

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica

***Alquilación de aldehídos catalizada por
complejos de oro (I): síntesis de 1,4-diinos.***

Memoria de investigación.

Máster en Química y Desarrollo Sostenible.

Belén Rubial Parrondo

Dña. BELÉN RUBIAL PARRONDO

Estudiante de Máster en Química y Desarrollo Sostenible.

PRESENTA

La memoria de investigación titulada “*Alquilación de aldehídos catalizada por complejos de oro (I): síntesis de 1,4-diinos*”, que ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo bajo la dirección de D. José Manuel González Díaz y D. Alfredo Ballesteros Gimeno, quienes autorizan su presentación para que sea calificada como Trabajo Fin de Máster.

En Oviedo, a 13 de junio de 2012.

Fdo. Belén Rubial Parrondo

Fdo. Dr. José Manuel González Díaz

Fdo. Dr. Alfredo Ballesteros Gimeno

Índice

	Índice
Abreviaturas	13
Introducción	19
Capítulo 1: Antecedentes Bibliográficos.	23
1.1 Reacciones de alquilación de grupos carbonilo. Obtención de alcoholes proargílicos.	23
1.2 Alquilación de alcoholes propargílicos. Síntesis de 1,4-diinos.	30
1.3 Catálisis homogénea de oro.	37
1.4 Objetivo	44
Capítulo 2: Discusión de Resultados.	49
Conclusiones	69
Capítulo 3: Parte Experimental.	73
3.1 Condiciones generales.	73
3.1.1 Condiciones generales de trabajo, disolventes y reactivos.	73
3.1.2 Técnicas Instrumentales.	74
3.2 Reactivos de partida.	75
3.2.1 Métodos de purificación de los aldehídos de partida.	75
3.2.2 Síntesis y purificación de los alquilsilanos de partida	75
3.3 Síntesis y purificación de 1,4-diinos.	77
3.4 Relación de sustratos y productos.	79

Índice

Anexo: Espectros de RMN

87

Bibliografía

101

Abreviaturas

Å	Åströng/s
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Arilo
[Au (I)]	Complejo de oro (I)
Bn	Bencilo
Bu, <i>n</i> -Bu	Butilo
^t Bu	<i>tert</i> -Butilo
BINOL	Binaftol
°C	Grados centígrados
cat.	Catalítico
Cp	Ciclopentadienilo
Cy	Ciclohexilo
Cy-JohnPhos	(2-Bifenil)diciclohexilfosfina
DCE	1,2-Dicloroetano
dppm	Difenilfosfinometano
ee	Exceso enantiomérico
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
equiv.	Equivalente/s
Et	Etilo
h	Hora/s
H-K10 mont	H-K10 montmorillonita
Hz	Hertzio/s
IE	Impacto electrónico
IAd	(1,3-Bisadamantilo)imidazol-2-ilideno

Abreviaturas

ⁱ Pr	Isopropilo
IMes	[1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)]imidazol-2-ilideno
IPr	[1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)]imidazol-2-ilideno
JohnPhos	(2-Bifenil)di- <i>tert</i> -butilfosfina
L	Ligando
M	Molar
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Mega hertzios
min	Minutos
mL	Mililitro
mmol	Milimol
MW	Calefacción por microondas (<i>Microwave</i>)
N	Normal
Nº	Número
NHC	<i>N</i> -heterocíclico
NTf ₂	Triflimidato
Tf	Trifluorometilsulfonilo (triflilo)
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SIMes	[1,3-Bis(2,4,6-trimetilfenil)]imidazolidin-2-ilideno
SIPr	[1,3-Bis(2,6-diisopropilfenil)]imidazolidin-2-ilideno
S-Phos	2-Dicilohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo

T	Temperatura
t	Tiempo
t. a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS, TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TES	Trietilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Tris-isopropilsililo
TLC	Cromatografía de capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Trimetilsililo
Tol	Tolilo
X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

Introducción

INTRODUCCIÓN

Las metodologías catalíticas son unas de las más utilizadas por la química para el desarrollo de su actividad, dado que acelera y mejora la selectividad de las reacciones mediante la adición de cantidades subestequiométricas de una sustancia (catalizador), contribuyendo a minimizar el gasto excesivo de materias primas, energía y tiempo.¹ Por otra parte, permite solucionar problemas que puedan presentar reacciones no catalizadas análogas, así como llegar a productos de gran interés que no sería posible obtener por otras rutas, siendo muy utilizada por industrias que trabajan con productos de alto valor añadido, como la industria farmacéutica, la agrícola o la de polímeros.

En particular, la catálisis con metales de transición tiene una probada utilidad en este sentido, y ha estado constantemente en el centro de mira de la metodología química de las últimas décadas. Así lo demuestran muchos de los trabajos desarrollados en los últimos 40 años por científicos que han sido reconocidos con el premio Nobel, como por ejemplo los de Ziegler y Natta (1963), Chauvin, Grubbs y Schrock (2005), y Heck, Negishi y Suzuki (2010).

Una de las grandes contribuciones de la catálisis a la metodología sintética ha sido la formación de enlaces carbono-carbono, posibilitando reacciones que de otro modo no tendrían lugar, como han demostrado los acoplamientos cruzados,² o aportando selectividad al proceso, como se observa en las reacciones de adición de nucleófilos a carbonilos catalizada por ácidos quirales.³ En este contexto, la adición de restos alquínico a grupos carbonilo posee interés porque permite acceder a estructuras de conocida utilidad sintética, como por ejemplo, alcoholes propargílicos, y especialmente si la reacción es enantioselectiva.⁴ En este sentido, la alquilación de compuestos

carbonílicos ha sido ampliamente estudiada con catalizadores metálicos y de otras naturalezas, tanto en su versión racémica como en su versión asimétrica.

De entre los productos que se pueden obtener por alquiniación de grupos carbonilo, los alcoholes 1-fenilpropargílicos tienen especial interés porque son conocidos precursores de electrófilos capaces de participar en numerosas sustituciones nucleófilas, catalizadas por metales de transición o ácidos de Lewis.⁵ En particular, permiten acceder a 1,4-diinios, que tienen aplicaciones sintéticas interesantes,⁶ como por ejemplo, la preparación de pirroles 2,5-disustituídos,^{6c} ciclopentenonas^{6d} o ácidos grasos insaturados, prostaglandinas y leucotrienos.^{6e-f} Sin embargo, hay poca metodología descrita en la literatura para obtener 1,4-diinios si se compara con la metodología descrita que utiliza otras reacciones de sustitución nucleófila en posiciones propargílicas. Aún más escasa es la bibliografía dedicada a la obtención de 1,4-diinios mediante procesos en cascada que impliquen una doble alquiniación formal de un compuesto carbonílico. En general, dichos procesos se llevan a cabo mediante catálisis con complejos de metales de transición.

Los complejos de oro (I) son especies de conocido carácter carbofílico,^{7a} capaces de generar, entre otras, especies de tipo acetiluro de oro (I).^{7b} La modulación electrónica y estérica que ofrece la utilización de ligandos en los complejos de oro (I) permite controlar el carácter retrodador del átomo metálico y el impedimento estérico de su entorno. Se ha demostrado que dicha modulación es de gran utilidad para dirigir procesos catalizados por complejos de oro (I).^{7c-d}

El contenido de esta memoria está encuadrado en el estudio de los procesos de alquiniación de compuestos carbonílicos para sintetizar 1,4-diinios, así como en el estudio de la utilidad de la catálisis de oro (I) para dicho propósito.

Capítulo 1:

Antecedentes Bibliográficos.

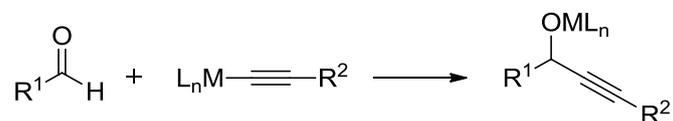
CAPÍTULO 1: ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

1.1) REACCIONES DE ALQUINILACIÓN DE GRUPOS CARBONILO. OBTENCIÓN DE ALCOHOLES PROPARGÍLICOS.

Como se ha mencionado en la introducción, la alquiniación de compuestos carbonílicos para obtener alcoholes propargílicos es un proceso ampliamente estudiado, tanto en su versión racémica como en su versión asimétrica. La alquiniación de aldehídos ha sido más estudiada que la de cetonas, por ser éstas menos electrófilas que los aldehídos, y requerir de la activación del carbonilo con un ácido de Lewis suficientemente fuerte,^{8a} o bien la combinación de esta activación con una aproximación del nucleófilo al carbonilo, propiciado por un centro básico oxigenado al que puede coordinarse el metal del acetiluro, mimetizando la actividad del centro activo de un enzima.^{8b} Además, el control de la estereoselectividad facial es más complejo en el caso de las cetonas que en el caso de los aldehídos, lo cual conlleva la existencia de menos ejemplos asimétricos conocidos.

Una posible manera de adicionar un alquino terminal a un carbonilo es mediante generación, ya sea previamente o *in situ*, del correspondiente acetiluro (esquema 1.1.1).

Esquema 1.1.1: Ecuación general de una alquiniación por un acetiluro metálico.

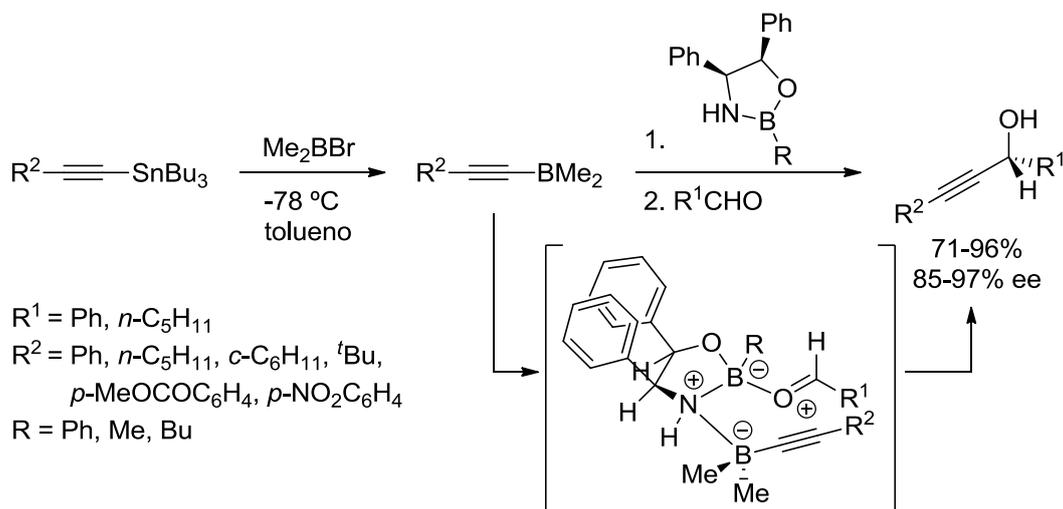


Las primeras alquiniaciones descritas requerían de la utilización de cantidades estequiométricas del acetileno metalado. Una alternativa a la adición directa del acetiluro metálico consistía en utilizar un alquiniaborano generado previamente a partir dicho acetiluro. A modo de ejemplo de este último tipo de transformación, el esquema

1. Antecedentes Bibliográficos

1.1.2 muestra una alquilación enantioselectiva de aldehídos descrita por Corey y Cimprich en 1994, y que se basa en la generación de un alquilborano partir de un acetiluro de estaño (IV).⁹ Para inducir quiralidad en el producto se utiliza una oxazaborolidina quiral. Los autores proponen que dicha especie activa conjuntamente al alquilborano y al aldehído del modo que se muestra en la figura. Dependiendo del sustrato de partida, la oxazaborolidina ha de adicionarse al medio de reacción en cantidades subestequiométricas o estequiométricas.

Esquema 1.1.2: Alquilación de aldehídos descrita por Corey y colaboradores en 1994.

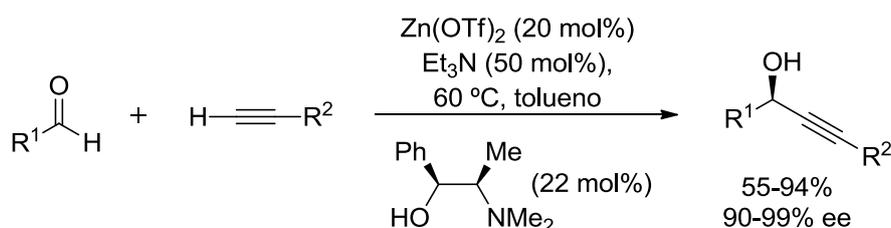


Los complejos de metales de transición han sido los que han permitido llevar a cabo estas transformaciones de forma catalítica. En especial, destacan los complejos de zinc y cobre sobre los de otros metales de transición, siendo protagonistas en un número mucho mayor de publicaciones relacionadas con esta química.

Los complejos y sales de zinc han sido muy utilizados, ya que los acetiluros de este metal presentan la ventaja de que son más tolerantes que otros acetiluros metálicos con los grupos funcionales presentes en las moléculas que participan en la reacción. Sin embargo, dado que frecuentemente se preparan a partir de acetiluros de litio o

magnesio, en la práctica su funcionalidad está limitada a los grupos funcionales presentes en el reactivo organolítico o de Grignard utilizado. Existen algunos ejemplos en los que no es necesaria la utilización de reactivos organolíticos u organomagnesianos como precursores de acetiluros, como el que se muestra en el esquema **1.1.3**. En dicho ejemplo, Carreira y colaboradores describen la primera adición enantioselectiva de acetiluros de zinc a aldehídos utilizando cantidades catalíticas de metal y de ligando quiral. En este caso, los autores proponen el acetiluro se genera *in situ*, con cantidades subestequiométricas de una base débil, en presencia de triflato de zinc.¹⁰

Esquema 1.1.3: Primera adición enantioselectiva catalítica de acetiluros de zinc a aldehídos.



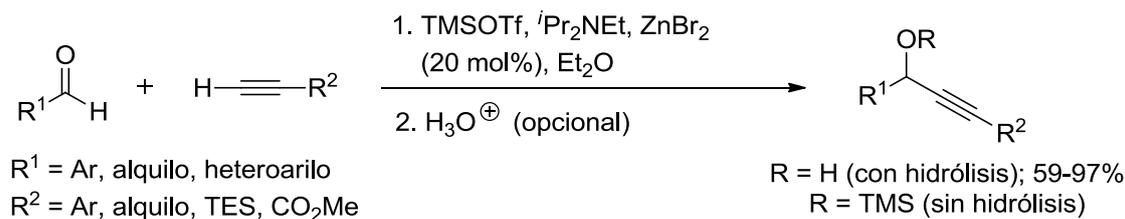
R¹ = alquilo primario, secundario y terciario.

R² = PhCH₂CH₂, Et₃Si, Bn₂NCH₂, TBSOCH₂, TMSO(CH₃)₂C, (EtO)₂CH...

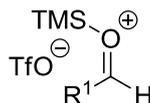
Por otra parte, si bien habitualmente la catálisis con complejos de zinc suele requerir temperaturas de moderadas a elevadas, se ha encontrado que la presencia de un compuesto que presente un grupo trimetilsililo unido a un resto lábil, como es el caso del triflato de trimetilsililo (TMSOTf), permite la catálisis con especies de zinc a temperatura ambiente (esquema **1.1.4**).¹¹ En cuanto al mecanismo, los autores proponen que, dado que la reacción no tiene lugar en ausencia de triflato de trimetilsililo, ni partiendo del alquino sililado, se formaría *in situ* el acetiluro de zinc, y el papel del TMSOTf sería activar el aldehído mediante la formación del intermedio que se muestra a continuación en dicho esquema.

1. Antecedentes Bibliográficos

Esquema 1.1.4: Alquinilaciones cocatalizadas por un complejo de zinc y TMSOTf.

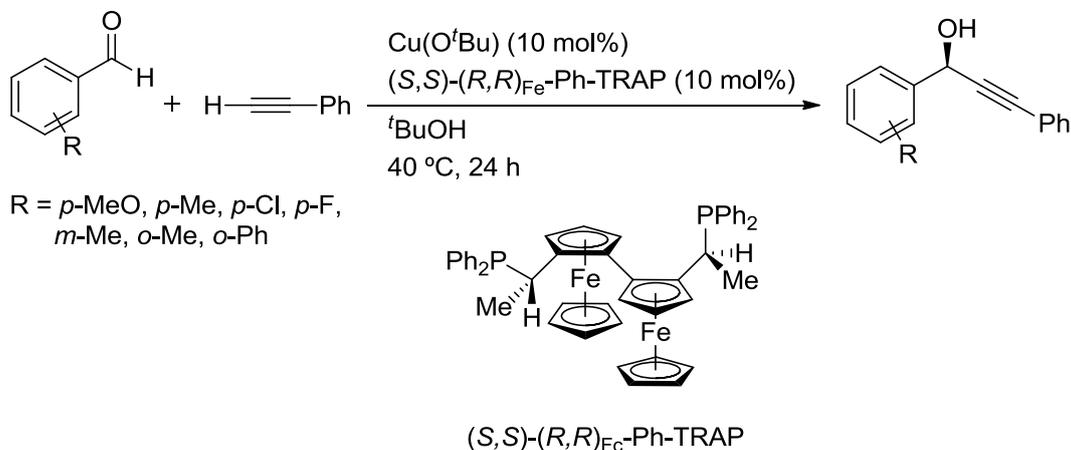


Intermedio propuesto:



Estrategias similares a las indicadas anteriormente se han descrito para la adición de acetiluros de cobre (I), generados *in situ*, a aldehídos. El empleo de ligandos quirales en el complejo de cobre ha aportado enantioselectividad a estos procesos (esquema 1.1.5).^{12a}

Esquema 1.1.5: Reacción de alquinilación basada en acetiluros de cobre (I).



