Vranken, D. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6438.

Este grupo propuso, de manera razonable, un mecanismo que involucraría los pasos que se muestran en el ciclo catalítico del Esquema 2.28: i) adición oxidante del bromuro de bencilo sobre la especie activa de Pd⁰ generando el complejo alquilo de Pd **XVI**;¹⁸⁶ ii) formación de un carbeno de Pd **XVII** por reacción del carbeno procedente de la descomposición del diazocompuesto con el intermedio **XVI**;³⁵ iii) inserción migratoria del grupo bencilo sobre el carbono carbénico que conduce a un complejo alquilo de Pd **XVIII**¹⁸⁷ y iv) etapa de β-eliminación de hidrógeno que libera el producto final **XX** y permite regenerar el catalizador.



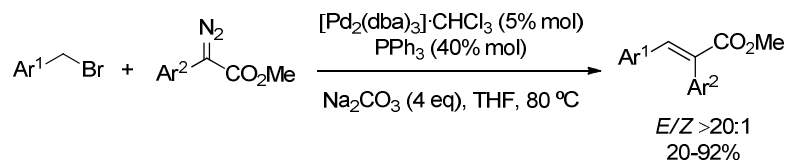
Esquema 2.28 Ciclo catalítico de la reacción de diazoacetato de etilo con bromuros de bencilo catalizada por paladio.

Mucho más recientemente, y con posterioridad a parte de la química descrita en esta Memoria, la reacción se ha extendido al empleo de otros diazocompuestos, como α-

¹⁸⁶ Lau, K. S. Y.; Wong, P. K.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5832.

¹⁸⁷ Solé, D.; Valleverdú, L.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Bonjoch, J. *Organometallics* **2004**, 23, 1438.

arildiazoésteres.¹⁸⁸ El tratamiento de estas especies con bromuros de bencilo permitió acceder a α,β -diarilacrilatos a través de un proceso totalmente estereoselectivo (Esquema 2.29).^{189,190}



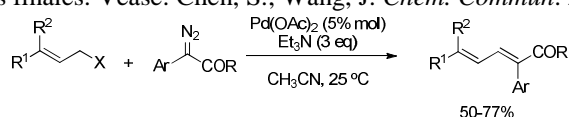
Esquema 2.29 Síntesis de α,β -diarilacrilatos a partir de α -arildiazoésteres y bromuros de bencilo catalizada por paladio.

2.5.4. Reacciones de acoplamiento multicomponente.

2.5.4.1. Aminas como nucleófilos.

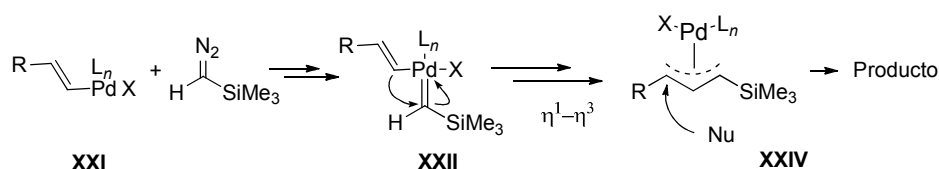
Siguiendo la línea de sus investigaciones, en 2007 Van Vranken decidió combinar una especie carbeno de paladio con un halogenuro de alqueno y un nucleófilo. La transformación procedería, en un principio, a través de la formación del carbeno de paladio **XXII**, intermedio que sufriría una etapa de migración del ligando vinilo al orbital p-vacío del ligando carbeno. El intermedio resultante η^1 -alilo de Pd estaría en equilibrio con un complejo η^3 -alilo de Pd **XXIV**, que podría ser atacado por una especie nucleófila (Esquema 2.30).

¹⁸⁸ El Profesor Wang también utilizó los α -arildiazoésteres en una reacción con halogenuros alílicos. El proceso es similar al desarrollado con los halogenuros de bencilo, obteniéndose estructuras 1,3-diénicas como productos finales. Véase: Chen, S.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2008**, 4198.



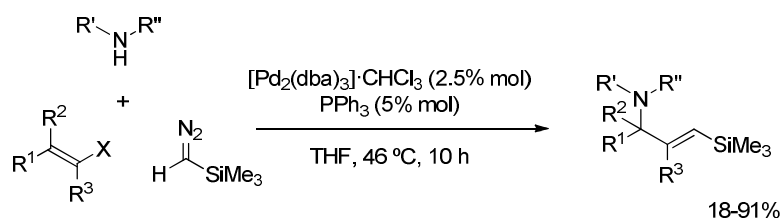
¹⁸⁹ Yu, W.-Y.; Tsoi, Y.-T.; Zhou, Z.; Chen, A. C. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 469.

¹⁹⁰ El proceso conduce a la obtención de los alquenos con configuración *E*.



Esquema 2.30 Intermedio η^3 -alilo de paladio generado tras la migración de un grupo vinilo.

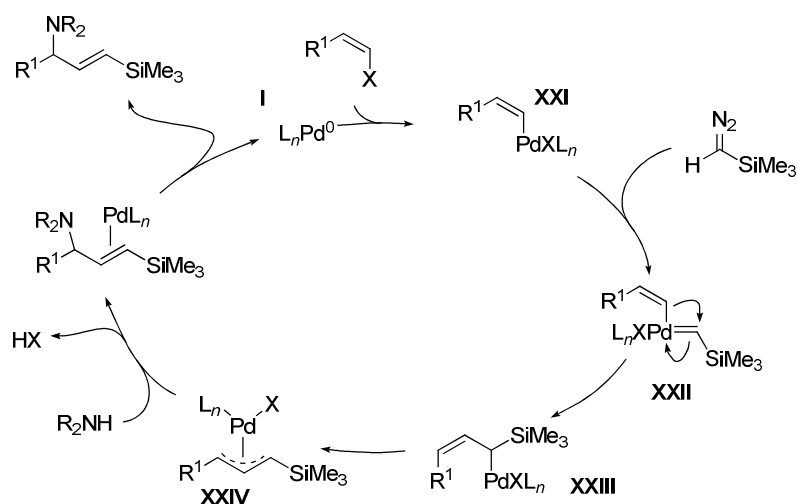
Este autor comprobó que la combinación de un diazocompuesto, un nucleófilo nitrogenado y un halogenuro de vinilo permitía preparar alilaminas en un único paso de reacción.¹⁹¹ Demostró también la capacidad que posee el resto vinilo para participar en un proceso de inserción migratoria (Esquema 2.31).



Esquema 2.31 Nucleófilos nitrogenados en procesos multicomponente de acoplamiento cruzado catalizados por paladio.

El modelo mecanístico del Esquema 2.32, consistente con los resultados y observaciones, implica una etapa inicial de adición oxidante para formar una especie halogenuro de vinilpaladio **XXI**. La adición del diazocompuesto a este complejo electrófilo generaría un carbeno vinilpaladio **XXII** y tras un paso de migración del grupo vinilo al carbono carbénico, aparecería un complejo de Pd η^1 -alilo **XIII**. En este punto el ciclo divergería respecto al del proceso anterior (Esquema 2.32). La isomerización hacia el complejo **XXIV** más estable, un intermedio η^3 -alilo con sustituyentes en posición *anti*, precedería al ataque nucleófilo para generar los vinilsilanos finales.

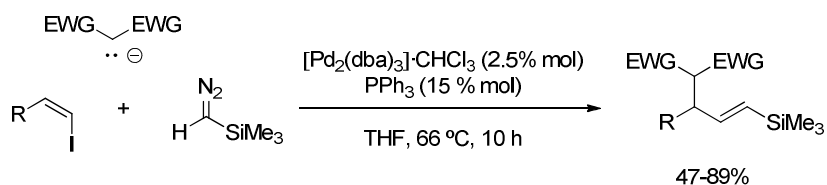
¹⁹¹ Devine, S. K. J.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2047.



Esquema 2.32 Propuesta mecanística para el acoplamiento de tres componentes con nucleófilos nitrogenados.

2.5.4.2. Especies carbonadas como nucleófilos.

A continuación, la reacción fue extendida al empleo de nucleófilos carbonados, en particular, malonatos. De este modo, se elaboraron vinilsilanos de forma sencilla y con buenos rendimientos (Esquema 2.33).¹⁹²

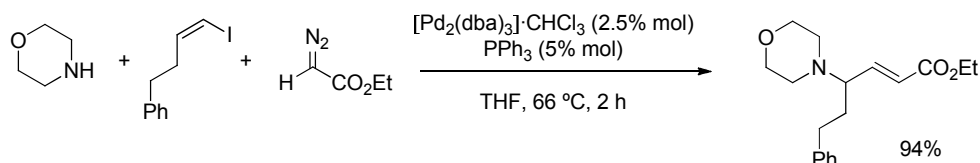


Esquema 2.33 Nucleófilos carbonados en procesos multicomponente de acoplamiento cruzado catalizados por paladio.

¹⁹² Devine, S. K. J.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1909.

De nuevo, se propuso un mecanismo análogo al presentado en el Esquema 2.32. En este caso, el ataque del nucleófilo carbonado sobre una especie η^3 -alilo de paladio intermedia conduciría al vinilsilano final.

Más recientemente, se introdujo el diazoacetato de etilo como especie precursora del carbeno (Esquema 2.34), proporcionando un protocolo de acceso directo a γ -aminoésteres α,β -insaturados.¹⁹³



Esquema 2.34 Síntesis de γ -aminoésteres α,β -insaturados a través de un proceso de acoplamiento de tres componentes catalizado por paladio.

2.5.5. *N*-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos en reacciones de acoplamiento cruzado con halogenuros de arilo.

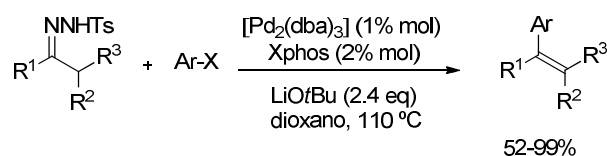
2.5.5.1. Reacción de acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación, se ha descubierto una atractiva reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio, que transcurre de nuevo en ausencia de reactivos organometálicos. En ella, *N*-tosilhidrazonas reaccionan con halogenuros de arilo en presencia de cantidades catalíticas de paladio, generando olefinas di o trisustituidas con elevados rendimientos y altas estereoselectividades.¹⁹⁴ En esta

¹⁹³ Kudirka, R.; Devine, S. K. J.; Adams, C. S.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3677.

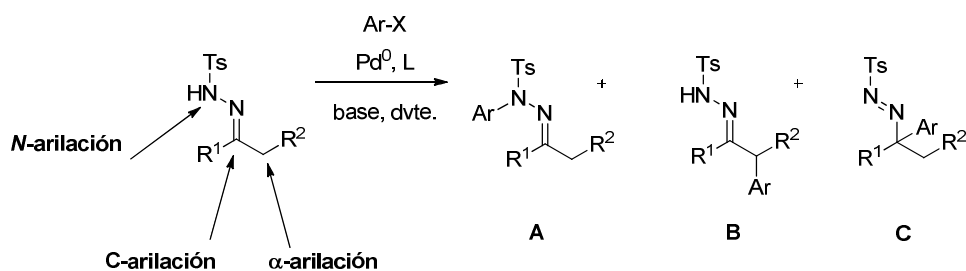
¹⁹⁴ Véase referencia 183 de este capítulo, pág. 123.

transformación, las *N*-tosilhidrazonas se comportan como el nucleófilo del proceso de acoplamiento. En el Esquema 2.35 se ilustra este modo de reactividad.



Esquema 2.35 Síntesis de olefinas di o trisustituidas.

Los estudios se iniciaron enfrentando una *N*-tosilhidrazona con un halogenuro de arilo en presencia de paladio. De acuerdo con los precedentes de reacciones de acoplamiento catalizadas por este metal basadas en el empleo de hidrazonas, cabría esperar una reacción de *N*-arilación, que conduciría al producto **A**,¹⁹⁵ un proceso de α -arilación, obteniéndose la *N*-tosilhidrazona **B**, o una C-arilación sobre el carbono hidrazónico para generar el compuesto **C** (Esquema 2.36).



Esquema 2.36 Posibles vías de evolución de *N*-tosilhidrazonas en presencia de un bromuro de arilo, una fuente de paladio y una base.

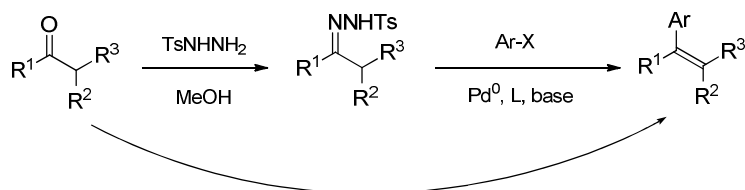
Sin embargo, el único producto que se forma es un compuesto olefínico. Se trata, por tanto, de un proceso sin antecedentes en la bibliografía, que ofrece una ruta de acceso

¹⁹⁵ Wagaw, S.; Bryant, H. Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251.

alternativa a la síntesis de alquenos en la que no se utilizan reactivos organometálicos. Esta transformación recuerda a la reacción diseñada por Van Vranken de bromuros de bencilo y diazocompuestos.¹⁹⁶ Sin embargo, en este caso, el proceso no está limitado al empleo de diazocompuestos estabilizados porque experimentan la reacción una gran variedad de hidrazonas precursoras de diazoalcanos.

Las condiciones óptimas para esta transformación sugieren el empleo de LiOtBu como base, dioxano como disolvente y una combinación de [Pd₂(dba)₃] y Xphos como especie catalítica más activa. Así, en esta reacción pueden emplearse *N*-tosilhidrazonas muy diversas, derivadas tanto de cetonas como de aldehídos, así como halogenuros de arilo y heteroarilo con gran variedad de sustituyentes, estableciendo una metodología muy general de preparación de olefinas di o trisustituidas.

Dada la gran facilidad de síntesis de las *N*-tosilhidrazonas, este protocolo representa una sencilla vía para convertir aldehídos y cetonas en el componente nucleófilo de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio (Esquema 2.37).

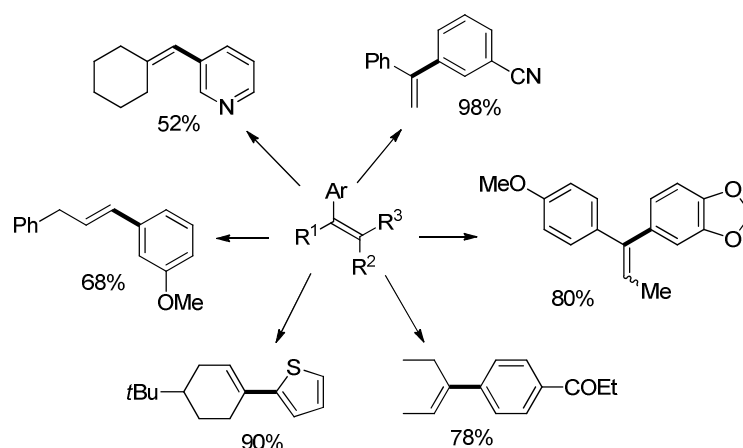


Esquema 2.37 Compuestos carbonílicos como nucleófilos en el proceso de acoplamiento cruzado catalizado por paladio.

En el Esquema 2.38 se ilustra la generalidad de este proceso sin precedentes en la bibliografía.¹⁹⁷

¹⁹⁶ Véase referencias 180b y 185 de este capítulo, pág. 122 y 124, respectivamente.

¹⁹⁷ Véase referencia 183 de este capítulo, pág. 123.



Esquema 2.38 Algunos ejemplos de olefinas di y trisustituidas preparadas a partir de *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de arilo.

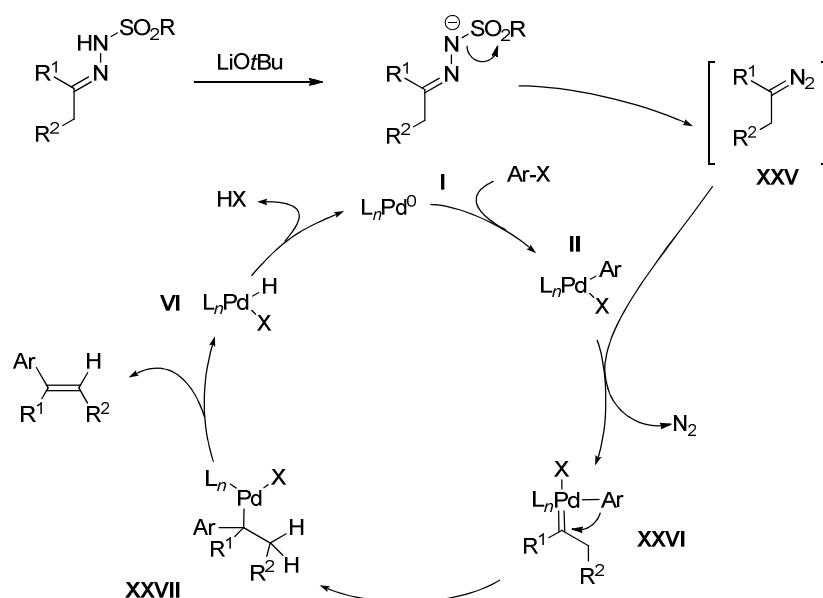
2.5.5.2. Propuesta mecanística.

Basándose en los antecedentes mecanísticos que preceden a esta reacción, se propone un ciclo catalítico para el proceso de acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de arilo (Esquema 2.39). El mecanismo implica, de nuevo, un intermedio carbeno de Pd y una etapa de inserción migratoria.

Por una parte, la *N*-tosilhidrazona se descompondría en presencia de la base generando el diazocompuesto **XXV**.¹⁹⁸ Simultáneamente, comenzaría el ciclo catalítico con la adición oxidante del halogenuro de arilo sobre la especie catalítica activa de Pd⁰ **I**, obteniéndose un complejo arilpaladio **II**. Esta especie atraparía el carbeno formado a partir del diazocompuesto, conduciendo a un intermedio arilcarbeno de paladio **XXVI**, que evolucionaría a través de una reacción de inserción migratoria del grupo arilo sobre el carbono carbénico. El complejo alquilo de paladio resultante **XXVII** sufriría un proceso de

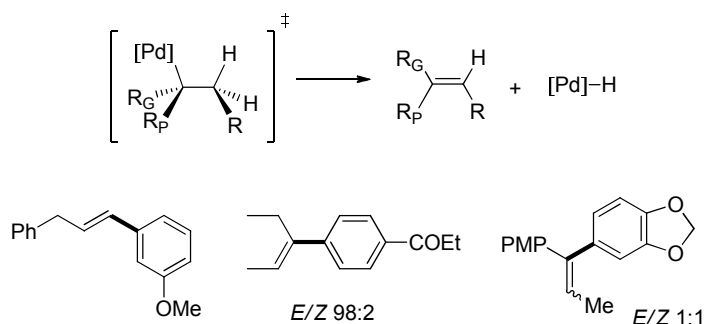
¹⁹⁸ Véase referencia 114 de este capítulo, pág. 90.

β -eliminación, liberando la olefina al medio de reacción; a continuación, se recuperaría la especie catalítica de paladio tras una etapa de eliminación reductora del complejo **VI**.



Esquema 2.39 Propuesta mecanística de la reacción de acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas con halogenuros de arilo catalizada por paladio.

La etapa de β -eliminación de hidrógeno del complejo **XXVII** es el paso clave que determina la estereoquímica de la olefina final. Para que se produzca la eliminación *sin* requerida (Esquema 2.40), el estado de transición presentaría el grupo R eclipsado con el sustituyente más pequeño del átomo de carbono vecinal (R_p). De este modo se minimizarían los impedimentos estéricos. Ésta es, de hecho, la tendencia general, pues las *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehídos no ramificados proporcionan olefinas con estereoquímica *E*. Las olefinas trisustituidas poseen también los grupos voluminosos en posición *trans*. De igual modo, cuando los sustituyentes poseen tamaños similares se obtiene una mezcla de isómeros en proporción 1:1.



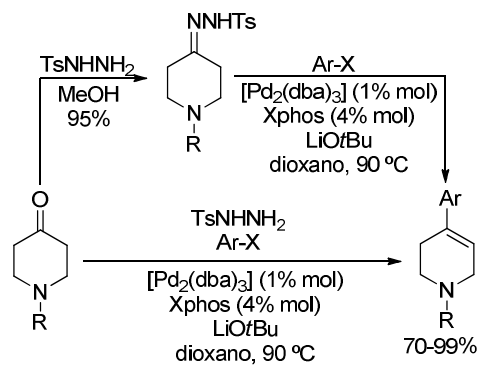
Esquema 2.40 β -Eliminación *syn* de hidrógeno que determina la estereoquímica de las olefinas finales.

Llegados a este punto, nuestro grupo de investigación inició un programa de trabajo enfocado al estudio del potencial de esta novedosa transformación. Parte del trabajo descrito en esta Memoria se enmarca precisamente en este proyecto. A continuación se describen brevemente otros avances realizados en nuestro grupo, desarrollados de forma paralela al trabajo experimental de esta Memoria.

Así, se han examinado diferentes candidatos carbonílicos y diversos agentes electrófilos:

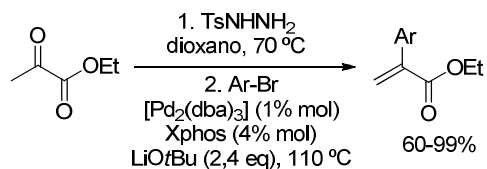
A. Se ha desarrollado la reacción de acoplamiento cruzado de compuestos carbonílicos y halogenuros de arilo en su versión multicomponente que permite obtener olefinas di, tri y tetrasustituidas. En el caso de emplear como carbonilos 4-piperidonas, la reacción supone una ruta de acceso a 4-ariltetrahidropiridinas.¹⁹⁹

¹⁹⁹ Barluenga, J.; Valdés, C.; Tomás-Gamasa, M.; Moriel, P.; Aznar, F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4792.



Esquema 2.41 Síntesis directa de 4-ariltetrahidropiridinas a partir de 4-piperidonas.

B. Además se ha desarrollado un proceso “one pot” de acoplamiento cruzado de piruvato de etilo y otros 2-oxoésteres con halogenuros de arilo que da lugar a la síntesis de compuestos carbonílicos α -aril- α,β -insaturados.²⁰⁰

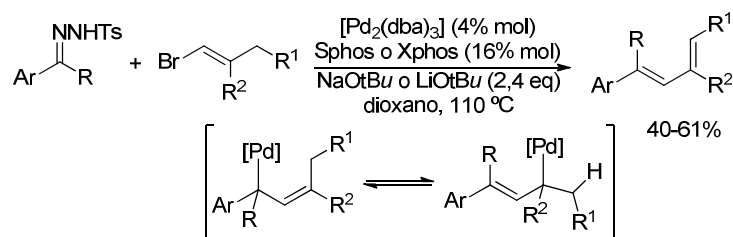


Esquema 2.42 Síntesis de 2-arilacrilatos a partir de piruvato de etilo.

C. Reacción “one pot” o multicomponente de acoplamiento cruzado de compuestos carbonílicos con halogenuros de arilo y de alquenilo que conduce a la síntesis de sistemas diénicos cíclicos y acíclicos.²⁰¹

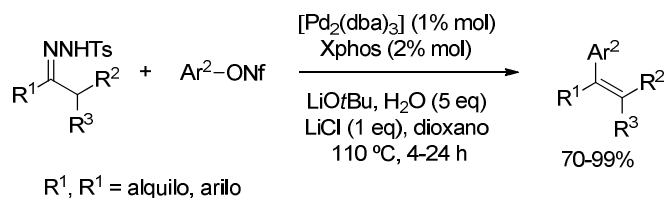
²⁰⁰ Barluenga, J.; Valdés, C.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12801.

²⁰¹ Barluenga, J.; Valdés, C.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, *352*, 3235.



Esquema 2.43 Síntesis de dienos conjugados a partir de halogenuros de alqueno.

D. También se ha ampliado la reacción a otros reactivos electrófilos, encontrando condiciones adecuadas para el acoplamiento de N-tosilhidrazonas con nonaflatos de arilo.²⁰² Este método mejora un protocolo anterior de acoplamiento de triflatos de arilo con N-tosilhidrazonas derivadas únicamente de cetonas aromáticas y triflatos de arilo, que se describirá a continuación.

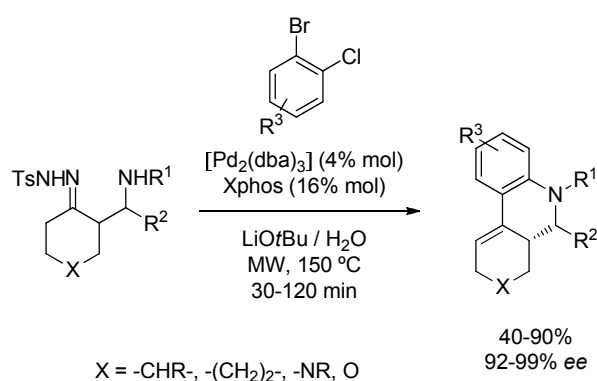


Esquema 2.44 Síntesis de diariletenos a partir de nonaflatos de arilo.

E. Finalmente, se han desarrollado procesos auto-tándem que implican una N-tosilhidrazona derivada de β -aminocetonas y *o*-clorobromobencenos, obteniéndose derivados

²⁰² Barluenga, J.; Florentino, L.; Aznar, F.; Valdés, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 510.

de fenantridinas, en un proceso que transcurre a través de una etapa de creación de un enlace C-C seguida de una reacción de *N*-arilación.²⁰³



Esquema 2.45 Proceso auto-tándem catalizado por paladio.

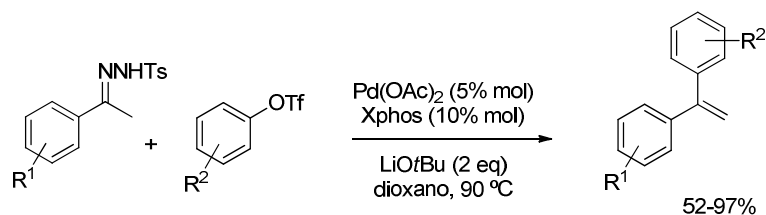
Con posterioridad a los trabajos iniciales de nuestro grupo de investigación empleando *N*-tosilhidrazonas, parte de los cuales están recogidos en esta Memoria, el empleo de diazocompuestos y tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio ha tenido un importante desarrollo. Esta química está recogida en los siguientes apartados, si bien es importante resaltar que se trata de trabajos posteriores o simultáneos a las contribuciones de esta Tesis Doctoral.

2.5.5.3. Reacción de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas con triflatos de arilo.

La contribución realizada por nuestro grupo sobre el acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas catalizado por Pd demostró la gran generalidad del proceso, aunque en un

²⁰³ Barluenga, J.; Quiñones, N.; Cabal, P.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 2350.

estudio inicial únicamente se analizaron halogenuros de arilo como especies electrófilas.²⁰⁴ El grupo del Profesor Alami, en este contexto, contempló años después la posibilidad de emplear pseudohalogenuros como sustituyentes de los halogenuros. Tras el análisis correspondiente descubrieron que el triflato de arilo era el grupo saliente más eficaz, en presencia de Pd(OAc)₂ o [PdCl₂(MeCN)₂], Xphos, LiOtBu y en un tubo sellado (Esquema 2.46).²⁰⁵ No obstante, el proceso está limitado al empleo de hidrazonas derivadas de cetonas aromáticas, generando únicamente olefinas disustituidas o terminales.



Esquema 2.46 Empleo de triflatos de arilo como electrófilos en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

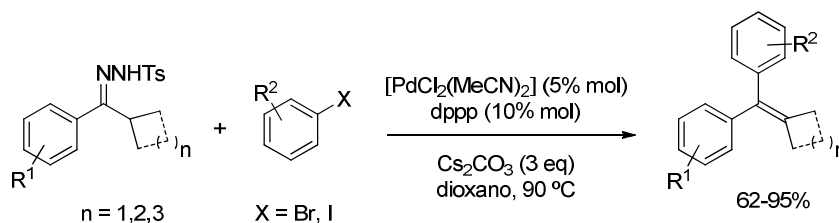
2.5.5.4. *N*-tosilhidrazonas impedidas estéricamente como agentes de acoplamiento. Síntesis de análogos de iso-Combretastina A4.