Además de los ejemplos mostrados no se conocen muchos ejemplos en los que el complejo de cobre sea utilizado en cantidades catalíticas, ya que la reactividad de los acetiluros de cobre (I) es baja.^{12b} Esto ha impulsado la búsqueda de nuevas alternativas catalíticas con sales y complejos de otros metales como cesio,^{13a} indio,^{13b-c} rodio,^{13d}

plata,^{13e} y oro,^{13f} y reacciones cocatalizadas con complejos de rutenio e indio,^{13g} que a través de procesos análogos conduzcan a transformaciones similares.

Como ejemplo de dichas transformaciones, en el esquema **1.1.6** se muestra una alquilación enantioselectiva catalizada por un complejo de indio con excelentes excesos enantioméricos que ha sido desarrollada por el profesor Shibasaki.^{13c}

Esquema 1.1.6: Alquilación enantioselectiva catalizada por indio.



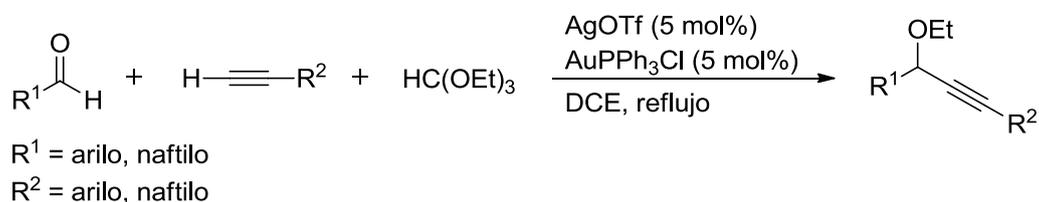
En lo que respecta a la catálisis con complejos de oro, antes mencionada, hay que destacar que en la literatura no aparecen descritas alquilaciones de aldehídos o cetonas para dar alcoholes propargílicos. Fundamentalmente se encuentran ejemplos en los que la reacción se lleva a cabo en presencia de aminas secundarias de características electrónicas o estéricas apropiadas para que, a través de la formación de una sal de iminio en el medio de reacción, se produzca la alquilación y se obtenga la correspondiente amina terciaria propargílica.¹⁴

Sin embargo, sí se ha descrito una síntesis de éteres propargílicos, citada anteriormente.^{13f} Dicho trabajo se encuentra ilustrado en el esquema **1.1.7**. Según la propuesta mecanística de los autores, que se muestra en ese mismo esquema, el proceso se basa en la activación del grupo carbonilo del aldehído por alquilación y en la formación de un acetiluro de oro (I). Ha de mencionarse que los acetiluros de oro (I) son

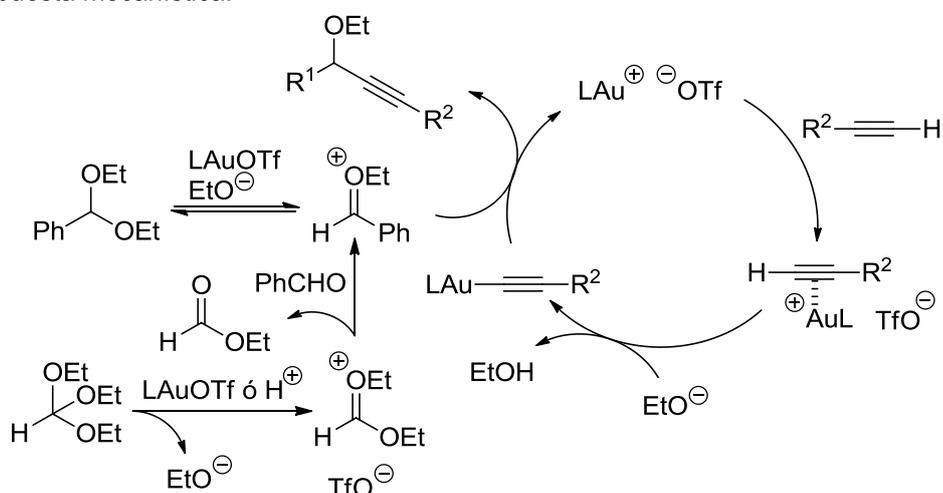
1. Antecedentes Bibliográficos

especies descritas y caracterizadas, dado que tienen interés en fotofísica por sus propiedades luminiscentes.^{7b,15}

Esquema 1.1.7: Alquilación de carbonilos catalizada por oro.

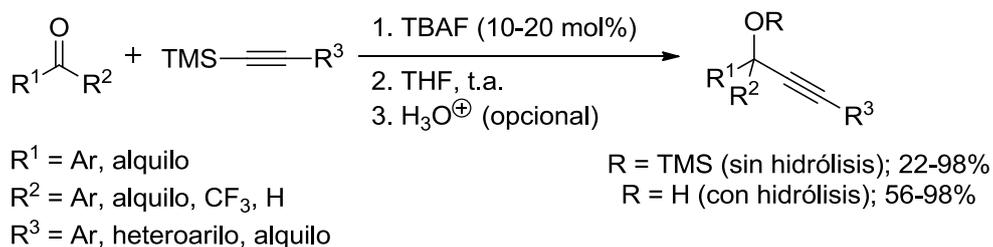


Propuesta mecanística:



Una alternativa a la alquilación con alquinos terminales es utilizar un acetileno protegido con un grupo trimetilsililo para generar *in situ* el anión acetiluro agregando al medio cantidades catalíticas de anión fluoruro.¹⁶ Esta reacción (esquema 1.1.8) se lleva a cabo a temperatura ambiente y es general para la alquilación de aldehídos, cetonas y trifluorometilcetonas.

Esquema 1.1.8: Alquilaciones a partir de alquínilsilanos.



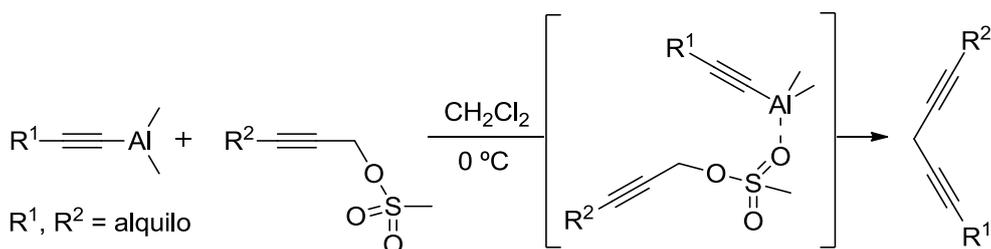
1. Antecedentes Bibliográficos

1.2) ALQUINILACIÓN DE ALCOHOLES PROPARGÍLICOS. SÍNTESIS DE 1,4-DIINOS:

Ya se ha mencionado en la introducción de la presente memoria la utilidad sintética de los 1,4-diinos para obtener distintas estructuras presentes en productos naturales.⁶ Sin embargo, como ya se ha comentado, son escasos los procesos descritos para su preparación.

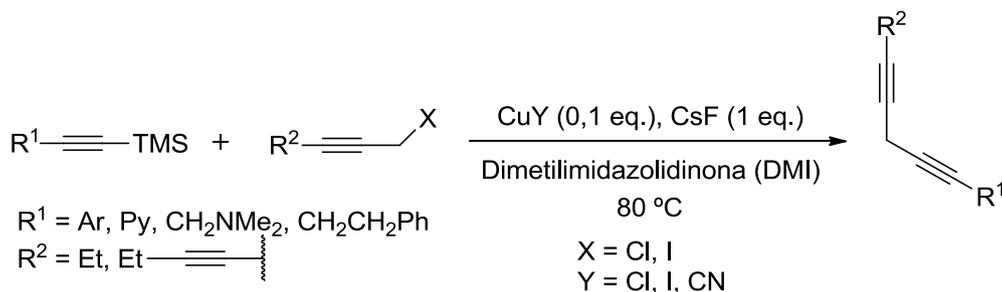
Tradicionalmente, éstos se obtienen por sustitución nucleófila de haluros o sulfonatos propargílicos con acetiluros metálicos. Cuando dicho acetiluro metálico se usa en cantidades estequiométricas, su resto alquínilo suele tener limitaciones en cuanto a otros grupos funcionales presentes en la cadena carbonada. Además, en este tipo de transformaciones se generaran grandes cantidades de sales como subproducto de la reacción. En el esquema 1.2.1 se muestra un ejemplo de este método de síntesis de 1,4-diinos. En este caso se emplea un acetiluro de aluminio como nucleófilo y un sulfonato propargílico como electrófilo.^{18a}

Esquema 1.2.1: Síntesis de 1,4-diinos por sustitución nucleófila sobre un sulfonato propargílico.



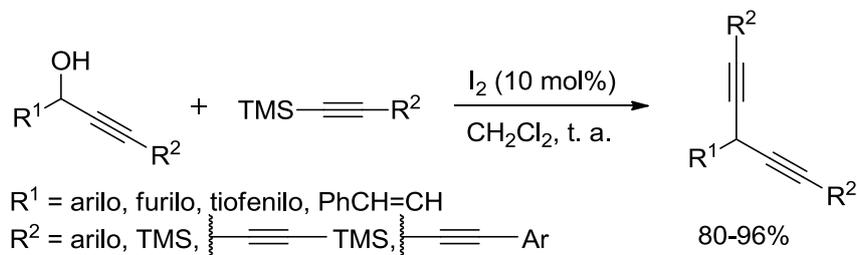
Una alternativa para este método de síntesis consiste en preparar el acetiluro metálico *in situ* a partir de alquínilsilanos y cantidades catalíticas de una sal metálica, generalmente de cobre (I).^{18b} En el esquema 1.2.2 está representada la ecuación general de esta transformación.

Esquema 1.2.2: Síntesis de 1,4-diinos por sustitución nucleófila a partir del acetiluro metálico generado en cantidades subestequiométricas.



Recientemente, se ha descrito otra alternativa que permite acoplar alquínilsilanos con alcoholes propargílicos. Éstos últimos se activan con un ácido de Lewis o de Brønsted, de manera que un posterior ataque nucleófilo del alquino terminal o del alquínilsilano da lugar al 1,4-diino. En el esquema 1.2.3 se muestra un ejemplo de catálisis por ácidos de Lewis que data del año 2008. En él se utiliza yodo como catalizador ácido y alquínilsilanos como precursores acetilénicos.^{19a}

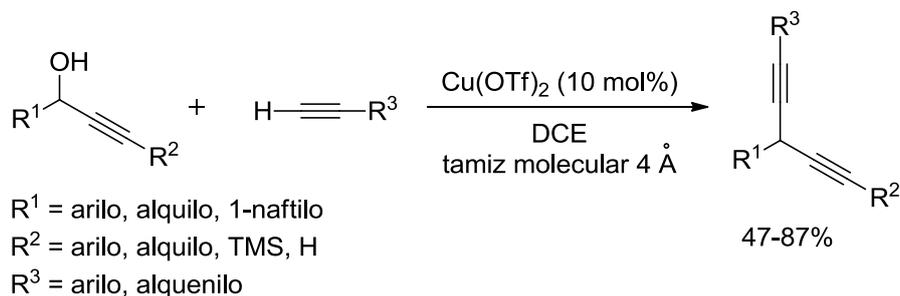
Esquema 1.2.3: Alquínilación de alcoholes propargílicos catalizada por yodo como ácido de Lewis.



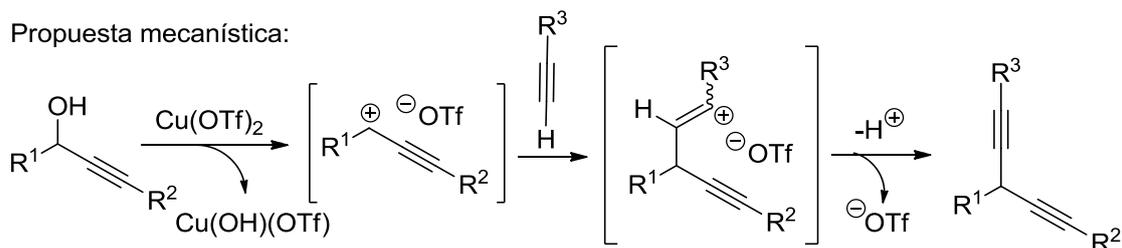
En el esquema 1.2.4 se muestra un segundo ejemplo que ha sido descrito recientemente, en el año 2011. En éste se utiliza una sal de cobre (II) como ácido de Lewis. Los autores proponen que la activación del alcohol por el ácido conduce a su deshidratación, favorecida por la presencia de tamiz molecular de 4 Å. Como consecuencia, se forma un carbocatión propargílico, que recibe el ataque nucleófilo del alquino para dar un carbocatión vinílico que evolucionaría hasta el producto final.^{19b}

1. Antecedentes Bibliográficos

Esquema 1.2.4: Alquilación de alcoholes propargílicos catalizada por una sal de Cu (II) como ácido de Lewis.

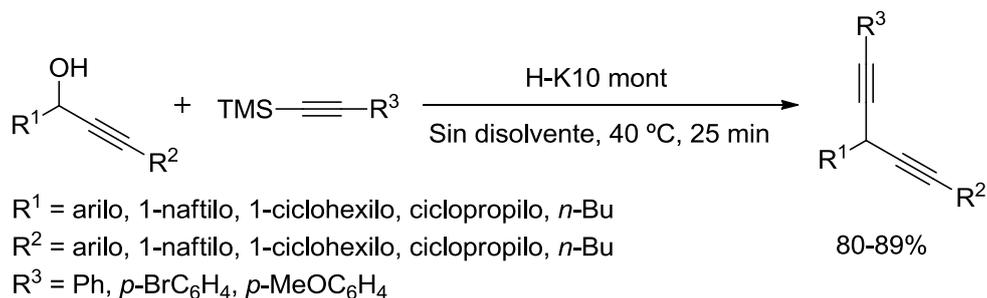


Propuesta mecanística:

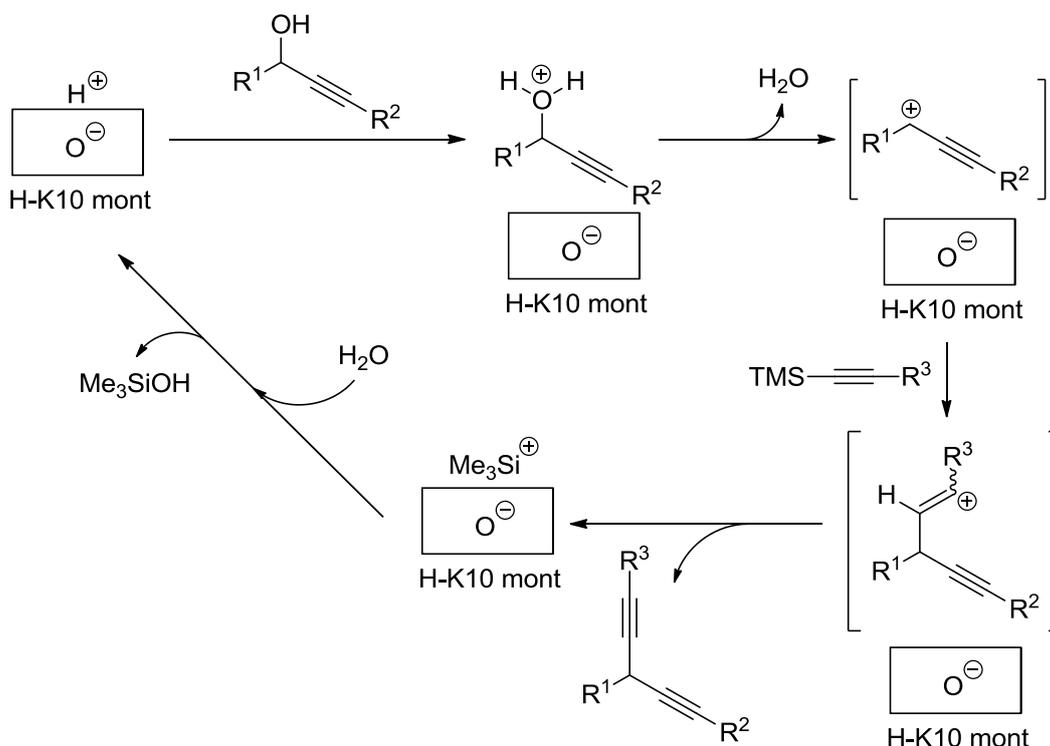


Como ejemplo de activación mediante un ácido de Brønsted, en el esquema 1.2.5 se muestra una síntesis de 1,4-diinos catalizada por H-K10 montmorillonita, un hidrosilicato de aluminio, magnesio, calcio y sodio cuyo contenido en agua puede variarse, y que ha recibido tratamiento ácido en este caso.^{19c} El mecanismo propuesto por los autores del trabajo para explicar la formación de los productos de reacción se basa en la protonación del grupo hidroxilo del alcohol propargílico de partida, para transformarlo en mejor grupo saliente. La pérdida de una molécula de agua generaría en el medio de reacción un carbocatión propargílico que sufre el ataque nucleófilo del alquino.

Esquema 1.2.5: Alquilación de alcoholes propargílicos catalizada por ácidos de Brønsted.



Propuesta mecanística:

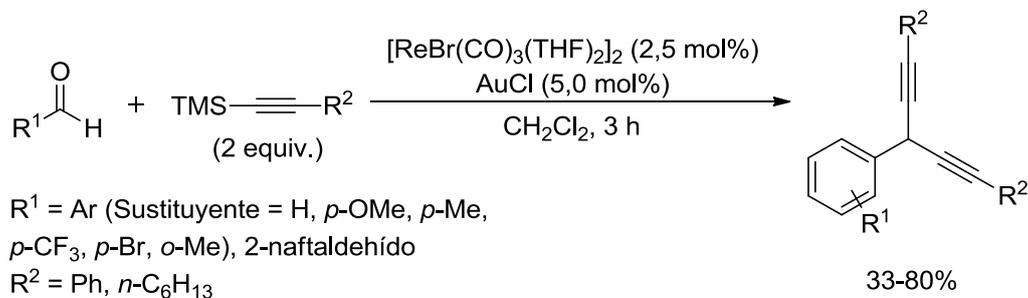


Dado que los alcoholes propargílicos se obtienen, a su vez, por alquilación de compuestos carbonílicos, tal y como se ha mostrado en el apartado **1.1** de este capítulo, se han diseñado procesos en cascada cuya transformación va desde un aldehído y dos alquilnilsilanos hasta el 1,4-diino. Solamente existen dos trabajos en los que se describan este tipo de transformaciones. El primero data del año 2007, y en él el profesor Takai describe un proceso de este tipo catalizado cooperativamente por un complejo de renio

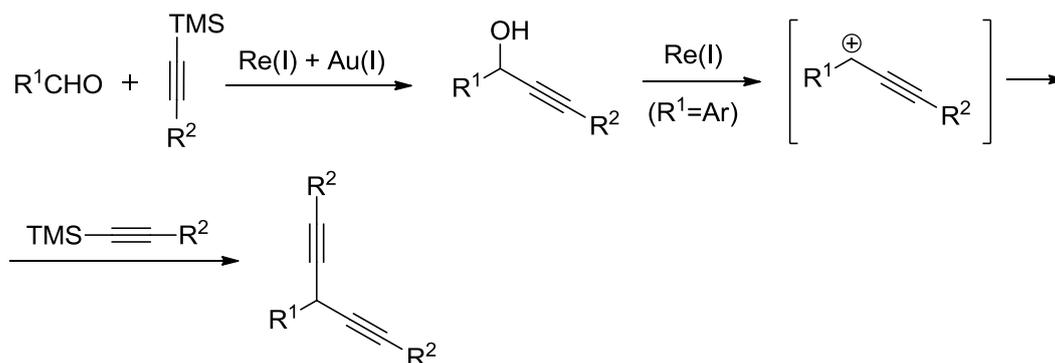
1. Antecedentes Bibliográficos

(I) y una sal de oro (I).^{20a} Las condiciones de reacción, seguidas del mecanismo propuesto por los autores se muestran en el esquema 1.2.5.

Esquema 1.2.5: *Acoplamiento de aldehídos con alquinilsilanos cocatalizado por especies de renio (I) y oro (I).*

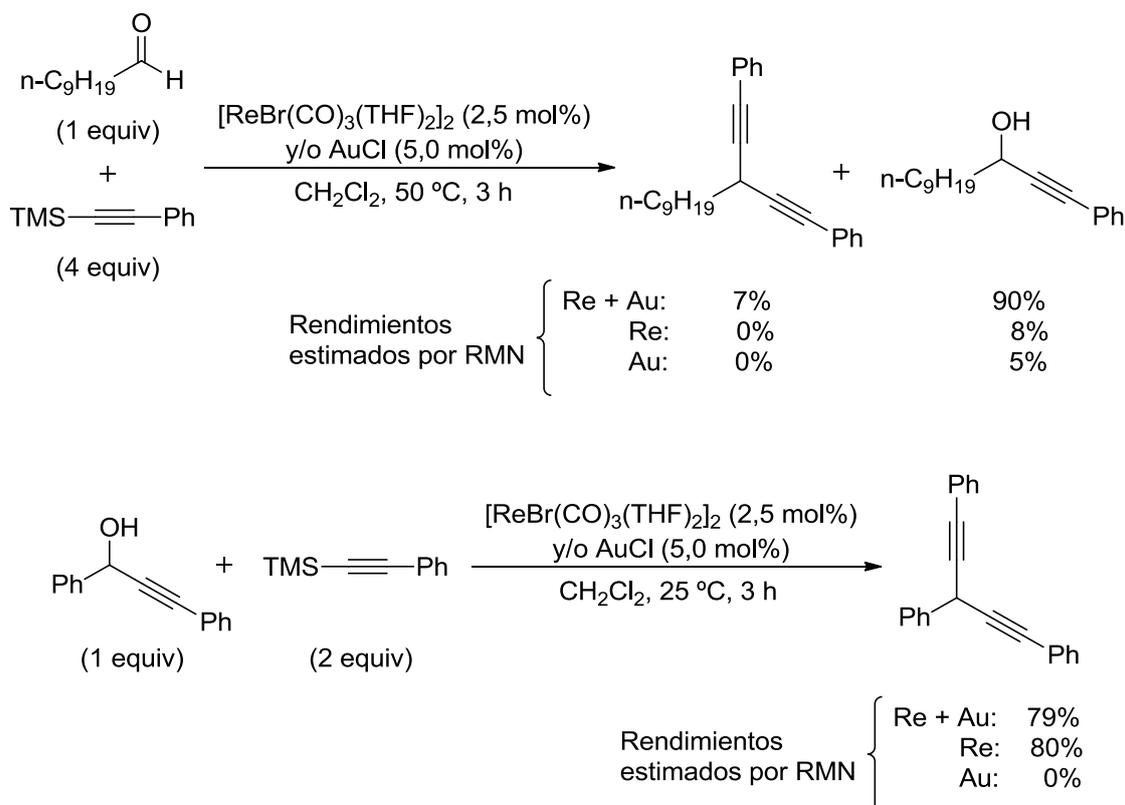


Propuesta mecanística:



Los autores proponen que el primer paso de reacción está catalizado conjuntamente por ambas especies metálicas, pero únicamente el complejo de renio es capaz de activar el alcohol propargílico formado en el primer paso para dar el correspondiente carbocatión propargílico, sobre el que se produce la segunda alquilación. Esta propuesta se basa en una serie de ensayos realizados para tratar de elucidar el papel de cada catalizador en el proceso global, y así apoyar el mecanismo propuesto (esquema 1.2.6). Según sus observaciones, ambos complejos metálicos catalizan conjuntamente, pero no por separado, el primer paso de alquilación del aldehído. Sin embargo, solamente la especie de renio es capaz de dar la reacción con una segunda molécula de alquinilsilano.

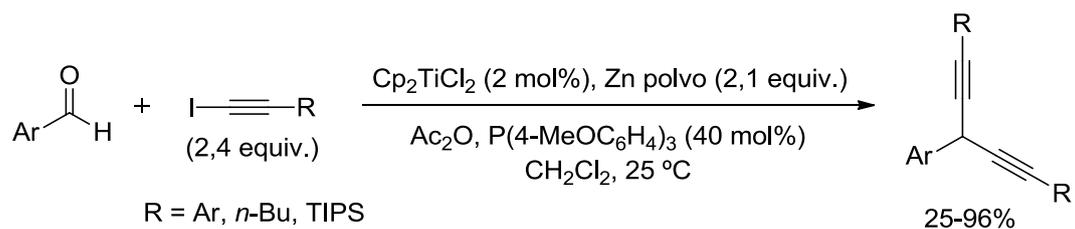
Esquema 1.2.6: Ensayos realizados para elucidar el papel de los distintos catalizadores.



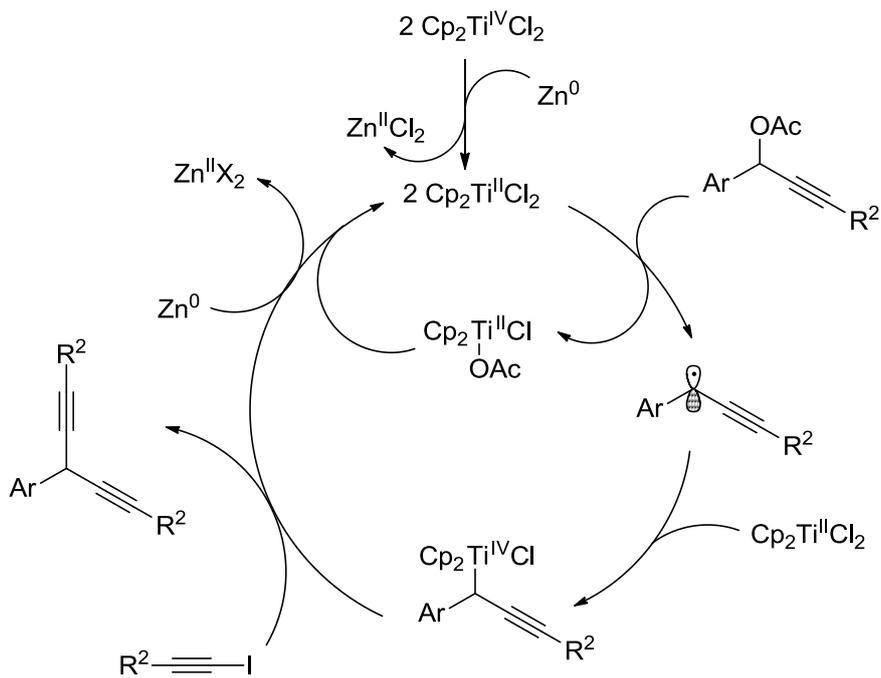
En el año 2011, se publicó una segunda transformación similar que utiliza aldehídos y 1-yodoalquinos como reactivos de partida y un complejo de titanio (IV) como catalizador (esquema 1.2.7). Su principal desventaja radica en la utilización, además, de cantidades estequiométricas de zinc. También se requiere anhídrido acético como reactivo.^{20b} Según los autores, la reacción se inicia con la formación de un acetiluro de zinc en el medio de reacción que se adiciona al aldehído, dando lugar a un alcóxido propargílico que es acilado por el anhídrido acético. El acetato propargílico así generado es el que sufre una segunda alquiniación. Para este segundo paso se propone un mecanismo radicalario, ilustrado en este mismo esquema, en el que participan tanto el complejo de titanio como el zinc. Éste último no se regenera en el ciclo catalítico, y por ello se requiere su presencia en exceso respecto de la cantidad estequiométrica.

1. Antecedentes Bibliográficos

Esquema 1.2.7: Doble alquinilación de aldehídos catalizada por titanio (IV).



Propuesta mecanística (segunda alquinilación):



1.3) CATÁLISIS HOMOGÉNEA POR ORO:

Aunque la actividad catalítica de las especies de oro (I) y (III) es conocida desde 1935,^{21a} los primeros ejemplo descritos mostraban una actividad bastante baja, y es por eso que durante décadas dichas especies fueron consideradas “catalíticamente muertas”. No ha sido hasta la pasada década, especialmente a partir de 2004, cuando la catálisis homogénea por compuestos de oro ha comenzado a experimentar un considerable auge.^{21b-f}

Se conocen una serie de generalidades acerca de las propiedades catalíticas de éstas especies:^{21b}

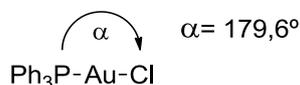
1. El oro es un metal de transición “blando” y, por tanto, preferirá aquellos enlaces con otros átomos “blandos”, como el carbono. Es decir, será más carbofílico que oxofílico.
2. Los compuestos organometálicos de oro tienen poca tendencia a la β -eliminación de hidruro. Por el contrario, experimentan una rápida protodesmetalación.
3. Cambiar el estado de oxidación de oro (I) a oro (III), y viceversa, es muy difícil. Por ello, es poco probable que dé reacciones de acoplamiento cruzado, dado que éstas transcurren a través de etapas de adición oxidante y eliminación reductora.
4. Muchas reacciones catalizadas por complejos de oro (I) son también catalizadas por especies de oro (III) con mejor o peor resultado, y viceversa. En ocasiones, el estado de oxidación de la especie catalíticamente activa aún no ha sido establecido.

1. Antecedentes Bibliográficos

5. A menudo, las reacciones que son catalizadas por otros metales de transición son catalizadas más rápidamente con especies de oro. Esta elevada reactividad no puede explicarse por un intercambio rápido de ligandos en disolución, y se cree que estudios teóricos podrían arrojar luz sobre este aspecto.

Una característica relevante de los complejos de oro (I) es su modo de coordinación.^{21f} Éstos tienen una alta preferencia por el índice de coordinación dos, siendo el metal del grupo once con menor tendencia a expandir su esfera de coordinación. Aunque se conocen algunas especies con índice de coordinación tres, sus ligandos suelen ser extremadamente lábiles. La geometría de esa coordinación a dos ligandos suelen ser extremadamente lábiles. La geometría de esa coordinación a dos ligandos es lineal, como se muestra en el ejemplo del esquema **1.3.1**.

Esquema 1.3.1: *Geometría del complejo cloruro de trifenilfosfinaoro(I).*

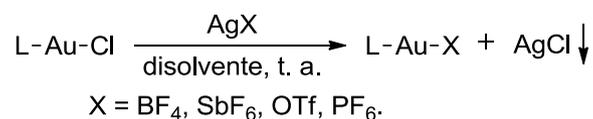


Esta preferencia de los complejos de oro (I) por la coordinación lineal tiene como consecuencias la necesidad de abstraer uno de los ligandos para que sea suficientemente reactivo, o la dificultad para formar complejos quelato, ya que prevalece la formación de complejos dinucleares (ej.: $[\text{AuCl}_2(\text{dppm})]$).^{21f} También ha supuesto dificultades a la hora de enfrentarse a las versiones enantioselectivas de las transformaciones que catalizan, dado que el sustrato se encuentra muy alejado del ligando quiral en el estado de transición.

Los precatalizadores de oro (I) más habituales suelen presentar contraaniones muy coordinantes. De hecho, un gran número de catalizadores de oro (I) son

comerciales en forma de clorocomplejos. Normalmente, estas especies han de activarse mediante la abstracción de dicho contraanión, lo cual suele llevarse a cabo *in situ*, añadiendo una sal de plata (I) con un contraanión menos coordinante que éste, como por ejemplo, tetrafluoroborato, hexafluoroantimoniato o triflato. Algunas de reacciones habituales de intercambio de anión entre el complejo de oro y la sal de plata se ilustran en la ecuación general del esquema 1.3.2. En la práctica se suele utilizar un ligero exceso del complejo de oro frente a la sal de plata para asegurarse de que toda la plata ha precipitado y no es ésta la que cataliza o cocataliza la reacción.

Esquema 1.3.2: *Intercambios de halogenuros por contraaniones menos coordinantes.*



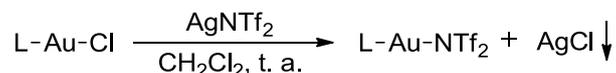
La razón de que se suele recurrir a preformar el catalizador *in situ*, en lugar de llevar a cabo el intercambio de aniones previamente y así poder añadir directamente al medio de reacción el compuesto deseado, se debe a que las especies de oro (I) así generadas no suelen ser suficientemente estables como para ser aisladas. Un inconveniente de esta forma de proceder es que la adición de plata al medio de reacción puede dar lugar a reacciones laterales, y, dado su alto carácter higroscópico, son difíciles de pesar e introducen sustancias próticas en el medio.