Finalmente, este mismo autor desarrolló un método adecuado para el acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas impedidas estéricamente con halogenuros de arilo. Mediante una modificación de las condiciones de reacción, proporcionó un acceso flexible a olefinas tetrasustituidas con buenos rendimientos (Esquema 2.47).²⁰⁶

²⁰⁴ Como ya se ha mostrado, en el año 2011 nuestro grupo de investigación describe el proceso de acoplamiento de nonaflatos de arilo y *N*-tosilhidrazonas (véase referencia 202 de este capítulo, pág. 136) que mejora los resultados alcanzados por el Profesor Alami utilizando triflatos de arilo, recogidos en la referencia 205 de este capítulo.

²⁰⁵ Tréguier, B.; Hamze, A.; Provot, O.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6549.

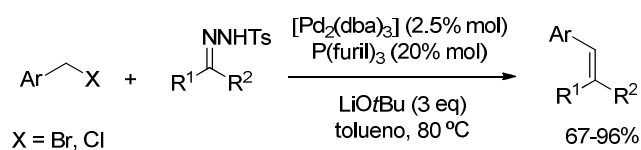
²⁰⁶ Brachet, E.; Hamze, A.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4042.



Esquema 2.47 Empleo de halogenuros de arilo y sulfonilhidrazonas impedidas estéricamente en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

2.5.6. Reacción de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas con bromuros de bencilo.

El Profesor Wang introdujo el empleo de halogenuros de bencilo y describió así la reacción de acoplamiento con *N*-tosilhidrazonas que dio lugar a olefinas di y trisustituidas con altos rendimientos y con excelentes estereoselectividades.²⁰⁷ De nuevo, fue necesario modificar ligeramente las condiciones respecto al protocolo establecido por nuestro grupo.³⁶ Al tratar ambos agentes de acoplamiento con $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ como catalizador y $\text{P}(\text{2-furil})_3$ como ligando en tolueno a 80 °C, se obtuvieron los mejores resultados, que se recogen en el Esquema 2.48.

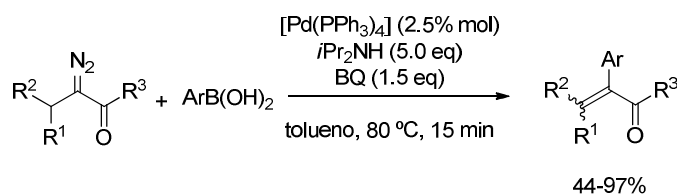


Esquema 2.48 Acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de bencilo catalizado por paladio.

²⁰⁷ Xiao, Q.; Ma, J.; Yang, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4732.

2.5.7. Reacción de acoplamiento cruzado de compuesto α -diazocarbónicos con ácidos arilborónicos.

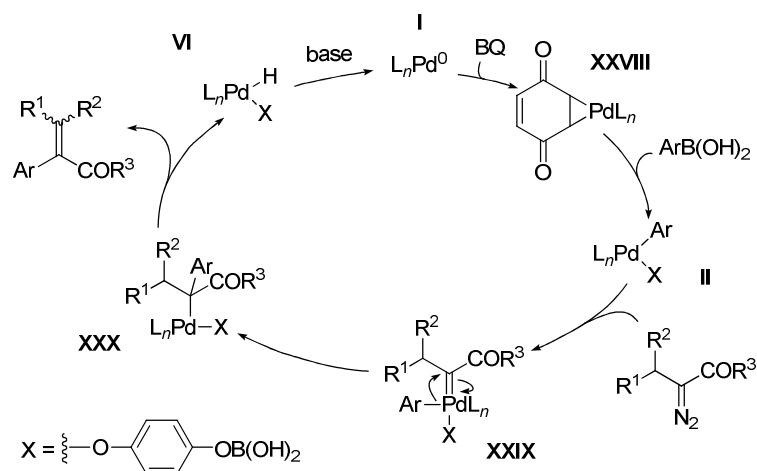
Wang y colaboradores observaron que al combinar un compuesto α -diazocarbónico con un reactivo organometálico de boro, más concretamente un ácido arilborónico, junto con el oxidante correspondiente, se obtenían compuestos carbonílicos α -aril- α,β -insaturados. De este modo, presentó la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de ácidos arilborónicos con compuestos α -diazocarbónicos (Esquema 2.49).²⁰⁸



Esquema 2.49 Acoplamiento cruzado de ácidos arilborónicos y diazocompuestos estabilizados catalizado por paladio.

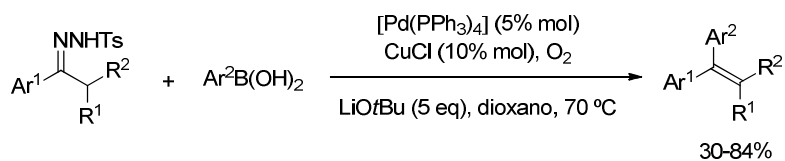
Este proceso se iniciaría con la oxidación del complejo de Pd^0 por parte de la benzoquinona generando el intermedio de Pd^{II} **XXVIII**, especie activa en el ciclo catalítico (Esquema 2.50). A continuación, tendría lugar una etapa de transmetalación con el ácido arilborónico. El complejo **II** formado reaccionaría con el compuesto α -diazocarbónico proporcionando el complejo **XXIX**. La inserción migratoria del grupo arilo sobre el carbono carbénico conduciría al intermedio **XXX** que, a través de una etapa de β -eliminación de hidrógeno, liberaría el producto final y se recuperaría la especie de Pd^0 , con ayuda de la base.

²⁰⁸ Peng, C.; Wang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566.



Esquema 2.50 Propuesta mecanística para el acoplamiento cruzado de ácidos arilborónicos y α -diazoésteres catalizado por paladio.

En un trabajo posterior, este grupo decidió introducir *N*-tosilhidrazonas como compuestos precursores de carbenos. La transformación tuvo lugar de nuevo, aunque se modificó el protocolo, utilizando una combinación de Cu^{I} y O_2 como sustitutos de la benzoquinona (Esquema 2.51).²⁰⁹



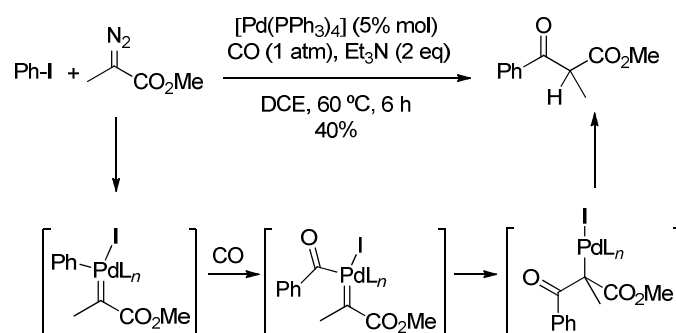
Esquema 2.51 Acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos catalizado por paladio.

²⁰⁹ Zhao, X.; Jing, J.; Lu, K.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1724.

Las etapas del proceso son idénticas a las de la transformación anterior (Esquema 2.50). La reacción se inicia con la oxidación de CuCl a Cu^{II} mediante el O₂, que a continuación oxida el Pd⁰ a Pd^{II}.

2.5.8. Desarrollo de procesos tándem catalizados por paladio. Secuencia de carbonilación e inserción migratoria de acilo.

Continuando con sus trabajos, el Profesor Wang estudió el acoplamiento catalizado por paladio de ioduros de arilo con α -diazopropionato de metilo bajo una atmósfera de CO. De este modo preparó 2-metil-3-oxo-3-fenilpropanoatos de metilo con un rendimiento moderado (Esquema 2.52).²¹⁰

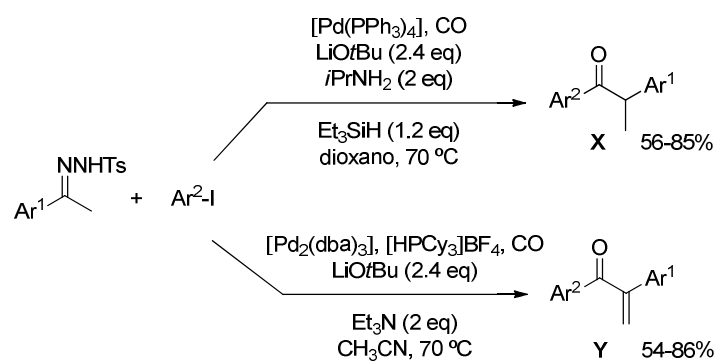


Esquema 2.52 Migración del grupo acilo sobre un carbeno de paladio.

Dependiendo de las condiciones de reacción pueden formarse dos compuestos diferentes. Cuando la reacción se efectúa en presencia de trietilsilano como reductor se obtiene mayoritariamente la cetona **X** (Esquema 2.53). En ausencia de agente reductor el

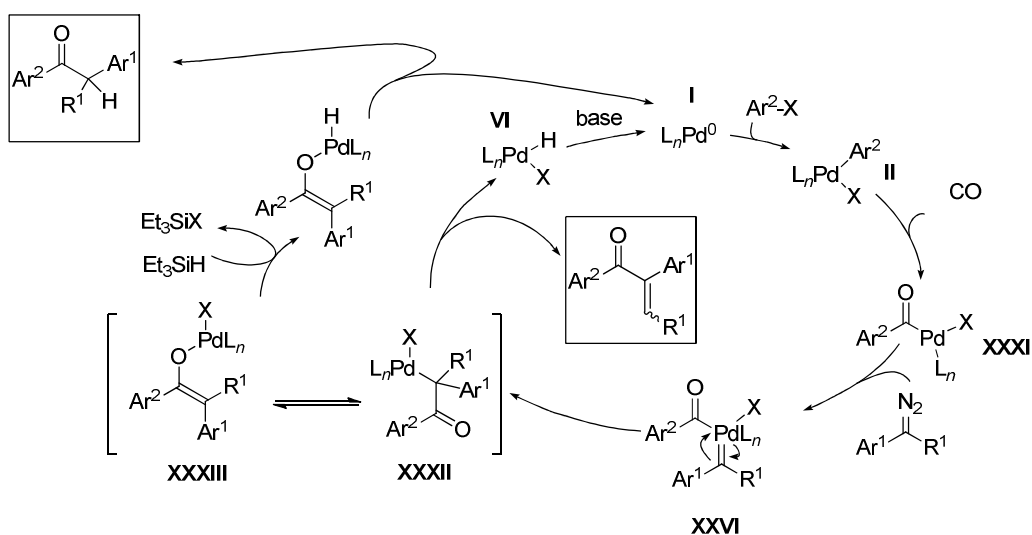
²¹⁰ Zhang, Z.; Liu, Y.; Gong, M.; Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1139.

producto mayoritario es la cetona α,β -insaturada **Y** proveniente de un último paso de β -eliminación.



Esquema 2.53 Acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos catalizado por paladio.

La propuesta mecanística para este proceso queda recogida en el Esquema 2.54.



Esquema 2.54 Propuesta mecanística del proceso tándem carbonilación-inserción migratoria catalizado por paladio.

2.5.9. N-Tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado.

Como se ha visto, desde el descubrimiento de la reacción de acoplamiento catalizada por paladio con tosilhidrazonas en 2007, la aplicación de esta reacción en diferentes procesos de catálisis con paladio y otros metales de transición ha tenido un desarrollo muy considerable. Las contribuciones posteriores al trabajo contenido en esta memoria no se han incluido en los antecedentes bibliográficos. No obstante, se incluyen a continuación algunas referencias representativas de las contribuciones más recientes.²¹¹

²¹¹ **Revisiones:** a) Barluenga, J.; Valdés, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486. b) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 560. c) Xia, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2586. d) Xiao, Q.; Zhang, Y.; Wang, J. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 236. **Paladio:** e) Zhou, L.; Ye, F.; Ma, J.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3510. f) Chen, Z-S.; Duan, X-H.; Wu, L-Y.; Ali, S.; Ji, K-G.; Zhou, P-X.; Liu, X-Y.; Liang, Y-M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6918. g) Zhou, F.; Ding, K.; Cai, Q. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12268. h) Florentino, L.; Aznar, F.; Valdés, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2323. i) Chen, H.; Huang, L.; Fu, W.; Liu, X.; Jiang, H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10497. j) Khanna, A.; Maung, C.; Johnson, K. R.; Luong, T. T.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3233. k) Florentino, L.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10506. l) Zeng, X.; Cheng, G.; Shen, J.; Cui, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3022. m) Barroso, R.; Valencia, R. A.; Cabal, M-P.; Valdés, C. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2264. n) Liu, Z.; Wang, L.; Tan, H.; Zhou, S.; Fu, T.; Xia, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 5061. **Niquel y Cobalto:** o) Yao, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 775. **Cobre:** p) Xiao, Q.; Xia, Y.; Li, H.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1114. q) Zhou, L.; Shi, Y.; Xiao, Q.; Liu, Y.; Ye, F.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 968. **Rodio:** r) Yada, A.; Fujita, S.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7217. **Sin metal:** s) Van Berkel, S. S.; Brauch, S.; Gabriel, L.; Henze, M.; Stark, S.; Vasilev, D.; Wessjohann, L. A.; Abbas, M.; Westermann, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5343. t) Pérez-Aguilar, M. C.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7219. u) Yadav, A. K.; Srivastava, V. P.; Yadav, L. D. S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2154. v) Allwood, D. M.; Blakemore, D. C.; Brown, A. D.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 328. w) Li, H.; Shangguan, X.; Zhang, Z.; Huang, S.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 448.

2.6. Objetivos de investigación y estructura del segundo capítulo de la Memoria.

La química de sulfonilhidrazonas ha alcanzado un gran desarrollo gracias a la variada reactividad que presentan estos sustratos. Destaca su empleo como especies precursoras de diazocompuestos y por tanto, de carbenos, ofreciendo una alternativa muy conveniente al uso de diazocompuestos y de otras estructuras análogas.

El objetivo inicial de este estudio consistió en explorar la utilidad sintética de las sulfonilhidrazonas sustituidas en la posición α , preparadas fácilmente a partir de compuestos carbonílicos.

Como ha quedado claro en los antecedentes, la reacción catalizada por paladio de síntesis de olefinas a partir de *N*-tosilhidrazonas, fue descubierta en nuestro grupo de investigación. Una vez visto el potencial que presentaba, se trató de dar generalidad al proceso para sustratos más elaborados, incluso provenientes de productos naturales como los aminoácidos.

De este modo se estarían transformando compuestos carbonílicos mediante el empleo de sulfonilhidrazonas como herramienta sintética. En el transcurso de esta investigación se ha ampliado el rango de aplicación de estas reacciones promovidas por paladio.

A continuación se presentan los resultados obtenidos que se han organizado en 2 partes, de acuerdo con los productos obtenidos durante el proceso:

- A. Reacciones de creación de enlaces C-C mediante procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio de *N*-tosilhidrazonas α -sustituidas y halogenuros de arilo. Síntesis de enoléteres y enaminas.
- B. Reacciones de creación de enlaces C-C mediante procesos de acoplamiento cruzado catalizado por paladio de *N*-tosilhidrazonas con quiralidad en α y

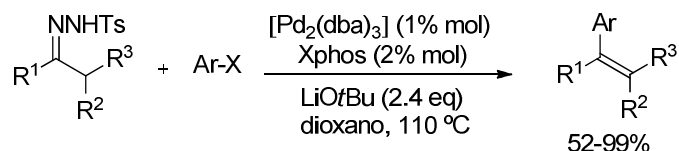
halogenuros de arilo. Síntesis de olefinas enantiopuras a partir de cetonas procedentes de aminoácidos: uso del “*pool quiral*”.

Capítulo 2 Parte A

Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de *N*-tosilhidrazonas α -sustituidas con bromoarenos. Síntesis de enoléteres y enaminas.

2.A.1 Introducción

Como se ha visto ampliamente a lo largo de los antecedentes, en nuestro grupo de investigación se había desarrollado una metodología para la síntesis de olefinas polisustituidas mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre halogenuros de arilo y *N*-tosilhidrazonas, las cuales actúan como nucleófilos en el proceso (Esquema 2.A.1).²¹²



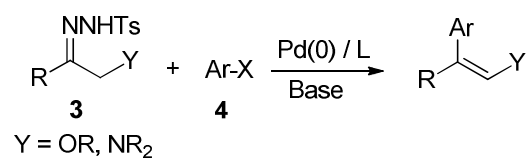
Esquema 2.A.1 Síntesis de olefinas sustituidas.

A la vista de estos interesantes resultados, y del potencial que presentaba esta transformación, se comenzó un programa de investigación para explorar la utilidad sintética de esta reacción en diferentes escenarios químicos. El segundo capítulo de esta memoria está enmarcado en este campo

Así, en este apartado se describirán las reacciones de acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas y aldehídos funcionalizados en la posición α **3**, con el propósito de sintetizar alquenos funcionalizados, como enoléteres o enaminas (Esquema 2.A.2).²¹³

²¹² Véase referencia 183 de este capítulo, pág. 123.

²¹³ Barluenga, J.; Escribano, M.; Moriel, P.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2006**, *15*, 13291.



Esquema 2.A.2 Síntesis de olefinas funcionalizadas.

A continuación se muestra el trabajo experimental y los resultados obtenidos durante esta investigación.

2.A.2. Discusión de resultados

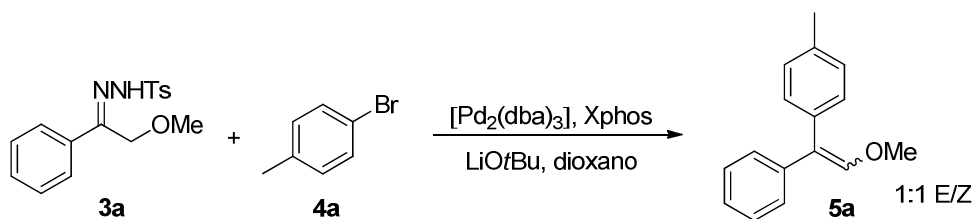
2.A.2.1. Reacción de acoplamiento cruzado de sulfonilhidrazonas o de compuestos carbonílicos funcionalizados en la posición α y halogenuros de arilo.

2.A.2.1.1. Optimización de las condiciones de reacción.

La reacción entre la *N*-tosilhidrazona derivada de la α -metoxiacetofenona **3a** y el *p*-bromotolueno **4a** se escogió como modelo para la búsqueda de las condiciones de reacción adecuadas.

Como punto de partida se eligieron las condiciones de reacción descritas previamente para los acoplamientos con *N*-tosilhidrazonas no funcionalizadas: el sistema catalítico compuesto por $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ y Xphos, y LiOtBu como base. Estas condiciones resultaron ser adecuadas para esta transformación en particular, poniendo de manifiesto que la presencia de la función en posición α no ejercía una influencia importante en el transcurso de la reacción. Aún así, se llevó a cabo un estudio preliminar de las condiciones de reacción, variando la temperatura, la carga de catalizador, la relación Pd/ligando y el tiempo (Tabla 2.A.1). En todas las condiciones ensayadas se obtuvo el enoléter **5a** con rendimientos que van de buenos a elevados y como mezcla 1:1 de diastereoisómeros *E/Z*. Los mejores resultados se obtuvieron empleando un 0.5% mol de $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, un 1% mol de Xphos como ligando, 2.4 equivalentes de *tert*-butóxido de litio como base y dioxano como disolvente a 90 °C (Tabla 2.A.1, entrada 4).

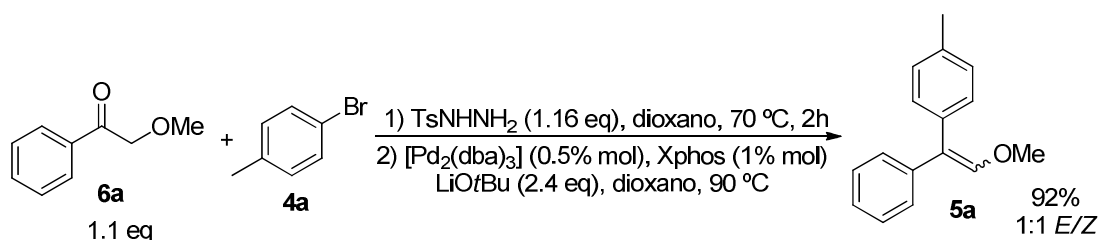
Tabla 2.A.1 Estudios preliminares de la reacción de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas funcionalizadas.^(a)



Entrada	T (°C)	t (h)	Pd (%)	Xphos (%)	Rendimiento (%) ^(b)
1	110	4	4	8	99
2	110	14	1	2	99
3	110	4	1	1	99
4	90	4	1	1	99
5	70	4	1	2	81
6	70	14	1	1	50

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **3a**, 0.55 mmol (1.1 eq); halogenuro de arilo **4a**, 0.5 mmol (1.0 eq); LiOtBu, 1.2 mmol (2.4 eq); 3 mL de dioxano. [b] Rendimientos aislados a partir de la tosilhidrazona.

Como ya se había observado en otros trabajos de nuestro grupo, la *N*-tosilhidrazona puede ser generada *in situ* a partir del compuesto carbonílico y 4-toluenosulfonilhidracida. Así, la agitación de la α -metoxiacetofenona **6a** con tosilhidracida durante 2 horas en dioxano a 70 °C, seguida de la adición del resto de los reactivos a 90 °C, da lugar al producto de acoplamiento con una conversión comparable a la de la reacción a partir de la hidrazona cristalizada (Esquema 2.3). Hay que destacar que aunque la reacción “*one pot*” proporciona un rendimiento ligeramente inferior, tiene la gran ventaja de no requerir la preparación previa de la tosilhidrazona.



Esquema 2.A.3. Reacción de acoplamiento cruzado generando la sulfonilhidrazona *in situ*.

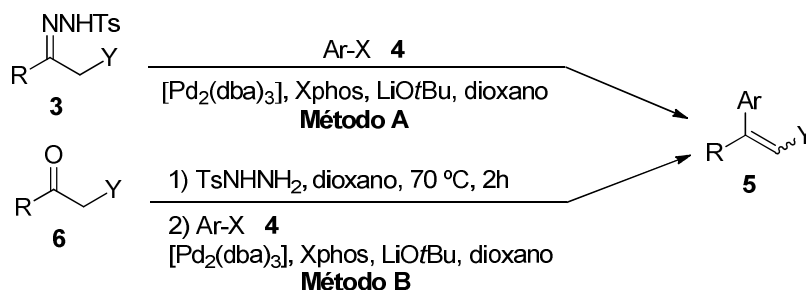
2.A.2.1.2. Generalización del proceso.

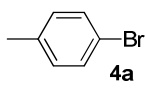
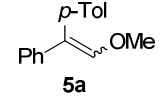
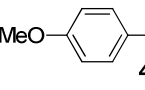
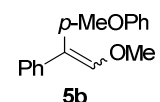
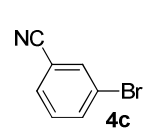
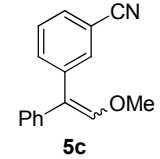
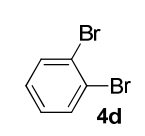
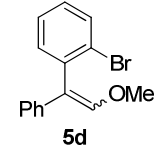
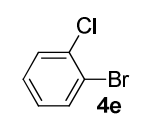
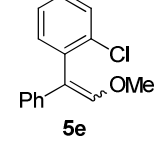
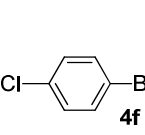
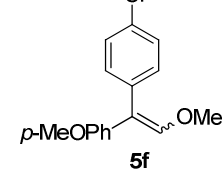
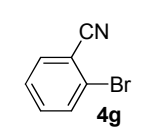
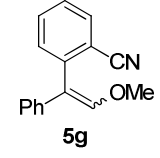
Esta metodología fue aplicada a una variedad de bromuros y cloruros de arilo **4**, dando lugar a la formación de los correspondientes enoléteres y enaminas **5** con rendimientos muy altos en la mayoría de los casos.

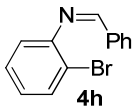
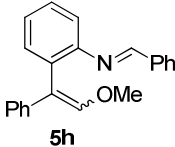
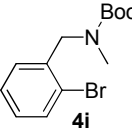
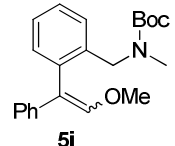
En primer lugar se llevó a cabo la síntesis de enoléteres trisustituídos **5** mediante las dos metodologías descritas anteriormente: partiendo de la *N*-tosilhidrazona o generándola *in situ* a partir de la cetona (Tabla 2.A.2).

Como era de esperar, las reacciones de los derivados que contienen bromo y cloro como sustituyentes dan lugar de forma exclusiva a la sustitución del bromuro, más reactivo que el cloruro (Tabla 2.A.2, entradas 5 y 6). Y la reacción con 1,2-dibromobenceno **4d** produce únicamente el enoléter *o*-bromosustituído (Tabla 2.A.2, entrada 4).

Tabla 2.A.2 Enoléteres trisustituídos **5** sintetizados mediante la reacción catalizada por paladio de *N*-tosilhidrazonas, generadas o no *in situ*, con halogenuros de arilo **4**.^(a)



Entrada	R	Y	Ar-X 4 ^(b)	T (°C)	t (h)	Pd (%)	Producto 5	Rendimiento (Método A/B) (%) ^(c)
1 ^(d)	Ph	OMe	 4a	90	4	1	 5a	99/92
2 ^(d)	Ph	OMe	 4b	90	4	1	 5b	99/91
3 ^(d)	Ph	OMe	 4c	90	4	1	 5c	99/98
4	Ph	OMe	 4d	90	4	1	 5d	80/79
5	Ph	OMe	 4e	90	4	1	 5e	99/92
6 ^(d)	<i>p</i> - MeO- C ₆ H ₄	OMe	 4f	90	14	1	 5f	99/-
7	Ph	OMe	 4g	110	14	1	 5g	-/82

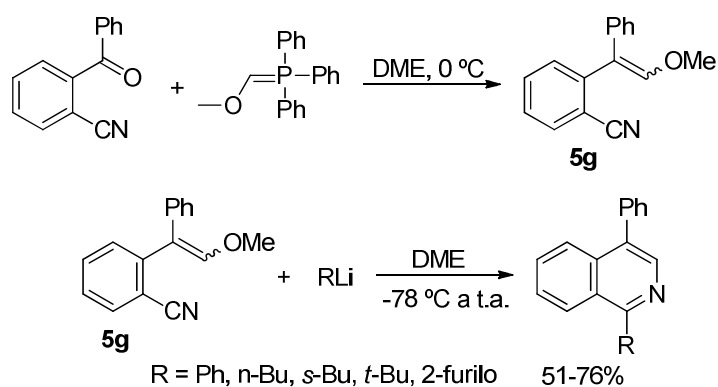
8	Ph	OMe		110	5	4		80/-
9	Ph	OMe		110	14	4		84/-

[a] Condiciones de reacción: Método A: *N*-tosilhidrazona **3**, 0.55 mmol (1.1 eq); halogenuro de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq); 0.5-2% mol de [Pd₂(dba)₃]; relación molar Xphos/Pd 1:1; LiOtBu, 1.2 mmol (2.4 eq); 3 mL de dioxano, 90-110 °C, 3-14 h. Método B: Compuesto carbonílico **6**, 0.55 mmol (1.1 eq); *N*-tosilhidracida, 0.6 mmol (1.28 eq); halogenuro de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq); 0.5-2% mol de [Pd₂(dba)₃]; relación molar Xphos /Pd 1:1; LiOtBu, 1.2 mmol (2.4 eq); 3 mL de dioxano, 90-110 °C, 3-14 h. [b] Ar = arilo, heteroarilo. Para simplificar los esquemas se utilizará la abreviatura Ar con este significado a lo largo de esta Memoria. [c] Rendimientos aislados: Método A: a partir de la tosilhidrazona. Método B: a partir del compuesto carbonílico de partida. [d] Obtenido como una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereoisómeros *E/Z*.