Una excepción a la inestabilidad de estas especies con contraaniones poco coordinantes son aquellas que llevan como contraanión el triflimidato (NTf₂⁻), cuyo uso fue descrito por el profesor Gagosz y colaboradores.^{22a-b} Con este anión se obtienen complejos de oro (I) estables a la humedad del ambiente, con una actividad significativa y que se pueden aislar y caracterizar. Esto permite adicionar al medio de reacción un complejo definido, en lugar de la mezcla de especies de oro y plata (esquema 1.3.3). Una

1. Antecedentes Bibliográficos

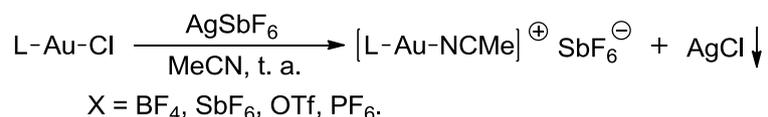
segunda excepción la constituyen los derivados de tosilatos de oro (I), que pueden prepararse de forma análoga y que dan resultados similares.^{22c-d}

Esquema 1.3.3: *Preparación de complejos de tipo triflimidato de oro (I).*



Otra alternativa a la generación de especies activas *in situ* es la formación de complejos catiónicos de oro (I) con dos ligandos, siendo uno de ellos lábil (acetonitrilo,^{23a-b} piridina, aminas terciarias^{23c} o derivados de triazol y benzotriazol^{23d} son algunos de los ejemplos descritos). Dicho ligando lábil se disocia en disolución, dando lugar a la especie catalíticamente activa. En el esquema 1.3.4 aparecen las condiciones de reacción que permiten preparar complejos de oro (I) con acetonitrilo como ligando lábil. Los complejos así formados también son aislables y estables al aire.

Esquema 1.3.4: *Preparación de complejos de tipo hexafluoroantimoniato de oro (I) con acetonitrilo como ligando lábil.*



Respecto a la actividad de los diferentes catalizadores derivados de complejos de oro (I), ha de mencionarse que tanto la densidad electrónica como la demanda estérica de su entorno se modulan mediante el uso de ligandos no lábiles, como es habitual en otros catalizadores de metales de transición. Esta modulación ha demostrado ser de gran utilidad para mejorar y conducir en la dirección deseada la actividad catalítica de estas especies.^{7c-d} Hoy en día existe bastante información empírica acerca de los efectos de los ligandos en catálisis homogénea con complejos de oro, pero el desarrollo de nuevos

procesos catalíticos continúa siendo una cuestión de ensayo y error, y todavía es difícil predecir el resultado de la reacción, si bien se han llevado a cabo algunos intentos.^{24a}

En este contexto, un hecho probado es la mayor estabilidad que proporciona un ligando en las especies de oro (I). Por una parte, evita la desproporción en oro (0) y oro (III), ya que dificulta la transferencia electrónica entre átomos de oro (I);^{24b} por otra, evita la formación de agregados sin actividad catalítica a los que es tendente el oro (I) por su gran afinidad a formar enlaces débiles Au-Au. Dicha tendencia, conocida como *aurofilia*,^{24c} incluso puede hacer desaparecer la actividad catalítica de complejos poco voluminosos en algunas transformaciones.^{24d}

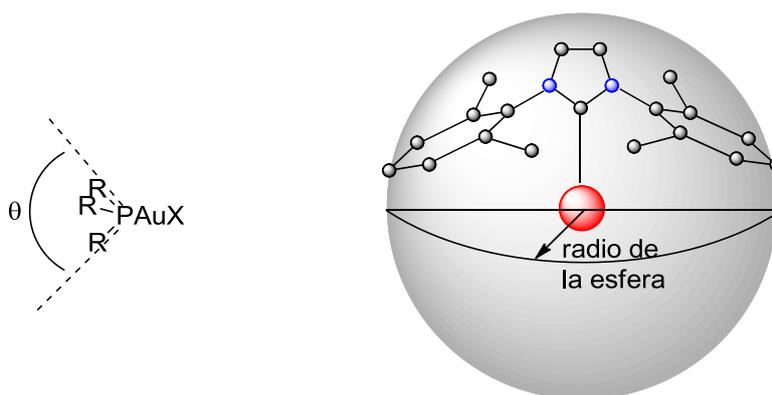
Los ligandos más utilizados para estabilizar las especies de oro (I)²⁵ son las fosfinas, los fosfitos y, más recientemente, también se han empezado a utilizar frecuentemente ligandos de tipo carbeno de Arduengo, también llamados carbenos *N*-heterocíclicos o carbenos NHC. Las fosfinas son ligandos más o menos dadores de densidad electrónica, dependiendo de sus sustituyentes, aumentando más o menos la capacidad retrodadora de densidad electrónica del átomo de oro. Los fosfitos son ligandos con mayor carácter π -aceptor de densidad electrónica, y hacen más electrófilo al catalizador. Los ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico son muy dadores y tienen gran capacidad de aumentar el carácter retrodador del metal, siendo su enlace con el metal muy poco lábil.

En cuanto a las propiedades estéricas, el parámetro utilizado para tratar de cuantificar el impedimento que ofrecen los distintos ligandos depende de la geometría de los mismos. Para las fosfinas es adecuado el *ángulo cónico de Tolman*, θ ,^{26a} definido como se muestra en el esquema **1.3.5**. Sin embargo, para los carbenos NHC, este parámetro no es aplicable, dado que la geometría de estos ligandos es más bien plana

1. Antecedentes Bibliográficos

con ciertos relieves. Para ellos se ha propuesto un nuevo parámetro llamado *porcentaje de volumen enterrado* (traducción literal del inglés *percent buried volume*), $\%V_{bur}$, definido por Nolan y Cavallo^{26b-c, 25b} como el porcentaje del volumen total de una esfera ocupada por un ligando en un complejo metálico (esquema **1.3.5**). Este parámetro es más general, y puede aplicarse a todos los ligandos, permitiendo, por ejemplo, comparar fosfinas con carbenos NHC. También es extensible a complejos dimetálicos, y se correlaciona de forma lineal con el ángulo cónico de Tolman a excepción de los valores encontrados para algunos fosfitos.

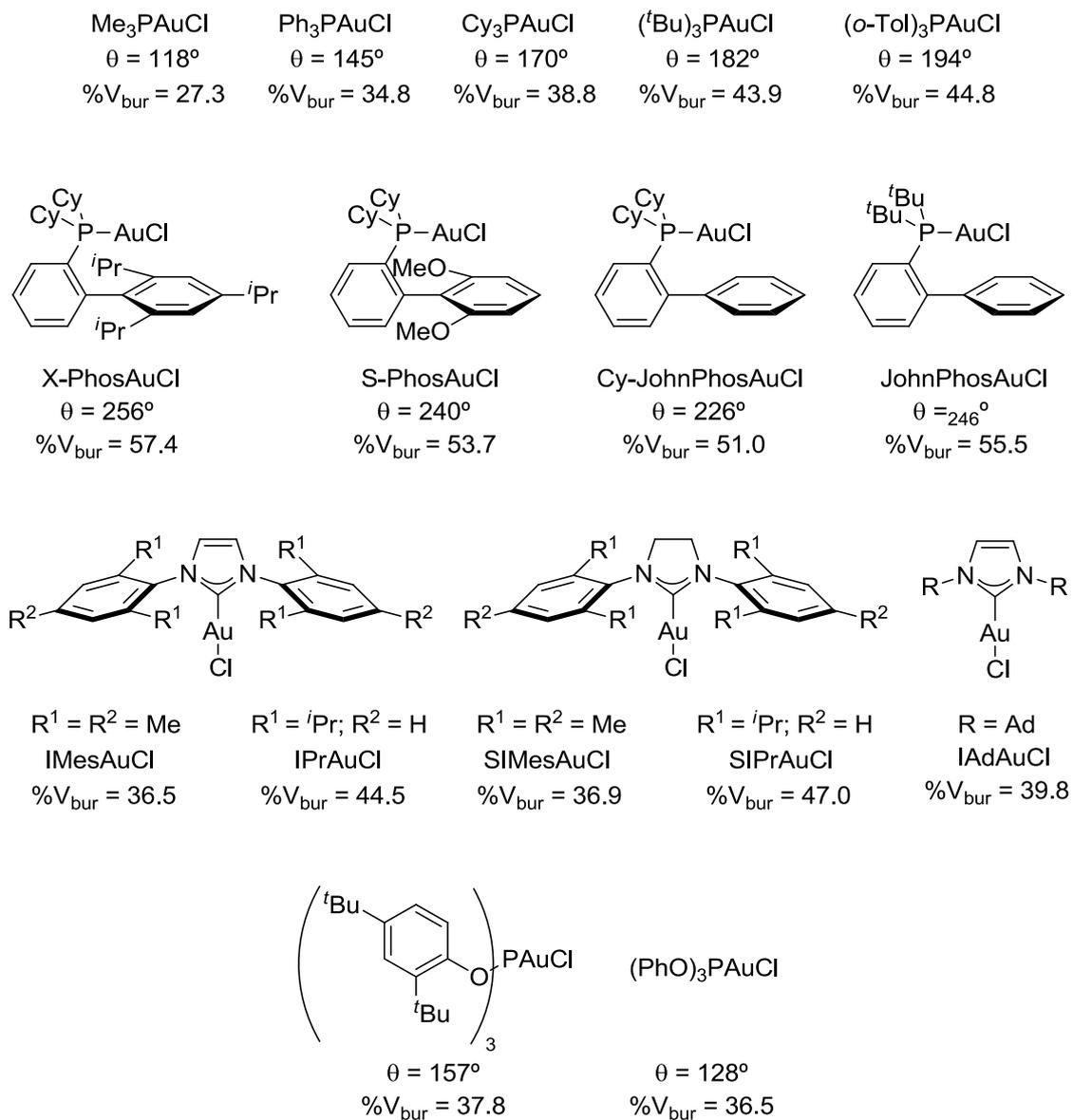
Esquema 1.3.5: Definición gráfica del ángulo cónico de Tolman (izquierda) y del porcentaje de volumen enterrado de Nolan y Cavallo (derecha).



El entorno estérico que proporciona una fosfina con los tres sustituyentes iguales no es igual que el que proporciona una biarilfosfina, y éste a su vez no es igual que el que proporciona un carbeno NHC. En particular, biarilfosfinas y fosfinas no biaríflicas con características electrónicas muy parecidas pueden dar reactividades distintas.^{7c-d} Se cree que este hecho se debe a que la mayor demanda estérica que caracteriza a la biarilfosfina, la cual puede contribuir a estabilizar determinados intermedios o estados de transición que otras fosfinas no son capaces de estabilizar, permitiendo su evolución por caminos de reacción diferentes.

El esquema 1.3.6 muestra los ángulos de Tolman y los porcentajes de volúmenes enterrados de algunos ligandos habituales en la catálisis homogénea de oro.

Esquema 1.3.6: *Ángulos de Tolman y porcentajes de volumen enterrado de algunos ligandos habituales en catálisis homogénea de oro.*

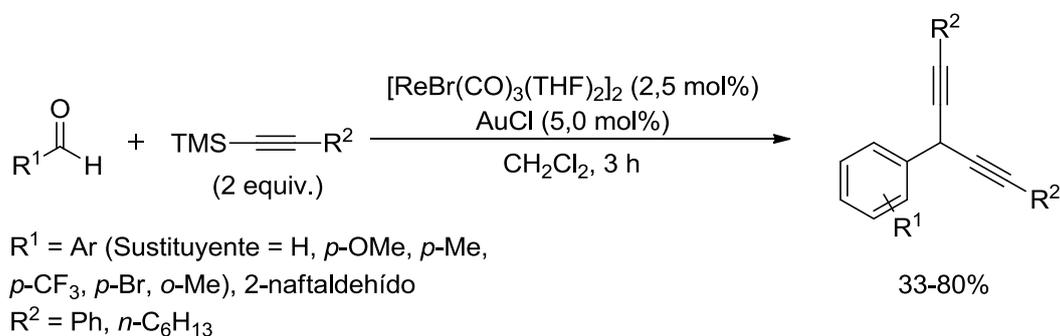


1. Antecedentes Bibliográficos

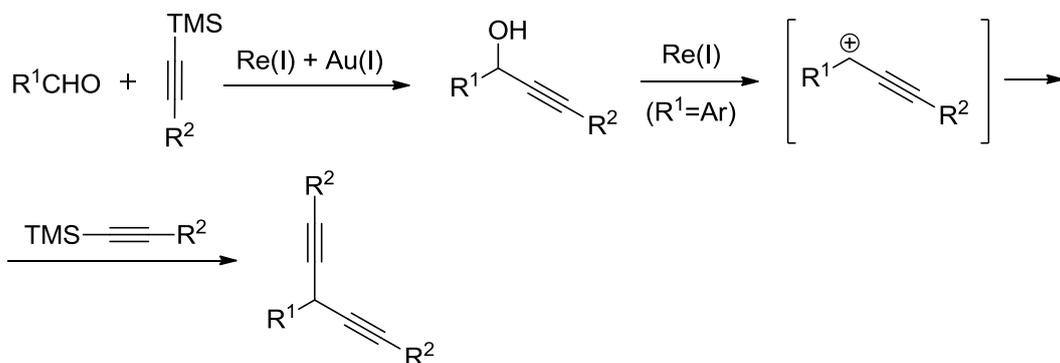
1.4) OBJETIVOS:

En el apartado 1.3 de este capítulo se ha mostrado el trabajo del profesor Takai y colaboradores,^{18a} en el que se describe un proceso en cascada de doble alquínación de aldehídos para dar 1,4-diinos. Esta transformación, cocatalizada por complejos de renio (I) y oro (I), consta de una primera adición, catalizada conjuntamente por ambas especies según los autores, y una segunda alquínación que sólo el complejos de renio (I) es capaz de promover. En este caso, los autores utilizan como catalizador de oro (I) la especie AuCl, es decir, se usa una sal de oro (I) sin ningún ligando adicional. Las condiciones de reacción y el mecanismo propuesto en dicho trabajo se recuerdan en el esquema 1.4.1.

Esquema 1.4.1: *Proceso en cascada de doble alquínación descrito por el profesor Takai (2007).*



Propuesta mecanística:



Dada la experiencia de nuestro grupo de investigación en la catálisis con complejos de oro (I),²⁸ y conociendo la capacidad moduladora y estabilizadora de los ligandos en dichos complejos, se planteó la posibilidad de investigar si un complejo de oro (I) con el ligando apropiado podría llevar a cabo esta transformación sin necesidad de la presencia de otro metal en el medio de reacción.

En esta memoria de investigación se describen los resultados alcanzados en el desarrollo de las condiciones de reacción para la obtención de 1,4-dianos a partir de compuestos carbonílicos y alquínilsilanos.

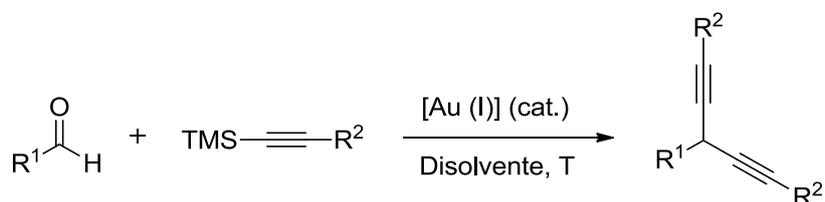
Capítulo 2:

Discusión de resultados.

CAPÍTULO 2: DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Como se ha indicado en el apartado dedicado a los objetivos de este trabajo, se propone investigar la reacción de doble alquínilación de aldehídos catalizada por un complejo de oro (I) que, a diferencia de la transformación descrita en el trabajo del profesor Takai y colaboradores,^{20a} utiliza un único catalizador para promover todas las etapas implicadas (esquema 2.1).

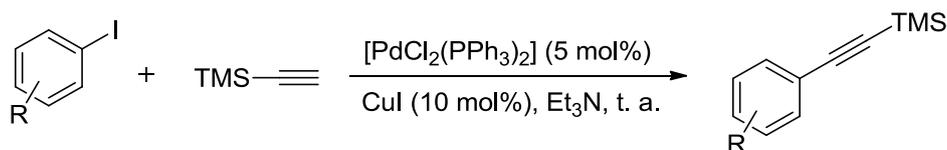
Esquema 2.1: Ecuación general de la reacción a investigar.



Antes de iniciar la discusión de los resultados alcanzados, se formularán unas breves consideraciones generales acerca de los productos de partida.^a

Para llevar a cabo las reacciones se han utilizado distintos aldehídos y alquínilsilanos. Todos los aldehídos utilizados en la presente memoria son comerciales. En cuanto a los alquínilsilanos, algunos han sido adquiridos comercialmente y otros han sido preparados en el laboratorio. Para sintetizar los alquínilsilanos, se ha utilizado una reacción de Sonogashira entre el yodoareno correspondiente y el etiniltrimetilsilano (esquema 2.2):

Esquema 2.2: Reacción de Sonogashira para la síntesis de alquínilsilanos de partida.

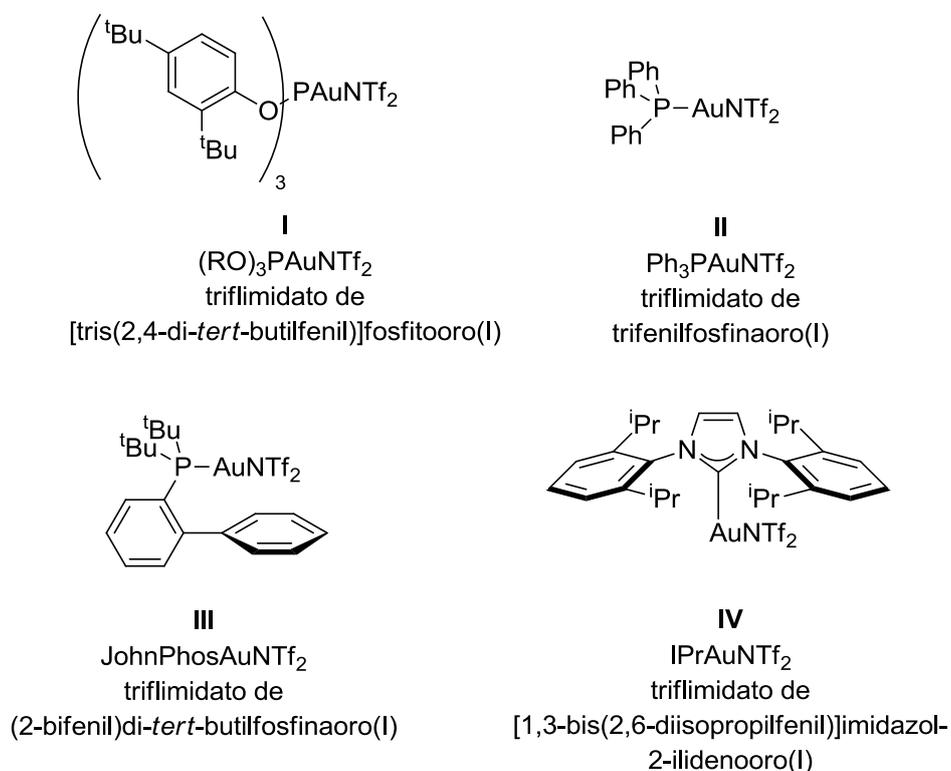


^a Para más detalles acerca de las condiciones y procedimientos de reacción, naturaleza de los compuestos preparados, rendimientos y datos de caracterización, ver capítulo 3 (parte experimental).

2. Discusión de Resultados

El estudio de la dialquinilación de aldehídos con alquínilsilanos se inició con una primera exploración de las condiciones de reacción. Para ello, se utilizaron como sustratos modelo el benzaldehído y dos arilacetilenos sililados, el (feniletinil)trimetilsilano y el *tert*-butildimetil(*p*-toliletinil)silano, a fin de conocer el grado de labilidad necesario del enlace carbono-silicio para que la reacción tenga lugar. Como catalizadores de oro (I) se eligieron cuatro que son representativos en lo que a características electrónicas y estéricas se refiere (esquema 2.3):

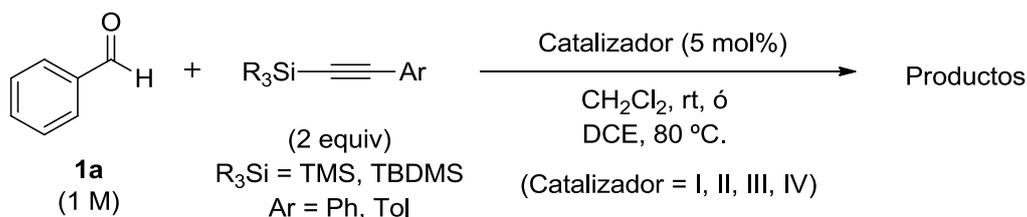
Esquema 2.3: Catalizadores de oro (I) utilizados.



El esquema 2.4 muestra las condiciones de reacción y disolventes utilizados en los primeros ensayos. El avance de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina (TLC). Dicho seguimiento reveló que las reacciones con el alquino que presenta el sustituyente *tert*-butildimetilsililo, tanto a temperatura ambiente como a reflujo de dicloroetano (80 °C), no experimentaban evolución. La reacción se detuvo tras siete

horas, sin mostrar signos de avance de la reacción. En todos los casos, se recuperaron los productos de partida inalterados. Estos hechos ponen de manifiesto la necesidad de utilizar grupos sililo más lábiles para que la reacción pueda tener lugar.

Esquema 2.4: *Condiciones de reacción de los primeros ensayos.*



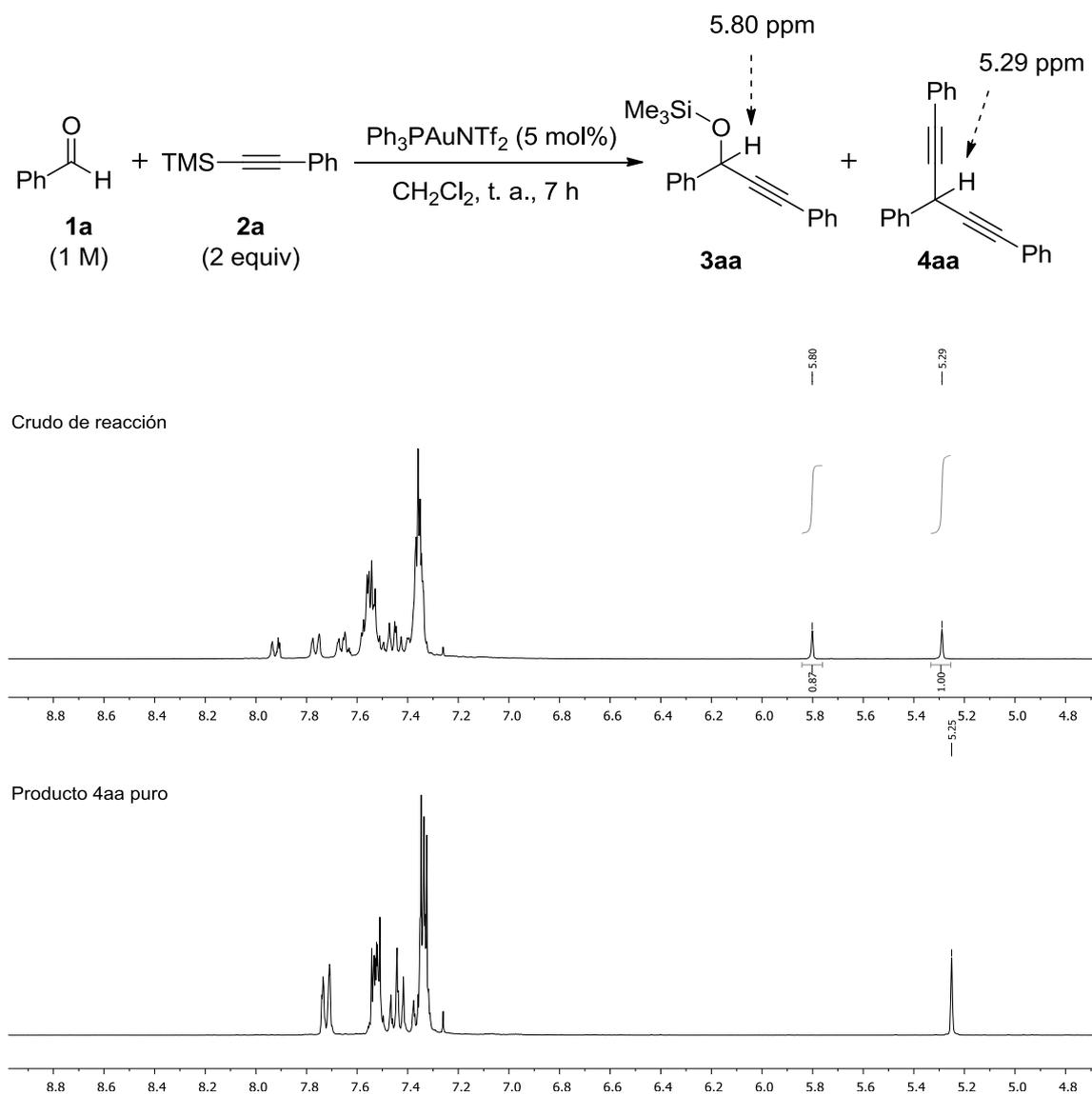
El análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) del crudo de reacción reveló dos productos de reacción definidos cuando ésta se llevó a cabo con el alquino que presenta el sustituyente trimetilsililo, a temperatura ambiente, empleando cualquiera de los catalizadores (**I-IV**) y tras siete horas de reacción. Además, puso de manifiesto la presencia residual de productos de partida en algunos casos, y de unas señales anchas asignables a materiales oligoméricos o poliméricos. La presencia de éstos últimos, se hizo patente cuando, al diluir con hexano el crudo de reacción, se observó la formación de un precipitado de color marrón oscuro y aspecto gomoso. Esta mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas para obtener un espectro del crudo de reacción con señales mejor definidas.

El esquema 2.5 muestra una ampliación de la región del espectro de ^1H -RMN del crudo de la reacción después de ser filtrado, junto con un espectro del producto del 1,4-diino aislado y purificado. Los productos de reacción presentan señales idénticas a las descritas en la bibliografía.¹⁸⁻²⁰ El producto de la primera alquilación sobre el carbonilo, es decir, el correspondiente alcohol propargílico sililado, posee un singlete característico a 5,80 ppm, correspondiente al hidrógeno que se encuentra en posición

2. Discusión de Resultados

propargílica y bencílica. El producto de doble alquínilación, esto es, el 1,4-diino, se distingue especialmente por el singulete que posee a 5,29 ppm, que se corresponde con el hidrógeno en posición bencílica y doblemente propargílica. A partir de ahora me referiré a ellos como producto de monoación y de doble alquínilación, respectivamente.

Esquema 2.5: Señales características de los productos en ^1H -RMN.



De todos los catalizadores estudiados (**I-IV**), la especie **III**, JohnPhosAuNTf_2 , fue la que dio lugar a una mayor conversión, así como a una mayor extensión de la

doble alquilación frente a la monoación, al tiempo que generó una menor cantidad de material polimérico.

Con el fin de intentar reducir la extensión de la reacción de polimerización se redujo la concentración utilizada inicialmente. Para una concentración de 0,5 M, las conversiones obtenidas fueron similares a las obtenidas con una concentración 1 M. Sin embargo, una concentración de 0,1 M condujo a conversiones mucho más bajas, por lo que se decidió continuar las pruebas siguientes con una concentración de 0,5 M.

Por otro lado, un aumento en el número de equivalentes de alquilsilano, pasando de una relación de equivalentes 1:2 a 1:2,5 respecto del aldehído, también produjo mejores resultados de conversión respecto a los obtenidos inicialmente.

Por último, un aumento de la temperatura a 80 °C (reflujo de dicloroetano) supuso de nuevo una mejora en los datos de conversión. Sin embargo, tras 24 horas de reacción, ésta no se completa y aún queda producto de monoación en el medio de reacción. Posiblemente, el catalizador se desactiva o se descompone en esas condiciones, deteniéndose la reacción al cabo de un determinado número de ciclos.

En general, la reacción de doble alquilación se produce en pequeña extensión. Por ello, se pensó en emplear un sistema de calefacción alternativo, como es el calentamiento por microondas. Éste podría proporcionar una mayor extensión de la doble alquilación en un menor tiempo de reacción, y a la vez disminuir los procesos de oligomerización o polimerización.

La síntesis química asistida por microondas es una poderosa herramienta que ha permitido optimizar transformaciones de naturaleza muy diversa, disminuyendo los tiempos de reacción, mejorando los rendimientos y evitando la obtención de productos

2. Discusión de Resultados

colaterales. Todo ello ha redundado en una mejora de los rendimientos, al facilitar los procesos de purificación. Además, con este sistema de calentamiento se han desarrollado algunas transformaciones novedosas que no tienen lugar mediante calefacción convencional.²⁷

El esquema **2.6** muestra las condiciones en las que se llevaron a cabo los ensayos con calefacción por microondas. En primer lugar, se realizó un estudio de catalizadores análogo al llevado a cabo con calefacción convencional, utilizando los complejos **I-IV** (tabla **2.6**, entradas 1-4 y 6-9).

Esquema 2.6: Primeros ensayos con distintos catalizadores de oro (I) en microondas.

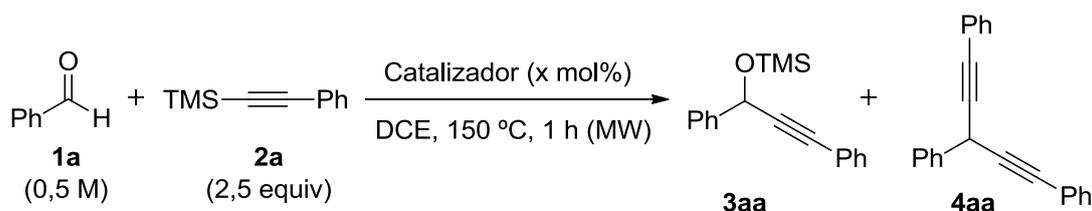


Tabla 2.6: Primeros ensayos con distintos catalizadores de oro (I) en microondas.

Entrada	Catalizador	x (mol%)	Relación 3aa:4aa ^[a]
1	I	5	0:1
2	II	5	0:1
3	III	5	0:1
4	IV	5	0:1
5	V	5	— ^[b]
6	I	1	0,9:1,0
7	II	1	0,15:1,00
8	III	1	0:1
9	IV	1	0,3:1,0

[a] Obtenida a partir de la relación de integrales del espectro de RMN del crudo.

[b] Se recuperan los productos de partida. Se aprecia la formación de espejo de oro.

También se incluyó la sal AuCl (**V**; tabla **2.6**, entrada 5). Como se ha expuesto en los antecedentes bibliográficos de este trabajo, esta sal fue utilizada por el profesor Takai y colaboradores junto con un cocatalizador de renio (I),^{20a} no siendo activa para

esta transformación por sí sola. Dado que en ese trabajo se utilizaba calefacción convencional, con esta prueba se trataba de averiguar si la utilización de microondas podría influir en su actividad.

En general, los crudos procedentes de las reacciones calentadas por microondas resultaron ser mezclas menos complejas que las obtenidas por calefacción convencional. Éstos contienen, fundamentalmente, uno o dos productos finales, junto con los productos de partida, si se da el caso. Los procesos de oligomerización o polimerización también se redujeron notablemente.

Los cuatro catalizadores estudiados (**I-IV**) son eficaces utilizando una carga del 5 mol%. El aumento de la temperatura de reacción a 150 °C permitió reducir los tiempos de reacción a una hora, siendo la conversión completa en todos los casos (tabla **2.6**, entradas 1-4).

Cuando se utilizó la sal **V** (tabla **2.6**, entrada 5) se recuperaron los productos de partida inalterados, y se observó la formación de un espejo de oro en el vial de microondas utilizado. El diferente comportamiento que presenta esta sal frente a los catalizadores de oro (**I**) con ligandos coordinados, que no se descomponen ni pierden su actividad, se puede atribuir, probablemente, a la mayor estabilidad que les confieren dichos ligandos.

Dado que las conversiones obtenidas empleando calefacción por microondas mejoran tanto respecto a las que se obtuvieron con el sistema de calefacción convencional, se inició un estudio dirigido hacia la disminución de la carga de catalizador. Así, se redujo dicho porcentaje a un 1 mol% y se llevaron a cabo reacciones con los catalizadores **I-IV** (tabla **2.6**, entradas 6-9). El análisis de los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción mostró que, para todas las especies de oro, se produce la

2. Discusión de Resultados

desaparición completa del aldehído de partida. No obstante, se obtienen mezclas variables de los productos de monoación y doble alquínilación, a excepción del catalizador **III**. Dicho catalizador es capaz de dirigir el proceso hacia la obtención exclusiva del producto de doble alquínilación, en ese tiempo de reacción (tabla 2.6, entrada 8).

De estos estudios preliminares, se dedujo que el catalizador **III**, JohnPhosAuNTf₂, es el más eficaz para llevar a cabo esta transformación y, por ello, se seleccionó para llevar a cabo los estudios posteriores de optimización y generalización del proceso.

A continuación, se llevó a cabo el estudio de la influencia del disolvente sobre la eficiencia y selectividad del proceso, que se resume en el esquema 2.7.

Esquema 2.7: Estudio de disolventes para microondas.

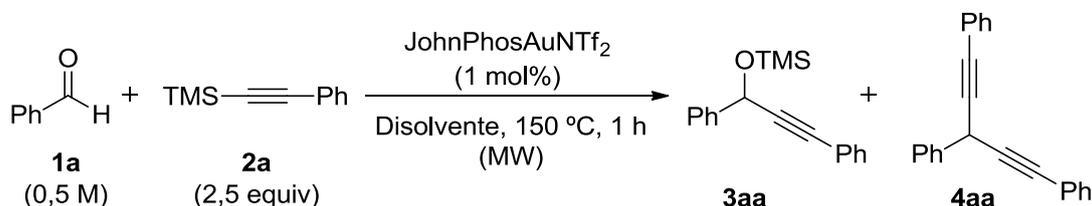


Tabla 2.7: Estudio de disolventes para microondas.

Entrada	Disolvente	Relación 3aa:4aa ^[a]	Conversión
1	DCE	0:1	>95% ^[b]
2	Tolueno	1.9:1.0	>95% ^[b]
3	1,4-Dioxano	4.8:1.0	>95% ^[b]
4	THF	1:0	>95% ^[b]
5	Acetonitrilo	1:0	>95% ^[b]

[a] Obtenida a partir de la relación de integrales del espectro de RMN del crudo de reacción.

[b] No se observa aldehído de partida en el espectro de RMN.