El proceso de acoplamiento es compatible con una amplia variedad de sustituyentes en la posición *orto*, incluidos algunos sustituyentes voluminosos. Nos centramos en la introducción de funcionalidades nitrogenadas en esa posición (Tabla 2.A.2, entradas 7 a 9), ya que posteriormente podrían sufrir una ciclación para dar los correspondientes heterociclos aprovechando la presencia de la función enoléter. Por ejemplo, el enoléter **5g** con un grupo cianuro como sustituyente en la posición *orto*, sintetizado mediante una reacción de Wittig del correspondiente acilbenzoniitrilo y un iluro de trifenilfosfonio, había sido empleado anteriormente en la síntesis de isoquinolinas (Esquema 2.A.4).²¹⁴ Este enoléter se puede

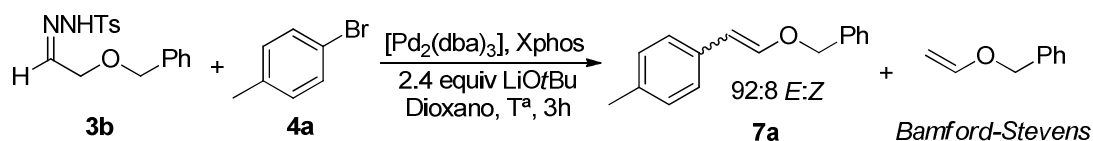
²¹⁴ Kobayashi, K; Shiokawa, T.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 236.

sintetizar de manera eficiente mediante esta metodología a partir de *o*-bromobenzonitrilo **4g** (Tabla 2.A.2, entrada 7).



Esquema 2.A.4 Síntesis de isoquinolinas a partir de enoléteres.

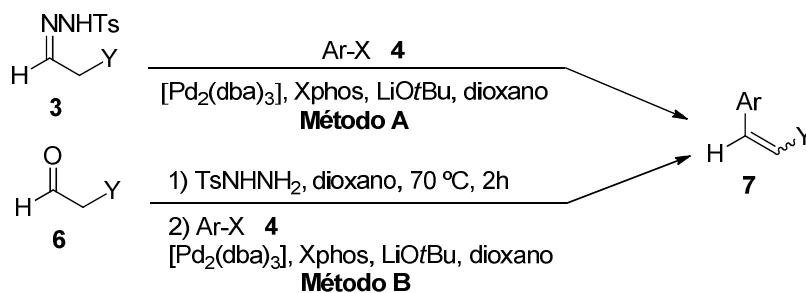
Se estudió si la misma reacción también podría ser aplicada empleando como compuesto de partida la tosilhidrazona derivada de benciloxiacetaldehído **3b**. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción en las condiciones en las que se obtenían los enoléteres trisustituidos **5**, el producto mayoritario era el debido a una reacción de eliminación tipo Bamford-Stevens. Se hizo entonces un estudio de las condiciones de reacción, variando tanto la cantidad de catalizador como la temperatura, para llevar a cabo una optimización de las mismas (Tabla 2.A.3).

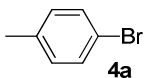
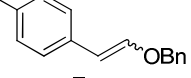
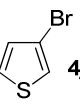
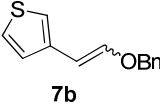
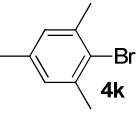
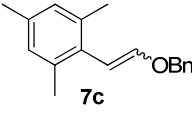
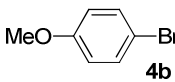
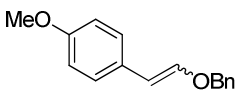
Tabla 2.A.3 Optimización de las condiciones de reacción entre la tosilhidrazona **3b** y el halogenuro de arilo **4a**.^(a)


Entrada	T (°C)	Pd (%)	Xphos (%)	Producto 7a : eliminación ^(b)
1	90	1	1	1 : 0.6
2	110	1	1	1 : 0.25
3	90	2	2	1 : 0

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **3b**, 0.55 mmol (1.1 eq); halogenuro de arilo **4a**, 0.5 mmol (1.0 eq); LiOtBu, 1.2 mmol (2.4 eq); 3 mL de dioxano. [b] Proporción estimada por RMN del crudo de reacción.

Finalmente se obtuvieron con éxito los correspondientes enoléteres disustituidos **7**, tanto partiendo de la tosilhidrazona aislada **3b** como generándola *in situ* a partir del benciloxiacetaldehído **6b**. Si bien, la reacción tiene lugar con moderada estereoselectividad y el isómero *trans* se obtiene como diastereoisómero mayoritario (Tabla 2.A.4).

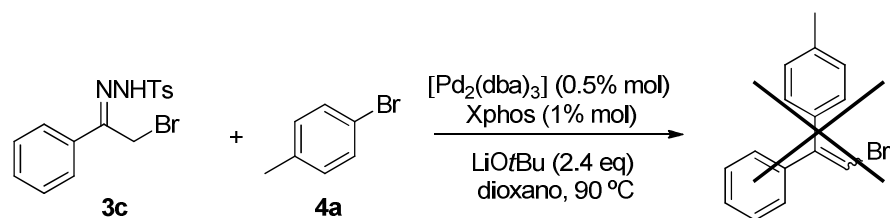
Tabla 2.A.4 Enoléteres disustituidos **7** sintetizados mediante la reacción catalizada por paladio de *N*-tosilhidrazonas, generadas o no *in situ*, con halogenuros de arilo **4**.^(a)


Entrada	Y	Ar-X 4	T (°C)	t (h)	Pd (%)	Producto 7	Rendimiento (Método A/B) (%) ^(b)
1 ^(c)	OBn	 4a	90	3	2	 7a	77/65
2 ^(c)	OBn	 4j	90	14	4	 7b	70/56
3 ^(c)	OBn	 4k	90	14	4	 7c	75/69
4 ^(c)	OBn	 4b	110	4	2	 7d	80/70

[a] Condiciones de reacción: Método A: *N*-tosilhidrazona **3**, 0.55 mmol (1.1 eq); halogenuro de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq.); 0.5-2% mol de [Pd₂(dba)₃]; relación molar Xphos /Pd 1:1; LiOtBu, 1.2 mmol (2.4 eq); 3 mL de dioxano, 90-110 °C, 3-14 h. Método B: Compuesto carbonílico **6**, 0.55 mmol (1.1 eq); *N*-tosilhidracida, 0.6 mmol (1.28 eq); halogenuro de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq.); 0.5-2% mol de [Pd₂(dba)₃]; relación molar Xphos /Pd 1:1; LiOtBu, 1.2 mmol (2.4 eq); 3 mL de dioxano, 90-110 °C, 3-14 h. [b] Rendimientos aislados: Método A: a partir de la tosilhidrazona. Método B: a partir del compuesto carbonílico de partida. [c] Obtenido como una mezcla aproximadamente 7:1 de diastereoisómeros *E/Z*.

Debido a su gran uso como sustratos de partida en reacciones catalizadas por paladio, nos pareció de gran interés hacer extensiva esta metodología a la síntesis de bromuros de alqueno, empleando como sustrato de partida la sulfonilhidrazona derivada de

α -bromoacetofenona **3c**.²¹⁵ Sin embargo, en este caso la reacción no fue satisfactoria, obteniéndose únicamente mezclas de productos de descomposición sin identificar. (Esquema 2.A.5).



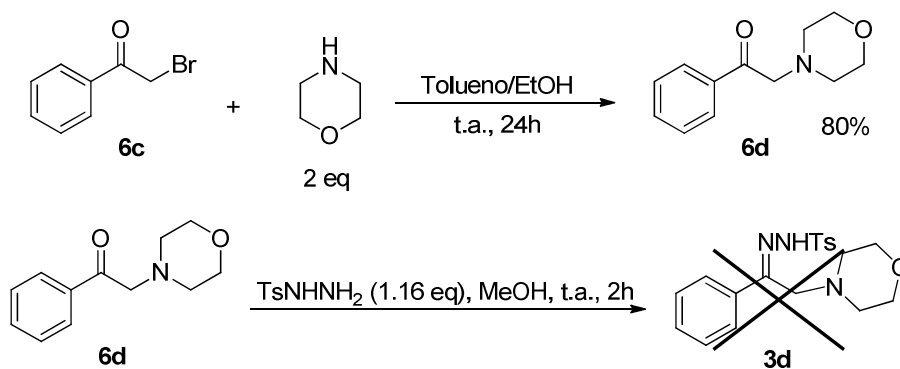
Esquema 2.A.5 Posible síntesis de bromuros de alqueno a partir de hidrazonas.

A continuación, se trató de aplicar el proceso de acoplamiento a la síntesis de enaminas. Para ello se sintetizó la *N*-tosilhidrazona derivada de la α -morfolinoacetofenona **3d**. En primer lugar se intentó preparar dicha hidrazona siguiendo la ruta sintética mostrada en el Esquema 2.A.6. Si bien la α -morfolinoacetofenona **6d** se obtenía en buen rendimiento,²¹⁶ no ocurría lo mismo con la hidrazona derivada **3d**, que no se pudo aislar en las condiciones habituales de preparación de estos compuestos.²¹⁷

²¹⁵ En este caso no se llevó a cabo la reacción generando *in situ* la *N*-tosilhidrazona a partir de α -bromoacetofenona **4c**, por las reacciones laterales que podían tener lugar simultáneamente.

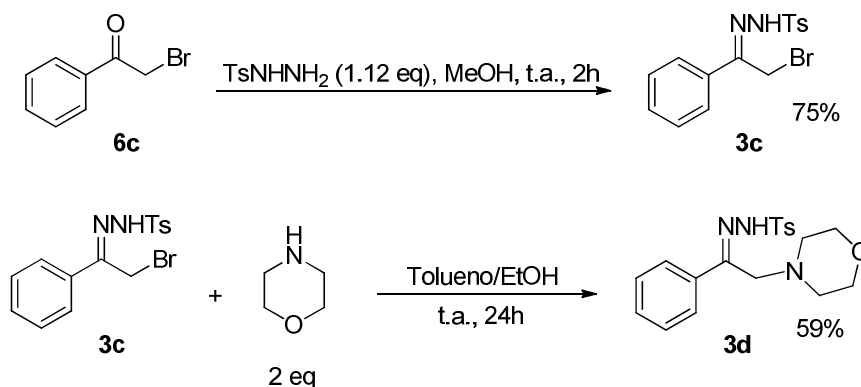
²¹⁶ Chapman, N. B.; Triggle, D. J. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1385.

²¹⁷ Véase Parte Experimental, pág. 228.



Esquema 2.A.6 Ruta sintética inicial para la hidrazona derivada de α -morfolinoacetofenona **3d**.

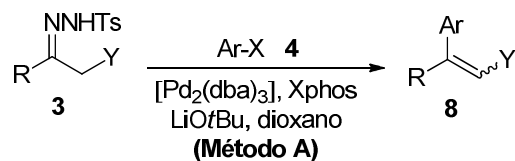
A la vista de estos resultados y habiendo sido capaces de preparar anteriormente la hidrazona derivada de α -bromoacetofenona **3c**, se invirtió la ruta sintética anterior, dando lugar a la que se muestra en el Esquema 2.A.7.



Esquema 2.A.7 Ruta sintética para la hidrazona derivada de α -morfolinoacetofenona **3d**.

Una vez sintetizada la *N*-tosilhidrazona con un sustituyente morfolina en la posición α **3d**, se empleó en la reacción de acoplamiento y se comprobó que funcionaba con un resultado satisfactorio, generando las enaminas **8** con buenos rendimientos (Tabla 2.A.5).

Tabla 2.A.5 Enaminas **8** sintetizadas mediante la reacción catalizada por paladio de *N*-tosilhidrazonas, generadas o no *in situ*, con halogenuros de arilo **4**.^(a)

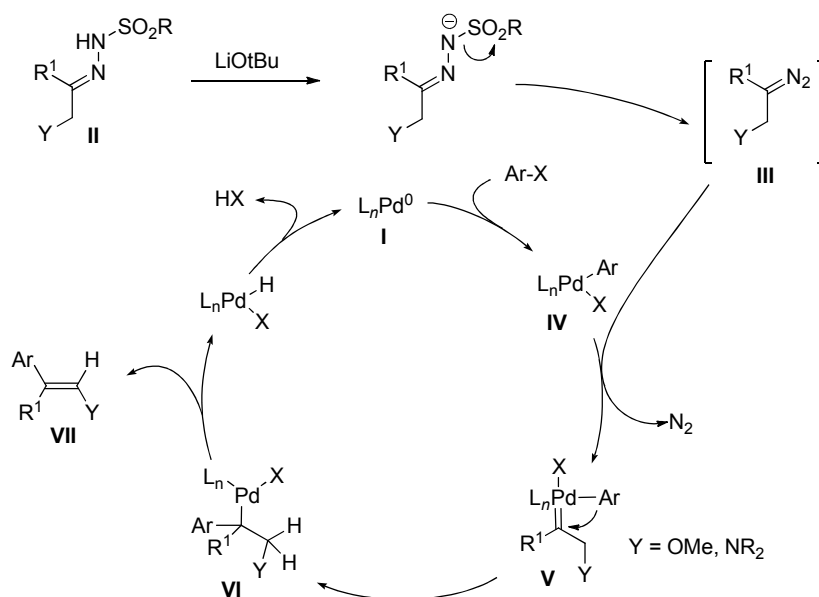


Entrada	R	Y	Ar-X 4	T (°C)	t (h)	Pd (%)	Producto 8	Rendimiento (Método A) (%) ^(b)
1 ^(c)	Ph			90	14	1		88
2 ^(c)	Ph			110	14	2		82

[a] Condiciones de reacción: Método A: *N*-tosilhidrazona **3**, 0.55 mmol (1.1 eq); halogenuro de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq.); 0.5-2% mol de [Pd₂(dba)₃]; relación molar Xphos /Pd 1:1; LiOtBu, 1.2 mmol (2.4 eq); 3 mL de dioxano, 90-110 °C, 3-14 h. [b] Rendimientos aislados: Método A: a partir de la tosilhidrazona. [c] Obtenido como una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereoisómeros *E/Z*.

2.A.2.1.3. Aspectos mecanísticos de la reacción.

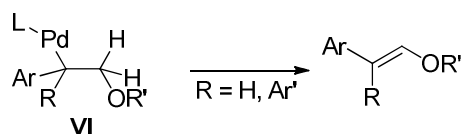
Como ya se ha propuesto en ocasiones anteriores y se ha visto ampliamente en los antecedentes,²¹⁸ la reacción de acoplamiento puede ser explicada mediante el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 2.A.8, que diferencia los siguientes pasos principales: A) adición oxidante del halogenuro de arilo al catalizador de Pd(0) **I** para generar el complejo de arilpaladio **IV**; B) reacción del diazocompuesto **III** (generado *in situ* a partir de la tosilhidrazona **II**) con el complejo de arilpaladio **IV** para producir el complejo carbeno **V**; C) inserción migratoria del grupo arilo para dar el complejo de alquilpaladio **VI**; D) β -eliminación de hidrógeno *syn* sobre el complejo de alquilpaladio **VI** que conduce a la liberación de la olefina arilada **VII** y a la regeneración del catalizador de Pd(0).



Esquema 2.A.8 Propuesta mecanística para el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de *N*-tosilhidrazonas α -sustituidas y halogenuros de arilo.

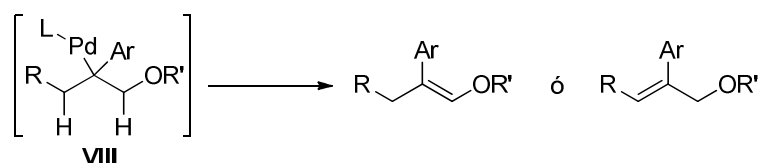
²¹⁸ Véase Esquema 2.39 de los antecedentes de este capítulo, pág. 133.

En los ejemplos vistos hasta ahora, basados en aldehídos o arilcetonas, solo se podía formar un regioisómero a partir del complejo de alquilpaladio **VI** (Esquema 2.A.9).



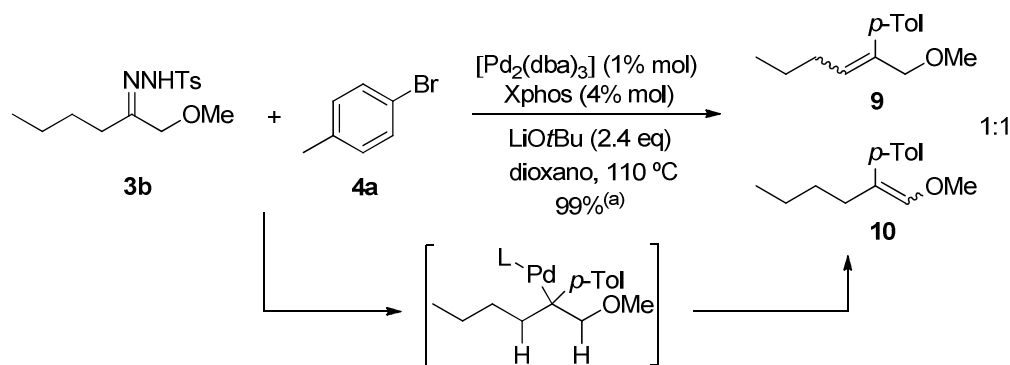
Esquema 2.A.9 Formación de un único regioisómero en la β -eliminación de hidrógeno *syn*.

Sin embargo, si la cetona de partida poseyera átomos de hidrógeno en ambos carbonos α , se podrían generar dos regioisómeros diferentes en la β -eliminación de hidrógeno del complejo de alquilpaladio **VIII** (Esquema 2.A.10).



Esquema 2.A.10 Formación de dos posibles regioisómeros en la β -eliminación de hidrógeno *syn*.

Para investigar si la presencia del heteroátomo ejerce alguna influencia sobre el paso de β -eliminación de hidrógeno, se sometió la hidrazona derivada de 1-metoxi-2-hexanona **3b** a las condiciones estándar de reacción. La reacción de acoplamiento transcurrió de forma satisfactoria, si bien obteniéndose una mezcla de las cuatro posibles olefinas: los éteres alílicos isómeros **9** y los enoléteres isómeros **10** en una proporción aproximada 1:1 (Esquema 2.A.11). Este resultado indica que el heteroátomo no influye en la regioquímica etapa de β -eliminación de hidrógeno.



Esquema 2.A.11 Falta de selectividad en la β -eliminación de hidrógeno *sin*, que conduce a una mezcla de éteres alílicos **9** y enoléteres **10**.^(a) La conversión se mide a partir de la desaparición del halogenuro de arilo.

2.A.2.2. Aplicaciones sintéticas de los enoléteres: síntesis de α,α -diarilacetaldehídos a partir de *N*-tosilhidrazonas α -funcionalizadas.

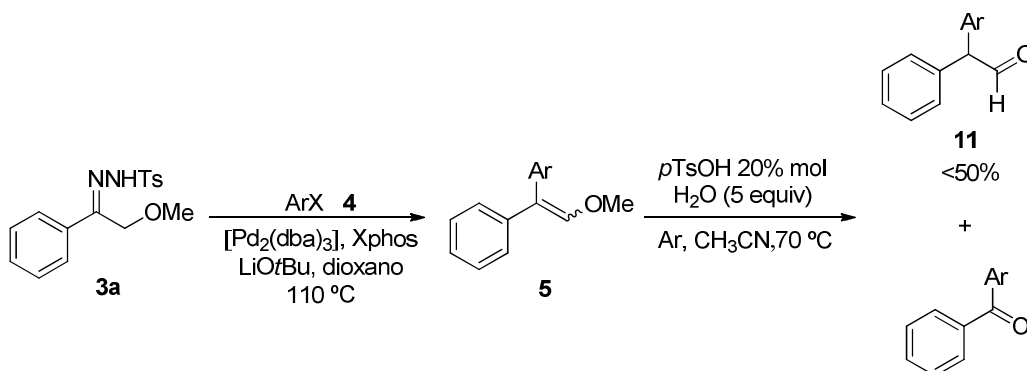
Los α,α -diarilacetaldehídos son intermediarios sintéticos muy interesantes que han sido empleados en la preparación de sistemas heterocíclicos con actividad biológica.²¹⁹ Sin embargo, su síntesis no es trivial y requiere de secuencias sintéticas con varias etapas.

Debido a esto y como paso adicional en este trabajo se propuso la transformación posterior de la funcionalidad enoléter de los compuestos **5** mediante una reacción de hidrólisis para proporcionar los correspondientes α,α -diarilacetaldehídos no simétricos **11**.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que los aldehídos **11** son altamente inestables y la hidrólisis requiere condiciones de reacción muy controladas.²²⁰

²¹⁹ a) Miki, T.; Kori, M.; Fujishima, A.; Mabuchi, H.; Tozawa, R-i.; Nakamura, M.; Sugiyama, Y.; Yukimasa, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 385; b) Liu, J.; Birzin, E. T.; Chan, W.; Yang, Y. T.; Pai, L.-Y.; Da-Silva, C.; Hayes, E. C.; Mosley, R. T.; DiNinno, F.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 715.

Se llevaron a cabo unos primeros intentos de hidrólisis en presencia de ácido *p*-toluensulfónico y bajo atmósfera de argón, que condujeron a la obtención de los aldehídos **11** con rendimientos bajos ya que se producía la formación de diarilcetonas como subproducto de la reacción (Esquema 2.A.12).



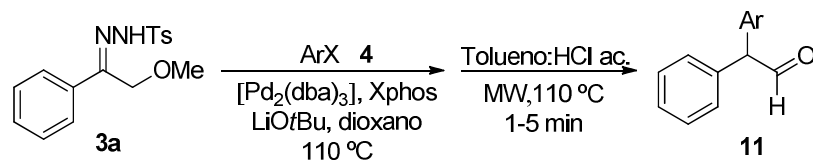
Esquema 2.A.12 Estudios preliminares de la hidrólisis de los enoléteres **5**.

Posteriormente se estudió el tratamiento de los enoléteres **5** con una mezcla de HCl acuoso y tolueno bajo calentamiento por radiación microondas²²¹ y se observó que da lugar a los α,α -diarilacetaldehídos **11** con buenos rendimientos (Tabla 2.A.6). Se comprobó que no es necesario purificar el enoléter **5** para llevar a cabo la hidrólisis y que esta tenía lugar de forma efectiva incluso sobre el crudo de la reacción catalizada por paladio, una vez eliminado el disolvente de la misma.

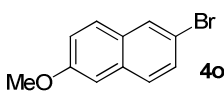
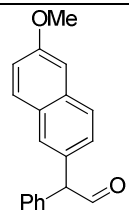
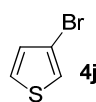
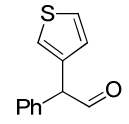
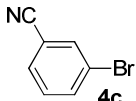
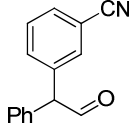
²²⁰ Tokunaga, M.; Shirogane, Y.; Aoyama, H.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5378.

²²¹ Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8217.

Tabla 2.A.6 Síntesis de α,α -diarilacetaldehídos **11** mediante la hidrólisis controlada de los enoléteres **5**.^(a)



Entrada	Ar-X 4	t (min)	Producto 11	Rendimiento (%) ^{(b)(c)}
1		1		80
2		1		90
3		1		(99) ^(c) 74
4		3		(92) ^(c) 89

5		3		(97) ^(c) 85
6		3		(90) ^(c) 58
7		5		63

[a] Condiciones de reacción para el paso de hidrólisis: Enoléter **5**, 0.2 mmol; agua, 0.25 mL; HCl conc., 0.25 mL; 1 mL de tolueno, MW, 180 °C, 1-5 min. [b] Rendimiento global para las dos etapas. [c] Rendimiento del primer paso indicado entre paréntesis, para aquellos productos no descritos en la Tabla 2.A.1.

2.A.2.3. Síntesis “one pot” de indol 1,3-disustituido a partir de *N*-tosilhidrazonas α -funcionalizadas.

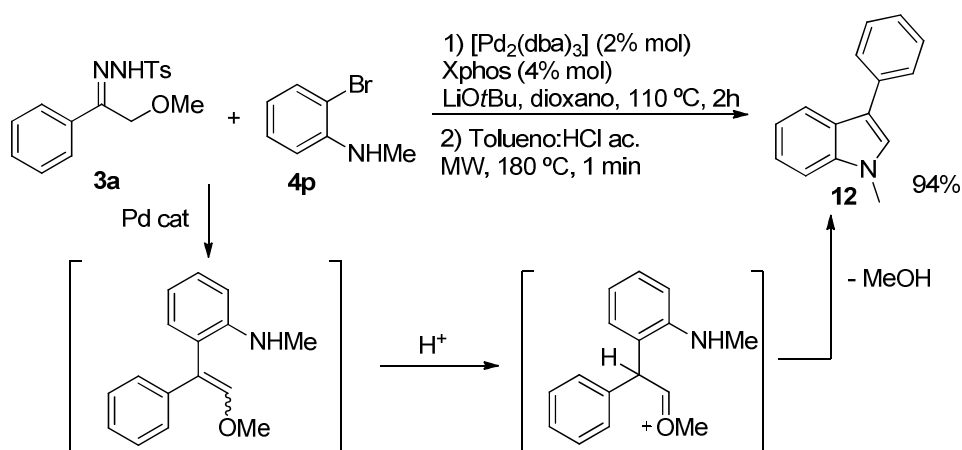
El anillo de indol es una estructura privilegiada que se encuentra presente en numerosos compuestos con elevada actividad e importancia biológica.²²² Y es de sobra conocida la importancia que tiene el esqueleto indólico dentro de la química sintética. Por eso siempre supone un avance el tratar de encontrar nuevas metodologías que hagan su síntesis más eficiente y versátil. Con ese propósito, se pensó que la reacción de hidrólisis de los enoléteres **5** podría emplearse, partiendo del sustrato adecuado, para la obtención de indoles.

Se llevaron a cabo los primeros intentos de síntesis de indoles empleando las condiciones iniciales del estudio de la hidrólisis de los enoléteres (Esquema 2.A.12). Si bien, tal y como ocurría en la obtención de los diarilacetaldehídos **11**, se obtenían productos de descomposición y el rendimiento obtenido fue bajo.

A la vista de este resultado se decidió aplicar la misma metodología (tratamiento con ácido clorhídrico en presencia de radiación microondas) que había sido satisfactoria en la hidrólisis de los enoléteres **5**.

Así se llevó a cabo la reacción de acoplamiento de la hidrazona derivada de α -metoxiacetofenona **3a** con *o*-bromo-*N*-metilanilina **4p** y la posterior hidólisis del producto de acoplamiento como una aplicación adicional de la funcionalidad enoléter enmascarada (Esquema 2.A.13).

²²² a) Barluenga, J.; Valdés, C. en *Modern Heterocyclic Chemistry, Vol. 1* (Eds.: Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J.), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, 377-531. b) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73. c) Saxton, J. E. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley: New York, **1983**; Vol. 25, Parte IV.



Esquema 2.A.13 Síntesis de un indol 1,3-disustituido mediante una secuencia “one pot” de acoplamiento y ciclación intramolecular.

La reacción de acoplamiento tiene lugar satisfactoriamente incluso en presencia del grupo N-H libre, lo que demuestra que la reacción de formación del enlace C-C es prioritaria sobre una posible reacción de aminación catalizada por paladio. Cabe destacar que no es necesario aislar el producto de acoplamiento del crudo de reacción; es suficiente con eliminar el dioxano. Así, el tratamiento posterior del crudo de reacción en las condiciones de la hidrólisis permite obtener el indol **12** con un excelente rendimiento global tras los dos pasos.

2.A.3. Conclusiones.

Se ha desarrollado una metodología para la síntesis de enaminas y enoléteres mediante un acoplamiento cruzado catalizado por paladio y promovido por *N*-tosilhidrazonas de compuestos carbonílicos α -funcionalizados y halogenuros de arilo.

Los compuestos resultantes, son intermedios útiles en síntesis orgánica. Así, los enoléteres pueden ser hidrolizados en condiciones de reacción muy controladas para dar diarilacetaldehídos, compuestos que no son fáciles de obtener por otras metodologías. Además, se puede hacer uso de la presencia de un compuesto carbonílico enmascarado en reacciones de heterociclación, como se ha puesto de manifiesto mediante la síntesis de un indol.²²³

Se cumple de esta manera con el que era el objetivo inicial de este estudio, que consistía en transformar compuestos carbonílicos mediante el empleo de sulfonilhidrazonas como herramienta sintética, preparadas fácilmente a partir de compuestos carbonílicos.

²²³ Esta aproximación ha sido extendida posteriormente por nuestro grupo de investigación para la preparación de otros sistemas heterocíclicos: Florentino, L.; Aznar, F.; Valdés, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2323.

Capítulo 2 Parte B

Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de *N*-tosilhidrazonas α -sustituidas con bromoarenos. Síntesis de olefinas enantiopuras a partir de cetonas procedentes de aminoácidos: uso del “*pool quiral*”.

2.B.1 Introducción

El grupo carbonilo probablemente sea el grupo funcional más versátil en la síntesis orgánica, debido a que su química es muy rica y ha sido desarrollada a fondo a lo largo de los años. En concreto, los compuestos carbonílicos son fuentes excepcionales de productos enantioméricamente puros, que pueden obtenerse del “*pool quiral*” a partir de terpenos, carbohidratos y aminoácidos, y también mediante catálisis asimétrica²²⁴ y organocatálisis.²²⁵ Sin embargo, los compuestos carbonílicos que poseen quiralidad en la posición α pueden ser difíciles de manipular debido a que tienen una configuración inestable, ya que pueden sufrir enolización fácilmente lo que puede conducir a la epimerización del centro estereogénico (Esquema 2.B.1, *a*). Además, la síntesis normal de alquenos mediante una secuencia de adición-eliminación, generalmente da lugar a la olefina más sustituida,²²⁶ con pérdida de la información quiral (Esquema 2.B.1, *b*), y las reacciones que evolucionan a través de la formación de enolatos, como las reacciones de acoplamiento cruzado de enolsulfonatos, requieren condiciones cinéticas muy controladas para evitar la pérdida del centro quiral (Esquema 2.B.1, *c*).^{227,228} Por estas razones, el desarrollo de metodologías que permitan la

²²⁴ a) Owima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed. Wiley-VCH, New York, **2000**. b) Carreira, E. M. in *Comprehensive Asymmetric Catalysis Vol. 3*, (Eds. Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.), Springer-Verlag, Berlin, **1999**.

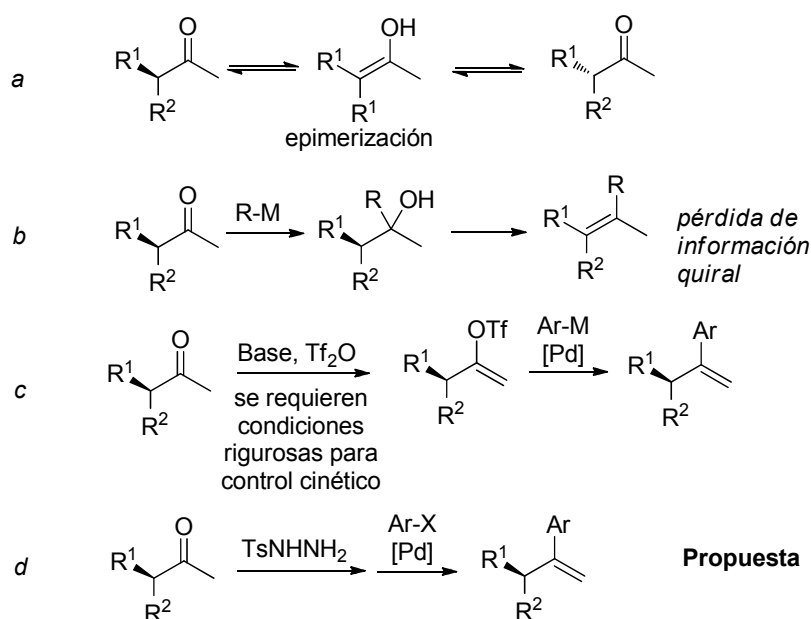
²²⁵ Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

²²⁶ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A, 5th ed.* Springer, New York, **2007**, págs. 546-569.

²²⁷ Triflatos de alqueno: a) Scott, W. J.; McMurry, J. E.; *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47. b) Scott, W. J.; McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47. c) Para un ejemplo reciente: Enquist, J. A.; Stoltz, B. M. *Nature*, **2008**, *453*, 1228.

²²⁸ Nonafatos de alqueno: Högermeier, J.; Reissig, H.-U. *Adv. Synth. Cat.* **2009**, *351*, 2747.

manipulación de la funcionalidad carbonilo conservando la quiralidad en la posición α es altamente deseable.



Esquema 2.B.1 Problemas asociados con diferentes métodos de manipulación de cetonas con quiralidad en la posición α frente a nuestra aproximación.

Como se ha detallado en los antecedentes y la primera parte de este capítulo, el acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre sulfonilhidrazonas y halogenuros de arilo descubierto en nuestro grupo de investigación constituye una metodología eficiente para la manipulación y modificación del grupo carbonilo.²²⁹ La transformación global equivaldría a una secuencia de adición nucleófila seguida de una eliminación. Sin embargo, como veremos a continuación, en muchas ocasiones la reacción da lugar a la olefina menos sustituida, y lo

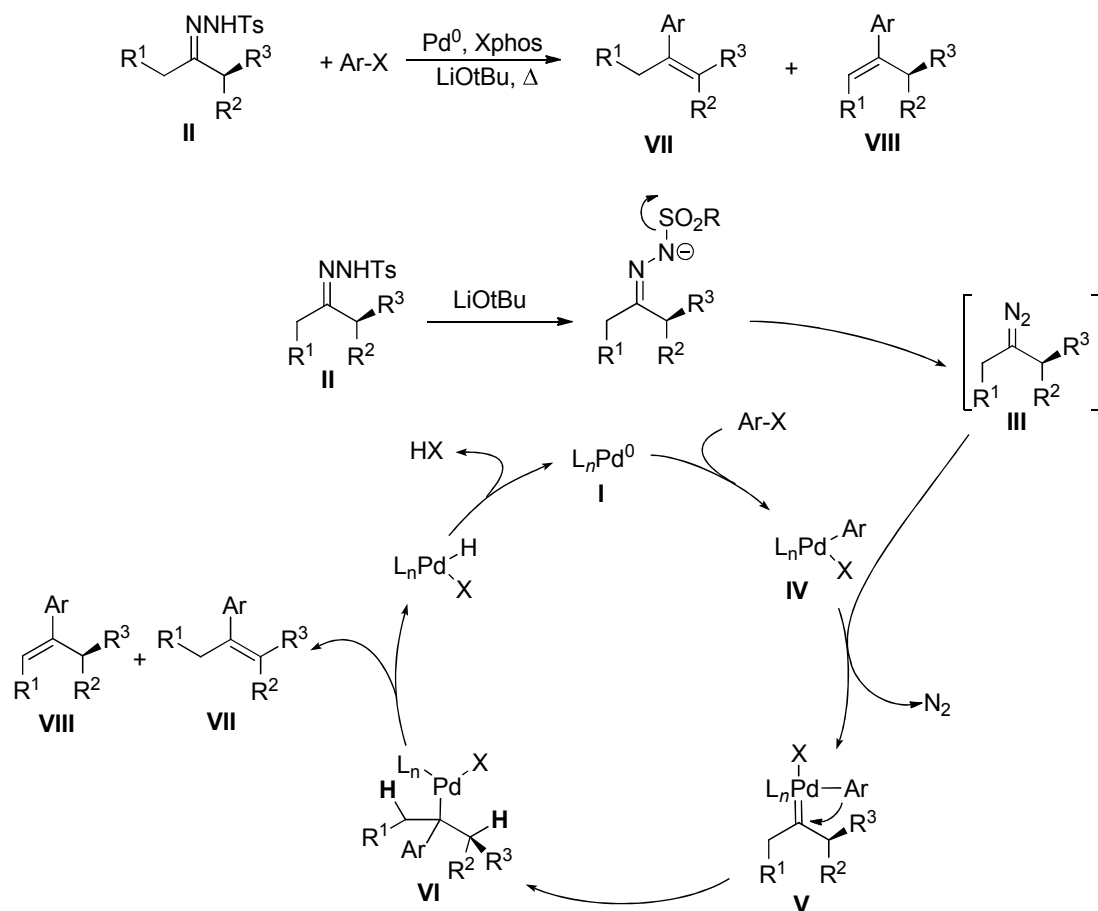
²²⁹ a) Véase referencias 183 y 201, de este capítulo, pág. 123 y 135, respectivamente; b) Véase Parte A de este capítulo: Barluenga, J.; Escribano, M.; Moriel, P.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13291.

que es más importante, transcurre sin erosión de la quiralidad en el centro estereogénico en posición α (Esquema 2.B.1, *d*).

De manera análoga a lo que se ha visto a lo largo de este capítulo,²²⁹ el ciclo catalítico propuesto para la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre sulfonilhidrazonas y halogenuros de arilo se muestra en el Esquema 2.B.2. Los pasos característicos son la formación del complejo carbeno de paladio **V**, la inserción migratoria del resto arilo para dar el complejo alquilpaladio **VI**,^{230,231} y la β -eliminación de hidrógeno, que libera el producto de acoplamiento. Para las tosilhidrazonas derivadas de cetonas con dos posiciones enolizables, como la **II** que se muestra en el esquema, se pueden obtener dos regioisómeros, **VII** y **VIII**, los cuales difieren en la posición del doble enlace.^{229,231} Por tanto, para conseguir la reacción de acoplamiento con conservación de la quiralidad en la posición α , es necesario que se produzca una β -eliminación de hidrógeno regioselectiva sobre el complejo alquilpaladio **VI**, que conduzca a la olefina menos sustituida **VIII**.

²³⁰ Para otros ejemplos de procesos catalizados por paladio que conllevan una inserción migratoria en un complejo carbeno de paladio: a) Greenman, K.L.; Carter, D. S.; Van Vranken, D. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5219. b) Greenman, K. L.; Van Vranken, D. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6438. c) Devine, S. K. J.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2047. d) Devine, S. K. J.; Van Vranken, D. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1909. e) Chen, S.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2008**, 4198. f) Peng, C.; Wang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566. g) Yu, W.-Y.; Tsoi, Y.-T.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 469. h) Kudirka, R.; Devine, S.K. J.; Adams, C. S.; Van Vranken, D. L. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3731; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3677. i) Zhao, X.; Jing, J.; Lu, K.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1724.

²³¹ Se ha descrito que las reacciones de tosilhidrazonas con halogenuros de bencilo catalizadas por paladio transcurren de manera totalmente regioselectiva, conduciendo exclusivamente a la formación del doble enlace conjugado con el anillo aromático: Xiao, X.; Ma, J.; Yang, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4732.



Esquema 2.B.2 Propuesta mecanística para el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de *N*-tosilhidrazonas derivadas de cetonas con dos posiciones enlizables y halogenuros de arilo.

La β-eliminación de hidrógeno en complejos de alquilpaladio ha sido objeto de numerosos estudios en el contexto de la reacción de Heck,²³² y es conocido que son muchos los factores que afectan a la regioselectividad, tales como la naturaleza del sustrato, la base,

²³² a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. b) Jutand, A. en *The Mizoroki-Heck Reaction*, (Ed: M. Oestreich), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, pág. 1-42.

y los ligandos unidos al centro metálico. Debido a esto, y a que las reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas requieren unas condiciones muy particulares, nos pareció necesario llevar a cabo un estudio para examinar la regioselectividad de estos procesos.²³³

A continuación se muestra el trabajo experimental y los resultados obtenidos durante esta investigación.

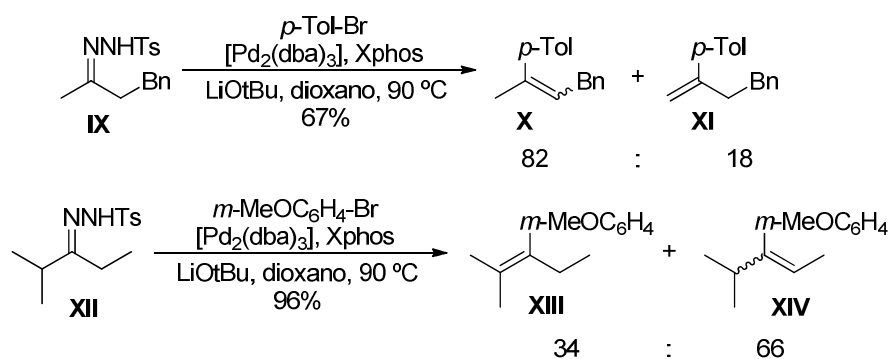
²³³ Barluenga, J.; Escribano, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6856.

2.B.2. Discusión de resultados

2.B.2.1. Síntesis de olefinas enantiopuras derivadas de (-)-2-metoxiciclohexanona.

2.B.2.1.1. Resultados iniciales.

En trabajos previos de nuestro grupo de investigación²²⁹ se han estudiado reacciones de algunas hidrazonas derivadas de cetonas con dos posiciones enolizables, que pueden dar dos regioisómeros en la reacción de acoplamiento cruzado. Los resultados obtenidos indican que la selectividad en el paso de β -eliminación de hidrógeno depende del tipo de sustrato (Esquema 2.B.3).

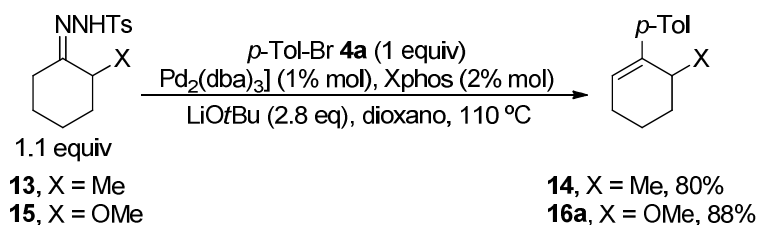


Esquema 2.B.3 Estudios preliminares de la regioselectividad de las reacciones de *N*-tosilhidrazonas con halogenuros de arilo.

Por ejemplo, cuando se empleaba la hidrazona derivada de una alquilmetilcetona **IX** se observó una selectividad moderada a favor de la formación de la olefina más sustituida **X**. Por el contrario, en la reacción de la tosilhidrazona **XII**, la formación del alqueno trisustituido **XIV** estaba favorecida frente a la formación de la olefina **XIII**.

A la vista de estos resultados preliminares, centramos nuestra atención en la reacción de la hidrazona **13** derivada de la 2-metilciclohexanona. En este caso, de manera interesante lo

que se observó fue una regioselectividad total, obteniéndose así exclusivamente la olefina **14** con alto rendimiento. También se obtuvo un resultado similar cuando se empleó la hidrazona **15** derivada de 2-metoxiciclohexanona, dando lugar al aliléter **16** correspondiente (Esquema 2.B.4).

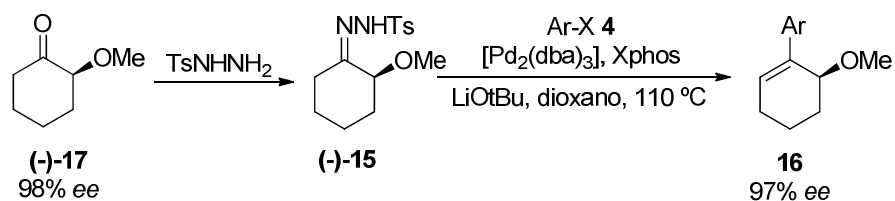


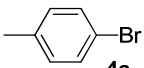
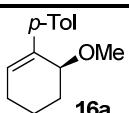
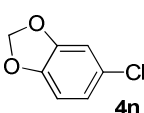
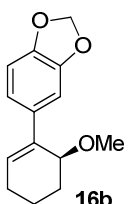
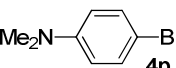
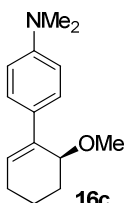
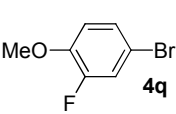
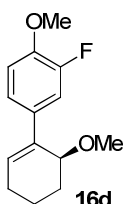
Esquema 2.B.4 Regioselectividad de las reacciones de *N*-tosilhidrazonas cíclicas con halogenuros de arilo.

2.B.2.1.2. Generalización del proceso.

Estos resultados sugerían que esta metodología podría ser adecuada para modificar ciclohexanonas que contengan un centro quiral en la posición α sin pérdida de la información quiral. De este modo, nos propusimos llevar a cabo reacciones de acoplamiento empleando la *N*-tosilhidrazona enantioméricamente enriquecida (-)-**15**, obtenida a partir de la (-)-2-metoxiciclohexanona (-)-**17** (98% *ee*).²³⁴ Para nuestra satisfacción, los aliléteres resultantes **16** se obtenían con rendimientos muy altos y con un 97% *ee*; evitándose, por tanto, la erosión de la quiralidad (Tabla 2.B.1).

²³⁴ Rossi, T.; Marchioro, C.; Paio, A.; Thomas, R. J.; Zarantonello P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1653.

Tabla 2.B.1 Síntesis de los aliléteres enantioméricamente enriquecidos **16**.^(a)

Entrada	Ar-X 4	Producto 16	Rendimiento (%) ^(b)
1	 4a	 16a	97
2	 4n	 16b	98
3	 4p	 16c	86
4	 4q	 16d	83

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **(-)-15**, 0.55 mmol (1.1 eq); halogenuro de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq,); 2% mol de $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$; 4% mol de Xphos; relación molar Xphos /Pd 1:1; LiOtBu, 1.4 mmol (2.8 eq); 2 mL de dioxano, 110 °C, 4 h. [b] Rendimientos aislados a partir de la tosilhidrazona.

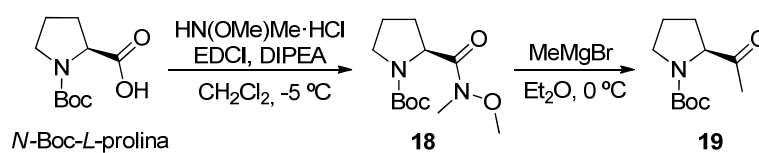
Este importante resultado representa una nueva metodología para la manipulación de ciclohexanonas quirales sustituidas en la posición 2²³⁵ y ofrece numerosas oportunidades sintéticas.

2.B.2.2. Síntesis de olefinas enantiopuras derivadas de α -aminoácidos.

Animados por los resultados obtenidos a partir de la (-)-2-metoxiciclohexanona, decidimos examinar otro tipo de cetonas con quiralidad en la posición α . Para que se conserve el centro quiral, es necesario que la etapa de β -eliminación de hidrógeno sea regioselectiva. Así, decidimos centrarnos en las metilcetonas. Pensamos que la β -eliminación de hidrógeno *syn* de uno de los átomos de hidrógeno del grupo metilo debería estar favorecida, conduciendo así a la formación del doble enlace terminal disustituido.

2.B.2.2.1. Alilaminas a partir de *L*-prolina.

Se seleccionó como modelo para verificar esta hipótesis la metilcetona **19**, que se obtiene fácilmente y de forma enantiopura a partir de la *L*-prolina (Esquema 2.B.5).²³⁶ La *N*-Boc-*L*-prolina se transforma en la correspondiente amida de Weinreb **18** bajo condiciones estándar. La posterior reacción de la amida **18** con un reactivo de Grignard da lugar a la cetona.



Esquema 2.B.5 Secuencia sintética para la preparación de la metilcetona **19** derivada de *L*-prolina.

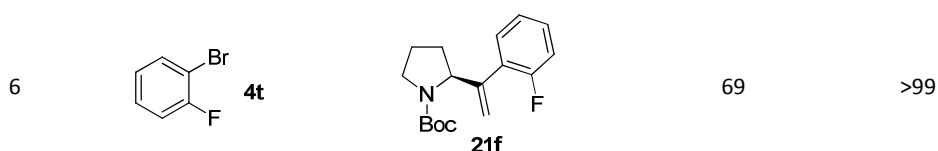
²³⁵ Para el empleo de tosilhidrazonas en la modificación de aldehídos con quiralidad en α : Myers, A. G.; Movassaghi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8891.

²³⁶ Moisan, L.; Thuéry, P.; Nicolas, M.; Doris, E.; Rousseau, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5334.

Para evitar pasos innecesarios, las reacciones se llevaron a cabo directamente a partir de la cetona, sin aislar la hidrazona intermedia, en un proceso “one pot”. Confirmando nuestras expectativas, el único producto de acoplamiento obtenido en todos los casos fue la olefina terminal disustituida **21** (Tabla 2.B.2).

Tabla 2.B.2 Síntesis de las alilaminas enantioméricamente puras **21** mediante reacciones de acoplamiento con derivados de *L*-prolina **20**.^(a)

Entrada	Ar-X 4	Producto 20	Rendimiento (%) ^(b)	ee (%) ^(c)
1			70	>99
2			62	>99
3			88	>99(96) ^(d)
4			85	>99(92) ^(d)
5			64	>99



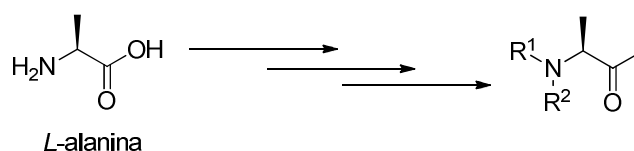
[a] Condiciones de reacción: Cetona **19**, 0.55 mmol (1.1 eq); *N*-tosilhidracida, 0.6 mmol (1.28 eq); halogenuro de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq.); 1% mol de [Pd₂(dba)₃]; 2% mol de Xphos; relación molar Xphos/Pd 1:1; LiOtBu, 1.4 mmol (2.8 eq); 2 mL de dioxano, 110 °C, 4 h. [b] Rendimientos aislados a partir de la cetona de partida. [c] *ee* determinado por HPLC en una fase estacionaria quiral. [d] El valor de *ee* para el proceso “one pot” está indicado entre paréntesis sólo para aquellos casos en los que se observa erosión de la quiralidad.

No se detectó el alqueno tetrasustituido en la mezcla de reacción. En la mayor parte de los casos, las alilaminas protegidas **21** se obtuvieron con un 99% de *ee*, manteniéndose de nuevo la integridad del centro estereogénico. Sin embargo, en algunos ejemplos se observó un pequeño descenso en el exceso enantiomérico (productos **21c** y **21d**), que podía ser subsanado preparando estas alilaminas con un 99% de *ee* a partir de la hidrazona **20**, aislada previamente, en las condiciones estándar.

Si bien es necesario aumentar ligeramente la carga de catalizador con respecto a la 2-metoxicilohexanona, merece la pena señalar que la reacción es general con respecto al halogenuro de arilo, pudiéndose emplear derivados del benceno con sustituyentes tanto dadores como atractores de electrones así como halogenuros heteroaromáticos.

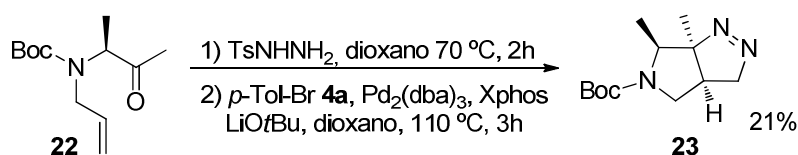
2.B.2.2.2. Alilaminas a partir de *L*-alanina.

A continuación nos propusimos extender esta metodología al empleo de derivados de *L*-alanina, como modelo para el resto de derivados de aminoácidos naturales (Esquema 2.B.6).



Esquema 2.B.6 Cetonas derivadas de *L*-alanina.

Sin embargo, esta transformación resultó ser mucho más exigente y requirió trabajo experimental adicional. Para evitar problemas asociados con la presencia de un grupo NH libre, los estudios iniciales se llevaron a cabo con la aminocetona protegida en el átomo de nitrógeno con un grupo alilo y otro grupo *tert*butoxicarbonilo **22**. En las condiciones generales no se obtuvo el producto de acoplamiento. En su lugar se obtuvo un producto, como un solo diastereoisómero,²³⁷ que fue identificado como el tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol **23** (Esquema 2.B.7).

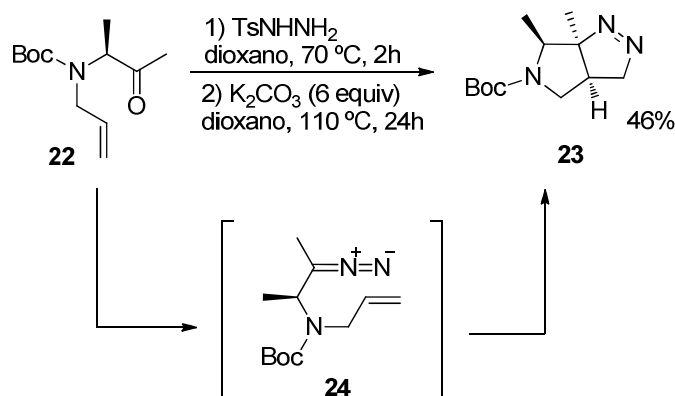


Esquema 2.B.7 Primeros intentos de reacción de acoplamiento con la metilcetona **22** derivada de *L*-alanina.

Se llevaron a cabo experimentos adicionales en ausencia tanto del bromuro de arilo como del sistema catalítico y quedó demostrado que la ciclación puede ser promovida tan solo refluendo la hidrazona derivada de la cetona **22** en presencia de una base débil como K₂CO₃, a través de un mecanismo que implica la formación del diazocompuesto **24** por

²³⁷ En este momento la estereoquímica no había sido asignada inequívocamente por RMN. La estereoquímica propuesta se basaba en cálculos computacionales (b3lyp/6-31G*) y correspondía al diastereoisómero que presentaba la menor energía en el estado de transición.

descomposición de la hidrazona, seguido de una cicloadición intramolecular 1,3-dipolar (Esquema 2.B.8).



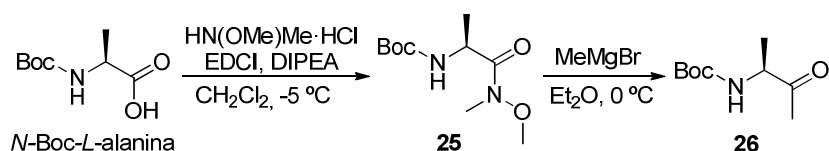
Esquema 2.B.8 Cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la metilcetona **22** derivada de *L*-alanina.

Existen varios precedentes de este tipo de ciclaciones intramoleculares para la síntesis de carbociclos,²³⁸ sin embargo, teniendo en cuenta la alta diastereoselectividad observada, la aplicación de esta metodología a derivados de aminoácidos representa una entrada muy atractiva en los derivados de pirrolidina polisustituídos.²³⁹

El contratiempo inicial en el intento de llevar a cabo la reacción de acoplamiento con el sistema doblemente protegido dio lugar a que se investigara la posibilidad de realizar la transformación en presencia de un grupo NH libre. Para lo cual se preparó la metilcetona **26** a partir de la *L*-alanina (Esquema 2.B.9) de forma análoga a cómo se había sintetizado la cetona **19** a partir de la *L*-prolina.

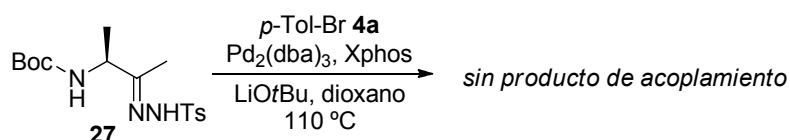
²³⁸ a) Taber, D. F.; Guo, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9479.; b) Taber, D. F.; Guo, P.; Guo, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11179.

²³⁹ Barroso, R.; Escribano, M.; Cabal, M-P.; Valdés, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1672.



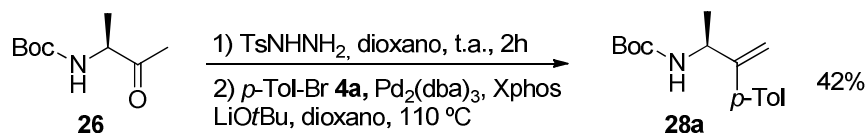
Esquema 2.B.9 Secuencia sintética para la preparación de la metilcetona **26** derivada de *L*-alanina con un grupo NH libre.

En un primer intento, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento a partir de la hidrazona **27** bajo las condiciones estándar de reacción, pero no se detectó el producto de acoplamiento (Esquema 2.B.10).



Esquema 2.B.10 Primer intento de reacción de acoplamiento con la hidrazona **27** derivada de *L*-alanina con un grupo NH libre.

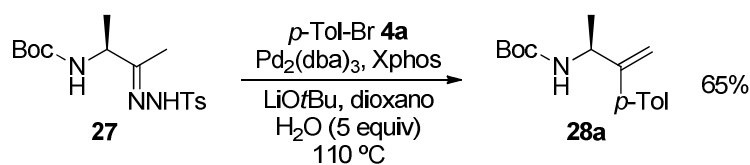
Sorprendentemente, cuando se realizó la misma reacción directamente a partir de la cetona **26**, preformando la hidrazona **27** *in situ* mediante un procedimiento “one pot”, se pudo aislar el producto de acoplamiento **28a** con un 42% de rendimiento (Esquema 2.B.11).