Como condiciones generales se emplearon una concentración 0,5 M respecto del aldehído, una carga de 1 mol% del catalizador **III**, y una relación de equivalentes para

los compuestos de partida **1a** y **2a** de 1:2,5. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante una hora, en todos los casos.

Los disolventes ensayados fueron dicloroetano (DCE), tolueno, dioxano, tetrahidrofurano (THF) y acetonitrilo (tabla **2.7**, entradas 1-5). Se trata de disolventes apróticos con diferente capacidad coordinante, que puede afectar a la actividad del catalizador. Por otro lado, debido a sus diferentes polaridades, la velocidad de calentamiento por irradiación con microondas será distinta para cada uno de ellos.

Como se observa en la tabla **2.7**, el dicloroetano fue el único disolvente con el que se obtuvo de forma exclusiva el producto de doble alquilación. Cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno y dioxano, se obtuvieron mezclas variables de los productos de monoación y doble alquilación. En disolventes como THF y acetonitrilo, que presentan un mayor carácter coordinante, únicamente se observó el producto de monoación. Por tanto, el dicloroetano resultó ser el mejor disolvente para llevar a cabo la reacción con calefacción por microondas.

Debido a las características de este tipo de calefacción, en el que se trabaja con viales sellados que son calentados en una cámara cerrada, el sistema elegido para llevar a cabo el seguimiento de la transformación fue el estudio de la reacción modelo a diferentes tiempos.

Así, cuando se trató una disolución 0,5 M de benzaldehído (**1a**) con etiniltrimetilsilano (**2a**), en presencia de un 1 mol% del catalizador **III**, a 150 °C, durante 5, 10, 20, 30 y 35 minutos, se obtuvieron los resultados mostrados en el esquema **2.9**. Éste contiene los espectros de ¹H-RMN de los diferentes crudos de reacción obtenidos. La tabla **2.9**, que aparece a continuación, expone la relación entre el

2. Discusión de Resultados

producto de monoación y el producto de doble alquínación encontrada para cada tiempo de reacción, obtenida a partir de la integración de las señales del espectro.

Esquema 2.9: Espectros de ^1H -RMN del crudo de reacción para distintos tiempos.

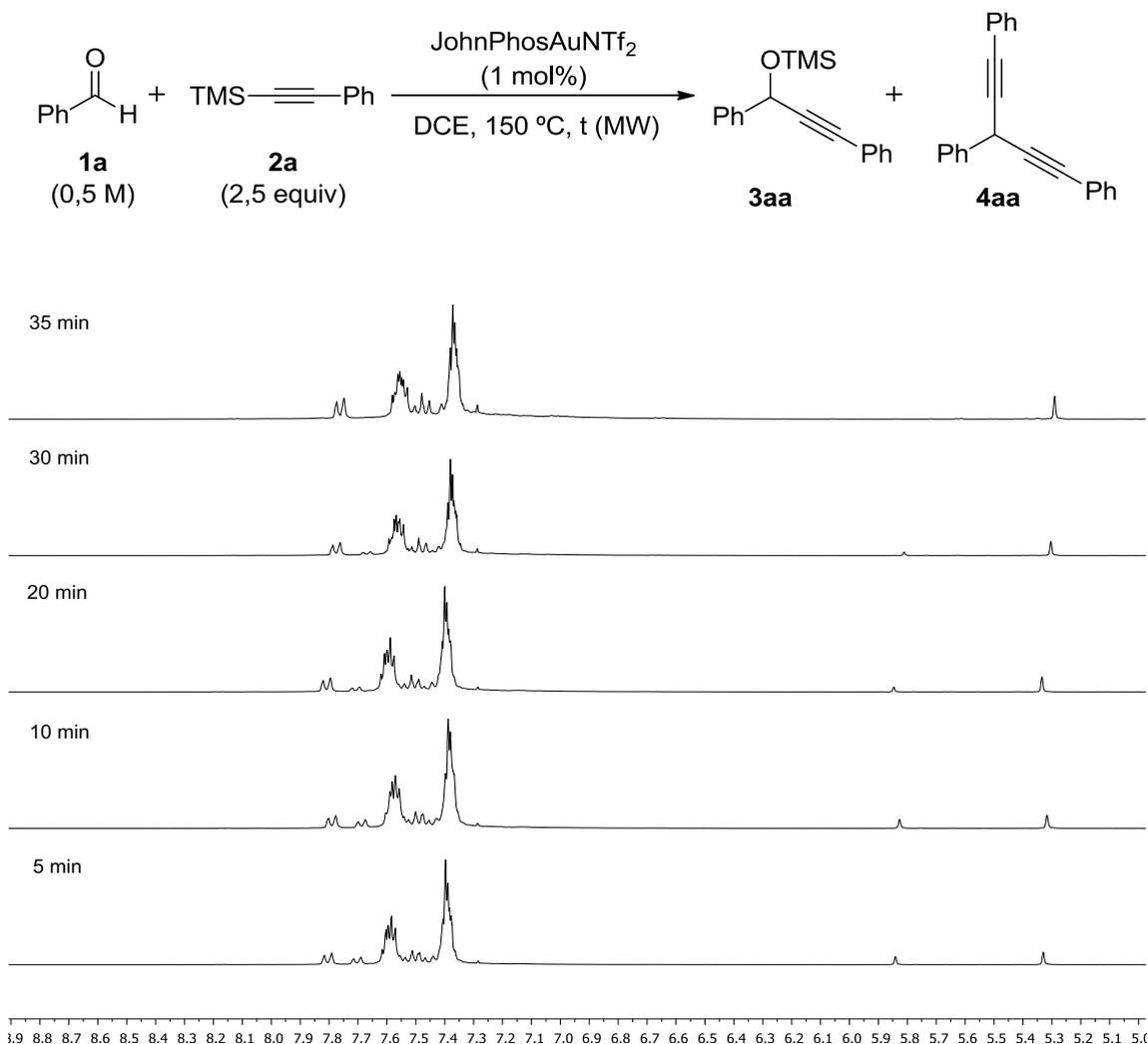


Tabla 2.9: Estudio de la reacción para distintos tiempos.

Entrada	Tiempo (min)	Relación 3aa:4aa ^[a]	Conversión
1	35	0:1	>95% ^[b]
2	30	0.25:1.00	>95% ^[b]
3	20	0.3:1.0	>95% ^[b]
4	10	0.6:1.0	>95% ^[b]
5	5	0.6:1.0	>95% ^[b]

[a] Obtenida a partir de la relación de integrales del espectro de RMN del crudo de reacción.

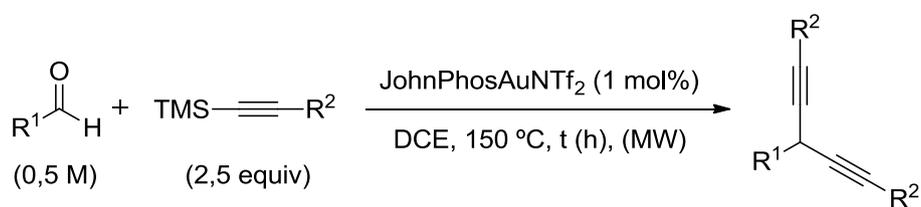
[b] No se observa aldehído de partida en el espectro de RMN.

Para la reacción modelo, la primera adición se produce muy rápido, ya que a los 5 minutos de reacción no se observa aldehído de partida. Sin embargo, la segunda adición es más lenta, y podría tratarse de la etapa limitante de la velocidad de reacción para el caso de este sustrato. Además se observa que dicha reacción modelo concluye transcurridos 35 minutos.

Dicha reacción modelo, tras el correspondiente proceso de purificación,^b permitió aislar el producto de doble alquínilación con rendimientos del 70% y 42% para tiempos de reacción de 35 minutos y de una hora, respectivamente. Este hecho, unido a que el crudo obtenido tras una hora de reacción presente señales ligeramente más anchas y menos resueltas, sugiere que los materiales oligoméricos o poliméricos comienzan a formarse, fundamentalmente, una vez concluida la doble alquínilación. Es posible que el origen de éstos esté vinculado a la degradación del producto en las condiciones de reacción. Por tanto, el control del tiempo de reacción parece ser fundamental para el resultado de esta transformación.

Teniendo en la mano los resultados obtenidos en los distintos estudios realizados, se seleccionaron como condiciones generales de reacción las que se muestran a continuación (esquema 2.10):^c

Esquema 2.10: *Condiciones generales de reacción.*



^b Ver capítulo 3 (parte experimental).

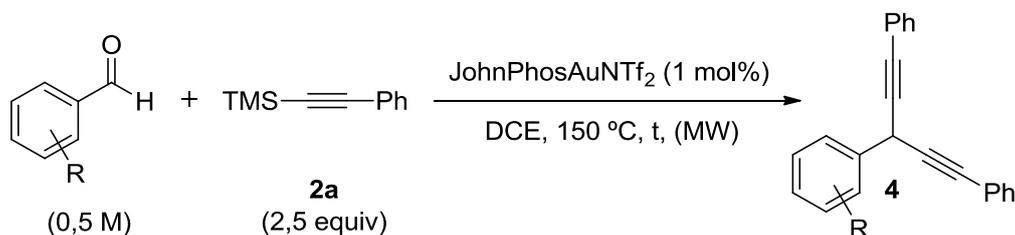
^c El tiempo de reacción depende de cada sustrato y es necesario llevar a cabo una optimización del mismo para cada pareja aldehído-alquino. Por eso no se especifica en la ecuación general.

2. Discusión de Resultados

El alcance de esta transformación se comenzó a explorar aplicando dichas condiciones a aldehídos aromáticos y (ariletinil)trimetilsilanos con diferentes sustituyentes. El estudio de la generalidad del proceso se ha dividido en dos secciones, la primera está dedicada al estudio de la influencia de la modificación de los sustituyentes del anillo aromático del aldehído y utiliza en todos los casos trimetil(feniletinil)silano como alquino de referencia. Además, en una segunda etapa se varía, de forma alternativa, el sustituyente del anillo aromático del (ariletinil)trimetilsilano y se emplea en todos los casos benzaldehído como sustrato modelo.

En el esquema **2.11** se muestran los productos obtenidos para distintos aldehídos aromáticos, que se han hecho reaccionar con trimetil(feniletinil)silano (tabla **2.11**).

Como se observa en dicha tabla, hasta el momento se han conseguido aislar y caracterizar varios productos con rendimientos que van de moderados a buenos. A la vista de los resultados, se puede decir que la reacción tolera tanto sustituyentes dadores (tabla **2.11**, entradas 2, 4 y 5) como sustituyentes aceptores (tabla **2.11**, entrada 6) en el anillo aromático del aldehído, así como esqueletos aromáticos alternativos, como el del naftaleno (tabla **2.11**, entrada 3). Por otro lado, la presencia de grupos en posición *orto* del anillo del aldehído no altera el resultado de la reacción, dado que los rendimientos obtenidos con anillos *para*- y *orto*-disustituídos con la misma funcionalización son similares. En general, se observa que los rendimientos son un poco mejores cuando el anillo posee sustituyentes dadores, en comparación con los rendimientos obtenidos para aldehídos con sustituyentes aceptores.

Esquema 2.11: *Productos obtenidos para distintos aldehídos aromáticos con trimetil(feniletinil)silano.***Tabla 2.11:** *Productos obtenidos para distintos aldehídos aromáticos con trimetil(feniletinil)silano.*

Entrada	Aldehído	Nº	Tiempo de reacción (t)	Producto	Nº	4 (%)
1		1a	35 min		4aa	70
2		1b	3 min		4ba	66
3		1c	5 min		4ca	48
4		1d	15 min		4da	73
5		1e	15 min		4ea	74
6		1f	1 h 45 min		4fa	42

2. Discusión de Resultados

En el esquema **2.12** se muestran los productos obtenidos para distintos (ariletinil)trimetilsilanos, que se han hecho reaccionar con benzaldehído.

Esquema 2.12: *Productos de distintos alquínilsilanos con benzaldehído.*

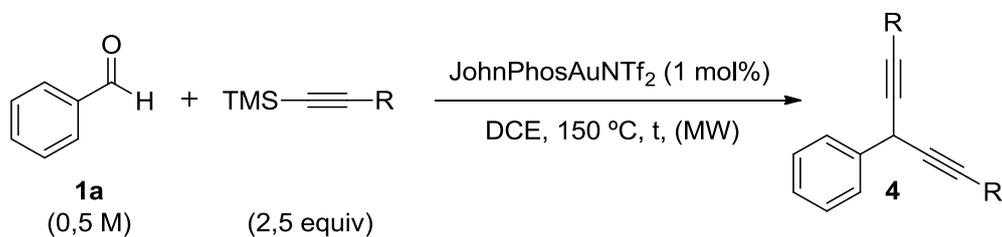


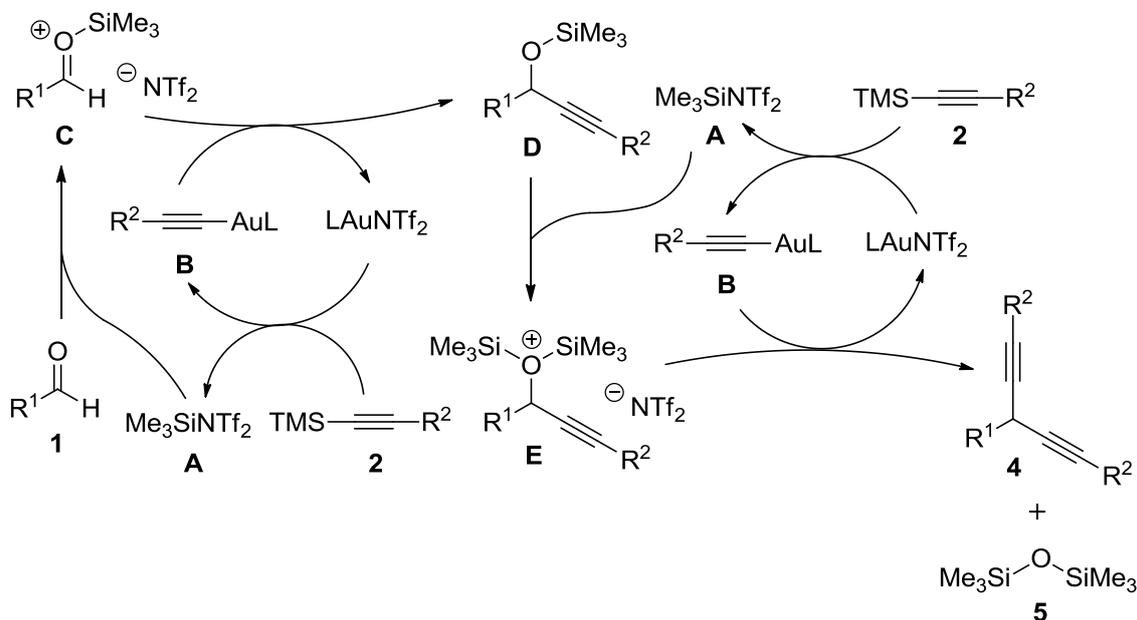
Tabla 2.12: *Productos obtenidos para distintos alquínilsilanos aromáticos con benzaldehído.*

Entrada	Alquínilsilano	Nº	Tiempo de reacción (t)	Producto	Nº	4 (%)
1		2a	35 min		4aa	70
2		2b	5 min		4ab	40
3		2c	20 min		4ac	50
4		2d	1 h 40 min		4ad	37

En la tabla **2.12** se muestra la relación de productos obtenidos bajo las condiciones mostradas en la ecuación del esquema **2.12**. La entrada 1 de dicha tabla recoge de nuevo los resultados del producto **4aa** para facilitar las comparaciones con dicho compuesto, desprovisto de sustitución en el anillo aromático. Así, se han conseguido varios productos con rendimientos moderados. De nuevo, se puede decir que la reacción tolera tanto sustituyentes dadores (tabla **2.12**, entradas 2 y 3) como sustituyentes aceptores (tabla **2.12**, entrada 4) en el anillo aromático del alquino.

A la vista de los resultados obtenidos en este trabajo, y de acuerdo con los antecedentes bibliográficos expuestos en el capítulo 1 de la presente memoria, una propuesta inicial, en términos de mecanismo, para justificar los productos aislados podría implicar un ciclo catalítico múltiple (esquema **2.13**):

Esquema 2.13: *Propuesta mecanística.*



La reacción se iniciaría con la formación del acetiluro de oro (I), **B**, y de $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$, **A**. Como se ha explicado en el capítulo 1, los acetiluros de oro (I) son

2. Discusión de Resultados

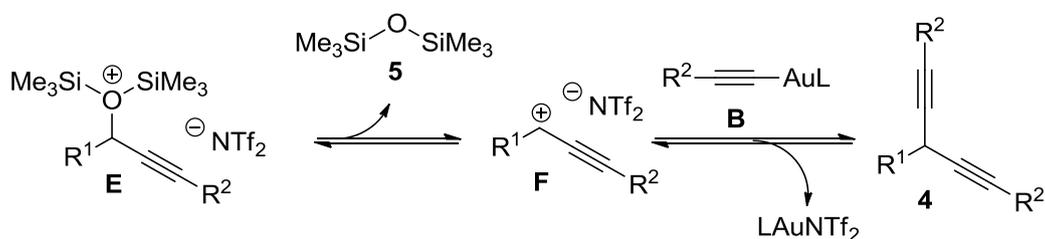
especies conocidas y caracterizadas.^{7b,15} Además, han sido propuestos como intermedios de reacción en reacciones de alquilación de carbonilos catalizadas por oro (I).^{13f}

También se ha propuesto que el grupo trimetilsililo unido a un sustituyente lábil, como es el caso del TMSOTf, puede activar grupos carbonilo, haciéndolos más electrófilos.¹¹ La especie **A** sería muy reactiva, y dada la oxofilia que caracteriza al silicio, podría activar al grupo carbonilo del aldehído (intermedio de reacción **C**), aumentando su electrofilia lo suficiente como para favorecer la adición por parte del acetiluro de oro.

Así, se formaría un sililéter propargílico (intermedio de reacción **D**) que sería susceptible de sufrir una nueva activación por parte de la especie **A**, generándose en la molécula un buen grupo saliente (intermedio de reacción **E**). La reacción con otra molécula de acetiluro de oro daría el producto final.

Para este último paso de sustitución se puede proponer, por un lado, un mecanismo tipo S_N1 (esquema 2.14) en el que se formaría un carbocatión propargílico. Este carbocatión ya ha sido propuesto en reacciones de síntesis de 1,4-diinos, como se ha expuesto en el primer capítulo de la presente memoria.^{19b-c,20a}

Esquema 2.14: Mecanismo tipo S_N1 propuesto para el paso de sustitución.



Por otro lado, se podría pensar en un mecanismo concertado en el que el grupo saliente se elimina al mismo tiempo que el acetiluro de oro se adiciona y el catalizador se regenera, todo ello con mayor o menor sincronía.

En definitiva, el mecanismo propuesto justifica la formación de los productos observados, se apoya en precedentes bibliográficos para algunas de las etapas elementales que lo conforman, y es compatible con la influencia observada para el sustituyente del anillo aromático del aldehído.

Conclusiones

CONCLUSIONES:

Se han desarrollado condiciones de reacción para preparar 1,4-diinos directamente a partir de aldehídos y alquínilsilanos en un proceso dominó que implica dos alquínilaciones sucesivas del aldehído.

Se ha puesto de manifiesto el efecto modulador del ligando sobre el átomo de oro (I), que ha permitido llevar a cabo el proceso con una única especie metálica en cantidades catalíticas de un 1 mol%, a diferencia de lo que ocurre en transformaciones análogas descritas anteriormente en la bibliografía.

Mecanísticamente, se propone que en el medio de reacción se forma el correspondiente acetiluro de oro y la especie $\text{Me}_3\text{SiNTf}_2$, que activa tanto el aldehído de partida como el intermedio de monoación formado, permitiendo así las sucesivas alquínilaciones.

Capítulo 3:

Parte experimental.

CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.

3.1) CONDICIONES GENERALES:

3.1.1) Condiciones generales de trabajo, disolventes y reactivos:

Las reacciones de síntesis de 1,4-dianos fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte de argón (99,999%). Las reacciones de síntesis de alquínilsilanos se hicieron bajo atmósfera inerte de nitrógeno (99,95%). El material de vidrio se secó y se evacuó previamente a su utilización en una bomba rotatoria.

Las reacciones de doble alquilación se llevaron a cabo, en el caso de las pruebas con calefacción térmica, en un sistema de tipo carrusel RR98030 Carousel Reaction Station™ de Radleys Discovery Technologies con 12 reactores, y en el caso resto de casos, en un microondas Biotage, modelo Initiator 2.5.

Los reactivos comerciales se adquirieron con el mejor grado de pureza disponible y se purificaron previamente a su utilización como se indica en el apartado 3.2 del presente capítulo.

Los disolventes empleados en las reacciones fueron destilados sobre hidruro de calcio o sodio para secarlos convenientemente. En cuanto a los disolventes empleados en cromatografía de columna y extracciones, éstos se adquirieron comercialmente con grado de pureza analítico y fueron utilizados sin previa purificación.

Las fracciones orgánicas procedentes de los procesos de extracción se secaron con sulfato de sodio anhidro.

La cromatografía de capa fina (TLC) se efectuó en placas de aluminio con un recubrimiento de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄. Éstas se revelaron mediante

3. Parte experimental

exposición a la luz ultravioleta y sumergiéndolas en disoluciones colorantes de ácido fosfomolibdico, con posterior calentamiento. Para las purificaciones cromatográficas se utilizó gel de sílice 60 (230-400 mesh).

3.1.2) Técnicas instrumentales:

Los experimentos de resonancia Magnética Nuclear (RMN) se realizaron en los aparatos Bruker AV-300, Bruker DPX-300, Bruker NAV-400, Bruker AV-400. Los desplazamientos químicos, δ , están expresados en partes por millón, ppm, utilizando como referencia el tetrametilsilano en el caso de los espectros de ^1H -RMN y la señal residual del disolvente empleado en el caso de los espectros de ^{13}C -RMN. Las constantes de acoplamiento, J, de las señales de ^1H se expresan en hercios (Hz) y han sido calculadas con el programa MestReNova. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de dichas señales son las siguientes: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuatriplete), m (multiplete). La multiplicidad de las señales de ^{13}C se determinó mediante experimentos de tipo DEPT-135.

Los espectros de masas se obtuvieron por encargo a los servicios científico-técnicos de la Universidad de Burgos (CACTI) utilizando técnicas de alta resolución (EMAR) basadas en impacto electrónico (IE).

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Büchi Tottoli.

3.2) REACTIVOS DE PARTIDA:

3.2.1) Métodos de purificación de los aldehídos de partida:

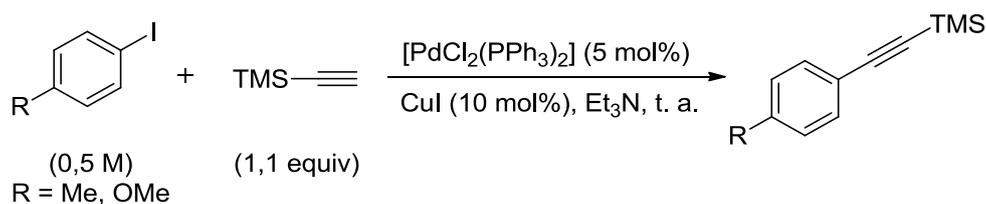
Los aldehídos líquidos se purificaron por destilación a presión reducida (aproximadamente 6 mm Hg) recogiendo en un schlenk de 25 mL. Una vez terminada la destilación, el sistema se rellenó con argón. El compuesto se almacenó protegido de la luz y a 5 °C.

Los aldehídos sólidos se purificaron siguiendo el siguiente protocolo:²⁹ 1 g de aldehído se disuelve en 30 mL de dietil éter. La disolución se pasa a un embudo de extracción y se lava con una disolución al 10% en peso de hidrógenocarbonato de sodio en agua (5 x 15 mL). A continuación, se lava con agua (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida en el rotavapor y el sólido así obtenido se seca en la bomba rotatoria. El producto se almacena protegido de la luz.

3.2.2) Síntesis y purificación de los alquínilsilanos de partida:

El trimetil(feniletinil)silano comercial se purificó por destilación a presión reducida (aproximadamente 6 mm Hg), recogiendo en un schlenk de 25 mL. Una vez terminada la destilación, el sistema se rellenó con argón. El compuesto se almacenó protegido de la luz a 5 °C.

Esquema 3.2.2.1: Reacción de Sonogashira para la síntesis alquínilsilanos.



3. Parte experimental

En un matraz de dos bocas de 100 mL, bajo atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión de 1,05 g (1,5 mmol) de $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ y 0,57 g (3 mmol) de CuI en 60 mL de Et_3N . A continuación, se añaden 5,65 g (30 mmol) del 4-yodoareno y se deja la suspensión agitando durante 15 minutos. Transcurrido ese tiempo se adicionan 5 mL (35 mmol) de trimetiletinilsilano. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa. El avance de la misma se controla por cromatografía de capa fina (TLC).

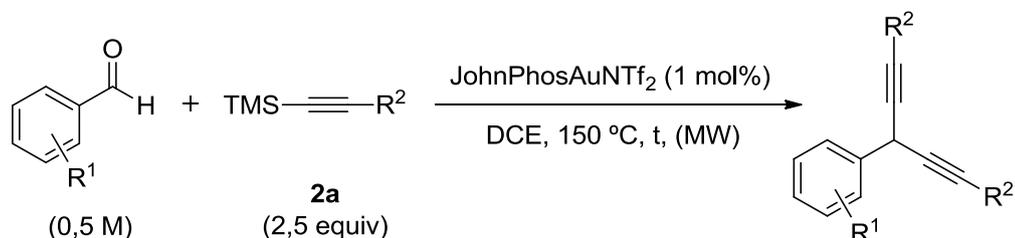
Una vez terminada la reacción, se diluye con 15 mL de dietil éter y se filtra a través de tierra de diatomeas. El matraz donde se ha llevado a cabo la reacción y el residuo se lavan con más éter (3 x 5 mL). El filtrado se concentra en el rotavapor hasta un volumen aproximado de 5 mL. A continuación, se adicionan otros 30 mL de éter y se trasvasa todo a un embudo de extracción. La fase orgánica se lava con HCl 1N (5 x 10 mL) y con agua (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro. Se filtra el sulfato de sodio, se elimina el disolvente en el rotavapor y se seca en la bomba-rotatoria.

El producto se purifica mediante una destilación a presión reducida (aproximadamente 6 mm Hg) y se recoge en un schlenk de 25 mL. Una vez terminada la destilación, el sistema se rellena con argón. El compuesto se almacena protegido de la luz a 5 °C.

3.3) SÍNTESIS Y PURIFICACIÓN DE 1,4-DIINOS:

La reacción se lleva cabo en las condiciones que se ilustran en el esquema 3.3.1:

Esquema 3.3.1: *Reacción de síntesis de 1,4-diinós.*



En un vial de microondas diseñado para llevar a cabo reacciones con volúmenes de disolución de entre 0,5 y 2 mL se pesan 3,1 mg (0,004 mmol) de JohnPhosAuNTf₂. Por otro lado, se pesan todos los reactivos que sean sólidos, como es el caso del 2-naftaldehído, el 4-bromobenzaldehído o el [(4-bromofenil)etinil]trimetilsilano. Dichos reactivos se introducen en el vial (0,4 mmol del aldehído o 1 mmol de alquínilsilano). Por último, se introduce un imán con forma de cuña (dicha forma es adecuada para viales de fondo cónico), y se sella con una tapa desechable de aluminio provista de un septum.

Utilizando una aguja hipodérmica y un adaptador se realizan 3 ciclos de evacuación y rellenado del vial con argón. Manteniendo el flujo de argón, se introducen en el interior, y por este orden, 0,8 mL de dicloroetano, el aldehído (0,4 mmol) y el alquínilsilano (1 mmol), siempre que éstos sean líquidos y, por tanto, no hayan sido introducidos de forma previa al sellado del vial.

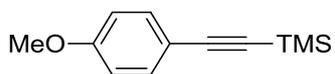
Inmediatamente después de la adición del último reactivo, se calienta el vial en el microondas. Una vez transcurrido el tiempo de reacción programado, y tras alcanzar una temperatura inferior a la temperatura de seguridad del equipo (50 °C), el vial es

3. Parte experimental

liberado. Entonces, se abre la tapa sellada y se trasvasa su contenido a un matraz de 50 mL. Las paredes del vial se lavan con hexano y se añaden al resto del crudo de reacción. A continuación se adiciona hexano en el matraz hasta llegar a un volumen de 25 mL, observándose la formación de un precipitado de color marrón oscuro y aspecto gomoso. Éste se filtra a través de tierra de diatomeas. Finalmente, para tener el crudo de reacción aislado se eliminan los disolventes (dicloroetano y hexano) a presión reducida.

El producto de reacción se purifica por cromatografía de columna, en una columna de 2 cm de diámetro externo empaquetada con 7 g de gel de sílice. El crudo de reacción se carga disuelto en 0,8 mL de tolueno. El eluyente utilizado es hexano y/o una mezcla 100:1 de hexano y AcOEt.^d La mezcla de disolventes se elimina a presión reducida en el rotavapor y el producto se seca en la bomba-rotatoria. Los productos se guardan en viales de vidrio bajo atmósfera de argón, con el tapón sellado con Parafilm[®], protegidos de la luz y a 5 °C.

^d Véase ficha de cada producto en el apartado **3.4** (relación de sustratos y productos).

3.4) RELACIÓN DE SUSTRATOS Y PRODUCTOS:**2b:** [(4-metoxifenil)etnil]trimetilsilano

Rendimiento: 85%

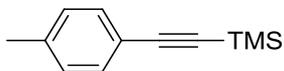
Aspecto: Líquido incoloro

Fórmula molecular: C₁₂H₁₆OSi

Peso molecular: 204,34 g/mol

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 0.30 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.76 (C), 133.47 (CH), 115.27 (C), 113.83 (CH), 105.28 (C), 92.38 (C), 55.18 (CH₃), 0.13 (CH₃).

2c: trimetil(*p*-toliletinil)silano

Rendimiento: 80%

Aspecto: líquido incoloro

Fórmula molecular: C₁₂H₁₆Si

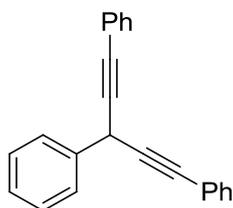
Peso molecular: 188,34 g/mol

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.4, 2H), 2.39 (s, 3H), 0.32 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.59 (C), 131.90 (CH), 128.99 (CH), 120.12 (C), 105.44 (C), 93.21 (C), 21.53 (CH₃), 0.10 (CH₃).

3. Parte experimental

4aa: *penta-1,4-diino-1,3,5-triiltribenceno*



Eluyente: hexano

Rendimiento: 70%

Aspecto: aceite amarillo

Fórmula molecular: C₂₃H₁₆

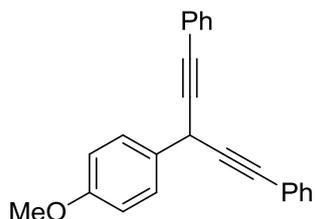
Peso molecular: 292,37 g/mol

EMAR (IE): 292,1255 (calculada); 292,1262 (experimental).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.54-7.51 (m, 4H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 7H), 5.25 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.02 (C), 131.87 (CH), 128.80(CH), 128.31 (CH), 128.28 (CH), 127,60 (CH), 127.38 (CH), 123.02 (C), 86.66 (C), 82.89 (C), 30.16 (CH).

4ba: *(3-(4-metoxifenil)penta-1,4-diino-1,5-diil)dibenceno*



Eluyente: hexano seguido de hexano/AcOEt (100:1)

Rendimiento: 66%

Aspecto: sólido amarillo

Punto de fusión: 84.5 – 85.9 °C (descompone)

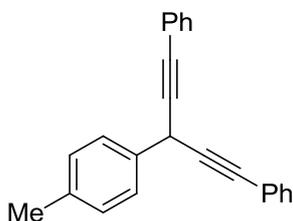
Fórmula molecular: C₂₄H₁₈O

Peso molecular: 322,40 g/mol

EMAR (IE): 322,1358 (calculada); 322,1358 (experimental).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.50-7.47 (m, 4H), 7.32-7.30 (m, 6H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 158.99 (C), 131.80 (CH), 130.07 (C), 128.38 (CH), 128.21 (CH), 123.01 (C), 114.09 (CH), 86.90 (C), 82.58 (C), 55.36 (CH₃), 29.33 (CH).

4ca: (3-(*p*-tolil)penta-1,4-diino-1,5-diil)dibenceno

Eluyente: hexano

Rendimiento: 73%

Aspecto: aceite amarillo

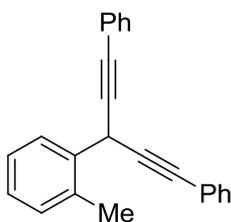
Fórmula molecular: C₂₄H₁₈

Peso molecular: 306,40 g/mol

EMAR (IE): 306,1409 (calculada); 306,1407 (experimental).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.51-7.48 (m, 4H), 7.33-7.30 (m, 6H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.25 (C), 135.07 (C), 131.83 (CH), 129.44 (CH), 128.22 (CH), 127.22 (CH), 123.07 (C), 86.87 (C), 82.64 (C), 29.77 (CH), 21.13 (CH₃).

4da: (3-(*o*-tolil)penta-1,4-diino-1,5-diil)dibenceno

Eluyente: hexano

Rendimiento: 74%

Aspecto: aceite amarillo

Fórmula molecular: C₂₄H₁₈

Peso molecular: 306,40 g/mol

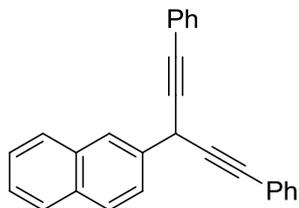
EMAR (IE): 306,1409 (calculada); 306,1415 (experimental).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 9H), 5.30 (s, 1H), 2,62 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.19 (C), 135.95 (C), 131.84 (CH), 130.89 (CH), 128.27 (CH), 127.80 (CH), 127.72 (CH), 126.56 (CH), 123.11 (C), 86.40 (C), 82.54 (C), 28.32 (CH), 19.44 (CH₃).