Esquema 2.B.11 Reacción de acoplamiento preformando la hidrazona **27** *in situ*.

La única diferencia entre estos dos experimentos es la presencia de 1 equivalente de agua en la segunda reacción, que se libera durante la formación de la hidrazona **27** a partir de la *N*-tosilhidracida y la cetona **26**. Por esta razón, decidimos llevar a cabo un estudio de la influencia de diferentes cantidades de agua en la reacción, lo que reveló que los mejores resultados de la reacción de acoplamiento se obtenían en presencia de 5 equivalentes de

agua. En estas condiciones, la alilamina **28a** se obtenía con rendimiento aceptable del 65% (Esquema 2.B.12).



Esquema 2.B.12 Reacción de acoplamiento con la hidrazona **27**: influencia de la presencia de agua.

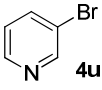
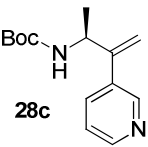
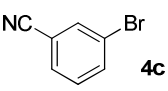
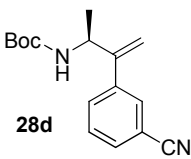
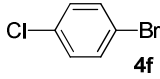
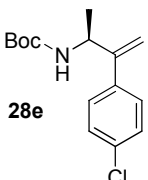
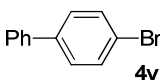
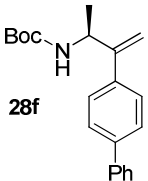
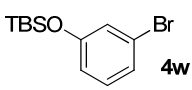
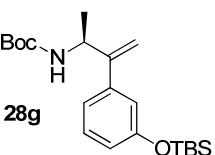
Por último, se realizaron experimentos adicionales, empleando Pd(OAc)₂ en lugar de Pd₂(dba)₃ como fuente de paladio, que dieron mayores rendimientos.

Empleando esta metodología, se prepararon una variedad de alilaminas quirales **28** a partir de la tosilhidrazona **27** (Tabla 2.B.3). En todos los casos la reacción transcurría con total retención de la configuración del centro estereogénico.

Tabla 2.B.3 Síntesis de las alilaminas enantioméricamente puras **28** mediante reacciones de acoplamiento con la hidrazona derivada de *L*-alanina **27**.^(a)

$$\text{Boc-NH-CH(CH}_3\text{)-C(=NNHTs)-CH}_3 \xrightarrow[\text{LiOtBu, dioxano, H}_2\text{O (5 equiv), 110 }^\circ\text{C, 4h}]{\text{Ar-X 4, Pd(OAc)}_2 \text{ (4\% mol), Xphos (8\% mol)}} \text{Boc-NH-CH(CH}_3\text{)-C(=CH-CH}_2\text{CH}_2\text{Ar)-CH}_3 \text{ (28)} \quad ee > 99\%$$

Entrada	Ar-X 4	Producto 26	Rendimiento (%) ^(b)	ee (%) ^(c)
1			77	>99
2			64	>99

3			51	>99
4			52	>99
5			71	>99
6			69	>99
7			58	>99

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **27**, 0.55 mmol (1.1 eq); halogenuro de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq); 4% mol de Pd(AOC)₂; 8% mol de Xphos; relación molar Xphos/Pd 2:1; LiOtBu, 1.4 mmol (2.8 eq); H₂O destilada (5 eq); 2 mL de dioxano, 110 °C, 4 h. [b] Rendimientos aislados a partir de la tosilhidrazona. [c] *ee* determinado por HPLC en una fase estacionaria quiral.

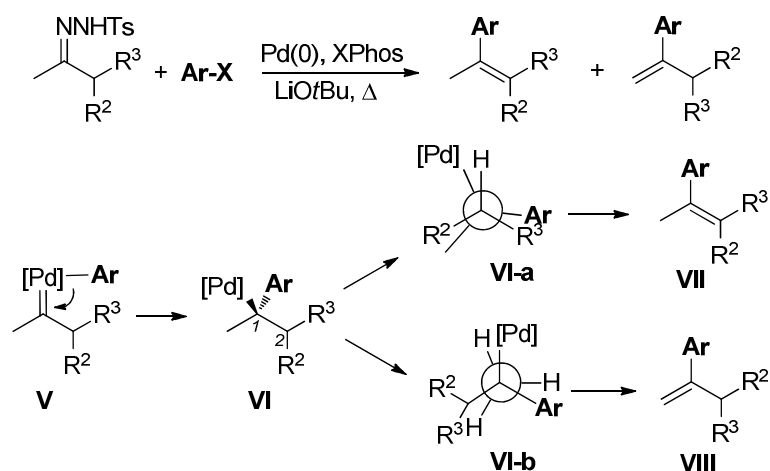
Cabe destacar que las reacciones de acoplamiento para producir alquenos quirales presentan elevada generalidad en relación al halogenuro de arilo. En las síntesis de los compuestos **16**, **21** y **28** se han empleado con buenos resultados derivados del benceno tanto ricos como pobres en densidad electrónica así como también halogenuros heteroaromáticos.

Además, estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de grupos NH libres, como ocurre con la *N*-tosilhidrazona **27**.

2.B.2.3. Aspectos mecanísticos de la reacción. Cálculos teóricos: Estudios de modelización.

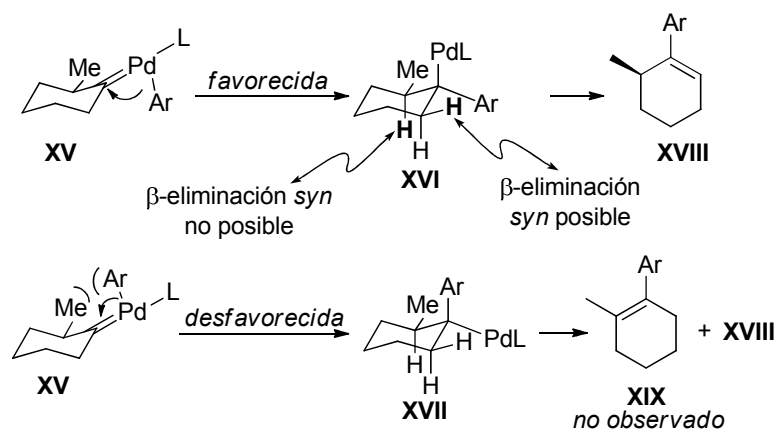
Tal y como se ha visto en el Esquema 2.B.2, las tosilhidrazonas derivadas de cetonas con dos posiciones enolizables, pueden dar lugar a dos regioisómeros, **VII** y **VIII**, que difieren en la posición del doble enlace.^{229,231} Así, sería necesaria una β -eliminación de hidrógeno regioselectiva sobre el complejo alquilpaladio **VI**, que conduzca a la olefina menos sustituida **VIII**, para conseguir la reacción de acoplamiento con conservación de la quiralidad en la posición α .

De esta forma, la alta regioselectividad observada en las reacciones con *N*-tosilhidrazonas derivadas de metilcetonas (Esquema 2.B.3) se puede explicar teniendo en cuenta la disposición *syn* requerida para el paso de β -eliminación de hidrógeno en el complejo alquilpaladio **VI**. Como se muestra en el Esquema 2.B.13, la conformación necesaria para la formación del doble enlace tetrasustituido (**VI-a**), está claramente desfavorecida, ya que los grupos voluminosos de los carbonos C1 y C2 tienen que adoptar una conformación eclipsada. Sin embargo, en la conformación necesaria para la formación del doble enlace disustituido (**VI-b**), los grupos voluminosos unidos al carbono C1 están eclipsados con átomos de hidrógeno del grupo metilo, y por tanto esta situación está claramente favorecida.



Esquema 2.B.13 Diferentes posibilidades para el paso de β-eliminación *syn* de hidrógeno en el complejo alquilpaladio **VI** en sistemas derivados de metilcetonas.

Por lo que respecta a las reacciones con hidrazonas derivadas de ciclohexanonas 2-sustituidas (Esquema 2.B.4, Tabla 2.B.1), la mayor regioselectividad observada en comparación con sistemas similares pero acíclicos **XII** (Esquema 2.B.3) puede ser debida a las restricciones impuestas por la propia estructura cíclica. Proponemos que la inserción migratoria ocurre en la cara menos impedida del anillo para dar lugar a la formación del intermedio **XVI** (Esquema 2.B.14), lo que dejaría el grupo metilo y el paladio en una disposición *cis*. Entonces la β-eliminación de hidrógeno *syn* sólo puede dar la olefina trisustituida **XVIII**, mientras que la olefina tetrasustituida **XIX**, no observada en la reacción, sólo podría formarse a partir del intermedio diastereomérico **XVII**.



Esquema 2.B.14 Razonamiento para explicar la alta regioselectividad observada en la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio de *N*-tosilhidrazonas derivadas de ciclohexanonas 2-sustituidas y halogenuros de arilo.

Para apoyar esta propuesta se han llevado a cabo estudios de modelización DFT de los diferentes estados de transición para la etapa de inserción migratoria, en un modelo muy simplificado del complejo carbeno de paladio catiónico,²⁴⁰ los cuales indican que la inserción migratoria a través de la cara menos impedida para dar lugar al intermedio **XVI** está favorecida en $3.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($\Delta G_{\text{act}} = 5.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).

²⁴⁰ Véase Apéndice. Cálculos teóricos.

2.B.3. Conclusiones.

Se ha descrito una metodología para la manipulación de cetonas quirales con conservación total de la estereoquímica del carbono en posición α , mediante el acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de arilo.

Se ha demostrado que el paso de β -eliminación de hidrógeno en la reacción de acoplamiento cruzado entre tosilhidrazonas y halogenuros de arilo puede tener lugar con regioselectividad total, dependiendo de la estructura de la hidrazona, favoreciéndose así la formación de la olefina menos sustituida.

A pesar de que queda muchos por hacer todavía en este campo, como prueba de concepto, se han sintetizado ciclohexenos quirales con sustituyentes arilo partiendo de ciclohexanonas, y alilaminas quirales a partir de metilcetonas que se obtienen fácilmente de los α -aminoácidos. Teniendo en cuenta la amplia variedad de α -aminoácidos disponibles, a pesar de tener una configuración inestable, este proceso catalítico puede representar una transformación muy útil en química orgánica y en síntesis de productos naturales.

Conclusiones

En este estudio se ha desarrollado una novedosa metodología para el acoplamiento cruzado catalizado por paladio de bromuros de alqueno y azida de sodio, encaminada a la síntesis de *NH*-[1,2,3]-triazoles, estudiando el mecanismo de esta reacción desconocida hasta ahora.

Por otro lado, el acoplamiento entre *N*-tosilhidrazonas y haloarenos, descubierto en nuestro grupo de investigación, se ha extendido al empleo de sulfonilhidrazonas funcionalizadas en la posición α . Así, se han diseñado la síntesis de enoléteres y enaminas, mediante una reacción que supone la transformación de manera sencilla de compuestos carbonílicos.

Aprovechando la gran variedad de productos enantioméricamente puros que nos ofrece la naturaleza ("*pool quiral*"), se han empleado α -aminoácidos como precursores de compuestos carbonílicos para llevar a cabo estas mismas transformaciones sin que se produzca erosión de quiralidad.

Parte Experimental

E.1. Aspectos generales.

E.1.1. Condiciones de trabajo.

Todas las reacciones se han llevado a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno en tubos de carrusel. Los tubos de reacción están provistos de tapones herméticos, presentan una válvula que permite la salida y entrada de gases y están emplazados en un carrusel de 12 plazas modelo RR98030 *Carousel Reaction Station*TM de Radleys Discovery Technologies, equipado con un refrigerante en cabeza y control digital de la temperatura. El material de vidrio se ha secado, evacuado y purgado antes de su utilización.

Las reacciones llevadas a cabo bajo irradiación por microondas se realizaron en tubos de reacción sellados, en un horno de microondas monomodo *Biotage Initiator*TM equipado con un sensor de temperatura óptico (IR) y un sensor de presión por contacto. El rango de potencia al que opera varía de 0 a 400 Watios. En todos los casos se trabaja a temperatura fija, regulada de forma automática por el aparato mediante variación de la potencia.

E.1.2. Disolventes.

Los disolventes empleados en las reacciones en atmósfera inerte se han secado y destilado antes de su uso según las técnicas habituales²⁴¹ o bien a través de columnas rellenas de alúmina activada Innovative Technology, Pure Solv, modelo PS-400-7 (sistema adaptado para tolueno, dimetilformamida, diclorometano, hexano y tetrahidrofurano).

²⁴¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Ed, Pergamon Press, **1980**.

Los disolventes empleados en procesos de extracción y en cromatografía de columna se han utilizado con el grado de pureza adecuado y sin previa purificación. Las fracciones orgánicas procedentes de extracciones acuosas se han secado con sulfato sódico anhidro.

E.1.3. Reactivos.

Los reactivos comerciales, como $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, ligandos, halogenuros de arilo, compuestos carbonílicos y tosilhidracida se han adquirido con el mayor grado de pureza accesible y se han empleado sin previa purificación.

Debido a su carácter altamente higroscópico, las bases comerciales adquiridas con el mayor grado de pureza accesible, se han almacenado bajo atmósfera inerte de nitrógeno tras una deshidratación previa.

El 2-bromovinilbenceno y los aldehídos, cetonas y aminas líquidas y se han destilado, secado y almacenado bajo atmósfera inerte previamente a su uso; los sólidos se han adquirido con el mayor grado de pureza accesible y se han empleado sin ningún tratamiento previo.

E.1.4. Separación y purificación.

Las purificaciones cromatográficas se han llevado a cabo empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-240 mesh). alúmina neutra activada (50-200 micron) o sílica 60 (230-240 mesh) desactivada. La desactivación del gel de sílice se ha realizado por el siguiente procedimiento: se adicionan 500 mL de una disolución de K_2HSO_4 en agua (4% en peso) sobre gel de sílice (125 g). La mezcla se agita durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, el gel de sílice se filtra y se seca durante 48 horas a 120 °C.

La cromatografía en capa fina (TLC) se ha realizado en gel de sílice 60, con indicador F254, y alúmina, sobre soporte de aluminio y se revela mediante exposición a la luz

ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) o utilizando disoluciones colorantes de permanganato potásico, Ce/Mo, *p*-anisaldehído o vainillina y posterior calefacción.

E.1.5. Técnicas analíticas e instrumentales.

-Cromatografía de gases-masas (GCMS).

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por cromatografía de gases-masas utilizando un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de masas Shimadzu Corporation GCMS-QP2010 con autoinyector AOC-20i.

-Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han realizado en los espectrómetros Bruker AV-300, Bruker DPX-300 y Bruker AV-400. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm), y se encuentran referidos a la señal residual del disolvente, ^1H (7.26 ppm) y ^{13}C (76.95). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz). Las multiplicidades en los espectros de ^{13}C se han asignado mediante técnicas DEPT. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes:

^1H : (s) = singulete, (d) = doblete, (dd) = doble doblete, (t) = triplete, (m) = multiplete o señal sin resolver.

-Espectrometría de masas (EMAR).

Los experimentos de espectrometría de-masas de alta resolución (EMAR) se han realizado en los espectrómetros Finnigan-Mat 95 (Universidad de Oviedo) y Micromass VG

AutoSpec M (Universidad de Burgos), empleándose métodos de ionización por impacto electrónico (IE).

-Puntos de fusión.

Los puntos de fusión se han adquirido en un aparato Gallenkamp y no han sido corregidos.

-Rotación óptica.

Las medidas de rotaciones ópticas se han realizado en un polarímetro automático Autopol IV Rudolph Research Analytical con lámpara de sodio empleando CH_2Cl_2 , CHCl_3 , o CH_3OH como disolvente (c, g/100 mL).

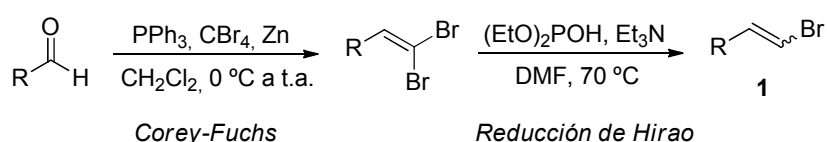
-Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

La cromatografía líquida de alta eficacia se ha realizado en cromatógrafos Waters 2695 LC Module 1 Plus con detector UV-Vis. Se han empleado las siguientes columnas cromatográficas de relleno quiral: Daicel Chiralpak AD-H, IA, IC, y Chiralcel OD-H, OJ.

E.2. Capítulo 1. Reacciones de formación de enlaces C-N: acoplamiento cruzado catalizado por paladio de azida de sodio con haloalquenos. Síntesis de NH-1,2,3-triazoles.

E.2.1. Síntesis de los bromuros de alqueno de partida 1.

E.2.1.1. Preparación de los bromoalquenos **Ib-i** y **II** a partir de aldehídos.



Procedimiento general 1 para la síntesis de dibromoalquenos (Reacción de Corey-Fuchs).²⁴²

A una suspensión de Zn (72 mmol, 4.7 g) y PPh₃ (72 mmol, 18.8 g) en CH₂Cl₂ (40 mL), se adiciona gota a gota una disolución de CBr₄ (72 mmol, 23.9 g) en CH₂Cl₂ (40 mL) a una temperatura de 0 °C. La mezcla se mantiene con buena agitación durante 24 h a temperatura ambiente. A continuación se añade el aldehído (36 mmol) en una disolución de CH₂Cl₂ (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se mantiene con buena agitación 24 h a temperatura ambiente y transcurrido este tiempo, el crudo de reacción es filtrado a través de celita, y el disolvente eliminado a presión reducida. El correspondiente dibromoalqueno es purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla de Hexano/AcOEt en una proporción 20:1.

²⁴² a) Ramírez, F.; Desai, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745. b) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**, pág. 104-105.

1-(2,2-dibromovinil)-4-metoxibenceno:

A partir de 4-metoxibenzaldehído (36 mmol, 4.9 g), siguiendo el *procedimiento general 1* se obtuvieron 10.3 g (99%) de un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 3.81 (s, 3H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 55.3 (CH_3), 87.2 (C), 113.8 (2xCH), 127.8 (C), 129.9 (2xCH), 136.3 (CH), 159.6 (C).

1-(2,2-dibromovinil)-4-benzonitrilo:

A partir de 4-cianobenzaldehído (36 mmol, 4.7 g), siguiendo el *procedimiento general 1* se obtuvieron 9.3 g (90%) de un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.43 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.87-7.91 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 93.2 (C), 111.2 (C), 118.9 (C), 127.8 (2xCH), 132.9 (2xCH), 136.9 (CH), 139.6 (C).

4-(2,2-dibromovinil)-benzoato de metilo:

A partir de 4-formilbenzoato de metilo (36 mmol, 5.9 g), siguiendo el *procedimiento general 1* se obtuvieron 9.1 g (79%) de un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 3.93 (s, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 51.3 (CH_3), 92.8 (C), 128.8 (2xCH), 129.6 (C), 129.9 (2xCH), 134.3 (CH), 140 (C), 165.6 (C).

1-(2,2-dibromovinil)-2-clorobenceno:

A partir de 2-clorobenzaldehído (36 mmol, 5.1 g), siguiendo el *procedimiento general 1* se obtuvieron 9.6 g (90%) de un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.27-7.32 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 92.8 (C), 126.3 (CH), 127.4 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (CH), 132.8 (C), 134.3 (C), 134.5 (C).

1-(2,2-dibromovinil)-2-bromobenceno:

A partir de 2-bromobenzaldehído (36 mmol, 6.7 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 9.7 g (80%) de un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.22-7.27 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.87 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 93.2 (C), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 129.6 (CH), 131.5 (CH), 132.4 (C), 134.0 (CH), 135.8 (C).

1-(2,2-dibromovinil)-2-metilbenceno:

A partir de 2-metilbenzaldehído (36 mmol, 4.3 g), siguiendo el *procedimiento general 1* se obtuvieron 8.9 g (90%) de un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 2.30 (s, 3H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.51 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 20.2 (CH_3), 92.8 (C), 125.3 (CH), 126.5 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 134.3 (CH), 136.5 (2XC).

2-(2,2-dibromovinil)-furano:

A partir de 2-furaldehído (36 mmol, 3.5 g), siguiendo el *procedimiento general 1* se obtuvieron 6.2 g (68%) de un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 6.44 (dd, $J = 3.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 99.1 (C), 109.5 (CH), 112.8 (CH), 134.1 (CH), 143.9 (CH), 151.6 (C).

5-(2,2-dibromovinil)-1,2,3-trimetoxibenceno:

A partir de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (36 mmol, 7.0 g), siguiendo el *procedimiento general 1* se obtuvieron 7.6 g (72%) de un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.80 (s, 2H), 7.41 (s, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 56.2 (2x CH_3), 60.8 (CH_3), 105.8 (2xCH), 130.5 (CH), 136.6 (C).

(E)-(4,4-dibromobuta-1,3-dienil)benceno:

A partir de cinamaldehído (36 mmol, 4.8 g), siguiendo el *procedimiento general 1* se obtuvieron 8.3 g (80%) de un sólido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.44-7.50 (m, 3H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 86.2 (C), 125.8 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (4xCH), 135.2 (C), 135.6 (CH), 138.5 (CH).

*Procedimiento general 2 para la síntesis de bromoalquenos Ib-i y II (Reducción de Hirao).*²⁴³

Sobre una disolución del dibromoalqueno (10 mmol) en dimetilformamida (20 mL), se adiciona (EtO)₂POH (40 mmol, 5.63 g) y Et₃N (45 mmol, 6.3 mL). La mezcla se mantiene con agitación a una temperatura de 70 °C durante 16 h. El crudo de reacción se diluye con agua y se extrae repetidamente con Et₂O (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas se secan con Na₂SO₄ y se filtran. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el producto se purifica mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla de Hexano/AcOEt 10:1 como eluyente.

1-(2-bromovinil)-4-metoxibenceno **Ib**:

A partir de 1-(2,2-dibromovinil)-4-metoxibenzaldehído (10 mmol, 2.92 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 1.6 g (74%) de una mezcla *cis/trans* en proporción 1:5. Se detallan los datos espectroscópicos del isómero mayoritario. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 3.81 (s, 3H), 6.51 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 55.2 (CH₃), 103.9 (CH), 114.1 (2xCH), 127.2 (C), 128.6 (2xCH), 136.4 (CH), 159.5 (C).

²⁴³ Abbas, S; Hayes, C. J.; Worden, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3215.

1-(2-bromovinil)-4-benzonitrilo **1c**:

A partir de 1-(2,2-dibromovinil)-4-benzonitrilo (10 mmol, 2.87 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 1.4 g (70%) de una mezcla *cis/trans* en proporción 1:15. Se detallan los datos espectroscópicos del isómero mayoritario. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 6.67 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 105.3 (CH), 111.2 (C), 118.8 (C), 129.8 (2xCH), 130.9 (CH), 132.3 (2xCH), 139.6 (C).

4-(2-bromovinil)-benzoato de metilo **1d**:

A partir de 4-(2,2-dibromovinil)-benzoato de metilo (10 mmol, 5.9 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 1.8 g (75%) del isómero *trans*. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 3.92 (s, 3H), 6.93 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 13.9$ Hz), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 51.5 (CH_3), 100.8 (CH), 129.2 (2xCH), 129.7 (C), 130 (2xCH), 131.3 (CH), 139.9 (C), 165.6 (C).

1-(2-bromovinil)-2-clorobenceno **1e**:

A partir de 1-(2,2-dibromovinil)-2-clorobenceno (10 mmol, 2.96 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 1.8 g (81%) de una mezcla *cis/trans* en proporción 1:20. Se detallan los datos espectroscópicos del isómero mayoritario. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 6.81 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 109.2 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 129.4 (CH), 129.9 (CH), 132.5 (C), 133.7 (CH), 134.1 (C).

1-(2-bromovinil)-2-bromobenceno **1f**:

A partir de 1-(2,2-dibromovinil)-2-bromobenceno (10 mmol, 3.40 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 2.1 g (79%) de una mezcla *cis/trans* en proporción 1:20. Se detallan los datos espectroscópicos del isómero mayoritario. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 6.76 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.38-7.47

(m, 2H), 7.55-7.58 (m, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 106.8 (CH), 122.9 (C), 127.1 (CH), 127.9 (2xCH), 131.4 (CH), 132.6 (CH), 135.1 (C).

1-(2-bromovinil)-2-metilbenceno **1g**:

A partir de 1-(2,2-dibromovinil)-2-metilbenceno (10 mmol, 2.9 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 1.2 g (59%) de una mezcla *cis/trans* en proporción 1:20. Se detallan los datos espectroscópicos del isómero mayoritario. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 2.29 (s, 3H), 6.59 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.24-7.29 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 20.1 (CH_3), 106.8 (CH), 125.9 (CH), 126.7 (CH), 127.9 (2xCH), 131.4 (CH), 136.1 (2xC).

2-bromovinil-furano **1h**:

A partir de 2-(2,2-dibromovinil)-furano (10 mmol, 2.5 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 1.2 g (70%) de una mezcla *cis/trans* en proporción 1:5. Se detallan los datos espectroscópicos del isómero mayoritario. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 6.37-6.39 (m, 1H), 6.72 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 109.8 (CH), 112.9 (CH), 124.1 (CH), 135.9 (CH), 143.4 (CH), 151.1 (C).

(*E*)-5-(2-bromovinil)-1,2,3-trimetoxibenceno **1i**:

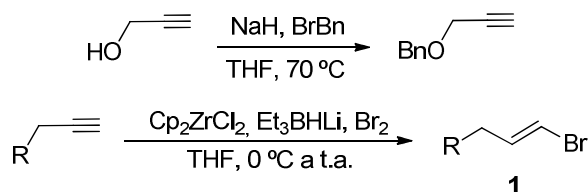
A partir de 1-(2,2-dibromovinil)-3,4,5-trimetoxibenceno (10 mmol, 3.52 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 2.5 g (90%) del isómero *trans*. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 3.83 (s, 9H), 6.48 (s, 2H), 6.66 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 13.8 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 56.1 (2x CH_3), 60.9 (CH_3), 103.2 (2xCH), 106.0 (CH), 130.5 (C), 131.6 (C), 137.0 (C), 153.4 (2xC).

(*1E,3E*)-4-bromobuta-1,3-dienil)benceno **1l**:

A partir de (*E*)-(4,4-dibromobuta-1,3-dienil)benceno (10 mmol, 2.88 g), siguiendo el *procedimiento general 2* se obtuvieron 1.5 g (72%) de una mezcla *cis/trans* en proporción 1:5. Se detallan los datos espectroscópicos del isómero mayoritario. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300

MHz): δ (ppm) = 6.44 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.61-6.93 (m, 3H), 7.28-7.40 (m, 3H), 7.50 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 109.2 (CH), 125.5 (CH), 127.7 (CH), 128.6 (4xCH), 135.5 (C), 136.1 (CH), 138.6 (CH).

E.2.1.2. Preparación de los bromoalquenos **Ij** y **Ik** a partir de alquinos.



Procedimiento general 3 para la protección del alcohol propargílico con un grupo bencilo.²⁴⁴

Sobre una disolución del alcohol propargílico (50 mmol, 2.91 mL) y bromuro de bencilo (75 mmol, 8.91 mL) en tetrahidrofurano (120 mL) se adiciona lentamente el hidruro de sodio (66.5 mmol, 1.68 g). La mezcla se mantiene con agitación a una temperatura de 70 °C durante 16 h. El crudo de reacción se diluye con agua y se extrae repetidamente con AcOEt (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas se secan con Na_2SO_4 y se filtran. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el producto se purifica mediante destilación a alto vacío empleando un horno de vidrio Büchi B-585 tipo Kugelrohr.

Bencilpropargiléter:

Siguiendo el *procedimiento general 3*, tras destilación (P.eb.: 85 °C a 0.5 mmHg) se obtuvieron 3.8 g (52%) de un líquido amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 2.52 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.35-7.40 (m, 5H). ^{13}C -RMN

²⁴⁴ Jiang, Z-X.; Qin, Y-Y.; Qing, F-L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7544.

(CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 30.1 (CH₂), 74.2 (CH₂), 76.4 (CH), 79.0 (C), 127.5 (2xCH), 128.0 (CH), 128.9 (2xCH), 138.5 (C).

*Procedimiento general 4 para la síntesis de bromoalquenos 1j y 1k.*²⁴⁵

Sobre una disolución de Cp₂ZrCl₂ (13.3 mmol, 3.90 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se adiciona lentamente el trietilborohidruro de litio (13.3 mmol, 13.3 mL). La mezcla se mantiene con agitación, protegida de la luz solar a temperatura ambiente durante 45 min. Se adiciona el acetileno (10 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se mantiene protegida de la luz solar, con agitación y a temperatura ambiente durante 3 h. Se adiciona lentamente el bromo (10 mmol, 0.51 mL) a 0 °C. El crudo de reacción se diluye con una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y se extrae repetidamente con Et₂O (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan con Na₂SO₄ y se filtran. Tras eliminar el disolvente a presión reducida, el producto se purifica mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla de Hexano/AcOEt como eluyente.

1-Bromo-1-deceno 1j:

A partir de 1-decino siguiendo el *procedimiento general 4*, tras cromatografía en columna Hexano/AcOEt 50:1 se obtuvieron 1.6 g (72%) de un líquido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24-1.28 (m, 10 H), 1.36-1.38 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 6.00 (d, J = 13.6 Hz), 6.13-6.20 (m, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 14.1 (CH₃), 23.2 (CH₂), 29.0 (2xCH₂), 30.5 (3xCH₂), 32.3 (CH₂), 119.9 (CH), 122.5 (CH).

1-Bromo-3-benciloxi-1-propeno 1k:

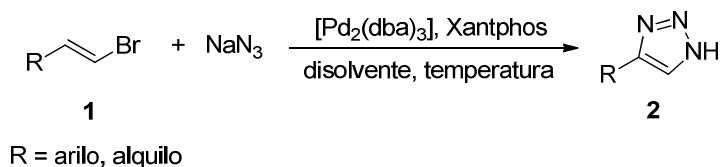
A partir de bencilpropargiléter siguiendo el *procedimiento general 4*, tras cromatografía en columna Hexano/AcOEt 20:1 se obtuvieron 1.2 g (55%) de un líquido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 3.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.31-6.41 (m, 2H),

²⁴⁵ Schwartz, J.; Labinger, J. A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 333.

7.30-7.36 (m, 5H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 72.1 (2x CH_2), 107.4 (CH), 127.4 (3xCH), 128.5 (2xCH), 137.0 (CH), 137.8 (C).

E.2.2. Síntesis de NH-1,2,3-triazoles 2.

E.2.2.1. Síntesis de los triazoles 2 a partir de azida de sodio y bromoalquenos 1.



Procedimiento general 5 para la síntesis de NH-1,2,3-triazoles 2 (Tabla 1.2).

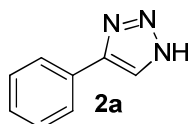
Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (23.1 mg, 0.04 mmol, 4% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (9.2 mg, 0.01 mmol, 1% mol), azida de sodio (195.0 mg, 3 mmol, 3 eq) y dioxano (4 mL). Después de 1 min se adiciona el bromuro de alqueno **1** (1 mmol). El sistema se calienta a 90 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando el proceso finaliza (desaparición del bromuro de partida, 14 h), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con agua (10 mL), se extrae repetidamente con AcOEt (3 x 10 mL) y se lava con brine (5 mL). Las fracciones orgánicas se secan con Na_2SO_4 y se filtran. Tras eliminar los disolventes a presión reducida y un secado posterior a vacío, el triazol **2** producto de la reacción se purifica por cromatografía en columna sobre sílica gel.

Procedimiento general 6 para la síntesis de NH-1,2,3-triazoles 2 (Esquema 1.45).

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), azida de sodio (195.0 mg, 3 mmol, 3 eq) y dimetilsulfóxido (4 mL). Después de 1 min se adiciona el bromuro de alqueno **1** (1 mmol). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y

reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando el proceso finaliza (desaparición del bromuro de partida, 20-24 h), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con agua (10 mL), se extrae repetidamente con AcOEt (3 x 10 mL) y se lava con brine (5 mL). Las fracciones orgánicas se secan con Na₂SO₄ y se filtran. Tras eliminar los disolventes a presión reducida y un secado posterior a vacío, el triazol **2** producto de la reacción se purifica por cromatografía en columna sobre sílica gel.

4-Fenil-NH-[1,2,3]-triazol **2a**



Procedimiento general 5

Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 93% (135 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 2:1

R_f: 0.31 (Hexano/AcOEt 2:1)

Fórmula empírica: C₈H₇N₃

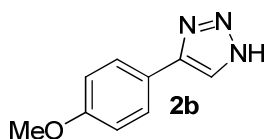
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 7.35 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 8.32 (s ancho, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 125.6 (2xCH), 128.1 (CH), 128.9 (2xCH).

EMAR (IE): calculado para C₈H₇N₃: 145.0640; encontrado: 145.0642.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Shainyan, B. A.; Meshcheryakov, V. I. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2001**, 37, 1797.

4-(4-Metoxifenil)-NH-[1,2,3]-triazol **2b**



Procedimiento general 5

Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 92% (161 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 2:1

R_f: 0.11 (Hexano/AcOEt 2:1)

Fórmula empírica: C₉H₉N₃O

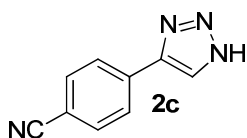
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 3.78 (s, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.22 (s ancho, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 55.1 (CH₃), 114.2 (2xCH), 126.8 (2xCH).

EMAR (IE): calculado para C₉H₉N₃O: 175.0740; encontrado: 175.0739.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Loren, J. C.; Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Synlett* **2005**, 18, 2847.

4-(4-Cianofenil)-NH-[1,2,3]-triazol **2c**



Procedimiento general 5

Aspecto: Sólido amarillo

Rendimiento: 89% (151 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.11 (Hexano/AcOEt 2:1)

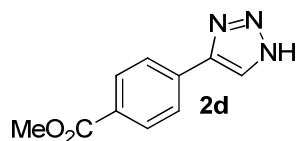
Fórmula empírica: C₉H₆N₄

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.56 (s ancho, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 107.8 (C), 116.3 (C), 123.6 (2xCH), 130.4 (CH), 132.5 (2xCH), 141.8 (C).

EMAR (IE): calculado para C₉H₆N₄: 170.0587; encontrado: 170.0590.

4-(NH-[1,2,3]-triazol-4-il)benzoato de metilo **2d**



Procedimiento general 5

Aspecto: Sólido amarillo

Rendimiento: 74% (150 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 1:1

R_f: 0.37 (Hexano/AcOEt 2:1)

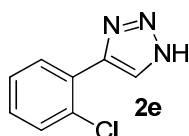
Fórmula empírica: C₁₀H₉N₃O₂

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 3.84 (s, 3H), 8.00 (s, 4H), 8.48 (s ancho, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 52.1 (CH₃), 125.6 (CH), 128.8 (C), 129.8 (4xCH), 135.2 (C), 144.8 (C), 165.9 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₀H₉N₃O₂: 203.0695; encontrado: 203.0695.

4-(2-Clorofenil)-NH-[1,2,3]-triazol **2e**



Procedimiento general 5

Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 94% (127 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.51 (Hexano/AcOEt 1:1)

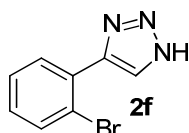
Fórmula empírica: C₈H₆N₃Cl

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7.38-7.46 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.2Hz, 1 H), 8.36 (s ancho, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 127.5 (CH), 129.2 (C), 129.7 (CH), 130.2 (2xCH), 130.8 (CH), 142.2 (C).

EMAR (IE): calculado para C₈H₆N₃Cl: 179.0245; encontrado: 179.0243

4-(2-Bromofenil)-NH-[1,2,3]-triazol **2f**



Procedimiento general 5

Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 70% (157 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 2:1

R_f: 0.51 (Hexano/AcOEt 1:1)

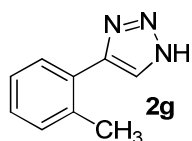
Fórmula empírica: C₈H₆N₃Br

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.31 (s ancho, 1 H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 118.6 (C), 125.4 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (C), 130.9 (2XCH), 141.2 (C).

EMAR (IE): calculado para C₈H₆N₃Br: 222.9739; encontrado: 222.9741.

4-(*o*-Tolil)-NH-[1,2,3]-triazol **2g**



Procedimiento general 5

Aspecto: Sólido amarillo

Rendimiento: 73% (116 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.23 (Hexano/AcOEt 2:1)

Fórmula empírica: C₉H₉N₃

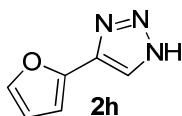
¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 2.42 (s, 3H), 7.26 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 8.12 (s ancho, 1 H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 21.3 (CH₃), 121.4 (C), 126.2 (CH), 128.2 (CH), 128.9 (CH), 131.1 (CH), 132.9 (CH), 135.6 (C), 146.3 (C).

EMAR (IE): calculado para C₉H₉N₃: 159.0796; encontrado: 159.0799.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Kallander, L. S.; Lu, Q.; Chen, W.; Tomaszek, T.; Yang, G.; Tew, D.; Meek, T. D.; Hofmann, G. A.; Schulz-Pritchard, C. K.; Smith, W. W.; Janson, C. A.; Ryan, M. D.; Zhang, G-F.; Johanson, K. O.; Kirkpatrick, R. B.; Ho, T. F.; Fisher, P. W.; Mattern, M. R.; Johnson, R. K.; Hansbury, M. J.; Winkler, J. D.; Ward, K. W.; Veber, D. F.; Thompson, S. K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5644.

4-(Furan-2-il)-NH-[1,2,3]-triazol **2h**



Procedimiento general 5

Aspecto: Sólido amarillo

Rendimiento: 94% (127 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 3:1

R_f: 0.46 (Hexano/AcOEt 1:1)

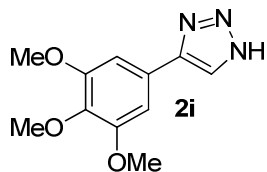
Fórmula empírica: C₆H₅N₃O

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 6.60 (dd, *J* = 3, 1.8 Hz 1H), 6.83 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (s ancho, 1 H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 107.7 (CH), 112.0 (CH), 130.7 (CH), 139.4 (C), 143.4 (CH), 146.2 (C).

EMAR (IE): calculado para C₆H₅N₃O: 135.0433; encontrado: 135.0433.

4-(Furan-2-il)-NH-[1,2,3]-triazol **2i**



Procedimiento general 5

Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 76% (178 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 2:1

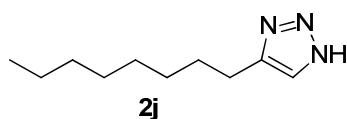
R_f: 0.11 (Hexano/AcOEt 2:1)

Fórmula empírica: C₁₁H₁₃N₃O₃

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 3.67 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 7.14 (s, 2H), 8.32 (s ancho, 1 H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 55.7 (2xCH₃), 59.8 (CH₃), 102.7 (2xCH), 137.2 (C), 153.1 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₁H₁₃N₃O₃: 235.0957; encontrado: 235.0961.

4-Octil-NH-[1,2,3]-triazol **2j***Procedimiento general 6*

Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 62% (103 mg)

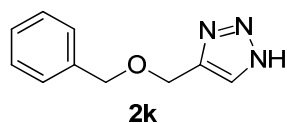
Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.23 (Hexano/AcOEt 2:1)Fórmula empírica: C₁₀H₁₉N₃

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 0.85 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (m, 10H), 1.58 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 12.1 (s ancho, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 13.9 (CH₃), 22.0 (CH₂), 24.7 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.8 (2xCH₂), 31.2 (2xCH₂), 131.9 (CH), 147.0 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₀H₁₉N₃: 181.1573; encontrado: 181.1572.

4-[(Benciloxi)metil]-NH-[1,2,3]-triazol **2k***Procedimiento general 6*

Aspecto: Sólido naranja

Rendimiento: 80% (152 mg)

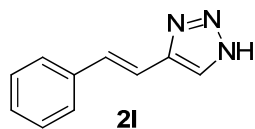
Purificado en CH₂Cl₂/MeOH 90:1 a 50:1R_f: 0.43 (CH₂Cl₂/MeOH 50:1)Fórmula empírica: C₁₀H₁₁N₃O

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 4.60 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.72 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 62.8 (CH₂), 72.5 (CH₂), 127.8 (2xCH), 127.9 (2xCH) 128.4 (CH), 131.3 (C), 137.4 (CH), 144.0 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₀H₁₁N₃O: 189.0897; encontrado: 189.0897.

4-Estiril-NH-[1,2,3]-triazol **21**



Procedimiento general 6

(*Procedimiento 5*: 45% rendimiento)

Aspecto: Sólido blanco

Rendimiento: 82% (140 mg)

Purificado en CH₂Cl₂/MeOH 50:1

R_f: 0.46 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1)

Fórmula empírica: C₁₀H₉N₃

¹H-RMN (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 7.23-7.37 (m, 5H), 7.57 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 117.1 (C), 126.3 (3xCH), 127.8 (CH), 130.4 (2xCH), 130.5 (CH), 136.4 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₀H₉N₃: 171.0796; encontrado: 171.0795.

E.3. Capítulo 2 Parte A. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de *N*-tosilhidrazonas α -sustituidas con bromoarenos. Síntesis de enoléteres y enaminas.

E.3.1. Síntesis de los bromuros de arilo de partida 4 y las *N*-tosilhidrazonas 3.

E.3.1.1. Preparación de los bromoarenos 4h, 4i y 4m.

Procedimiento general 7 para la síntesis de N-benciliden-2-bromoanilina 4h.

A una disolución de benzaldehído (50 mmol, 5.3 g) y *o*-bromoanilina (50 mmol, 8.6 g) en tolueno (75 mL), se adiciona tamiz molecular 4Å. La mezcla se mantiene a reflujo durante 4 días y transcurrido este tiempo, el crudo de reacción es filtrado a través de celita, y el disolvente eliminado a presión reducida. El correspondiente bromoareno se obtiene puro sin necesidad de ningún tratamiento posterior.

N-benciliden-2-bromoanilina 4h:

Siguiendo el *procedimiento general 7*, se obtuvieron 11.7 g (90%) de un líquido amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7.04 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.37 (s, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = 117.9 (C), 119.6 (CH), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (2xCH), 128.9 (2xCH), 131.6 (CH), 132.8 (CH), 135.6 (C), 150.5 (C), 161.4 (CH).

*Procedimiento general 8 para la síntesis de 2-bromobencilmetilcarbamato de tert-butilo 4i.*²⁴⁶

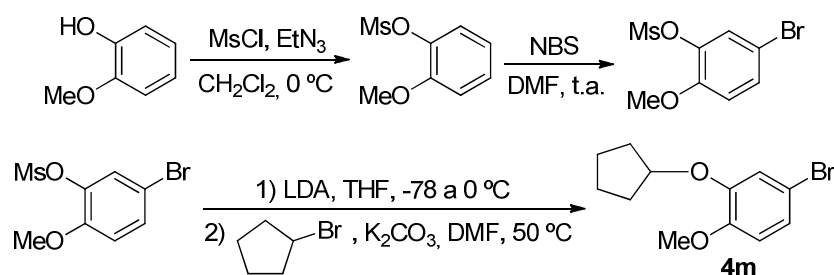
Bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven en CH₂Cl₂ *N*-metilbencilamina (25 mmol, 5.0 g), carbonato de di-*tert*-butilo (50 mmol, 10.9 g), 4-dimetilaminopiridina (2.5 mmol, 0.3 g) y trietilamina (225 mmol, 22.8 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 60 horas. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se lava con HCl 0.1 N sucesivas veces, las fracciones orgánicas se secan con MgSO₄, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. El correspondiente bromoareno se obtiene puro sin necesidad de ningún tratamiento posterior.

2-bromobencilmetilcarbamato de *tert*-butilo 4i:

Siguiendo el *procedimiento general 8*, se obtuvieron 6.9 g (93%) de un aceite anaranjado. ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = {1.42 (s, 4.2H) + 1.47 (s, 4.8H)}, {2.85 (s, 1.4H) + 2.90 (s, 1.6H)}, {4.50 (s, 1.2H) + 4.55 (s, 0.8H)}, 7.10-7.17 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) = {27.7 (CH₃) + 28.3 (CH₃)}, 34.3 (CH₃), {51.9 (CH₂) + 52.6 (CH₂)}, {79.7 (C) + 80.9 (C)}, {122.8 (C) + 123.2 (C)}, 127.5 (CH), 128.4 (CH), 132.7 (2xCH), 136.9 (C), 155.8 (C).

²⁴⁶ Voyer, N.; Roby J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 37, 6627.

Procedimiento general 9 para la síntesis de 4-bromo-2-(ciclopentiloxi)-1-metoxibenceno

4m.^{247,248}

Bajo atmósfera de argón, se añade cloruro de metanosulfonilo (50.3 mmol, 5.8 g) a una disolución de guayacol (2-metoxifenol) (40.3 mmol, 5.0 g) y trietilamina (60.4 mmol, 6.1 g) en CH_2Cl_2 anhidro (40 mL) a una temperatura de 0 °C. La mezcla se mantiene con buena agitación durante 30 min y transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se diluye con agua y se extrae repetidamente con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas se lavan sucesivamente con agua y brine, se secan con Na_2SO_4 y se filtran. El disolvente se elimina a presión reducida y se obtiene el 2-metoxifenilmetanosulfonato, que se emplea sin llevar a cabo ninguna purificación.

metanosulfonato de 2-metoxifenilo:

Se obtuvieron 8.1 g (99%) de un aceite marrón. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 3.16 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.93-7.03 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 38.0 (CH_3), 55.7 (CH_3), 112.8 (CH), 120.8 (CH), 124.2 (CH), 128.1 (CH), 138.1 (C), 151.2 (C).

²⁴⁷ Fujikawa, N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 594.

²⁴⁸ Muraoka, N.; Mineno, M.; Itami, K.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6933.

A una disolución de *N*-bromosuccinimida (52.6 mmol, 9.36 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se le añade gota a gota una disolución del 2-metoxifenilmetanosulfonato (40.3 mmol, 8.1 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL). La mezcla se mantiene con buena agitación durante 24 h y transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se diluye con agua y se extrae con repetidamente con Et₂O (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas se lavan sucesivamente con agua y brine, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. El 5-bromo-2-metoxifenil metanosulfonato es purificado por cristalización en una mezcla de Hex/Et₂O.

metanosulfonato de 5-bromo-2-metoxifenilo:

Se obtuvieron 9.2 g (81%) de unos cristales incoloros. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 3.18 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.87 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 38.5 (CH₃), 56.2 (CH₃), 112.2 (C), 114.1 (CH), 127.4 (CH), 130.9 (CH), 138.4 (C), 150.7 (C).

Se prepara una disolución de LDA (43 mmol) mediante la adición de butil litio (43 mmol) a diisopropilamina (43 mmol) en tetrahidrofurano (22 mL) a una temperatura de -78 °C dejando que la mezcla alcance 0 °C durante 30 min. Esta disolución de LDA (43 mmol) se añade gota a gota sobre otra disolución de 5-bromo-2-metoxifenil metanosulfonato (29 mmol, 8.1 g) en THF (72 mL) enfriada a -78 °C. La mezcla se deja agitar a -78 °C durante 5 min y posteriormente 30 min a 0 °C. El crudo de reacción se diluye con una disolución de HCl acuoso al 5% y se extrae repetidamente con Et₂O (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas se lavan sucesivamente con agua y brine, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. El 5-bromo-2-metoxifenol es purificado mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla de Hex/TBME 1:1.

5-bromo-2-metoxifenol:

Se obtuvieron 5.8 g (98%) de un sólido incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 3.82 (s, 3H), 5.84 (s ancho, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H),

7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 55.9 (CH_3), 111.8 (CH), 112.9 (C), 117.7 (CH), 122.6 (CH), 145.8 (C), 146.3 (C).

A una disolución de 5-bromo-2-metoxifenol (31 mmol, 6.3 g) en *N,N*-dimetilformamida (77 mL) se añade bromuro de ciclopentilo (46 mmol, 6.9 g) y carbonato de potasio (46 mmol, 6.4 g) a temperatura ambiente. La mezcla se mantiene con buena agitación a una temperatura de 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluye con agua y se extrae repetidamente con Et_2O (3 x 20 mL). Las fracciones orgánicas se lavan sucesivamente con agua y brine, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. El 4-bromo-2-(ciclopentiloxi)-1-metoxibenceno es purificado mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla de Hex/AcOEt 4:1.

4-bromo-2-(ciclopentiloxi)-1-metoxibenceno **4m**:

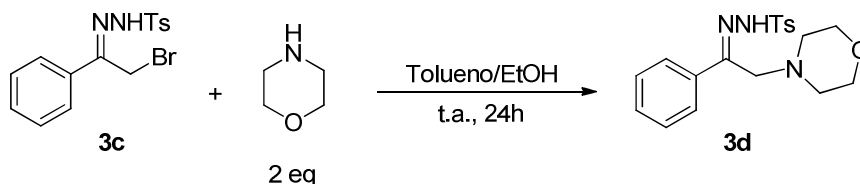
Siguiendo el *procedimiento general 9*, se obtuvieron 8.3 g (99%) de un aceite amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 1.58-1.94 (m, 8H), 3.79 (s, 3H), 4.69-4.73 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 23.9 ($2\times\text{CH}_2$), 32.6 ($2\times\text{CH}_2$), 56.0 (CH_3), 80.5 (CH), 112.4 (C), 113.1 (CH), 117.8 (CH), 123.0 (CH), 148.4 (C), 149.1 (C).

E.3.1.2. Preparación de las *N*-tosilhidrazonas **3**.

Procedimiento general 10 para la síntesis de las *N*-tosilhidrazonas **3**.²⁴⁹

A una suspensión, agitada vigorosamente, de 4-toluenosulfonilhidracida (26.8 mmol, 5.0 g) en metanol (10 mL) se añade gota a gota el aldehído o la cetona (24 mmol) (los reactivos sólidos se añaden disueltos en metanol o en porciones). Tiene lugar una reacción levemente exotérmica en la cual se disuelve la 4-toluenosulfonilhidracida. Pasados unos 5-10 min la sulfonilhidrazona empieza a precipitar. Después de aproximadamente 2 h, la mezcla se enfría a una temperatura de 0 °C y el producto se filtra y se lava con una pequeña cantidad de metanol frío. El producto es purificado por cristalización en metanol.

Procedimiento general 11 para la síntesis de la *N*-tosilhidrazona derivada de 2-morfolinoacetofenona **3d**.



A una disolución de la morfolina (8 mmol, 0.7 mL) en Et₂O anhidro (20 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno se añade gota a gota una disolución de la sulfonilhidrazona **3c** (4 mmol, 1.5 g) en una mezcla de Tolueno/Et₂O. La mezcla de reacción se mantiene con buena agitación y a temperatura ambiente durante 24 h. El crudo de reacción se filtra a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.9 g de un sólido blanco (59%).

²⁴⁹ Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Bae, I.; Hynd, G.; Lydon, K.M.; Palmer, M. J.; Patel, M.; Porcelloni, M.; Richardson, J.; Stenson, R.A.; Studley, J.R.; Vasse, J-L.; Winn, C.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926.

N'-(2-morfolino-1-feniletilden)-4-metilbencenosulfonilhidrazona **3d**:

Siguiendo el *procedimiento general 11*, se obtuvieron 0.9 g (59%) de un sólido anaranjado. ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = {2.20 (m, 2.1H) + 2.30 (m, 1.9H)}, {2.28 (s, 1.3H) + 2.36 (s, 1.7H)}, {3.17 (s, 1H) + 3.58 (s, 1H)}, {3.46 (m, 2.2H) + 3.53 (m, 1.8H)}, 7.19 (m, 1.5H), 7.23-7.37 (m, 3H), 7.46 (m, 1.5H), 7.64 (m, 1H), {7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H) + 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)}. ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 21.5 (CH_3), {52.3 (CH_2) + 53.2 (CH_2)}, 56.9 (CH_2), {66.6 (CH_2) + 66.8 (CH_2)}, 126.2 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.0 (CH), {129.4 (CH) + 129.5 (CH)}, 130.0 (CH), 136.7 (C), 142.0 (C), 143.2 (C), 144.0 (C).

E.3.2. Síntesis de los enoléteres trisustituidos 5, los enoléteres disustituidos 7, las enaminas 8, los α,α -diarilaldehídos 11 y el indol 1,3-disustituido 12.

Procedimiento general 12 para la síntesis de los enoléteres trisustituidos 5 (Tabla 2.A.2), los enoléteres disustituidos 7 (Tabla 2.A.4) y las enaminas 8 (Tabla 2.A.5).

- Método A:

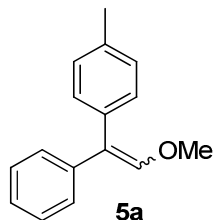
Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos), *tert*butóxido de litio (1.2 mmol, 96.1 mg), la sulfonilhidrazona **3** (0.55 mmol), y dioxano (3 mL). Después de un minuto con agitación a temperatura ambiente, se adiciona el halogenuro de arilo **4** (0.5 mmol). El sistema se calienta a 90 ó 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando el proceso finaliza (desaparición del halogenuro de partida), la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye en pentano o diclorometano (15 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

- Método B:

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno el compuesto carbonílico **6** (0.55 mmol), la 4-toluenosulfonilhidracida (0.6 mmol) y dioxano (2 mL) y se calientan a 70 °C con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, después se adicionan 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), *tert*butóxido de litio (1.2 mmol, 96.1 mg) y dioxano (1 mL). Después de un minuto con agitación a temperatura ambiente, se adiciona el halogenuro de arilo **4** (0.5 mmol). El sistema se calienta a 90 ó 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando el proceso finaliza (desaparición del halogenuro de partida), la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye en pentano o diclorometano (15 mL) y se filtra a través de celita. Los

disolventes se eliminan a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

1-(2-Metoxi-1-*p*-tolilvinil)benceno **5a**



Aspecto: Aceite amarillo

Mezcla de isómeros *E:Z* 1:1

Rendimiento: Método A: 99% (111 mg)

Método B: 92 % (103 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.51 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₁₆H₁₆O

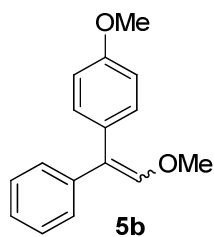
Datos espectroscópicos para la mezcla de isómeros:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 2.43 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.51 (s ancho, 1H), 7.17-7.49 (m, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 20.9 (CH₃), 21.1 (CH₃), 60.3 (CH₃), 60.4 (CH₃), 120.3 (C), 120.4 (C), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 134.6 (CH), 136.0 (CH), 136.1 (CH), 137.4 (C), 137.7 (C), 140.5 (C), 145.8 (C), 145.9 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₆O: 224.1196; encontrado: 224.1193.

1-[2-Metoxi-1-(4-metoxifenil)vinil]benceno **5b**



Aspecto: Aceite amarillo

Mezcla de isómeros *E:Z* 1:1

Rendimiento: Método A: 99% (119 mg)

Método B: 91 % (111 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.42 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₁₆H₁₆O₂

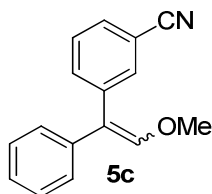
Datos espectroscópicos para la mezcla de isómeros:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 3.80 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.45 (s ancho, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 55.1 (CH₃), 60.3 (CH₃), 113.3 (C), 113.6 (C), 119.9 (C), 120.0 (C), 126.2 (CH), 126.3 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 130.8 (CH), 132.8 (CH), 137.8 (CH), 140.5 (C), 145.4 (C), 145.5 (C), 158.0 (C), 158.3 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₆O₂: 240.1145; encontrado: 240.1143.

3-(2-Metoxi-1-fenilvinil)benzonitrilo **5c**



Aspecto: Aceite amarillo

Mezcla de isómeros *E:Z* 1:1

Rendimiento: Método A: 99% (116 mg)

Método B: 98 % (115 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 1:1

R_f: 0.29 (Hexano/AcOEt 5:1)

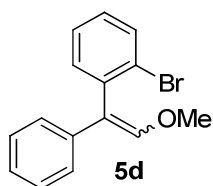
Fórmula empírica: C₁₆H₁₃NO

Datos espectroscópicos para la mezcla de isómeros:

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 3.81 (s, 3H), 6.51 (s ancho, 3H), 7.19-7.64 (m, 8H), 7.77 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 60.7 (CH₃), 111.9 (C), 112.2 (C), 118.1 (C), 118.8 (C), 119.0 (C), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (CH), 129.6 (CH), 131.1 (C), 132.1 (C), 133.1 (CH), 133.8 (CH), 134.6 (C), 136.0 (C), 138.8 (CH), 140.0 (CH), 141.7 (C), 147.4 (C), 147.8 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₃NO: 235.0992; encontrado: 235.0989.

1-[1-(2-bromofenil)-2-metoxivinil]benceno **5d**

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: Método A: 80% (115 mg)

Método B: 79 % (114 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 10:1

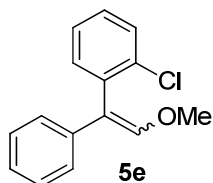
R_f: 0.41 (Hexano/AcOEt 10:1)Fórmula empírica: C₁₅H₁₃BrO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 3.78 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.17-7.45 (m, 8H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 60.4 (OCH₃), 120.0 (C), 124.8 (C), 125.7 (2xCH), 126.1 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (C), 128.2 (C), 128.3 (2xCH), 128.6 (CH), 129.8 (C), 132.4 (CH), 132.8 (CH), 138.5 (C), 146.4 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₃BrO: 288.0150; encontrado: 288.0161.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Kobayashi, K.; Hayashi, K.; Miyamoto, K.; Morikawa O.; Konishi, H. *Synthesis* **2006**, 2934.

1-[1-(2-clorofenil)-2-metoxivinil]benceno **5e**

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: Método A: 99% (121 mg)

Método B: 92 % (113 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

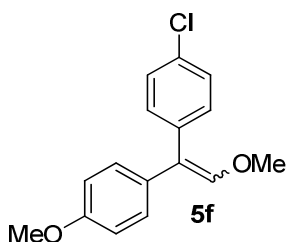
R_f: 0.23 (Hexano/AcOEt 4:1)Fórmula empírica: C₁₅H₁₃ClO

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 3.78 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 6H), 7.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 60.4 (CH₃), 118.2 (C), 125.6 (2xCH), 126.1 (CH), 126.6 (CH), 128.3 (2xCH), 128.4 (CH), 129.6 (CH), 132.4 (CH), 134.3 (C), 136.4 (C), 138.6 (C), 146.6 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₃ClO: 244.0655; encontrado: 244.0653.

1-[1-(4-Clorofenil)-2-metoxivinil]-4-metoxibenceno **5f**



Aspecto: Aceite amarillo

Mezcla de isómeros *E:Z* 1:1

Rendimiento: Método A: 99% (136 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.34 (Hexano/AcOEt 4:1)

Fórmula empírica: C₁₆H₁₅ClO₂

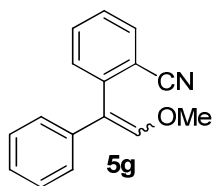
Datos espectroscópicos para la mezcla de isómeros:

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 3.80 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 55.0 (CH₃), 60.4 (CH₃), 113.4 (CH), 118.8 (C), 119.0 (C), 127.9 (CH), 128.2 (CH), 129.2 (CH), 129.4 (CH), 130.8 (CH), 130.9 (CH), 131.8 (C), 132.1 (C), 136.3 (C), 139.1 (C), 145.7 (CH), 145.8 (CH), 158.2 (C), 158.5 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₅ClO₂: 274.0761; encontrado: 274.0764.

2-(2-Metoxi-1-fenilvinil)benzonitrilo **5g**



Aspecto: Sólido amarillo

Rendimiento: Método B: 82% (97 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.32 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₁₆H₁₃NO

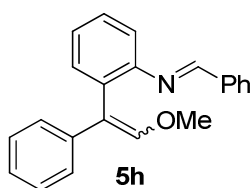
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 3.78 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.23-7.48 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 60.4 (CH₃), 113.9 (C), 117.5 (C), 118.5 (C), 125.2 (C), 126.6 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 129.1 (C), 131.2 (CH), 132.4 (CH), 132.9 (CH), 133.1 (CH), 133.3 (C), 133.8 (CH), 134.2 (CH), 138.5 (C), 141.8 (C), 147.6 (CH), 148.9 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₃NO: 235.0997; encontrado: 235.0995.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Kobayashi, K.; Hashimoto, K.; Ukon, T.; Fukamachi, S.; Morikawa O. *Synthesis* **2008**, 584.

N-benciliden-2-(2-metoxi-1-fenilvinil)bencenamina **5h**



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: Método A: 80% (125 mg)

Purificado en SiO₂ desactivada en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.42 (Hexano/AcOEt 5:1)

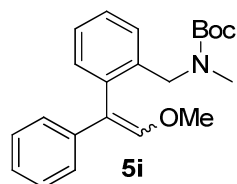
Fórmula empírica: C₂₂H₁₉NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): = 3.63 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 5H), 7.35-7.45 (m, 7H), 7.72-7.74 (m, 2H), 8.32 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 60.1 (CH₃), 118.6 (C), 118.9 (CH), 125.0 (CH), 125.8 (CH), 126.4 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (C), 130.4 (C), 130.81 (CH), 131.4 (CH), 136.3 (C), 140.2 (C), 146.0 (CH), 151.4 (C), 159.9 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₂₂H₁₉NO: 313.1467; encontrado: 313.1458.

2-(2-Metoxi-1-fenilvinil)bencilmetilcarbamato de *tert*-butilo **5i**



Aspecto: Aceite marrón

Rendimiento: Método A: 84% (149 mg)

Purificado en SiO₂ desactivada en Hexano/AcOEt 10:1

R_f: 0.29 (Hexano/AcOEt 10:1)

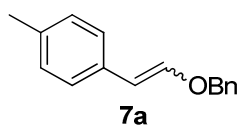
Fórmula empírica: C₂₂H₂₇NO₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.44-1.51 (s ancho, 9H), 2.65-2.82 (s ancho, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.30-4.45 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H) 7.25-7.33 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 28.3 (3xCH₃), 33.9 (CH₃), 49.1 (CH₂), 50.0 (CH₂), 60.2 (CH₃), 79.3 (C), 118.4 (C), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 129.4 (CH), 130.8 (CH), 135.8 (C), 136.7 (C), 139.1 (C), 145.8 (CH), 156.0 (C).

EMAR (IE): calculado para C₂₂H₂₇NO₃: 353.1991; encontrado: 353.1988.

1-[2-(Benciloxi)vinil]-4-metilbenceno **7a**



Aspecto: Sólido amarillo

Mezcla de isómeros *E*:*Z* 92:8

Rendimiento: Método A: 77% (87 mg)

Método B: 65 % (73 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.66 (Hexano/AcOEt 4:1)

Fórmula empírica: C₁₆H₁₆O

Datos espectroscópicos para el isómero mayoritario (*E*):

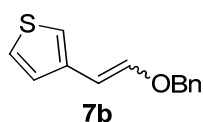
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2.37 (s, 3H), 4.94 (s, 2H), 6.02 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H), 7.38-7.47 (m, 5H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 20.9 (CH_3), 71.7 (CH_2), 106.7 (CH), 125.0 (2xCH), 127.5 (2xCH), 128.0 (CH), 128.5 (2xCH), 129.2 (2xCH), 133.2 (C), 135.3 (C), 136.8 (C), 147.0 (CH).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$: 224.1201; encontrado: 224.1212.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Alcaide, B.; Pérez-Castells, J.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6012.

3-[2-(Benciloxi)vinil]tiofeno **7b**



Aspecto: Aceite amarillo

Mezcla de isómeros *E:Z* 5:1

Rendimiento: Método A: 70% (75 mg)

Método B: 65 % (71 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 10:1

R_f : 0.43 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{OS}$

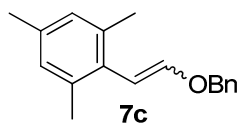
Datos espectroscópicos para el isómero mayoritario (*E*):

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 4.92 (s, 2H), 6.06 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 5H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 71.7 (CH_2), 101.9 (CH), 118.2 (CH), 124.4 (CH), 125.8 (CH), 127.5 (2xCH), 128.0 (CH), 128.5 (2xCH), 136.7 (C), 137.2 (C), 147.7 (CH).

EMAR (IE): calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{OS}$: 216.0609; encontrado: 216.0614.

2-[2-(Benciloxi)vinil]-1,3,5-trimetilbenceno **7c**



Aspecto: Aceite amarillo
Mezcla de isómeros *E:Z* 5:1
Rendimiento: Método A: 75% (95 mg)
Método B: 69 % (87 mg)
Purificado en Hexano/AcOEt 10:1
R_f: 0.51 (Hexano/AcOEt 10:1)
Fórmula empírica: C₁₈H₂₀O

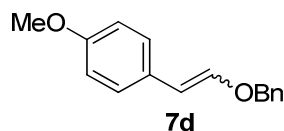
Datos espectroscópicos para el isómero mayoritario (*E*):

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2.34 (s, 9H), 4.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.85 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.35-7.50 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 19.7 (2xCH₃), 21.0 (CH₃), 70.0 (CH₂), 103.4 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 135.3 (C), 136.4 (C), 137.0 (C), 137.4 (C), 149.2 (CH), 159.4 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₈H₂₀O: 252.1514; encontrado: 252.1515.

1-[2-(Benciloxi)vinil]-4-metoxibenceno **7d**



Aspecto: Sólido blanco
Mezcla de isómeros *E:Z* 10:1
Rendimiento: Método A: 80% (96 mg)
Método B: 70 % (84 mg)
Purificado en Hexano/AcOEt 4:1
R_f: 0.56 (Hexano/AcOEt 4:1)
Fórmula empírica: C₁₆H₁₆O₂

Datos espectroscópicos para el isómero mayoritario (*E*):

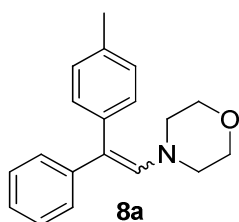
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 3.80 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.96 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 7.18 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 55.2 (CH₃), 71.8 (CH₂), 106.5(CH), 114.0 (2xCH), 126.2 (2xCH), 127.5 (2xCH), 128.0 (CH), 128.5 (2xCH), 132.1 (C), 136.8 (C), 146.3 (CH), 157.9 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₁₆O₂: 240.1150; encontrado: 240.1154.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Alcaide, B.; Pérez-Castells, J.; Polanco, C.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6012.

4-(2-Fenil-2-*p*-tolilvinil)morfolina **8a**



Aspecto: Aceite amarillo

Mezcla de isómeros *E:Z* 1:1

Rendimiento: Método A: 88% (123 mg)

Purificado en SiO₂ desactivada en Hexano/AcOEt 10:1

R_f: 0.26 (Hexano/AcOEt 10:1)

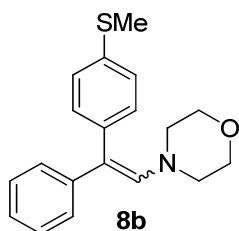
Fórmula empírica: C₁₉H₂₁NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.92 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 6.29 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.10 (s ancho, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.37 (s ancho, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 20.8 (CH₃), 21.1 (CH₃), 50.7 (2xCH₂), 66.5 (2xCH₂), 116.8 (C), 117.0 (C), 124.1 (CH), 124.2 (CH), 125 (CH), 126.1 (CH), 126.6 (2xCH), 127.8 (2xCH), 128.4 (CH), 128.6 (2xCH), 130.6 (CH), 130.7 (CH), 134.6(C), 135.7 (C), 137.1 (C), 137.4 (C), 140.5 (C), 140.8 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₉H₂₁NO: 279.1623; encontrado: 279.1633.

4-(2-[4-(Metiltio)fenil-2-fenilvinil]morfolina) **8b**



Aspecto: Aceite anaranjado

Mezcla de isómeros *E:Z* 1:1

Rendimiento: Método A: 82% (128 mg)

Purificado en SiO₂ desactivada en Hexano/AcOEt 10:1

R_f: 0.22 (Hexano/AcOEt 10:1)

Fórmula empírica: C₁₉H₂₁NOS

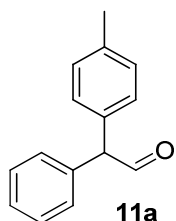
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2.47 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.88 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8Hz, 2H), 7.28-7.40 (m, 4H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 15.5 (CH₃), 16.3 (CH₃), 50.7 (2xCH₂), 66.5 (2xCH₂), 115.9 (C), 116.2 (C), 124.7 (CH), 125.2 (CH), 125.9 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 129.7 (CH), 130.5 (CH), 130.8 (CH), 131.2 (CH), 132.0 (CH), 136.0 (C), 137.1 (C), 137.1 (C), 137.3 (CH), 137.8 (CH), 140.2 (C), 141.1 (C), 143.6 (C), 145.2 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₉H₂₁NOS: 311.1344; encontrado: 311.1355.

Procedimiento general 13 para la síntesis de los α,α-diarilaldehídos 11 (Tabla 2.A.6) y del indol 1,3-disustituido 12 (Esquema 2.A.13).

Se introducen en un vial de reacción de microondas el enoléter 5 (0.2 mmol), agua (0.25 mL), HCl concentrado (0.25 mL) y tolueno (1 mL). El tubo se sella y se coloca en un microondas *Biotage Initiator™*. Después de irradiar la reacción a 180 °C durante 1-5 min la mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se neutraliza cuidadosamente con NaOH 2M y se extrae con Et₂O. Las fracciones orgánicas se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

2-Fenil-2-*p*-tolilacetaldehído **11a**

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 80% (34 mg)

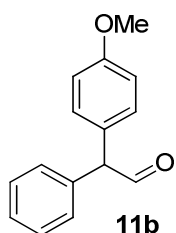
Fórmula empírica: C₁₅H₁₄O

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2.43 (s, 3H), 4.91 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.23-7.45 (m, 7H), 9.98 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 21.0 (CH₃), 63.6 (CH), 127.4 (CH), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 133.1 (C), 136.4 (C), 137.3 (C), 198.6 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₄O: 210.1045; encontrado: 210.1044.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8217.

2-(4-metoxifenil)-2-fenilacetaldehído **11b**

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 90% (41 mg)

Fórmula empírica: C₁₅H₁₄O₂

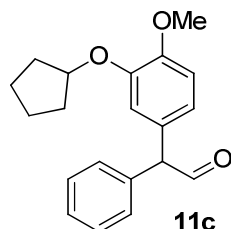
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 3.81 (s, 3H), 4.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.37-7.40 (m, 3H), 9.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 55.1 (CH₃), 63.2 (CH), 114.3 (CH), 127.4 (CH), 128.1 (C), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 130.1 (CH), 136.5 (C), 158.9 (C), 198.6 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₄O: 226.0994; encontrado: 226.0997.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Seiders, J. R.; Wang, L.; Floreancig, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2406.

2-(3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil)-2-fenilacetaldehído **11c**



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 74% (46 mg)

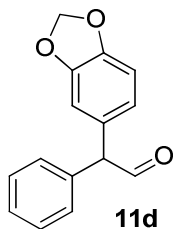
Fórmula empírica: C₂₀H₂₂O₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.60-1.62 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.74 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 7.33-7.43 (m, 3H), 9.94 (dd, *J* = 2.7, 1.2 Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 23.9 (2xCH₂), 32.6 (2xCH₂), 55.9 (CH), 63.4 (CH₃), 80.4(CH), 112.2 (CH), 115.9 (CH), 121.2 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (C), 128.8 (CH), 128.9 (CH), 136.5 (C), 147.9 (C), 149.5 (C), 198.4 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₂₂O₃: 310.1569; encontrado: 310.1567.

2-(benzo[d][1,3]dioxo-5-il)-2-fenilacetaldehído **11d**



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 89% (43 mg)

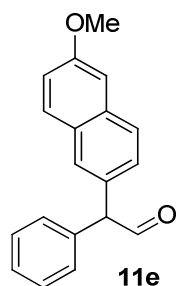
Fórmula empírica: C₁₅H₁₂O₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 4.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 5H), 9.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 63.5 (CH₃), 101.1 (CH₂), 108.6 (CH), 109.4 (CH), 122.4 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (C), 129.0 (CH), 129.8 (CH), 136.3 (C), 147.0 (C), 148.1 (C), 198.3 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₂O₃: 240.0786; encontrado: 240.0796.

2-(2-metoxinaftalen-6-il)-2-fenilacetaldehído **11e**



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 85% (47 mg)

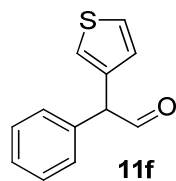
Fórmula empírica: C₁₉H₁₆O₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 3.95 (s, 3H), 5.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.28-7.45 (m, 5H), 7.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 15.6, 8.7 Hz, 2H), 10.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 55.2 (CH₃), 63.9 (CH), 105.5 (CH), 119.2 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.1 (C), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 131.3 (C), 133.7 (C), 136.4 (C), 157.9 (C), 198.6 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₉H₁₆O₂: 276.1150; encontrado: 276.1151.

2-fenil-2-(tiofen-3-il)acetaldehído **11f**



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 58% (24 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.35 (Hexano/AcOEt 5:1)

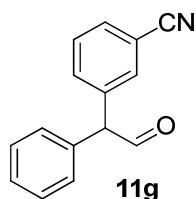
Fórmula empírica: C₁₂H₁₀OS

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 4.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.93-7.94 (m, 1H), 9.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 59.8 (CH), 123.2 (CH), 126.3 (CH), 127.7 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 132.2 (C), 133.8 (C), 197.5 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₂H₁₀OS: 202.0452; encontrado: 202.0445.

3-(formil(fenil)metil)benzocnitrilo **11g**



Aspecto: Sólido amarillo

Rendimiento: 63% (28 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.25 (Hexano/AcOEt 5:1)

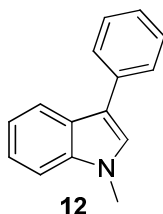
Fórmula empírica: C₁₅H₁₁NO

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 4.98 (s, 1H), 7.23-8.08 (m, 9H), 9.96 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 63.3 (CH), 112.9 (C), 118.4 (C), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 131.1 (CH), 132.5 (CH), 133.5 (CH), 135.2 (C), 138.0 (C), 197.1 (CH).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₁NO: 221.0841; encontrado: 221.0828.

1-metil-3-fenil-1*H*-indol **12**



Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 94% (39 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.55 (Hexano/AcOEt 4:1)

Fórmula empírica: C₁₅H₁₃N

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 3.87 (s, 3H), 7.28-7.45 (m, 5H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 32.7 (CH₃), 109.4 (CH), 116.6 (C), 119.8 (CH), 121.9 (CH), 125.6 (CH), 126.1 (CH), 126.4 (CH), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (C), 135.6 (C), 137.4 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₁₃N: 207.1048; encontrado: 207.1048.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Rodríguez, J. G.; Lafuente, A.; García-Almaraz, P. *J. Heterocyclic Chem. Soc.* **2000**, *37*, 1281.

E.4. Capítulo 2 Parte B. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de N-tosilhidrazonas α -sustituidas con bromoarenos. Síntesis de olefinas enantiopuras a partir de cetonas procedentes de aminoácidos: uso del “*pool quiral*”.

E.4.1. Síntesis de las cetonas de partida (-)-17**, **19**, y **26**.**

*Procedimiento general 17 para la síntesis de la cetona enantioméricamente enriquecida (-)-**17**.*²⁵⁰

A una disolución de trióxido de cromo (70 mmol, 7 g) en agua (50 mL) enfriada a 0 °C se añade ácido sulfúrico concentrado (6.1 mL). La mezcla resultante se añade gota a gota durante 15 min a una disolución del alcohol comercial (1*S*,2*S*)-(+)-2-metoxiciclohexanol (ChiPros® 99%, ee = 98%) (23.4 mmol, 3.05 g) en CH₂Cl₂ (20 mL), con agitación vigorosa y enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se mantiene con buena agitación y a una temperatura de 0 °C durante 1 h y transcurrido ese tiempo, se añade *i*PrOH (4 mL). La mezcla se extrae repetidamente con CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). Las fracciones orgánicas se lavan sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃ y brine, se secan con Na₂SO₄, se filtran a través de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. La (2*S*)-2-metoxiciclohexanona (-)-**17** es purificada mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla de Hex/AcOEt 2:1.

La 2-metoxiciclohexanona racémica **17** está disponible comercialmente.

²⁵⁰ Rossi, T.; Marchioro, C.; Paio, A.; Thomas, R. J.; Zarantonello, P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1653.

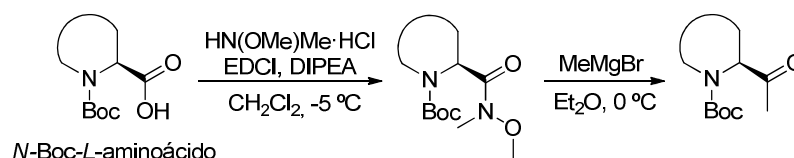
(2S)-2-Metoxiciclohexanona (-)-17:

Siguiendo el *procedimiento general 17*, se obtuvieron 1.9 g (63%) de un líquido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 1.60-1.64 (m, 3H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ (ppm) = 22.9 (CH_2), 27.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 40.4 (CH_2), 57.5 (CH_3), 84.0 (CH), 209.7 (C). EMAR (IE): calculado para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$: 128.0837; encontrado: 128.0839. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.412$ ($c = 0.195$ en CH_2Cl_2). 98% ee [columna Chiralcel OD-H, Hex/EtOH = 99:1, 0.8 mL/min, λ_{max} 201.0 nm; $t_{\text{R}} = 9.1$ min (1%) y 9.5 min (99%)].

Procedimiento general 18 para la síntesis de las cetonas enantiopuras 19, y 26.

La síntesis de las cetonas enantiopuras **19** y **26**, descrita a continuación, fue adaptada de un procedimiento empleado para preparar metilcetonas similares a partir de ácidos carboxílicos.²⁵¹

Las cetonas racémicas **19** y **26** se sintetizaron a partir de los correspondientes aminoácidos racémicos siguiendo la misma ruta.



A una disolución del *N*-Boc-*L*-aminoácido (30 mmol) en CH_2Cl_2 (215 mL) a -5 °C, se añade clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (30, mmol, 2.93 g) y $\text{Et}_3\text{Pr}_2\text{N}$ (30 mmol, 5.2 mL). Después se añade gota a gota una disolución de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (30 mmol, 5.76 g) en CH_2Cl_2 (115 mL). Después de 1 h a -

²⁵¹ Moisan, L.; Thuéry, P.; Nicolas, M.; Doris, E.; Rousseau B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5334.

5 °C, la mezcla se lava con una disolución de HCl 1N (2 x 20mL). Las fracciones orgánicas se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. La amida de Weinreb correspondiente es purificada mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla de Et₂O/TBME 1:1.

(S)-2-(Metoxi(metil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 18:

Se obtuvieron 6.4 g (82%) de un aceite amarillo. R_f: 0.39 (Et₂O/TBME 1:1). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = {1.32 (s, 4.8H) + 1.36 (s, 4.2H)}, 1.74-1.88 (m, 3H), 2.04-2.15 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.30-3.51 (m, 2H), {3.64 (s, 1.6H) + 3.69 (s, 1.4H)}, {4.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.55H) + 4.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.45H)}. ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = {23.1 (CH₂) + 23.8 (CH₂)}, {28.1 (3xCH₃) + 28.2 (3xCH₃)}, {29.3 (CH₂) + 30.2 (CH₂)}, {32.0 (CH₃) + 32.1 (CH₃)}, {46.3 (CH₂) + 46.6 (CH₂)}, {56.2 (CH₃) + 56.5 (CH₃)}, {60.9 (CH) + 61.0 (CH)}, {79.1 (C) + 79.2 (C)}, {153.6 (C) + 154.2 (C)}, {173.0 (C) + 173.6 (C)}. EMAR (IE): calculado para C₁₂H₂₃N₂O₄: 259.1658; encontrado: 259.1658. [α]_D²⁰ = -12.467 (c = 0.145 en CH₂Cl₂).

(S)-1-(Metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo 25:

Se obtuvieron 5.8 g (83%) de un sólido blanco. p.f. = 35-40 °C. R_f 0.39 (Et₂O/TBME 1:1). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1.32 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.22 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.28 (s ancho, 1H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 18.5 (CH₃), 28.3 (3xCH₃), 32.0 (CH₃), 46.4 (CH), 61.5 (CH₃), 79.4 (C), 155.1 (C), 173.6 (C). EMAR (IE): calculado para C₁₀H₂₁N₂O₄: 233.1501; encontrado: 233.1523. [α]_D²⁰ = +80.238 (c = 0.105 en CH₂Cl₂).

A una disolución de amida de Weinreb (30 mmol) en Et₂O (350 mL) se añade gota a gota bromuro de metilmagnesio (42 mmol, 13.8 mL de una disolución 3M en Et₂O).²⁵² La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h y posteriormente se lava con una disolución saturada de NH₄Cl (2 x 100 mL). Las fracciones orgánicas se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. La metilcetona correspondiente es purificada mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla de Et₂O/TBME 1:1.

(S)-2-Acetilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo **19**:

Siguiendo el *procedimiento general 18*, se obtuvieron 5.2 g (81%) de un sólido blanco. p.f. = 46-49 °C. R_f: 0.53 (Et₂O/TBME 1:1). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = {1.23 (s, 5.2H) + 1.28 (s, 3.8H)}, 1.65-1.71 (m, 3H), {1.95 (s, 1.9H) + 1.98 (s, 1.1H)}, 2.02 (m, 1H), 3.26-3.35 (m, 2H), {4.02 (m, 0.59H) + 4.11 (m, 0.41H)}. ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = {23.3 (CH₂) + 23.9 (CH₂)}, {25.2 (CH₃) + 25.8 (CH₃)}, {27.8 (3xCH₃) + 27.9 (3xCH₃)}, {28.3 (CH₂) + 29.3 (CH₂)}, {46.2 (CH₂) + 46.4 (CH₂)}, {64.8 (CH) + 65.2 (CH)}, {79.2 (C) + 79.5 (C)}, {153.3 (C) + 154.1 (C)}, 207.6 (C). EMAR (IE): calculado para C₁₁H₁₈NO₃: 212.1287; encontrado: 212.1285. [α]_D²⁰ = -47.692 (c = 0.125 en CH₂Cl₂). >99% ee [columna Chiralcel AD-H, Hex/*i*PrOH = 90:10, 0.5 mL/min, λ_{max} 201.2 nm; t_R = 12.5 min (<0.5%) y 16.0 min (>99%)].

(S)-(3-Oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo **26**:

Siguiendo el *procedimiento general 18*, se obtuvieron 4.5 g (80%) de un sólido blanco. p.f. = 36-38 °C. R_f 0.47 (Et₂O/TBME 1:1). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 1.24 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 4.20 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.36 (s ancho, 1H)} ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 17.1 (CH₃), 26.1 (CH₃), 28.0 (3xCH₃), 55.4 (CH), 79.3

²⁵² La síntesis de la metilcetona **26** derivada de *L*-alanina se llevó a cabo empleando THF como disolvente, ya que la amida **25** no es soluble en Et₂O. Y además fue necesario emplear un exceso del bromuro de metilmagnesio (3 equiv, frente a los 1.4 equiv añadidos en el caso de la *L*-prolina).

(C), 155.0 (C), 207.3 (C). EMAR (IE): calculado para $C_9H_{17}NO_3$: 187.1208; encontrado: 187.1217. $[\alpha]_D^{20} = +34.933$ ($c = 0.100$ en CH_2Cl_2). >99% ee [columna Chiralcel AD-H, Hex/*i*PrOH = 90:10, 0.5 mL/min, λ_{max} 201.2 nm; $t_R = 11.6$ min (<0.5%) y 12.4 min (>99%)].

E.4.2. Síntesis de las hidrazonas de partida (-)-15, 20 y 27.

Procedimiento general 19 para la síntesis de las hidrazonas (-)-15, 20 y 27.

Para la síntesis de las *N*-tosilhidrazonas (-)-15, 20 y 27, y de sus análogos racémicos, se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía y mencionado anteriormente en la parte A de este capítulo 2.²⁴⁹

N'-(2-Metoxiciclohexiliden)-4-metilbencenosulfonilhidrazona (-)-15:

Siguiendo el *procedimiento general 19*, se obtuvieron 4.2 g (59%) de un sólido blanco. p.f. = 115-125 °C. 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 1.24-1.39 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.67-1.86(m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 19.8 (CH_2), 21.5 (CH_3), 22.9 (CH_2), 23.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 32.6 (CH_2), 55.6 (CH_3), 79.8 (CH), 127.9 (2xCH), 129.4 (2xCH), 135.1 (C), 144.0 (C), 159.0 (C). EMAR (IE): calculado para $C_{14}H_{21}N_2O_3S$: 297.1273; encontrado: 297.1281. $[\alpha]_D^{20} = +10.526$ ($c = 0.095$ en CH_3OH).

2-(1-(2-Tosilhidrazono)etil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 20:

Siguiendo el *procedimiento general 19*, se obtuvieron 7.2 g (79%) de un sólido blanco. p.f. = 153-157 °C. 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = {1.21 (s, 5H) + 1.42 (s, 4H)}, 1.71-1.81 (m, 6H), 2.03 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), {3.35 (s ancho, 1.3H) + 3.55 (s ancho, 0.7H)}, {4.23 (s ancho, 0.7H) + 4.36 (s ancho, 0.3H)}, 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.65 (s ancho, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 11.7 (CH_3), 21.4 (CH_3), 23.1 (CH_2), 28.0 (3x CH_3), 31.1 (CH_2), 46.7 (CH_2), 62.6 (CH), 79.4 (C), 128.0 (2xCH), 129.3

(2xCH), 135.4 (C), 143.8 (C), 154.1 (C), 158.1 (C). EMAR (IE): calculado para $C_{18}H_{27}N_3O_4S$: 381.1722; encontrado: 381.1756. $[\alpha]_D^{20} = -39.412$ (c = 0.170 in CH_3OH).

(3-(2-Tosilhidrazono)butan-2-il)carbamato de tert-butilo 27:

Siguiendo el *procedimiento general 19*, se obtuvieron 6.4 g (75%) de un sólido blanco. p.f. = 152-156 °C_{dec.} 1H -RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) = 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.21 (m, 1H), 5.16 (s ancho, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) = 19.18 (CH_3), 21.5 (CH_3), 28.1 (CH_3), 28.3 (3x CH_3), 51.4 (CH), 79.4 (C), 128.0 (2xCH), 129.5 (2xCH), 135.0 (C), 144.1 (C), 155.0 (C), 156.9 (C). EMAR (IE): calculado para $C_{16}H_{25}N_3O_4S$: 356.1644; encontrado: 356.1678. $[\alpha]_D^{20} = -39.182$ (c = 0.100 en CH_3OH).

E.4.3. Síntesis de los aliléteres enantioméricamente enriquecidos 16 y las alilaminas enantioméricamente puras 21 y 28.

Procedimiento general 20 para la síntesis de los aliléteres enantioméricamente enriquecidos 16 (Tabla 2.B.1) y las alilaminas enantiopuras 21 (Tabla 2.B.2).

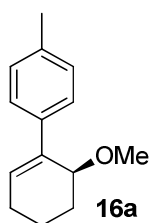
Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno tris(dibencilidena)acetona)dipaladio(0) (1-2 % mol), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (2-4 % mol), *tert*butóxido de litio (1.4 mmol, 112.1 mg), la sulfonilhidrazona (-)-**15 ó 20** (0.55 mmol), y dioxano (2 mL). Después de un minuto con agitación a temperatura ambiente, se adiciona el halogenuro de arilo **4** (0.5 mmol). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando el proceso finaliza (desaparición del halogenuro de partida, 4 h), la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye en pentano o diclorometano (15 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

Todas las reacciones se pueden llevar a cabo mediante un proceso *one pot* partiendo de la cetona directamente: Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno la cetona (-)-**17 ó 19** (0.55 mmol), la 4-toluenosulfonilhidracida (0.61 mmol) y dioxano (2 mL) y se calientan a 70 °C con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, después se adicionan el sistema catalítico y el resto de reactivos, y se sigue el procedimiento anterior.

Procedimiento general 21 para la síntesis de las alilaminas enantiopuras 28 (Tabla 2.B.3).

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno acetato de paladio(II) (4 % mol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (8 % mol), tertbutóxido de litio (1.4 mmol, 112.1 mg), la sulfonilhidrazona **27** (0.55 mmol), agua destilada (2.5 mmol, 45 µL) y dioxano (2 mL). Después de un minuto con agitación a temperatura ambiente, se adiciona el halogenuro de arilo **4** (0.5 mmol). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando el proceso finaliza (desaparición del halogenuro de partida, 4 h), la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye en pentano o diclorometano (15 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

1-[(*S*)-6-Metoxiciclohex-1-enil-4-metilbenceno **16a**



Procedimiento general 20

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 97% (98 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 10:1

R_f: 0.42 (Hexano/AcOEt 10:1)

Fórmula empírica: C₁₄H₁₈O

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1.61-1.67 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 1H), 2.17-2.20 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.19 (s ancho, 1H), 6.19 (s ancho, 1H), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8 Hz, 2H).

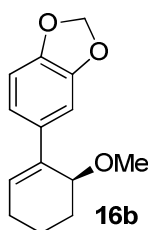
¹³C-RMN (CDCl₃, 100 MHz), δ (ppm): 16.8 (CH₂), 20.9 (CH₃), 25.9 (CH₂), 26.2 (CH₂), 56.1 (OCH₃), 74.2 (CH), 125.5 (2xCH), 128.6 (CH), 128.8 (2xCH), 136.1 (C), 137.1 (C), 138.5 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₈O: 202.1352; encontrado: 202.1348.

[α]_D²⁰ = -9.767 (c = 0.215 en CHCl₃).

97.2% ee [columna Chiralcel OD-H, Hex/EtOH = 90:10, 0.2 mL/min, λ_{max} 245.7 nm; t_R = 19.8 min (1.40%) y 21.4 min (98.60%)].

(S)-5-(6-Metoxiciclohex-1-en-1-il)benzo[d][1,3]dioxolano **16b**



Procedimiento general 20

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 98% (113 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.53 (Hexano/AcOEt 4:1)

Fórmula empírica: C₁₄H₁₆O₃

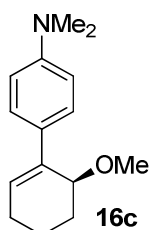
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.53-1.64 (m, 2H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.12-2.30 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.08 (s ancho, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.11 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 10.8, 2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 2Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 16.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.1 (CH₂), 56.2 (CH₃), 74.5 (CH), 100.8 (CH₂), 106.4 (CH), 107.9 (CH), 119.1 (CH), 128.6 (CH), 135.9 (C), 136.9 (C), 146.3 (C), 147.5 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₆O₃: 232.1094; encontrado: 232.1095.

[α]_D²⁰ = -63.455 (c = 0.220 en CHCl₃).

97% ee [columna Chiralcel OD-H, Hex/EtOH = 90:10, 0.2 mL/min, λ_{max} 258.7 nm; t_R = 25.7 min (1.03%) y 34.9 min (98.97%)].

4-[(*S*)-6-Metoxiciclohex-1-enil]-*N,N*-dimetilbencenamina **16c***Procedimiento general 20*

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 86% (99 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.47 (Hexano/AcOEt 4:1)Fórmula empírica: C₁₄H₁₆O₃

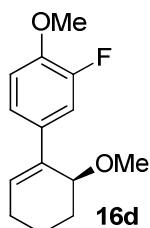
¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1.54-1.64 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 2.13-2.29 (m, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.37 (s, 3H), 4.15 (br s, 1H), 6.09 (t, *J* = 4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 17.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 26.3 (CH₂), 40.6 (2xCH₃), 56.1 (CH₃), 72.3 (CH), 112.6 (2xCH), 114.0 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 130.1 (C), 136.8 (C), 149.4 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₂₁NO: 231.1623; encontrado: 231.1625.

[α]_D²⁰ = -115.107 (c = 0.210 en CHCl₃).

97% ee [columna Chiralcel IA, Hex/EtOH = 90:10, 0.5 mL/min, λ_{max} 282.8 nm; t_R = 12.5 min (98.48%) y 13.7 min (1.52%)].

2-Fluoro-1-metoxi-4-[(*S*)-6-metoxiciclohex-1-enil]benceno **16d***Procedimiento general 20*

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 83% (98 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.45 (Hexano/AcOEt 4:1)Fórmula empírica: C₁₄H₁₇FO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1.52-1.63 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 1H), 2.13-2.28 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.07 (s ancho, 1H), 6.13 (dd, *J* = 4.6, 3.6 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H).

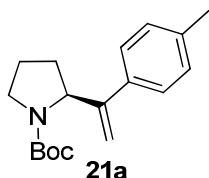
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 16.8 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 56.0 (CH₃), 56.2 (CH₃), 74.2 (CH), {113.1 (CH) + 113.2 (CH)}, {113.3 (CH) + 113.6 (CH)}, {121.2 (CH) + 121.2 (CH)}, 129.0 (CH), {134.8 (C) + 134.9 (C)}, {136.0 (C) + 136.0 (C)}, {146.2 (C) + 146.4 (C)}, 150.6 (C), 153.8 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₁₇FO₂: 236.1213; encontrado: 236.1218.

[α]_D²⁰ = +15.385 (c = 0.260 en CHCl₃).

97.3% ee [columna Chiralcel IA, Hex/EtOH = 90:10, 0.5 mL/min, λ_{max} 249.6 nm; t_R = 10.3 min (98.65%) y 11.3 min (1.35%)].

(S)-2-(1-(*p*-Tolil)vinil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo **21a**



Procedimiento general 20

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 70% (100 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.37 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₁₈H₂₅NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): {1.43 (s, 6H) + 1.50 (s, 3H)}, 1.62 (s ancho, 1H), 1.79-2.02 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.39-3.59 (m, 2H), {4.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.6H) + 4.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 0.4H)}, 4.94 (s, 1H), {5.18 (s, 0.7H) + 5.23 (s, 0.3H)}, 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

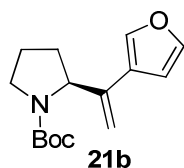
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 21.0 (CH₃), {22.1 (CH₂) + 22.9 (CH₂)}, 28.3 (CH₃), {30.5 (CH₂) + 31.5 (CH₂)}, {46.4 (CH₂) + 46.8 (CH₂)}, {60.2 (CH) + 60.5 (CH)}, 79.1 (C), 110.1 (CH₂), 126.5 (2xCH), 128.9 (2xCH), {137.2 (C), 137.5 (C)}, 148.6 (C), 148.8 (C), 154.4 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₈H₂₅NO₂: 287.1885; encontrado: 287.1886.

[α]_D²⁰ = +98.691 (c = 0.125 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel OD-H, Hex/*i*PrOH = 93:7, 0.6 mL/min, λ_{max} 249.2 nm; t_R = 6.6 min (>99%) y 7.5 min (<0.5%)].

(S)-2-(1-(Furan-3-il)vinil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 21b

*Procedimiento general 20*

Aspecto: Aceite naranja

Rendimiento: 62% (82 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

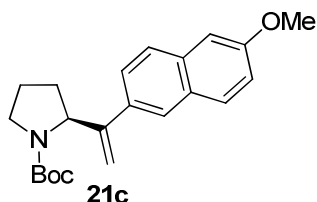
R_f: 0.33 (Hexano/AcOEt 5:1)Fórmula empírica: C₁₅H₂₁NO₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): {1.35 (s, 5.2H) + 1.46 (s, 3.8H)}, 1.71-1.90 (m, 3H), 2.02-2.11 (m, 1H), 3.38-3.52 (m, 2H), {4.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.6H) + 4.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.4H)}, 4.89 (s, 1H), {5.21 (s, 0.6H) + 5.23 (s, 0.4H)}, 6.50 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): {22.6 (CH₂) + 23.3 (CH₂)}, {28.2 (CH₃) + 28.4 (CH₃)}, {31.1 (CH₂) + 32.1 (CH₂)}, {46.4 (CH₂) + 46.8 (CH₂)}, {59.5 (CH) + 60.0 (CH)}, 79.2 (C), {108.2 (CH₂) + 108.4 (CH₂)}, 108.6 (CH), 124.7 (C), {138.3 (CH), 138.5 (CH)}, {139.9 (C) + 141.1 (C)}, 142.9 (CH), 154.4 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₂₁NO₃: 263.1521; encontrado: 263.1519.[α]_D²⁰ = -19.893 (c = 0.125 en CH₂Cl₂).>99% ee [columna Chiralcel OD-H, Hex/EtOH = 99:1, 0.8 mL/min, λ_{max} 241.0 nm; t_R = 7.6 min (>99%) y 8.0 min (<0.5%)].

(S)-2-(1-(6-Metoxinaftalen-2-il)vinil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo 21c

*Procedimiento general 20*

Aspecto: Sólido amarillo

p.f.: 88.6-91.6 °C

Rendimiento: 88% (155 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.41 (Hexano/AcOEt 4:1)Fórmula empírica: C₂₂H₂₇NO₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): {1.45 (s, 5.6H) + 1.52 (s, 3.4H)}, 1.68-1.72 (m, 1H), 1.82-2.04 (m, 3H), 3.43-3.63 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), {4.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.6H) + 5.05 (m, 0.4H)}, 5.05 (s, 1H), {5.32 (s, 0.6H) + 5.37 (s, 0.4H)}, 7.12-7.16 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.69-7.78 (m, 3H).

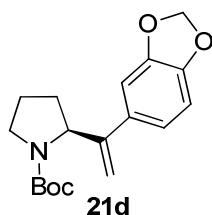
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): {22.2 (CH₂) + 23.0 (CH₂)}, {28.4 (CH₃) + 28.5 (CH₃)}, {30.7 (CH₂) + 31.7 (CH₂)}, {46.4 (CH₂) + 46.8 (CH₂)}, 55.2 (CH₃), {60.2 (CH) + 60.5 (CH)}, 79.2 (C), 105.5 (CH), 110.5 (CH₂), {118.8 (CH) + 119.0 (CH)}, {125.0 (CH) + 125.2 (CH)}, {125.6 (CH) + 125.8 (CH)}, 126.7 (CH), 128.6 (C), 129.5 (CH), 133.8 (C), {135.1 (C) + 135.5 (C)}, {148.6 (C) + 149.9 (C)}, 154.4 (C), 157.7 (C).

EMAR (IE): calculado para C₂₂H₂₇NO₃: 353.1991; encontrado: 353.2000.

[α]_D²⁰ = +81.981 (c = 0.155 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel IA, Hex/EtOH = 90:10, 0.2 mL/min, λ_{max} 242.5 nm; t_R = 24.9 min (>99%) y 26.0 min (<0.5%)].

(S)-2-(1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)vinil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **21d**



Procedimiento general 20

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 85% (135 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 4:1

R_f: 0.38 (Hexano/AcOEt 4:1)

Fórmula empírica: C₁₈H₂₃NO₄

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): {1.41 (s, 6H) + 1.48 (s, 3H)}, 1.61 (br s, 1H), 1.77-1.99 (m, 3H), 3.38-3.56 (m, 2H), {4.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.6H) + 4.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 0.4H)}, 4.90 (s, 1H), {5.12 (s, 0.6H) + 5.16 (s, 0.4H)}, 5.94 (s, 2H), 6.75-6.90 (m, 3H).

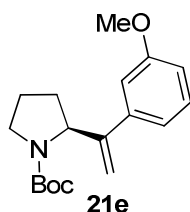
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): {22.1 (CH₂) + 22.9 (CH₂)}, 28.3 (CH₃), {30.6 (CH₂) + 31.5 (CH₂)}, {46.4 (CH₂) + 46.8 (CH₂)}, {60.3 (CH) + 60.6 (CH)}, 79.1 (C), 100.9 (CH₂), {107.2 (CH) + 108.0 (CH)}, 110.0 (CH₂), 120.0 (CH), 134.6 (C), 146.9 (C), 147.5 (C), 148.4 (C), 149.6 (C), 154.3 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₈H₂₃NO₄: 317.1627; encontrado: 317.1635.

[α]_D²⁰ = +113.707 (c = 0.125 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel IA, Hex/EtOH = 90:10, 0.4 mL/min, λ_{\max} 254.3 nm; t_R = 13.1 min (>99%) y 14.6 min (<0.5%)].

(*S*)-2-(1-(3-metoxifenil)vinil)pirrolidín-1-carboxilato de *tert*-butilo **21e**



Procedimiento general 20

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 64% (97 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f : 0.32 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: $C_{18}H_{25}NO_3$

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): {1.43 (s, 6.1H) + 1.49 (s, 2.9H)}, 1.63 (br s, 1H), 1.74-2.01 (m, 3H), 3.41-3.56 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), {4.73 (d, J = 7.4 Hz, 0.7H) + 4.88 (d, J = 7.1 Hz, 0.3H)}, 4.97 (s, 1H), {5.20 (s, 0.7H) + 5.25 (s, 0.3H)}, 6.82-7.00 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 1H).

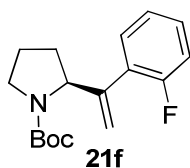
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): {22.1 (CH_2) + 22.9 (CH_2)}, 28.4 (CH_3), {30.5 (CH_2) + 31.4 (CH_2)}, {46.4 (CH_2) + 46.8 (CH_2)}, 55.1 (CH_3), {60.2 (CH) + 60.6 (CH)}, 79.2 (C), 110.8 (CH_2), 112.6 (CH), 112.7 (CH), 119.2 (CH), 129.2 (CH), 142.0 (C), 150.0 (C), 154.4 (C), 159.4 (C).

EMAR (IE): calculado para $C_{18}H_{25}NO_3$: 303.1834; encontrado: 303.1830.

$[\alpha]_D^{20} = +40.000$ ($c = 0.110$ en CH_2Cl_2).

>99% ee [columna Chiralcel AD-H, Hex/*i*PrOH = 90:10, 0.5 mL/min, λ_{\max} 208.3 nm; t_R = 8.2 min (<0.5%) y 8.8 min (>99%)].

(S)-2-(1-(2-fluorophenyl)vinyl)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo **21f**



Procedimiento general 20

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 69% (100 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.33 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₁₇H₂₂FNO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): {1.47 (s, 5.5H) + 1.50 (s, 3.5H)}, 1.63 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 3H), 3.44-3.55 (m, 2H), {4.74 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.6H) + 4.84 (m, 0.4H)}, {5.16 (s, 0.5H) + 5.18 (s, 0.5H)}, 5.21 (s, 1H), 7.03-7.13 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H).

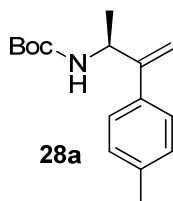
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): {22.0 (CH₂) + 22.9 (CH₂)}, 28.3 (CH₃), {30.1 (CH₂) + 30.8 (CH₂)}, {46.3 (CH₂) + 46.7 (CH₂)}, 60.8 (CH), 79.3 (C), {114.0 (CH₂) + 114.4 (CH₂)}, {115.5 (CH) + 115.8 (CH)}, 123.8 (CH), 128.8 (CH), 130.4 (CH), 145.0 (C), 154.6 (C), 158.0 (C), 161.3 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₇H₂₂FNO₂: 291.1635; encontrado: 291.1635.

[α]_D²⁰ = +65.160 (c = 0.185 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel AD-H, Hex/*i*PrOH = 92:8, 0.5 mL/min, λ_{max} 201.2 nm; t_R = 8.0 min (<0.5%) y 8.5 min (>99%)].

(S)-(3-(*p*-Tolil)-3-buten-2-il)carbamato de *tert*-butilo **28a**



Procedimiento general 21

Aspecto: Sólido amarillo

p.f.: 53.7-55.0 °C

Rendimiento: 77% (101 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.45 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₁₆H₂₃NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.37 (s, 3H), 4.70 (s ancho, 1H), 4.74 (s ancho, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H).

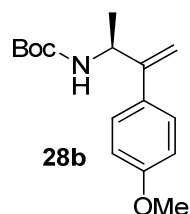
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 20.7 (CH₃), 20.9 (CH₃), 28.3 (CH₃), 49.1 (CH), 79.1 (C), 110.6 (CH₂), 126.5 (CH), 128.8 (CH), 137.1 (C), 137.3 (C), 151.1 (C), 155.0 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₂₃NO₂: 261.1729; encontrado: 261.1743.

[α]_D²⁰ = +76.708 (c = 0.135 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel OD-H, Hex/*i*PrOH = 99:1, 0.5 mL/min, λ_{max} 203.4 nm; *t*_R = 13.5 min (>99%) y 15.2 min (<0.5%)].

(*S*)-(3-(4-Metoxifenil)-3-buten-2-il)carbamato de *tert*-butilo **28b**



Procedimiento general 21

Aspecto: Sólido blanco

p.f.: 69.5-70.9 °C

Rendimiento: 64% (89 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.33 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₁₆H₂₃NO₃

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.82 (s, 3H), 4.66 (s ancho, 1H), 4.71 (s ancho, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

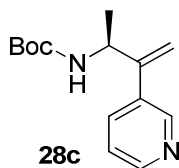
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 20.8 (CH₃), 28.3 (CH₃), 49.0 (CH), 55.2 (CH₃), 79.2 (C), 110.1 (CH₂), 113.6 (CH), 127.8 (CH), 132.6 (C), 150.6 (C), 155.0 (C), 159.1 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₂₃NO₃: 277.1678; encontrado: 277.1678.

[α]_D²⁰ = +42.921 (c = 0.105 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel AD-H, Hex/*i*PrOH = 90:10, 0.5 mL/min, λ_{max} 202.4 nm; *t*_R = 11.1 min (<0.5%) y 13.1 min (>99%)].

(*S*)-(3-(Piridin-3-il)-3-buten-2-il)carbamato de *tert*-butilo **28c**



Procedimiento general 21

Aspecto: Aceite naranja

Rendimiento: 51% (63 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 1:1

R_f: 0.23 (Hexano/AcOEt 1:1)

Fórmula empírica: C₁₄H₂₁N₂O₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 4.69 (s ancho, 1H), 4.83 (s ancho, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 7.23-7.27 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.51 (s ancho, 1H), 8.61 (s ancho, 1H).

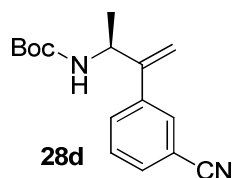
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 20.4 (CH₃), 28.2 (CH₃), 48.9 (CH), 79.4 (C), 113.3 (CH₂), 123.0 (CH), 134.0 (CH), 135.8 (C), 148.0 (CH), 148.3 (C), 148.6 (CH), 154.9 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₄H₂₁N₂O₂: 249.1603; encontrado: 249.1603.

[α]_D²⁰ = +12.157 (c = 0.105 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel AD-H, Hex/*i*PrOH = 90:10, 0.5 mL/min, λ_{max} 201.2 nm; t_R = 19.6 min (<0.5%) y 25.2 min (>99%)].

(*S*)-(3-(3-Cianofenil)-3-buten-2-il)carbamato de *tert*-butilo **28d**



Procedimiento general 21

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 52% (71 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 2:1

R_f: 0.56 (Hexano/AcOEt 2:1)

Fórmula empírica: C₁₆H₂₁N₂O₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 4.68 (s ancho, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H).

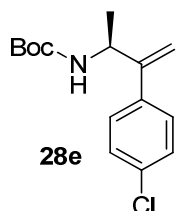
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 20.4 (CH₃), 28.2 (CH₃), 48.9 (CH), 79.6 (C), 112.4 (C), 113.5 (CH₂), 118.6 (C), 129.0 (CH), 130.5 (CH), 131.0 (CH), 131.1 (CH), 141.6 (C), 149.8 (C), 154.9 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₆H₂₁N₂O₂: 273.1603; encontrado: 273.1605.

[α]_D²³ = +23.200 (c = 0.125 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel AD-H, Hex/*i*PrOH = 90:10, 0.5 mL/min, λ_{max} 214.2 nm; *t*_R = 13.3 min (<0.5%) y 16.2 min (>99%)].

(*S*)-(3-(3-Cianofenil)-3-buten-2-il)carbamato de *tert*-butilo **28e**



Procedimiento general 21

Aspecto: Sólido amarillo

p.f.: 85.5-87.2 °C

Rendimiento: 71% (100 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.43 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₁₅H₂₀ClNO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.26 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 4.61 (s ancho, 1H), 4.70 (s ancho, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 7.32 (s ancho, 4H).

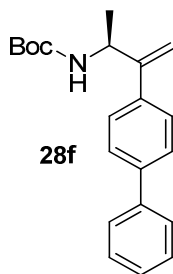
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 20.6 (CH₃), 28.3 (CH₃), 49.0 (CH), 79.4 (C), 111.9 (CH₂), 128.1 (CH), 128.3 (CH), 133.3 (C), 138.7 (C), 150.3 (C), 155.0 (C).

EMAR (IE): calculado para C₁₅H₂₀ClNO₂: 281.1183; encontrado: 281.1193.

[α]_D²⁰ = +63.492 (c = 0.105 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel AD-H, Hex/*i*PrOH = 90:10, 0.5 mL/min, λ_{max} 202.4 nm; *t*_R = 8.9 min (<0.5%) y 11.4 min (>99%)].

(S)-(3-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-buten-2-il)carbamato de *tert*-butilo **28f**



Procedimiento general 21

Aspecto: Sólido amarillo

p.f.: 87.9-90.6 °C

Rendimiento: 69% (112 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 5:1

R_f: 0.38 (Hexano/AcOEt 5:1)

Fórmula empírica: C₂₁H₂₅NO₂

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 4.74 (s ancho, 1H), 4.84 (s ancho, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.45-7.53 (m, 4H), 7.59-7.66 (m, 4H).

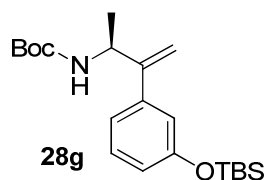
¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 20.8 (CH₃), 28.3 (CH₃), 49.0 (CH), 79.3 (C), 111.4 (CH₂), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 128.7 (CH), 139.1 (C), 140.3 (C), 140.6 (C), 150.8 (C), 155.0 (C).

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₅NO₂: 323.1885; encontrado: 323.1884.

[α]_D²⁰ = +66.364 (c = 0.110 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel OD-H, Hex/*i*PrOH = 90:10, 0.1 mL/min, λ_{max} 204.6 nm; t_R = 45.4 min (<0.5%) y 48.4 min (>99%)].

(S)-(3-(3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)fenil)-3-buten-2-il)carbamato de *tert*-butilo **28g**



Procedimiento general 21

Aspecto: Aceite amarillo

Rendimiento: 58% (109 mg)

Purificado en Hexano/AcOEt 2:1

R_f: 0.66 (Hexano/AcOEt 2:1)

Fórmula empírica: C₂₁H₃₅NO₃Si

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 0.22 (s, 6H), 1.01 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 4.63 (s ancho, 1H), 4.69 (s ancho, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 8.0, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 4.5 (CH₃), 18.1 (C), 20.8 (CH₃), 25.6 (CH₃), 28.3 (CH₃), 49.3 (CH), 79.3 (C), 111.4 (CH₂), 118.7 (CH), 119.2 (CH), 119.9 (CH), 120.1 (CH), 141.7 (C), 151.0 (C), 155.0 (C), 155.5 (C).

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₃₅NO₃Si: 377.2386; encontrado: 377.2388.

[α]_D²³ = +29.862 (c = 0.195 en CH₂Cl₂).

>99% ee [columna Chiralcel AD-H, Hex/*i*PrOH = 95:5, 0.5 mL/min, λ_{max} 207.1 nm; *t*_R = 7.2 min (<0.5%) y 7.6 min (>99%)].

Publicaciones

Parte de los resultados recogidos en esta Memoria se encuentran publicados en los siguientes artículos:

1- “Developments in Pd Catalysis: Synthesis of 1*H*-1,2,3-Triazoles from Sodium Azide and Alkenyl Bromides”. Barluenga, J.; Valdés, C.; Beltrán, G.; Escribano, M.; Aznar, F.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 6893.

2- “Synthesis of Enol Ethers and Enamines by Pd-Catalyzed Tosylhydrazide-Promoted Cross-Coupling Reactions”. Barluenga, J.; Escribano, M.; Moriel, P.; Aznar, F.; Valdés, C.; *Chem.Eur. J.* **2009**, *15*, 13291.

3- “Arylation of α -Chiral Ketones by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Tosylhydrazones with Aryl Halides”. Barluenga, J.; Escribano, M.; Aznar, F.; Valdés, C.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 6856.