3. Parte experimental

4ea: 2-(1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-il)naftaleno



Eluyente: hexano

Rendimiento: 48%

Aspecto: sólido amarillo

Punto de fusión: 96,6-97,8 (descomponen)

Fórmula molecular: C₂₇H₁₈

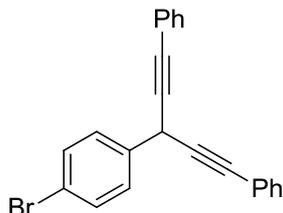
Peso molecular: 342,43 g/mol

EMAR (IE): 342,1406 (calculada); 342,1409 (experimental).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.47-7.32 (m, 12H), 5.18 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.45 (C), 133.27 (CH), 131.53 (CH), 128.87 (CH), 127.75 (CH), 127.28 (CH), 122.62 (C), 121.81 (C), 87.52 (C), 81.95 (C), 30.19 (CH).

4fa: (3-(4-bromofenil)penta-1,4-diino-1,5-diil)dibenceno



Eluyente: hexano

Rendimiento: 42%

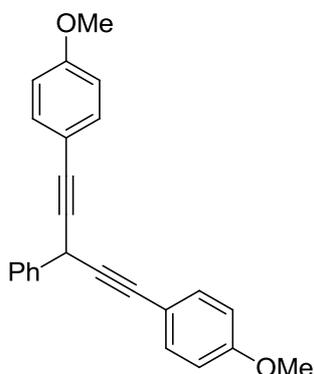
Aspecto: aceite amarillo

Fórmula molecular: C₂₃H₁₅Br

Peso molecular: 371,27 g/mol

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.48 (m, 8H), 7.34-7.32 (m, 6H), 5.18 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.11 (C), 131.84 (CH), 129.12 (CH), 128.45 (CH), 128.30 (CH), 122.73 (C), 121.56 (C), 85.97 (C), 83.20 (C), 29.71 (CH).

4ab: 4,4'-(3-fenilpenta-1,4-diino-1,5-diil)bis(metoxibenceno)

Eluyente: hexano/AcOEt (100:1)

Rendimiento: 40%

Aspecto: aceite amarillo

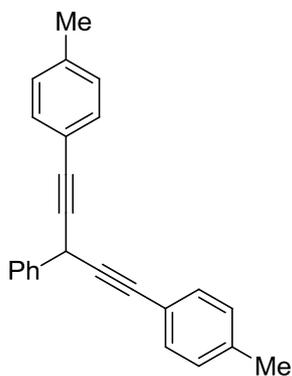
Fórmula molecular: C₂₅H₂₀O₂

Peso molecular: 352,42 g/mol

EMAR (IE): 352,1463 (calculada); 352,1480 (experimental).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 6H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 3.81 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.95 (C), 138.81 (C), 133.63 (CH), 129.09 (CH), 127.83 (CH), 127.74 (CH), 115.57 (C), 114.25 (CH), 85.77 (C), 82.99 (C), 55.68 (CH₃), 30.53 (CH).

4ac: 4,4'-(3-fenilpenta-1,4-diino-1,5-diil)bis(metilbenceno)

Eluyente: hexano

Rendimiento: 50%

Aspecto: sólido amarillo

Punto de fusión: 96,8 – 97,9 °C (descompone)

Fórmula molecular: C₂₅H₂₀

Peso molecular: 320,43 g/mol

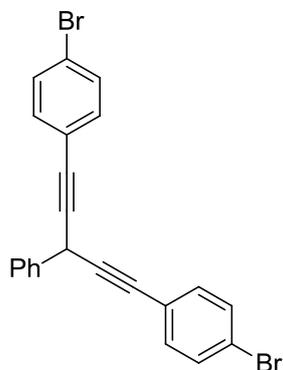
EMAR (IE): 320,1565 (calculada); 320,1565 (experimental).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7.44-7.30 (m, 7H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 5.21 (s, 1H), 2.36 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.28 (C), 131.70 (CH), 128.97 (CH), 128.69 (CH), 127.45 (CH), 127.35 (CH), 119.96 (C), 85.99 (C), 82.86 (C), 30.13 (CH), 21.49 (CH₃).

3. Parte experimental

4ad: 4,4'-(3-fenilpenta-1,4-diino-1,5-diil)bis(metilbenceno)



Eluyente: hexano

Rendimiento: 37%

Aspecto: aceite amarillo

Fórmula molecular: C₂₃H₁₄Br₂

Peso molecular: 450,16 g/mol

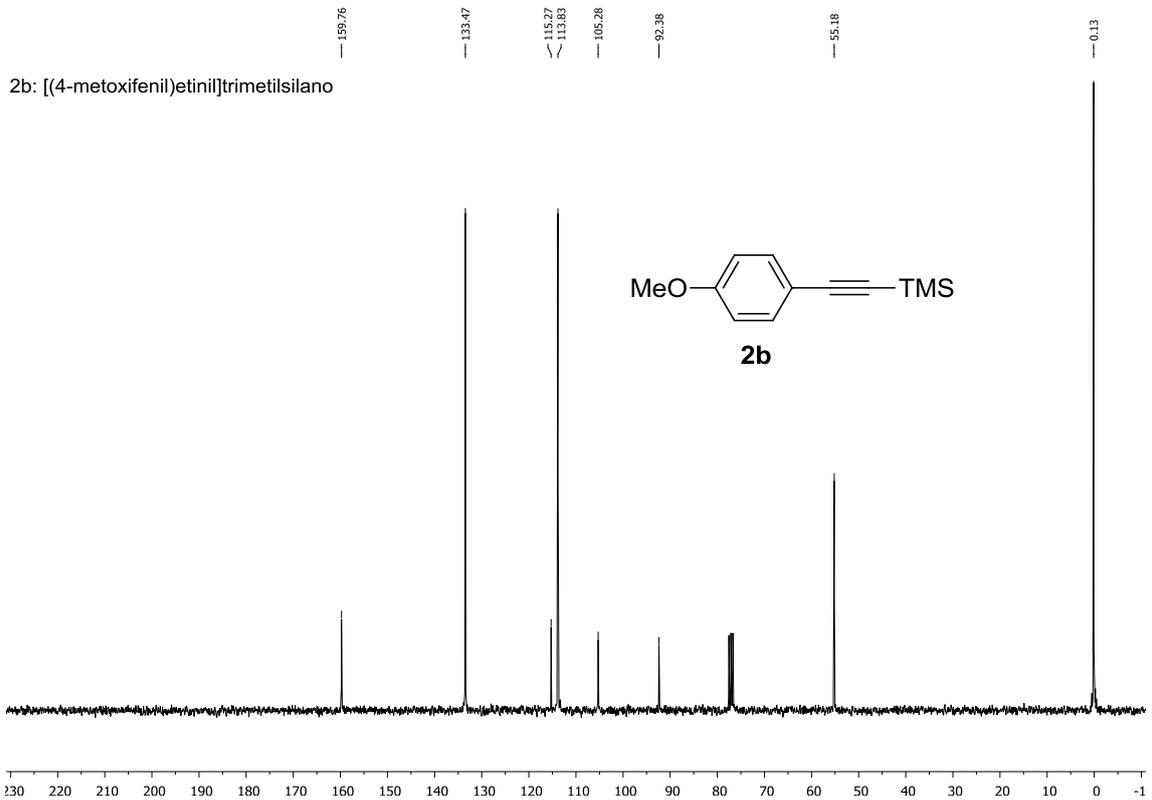
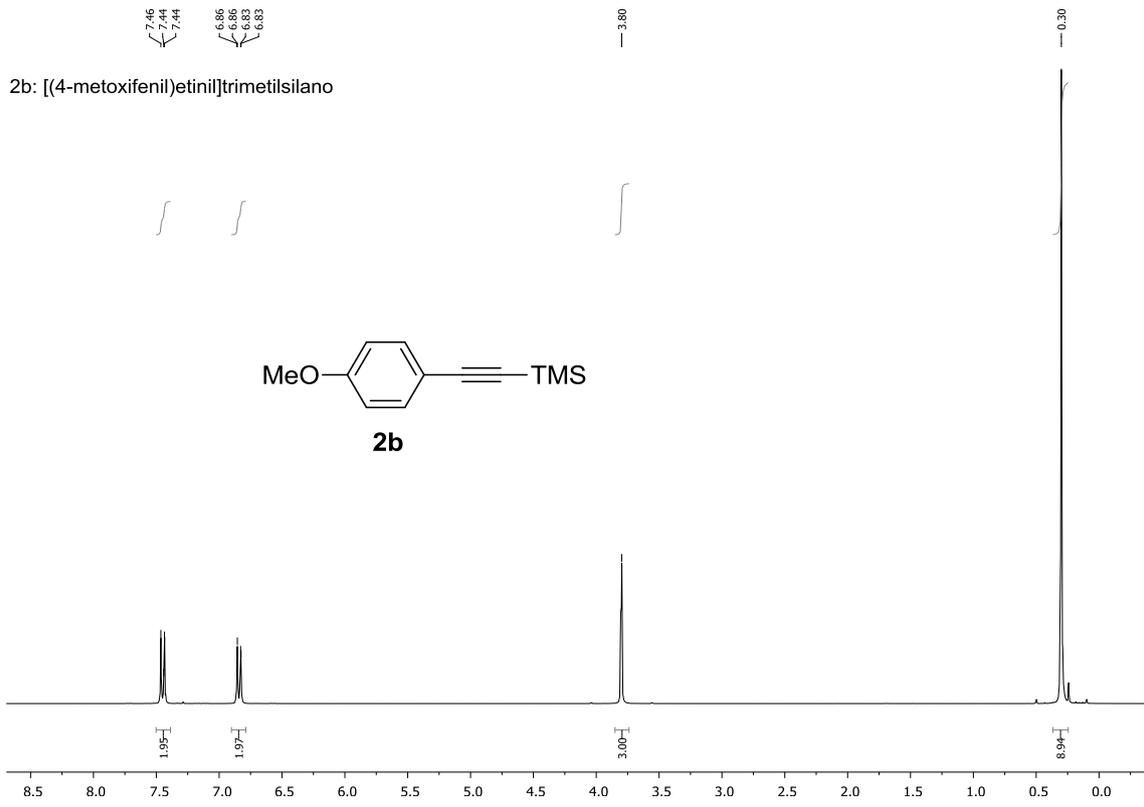
EMAR (IE): 447,9462 (calculada); 447,9455 (experimental).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 6H), 7.37 y 7.33 (m, 5H), 5.19 (s, 1H).

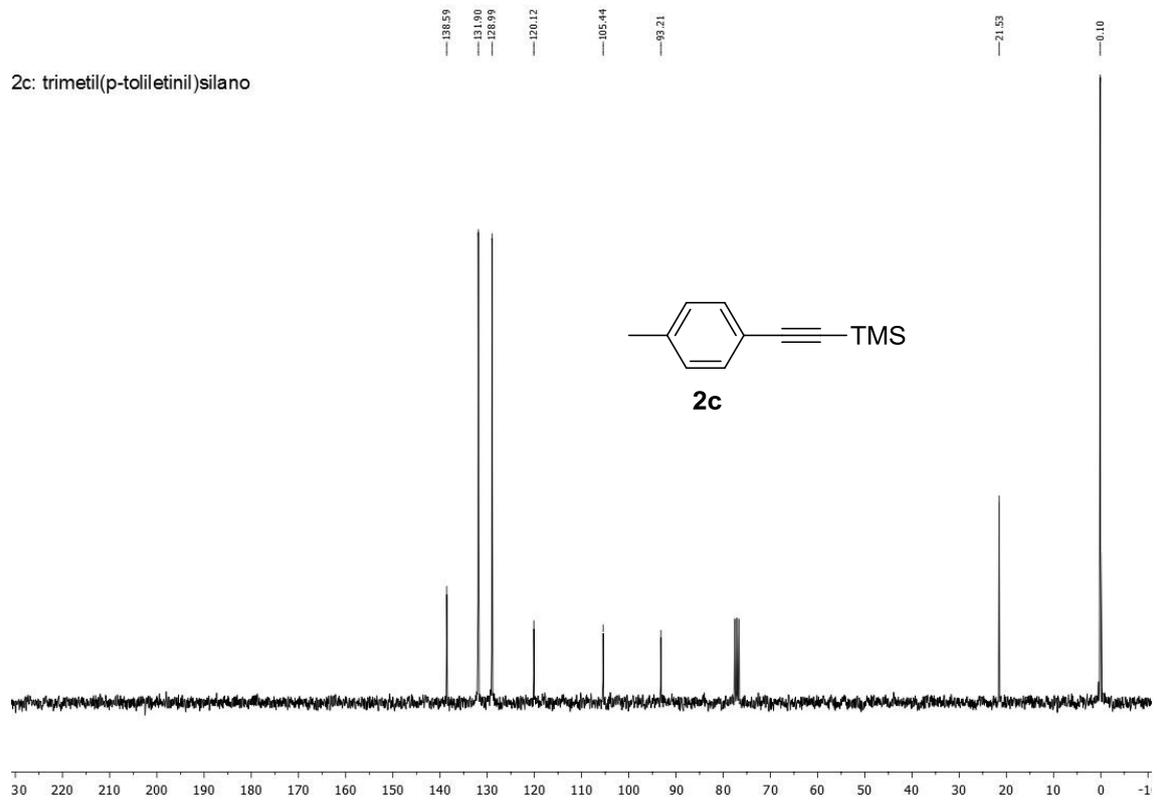
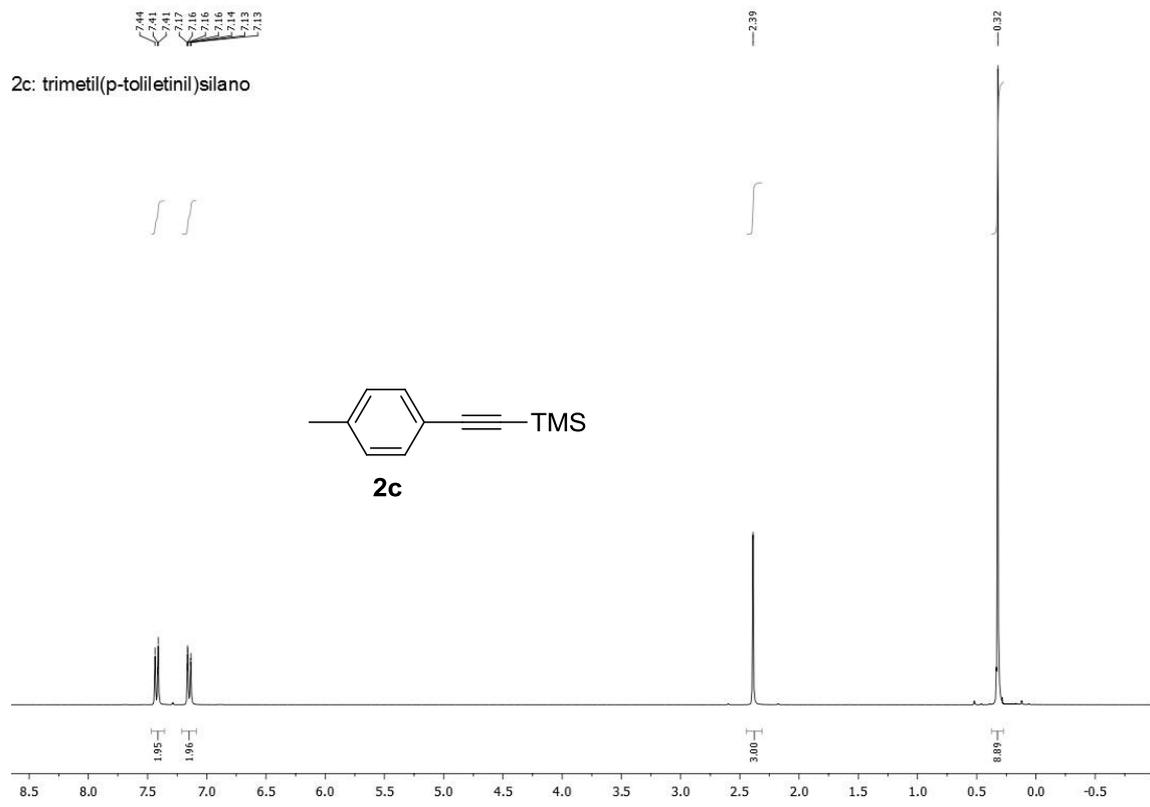
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.46 (C), 133.28 (CH), 131.53 (CH), 128.87 (CH), 127.76 (CH), 127.29 (CH), 122.63 (C), 121.82 (C), 87.53 (C), 81.96 (C), 30.18 (C).

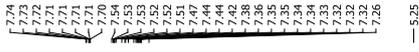
Anexo:

Espectros de RMN.

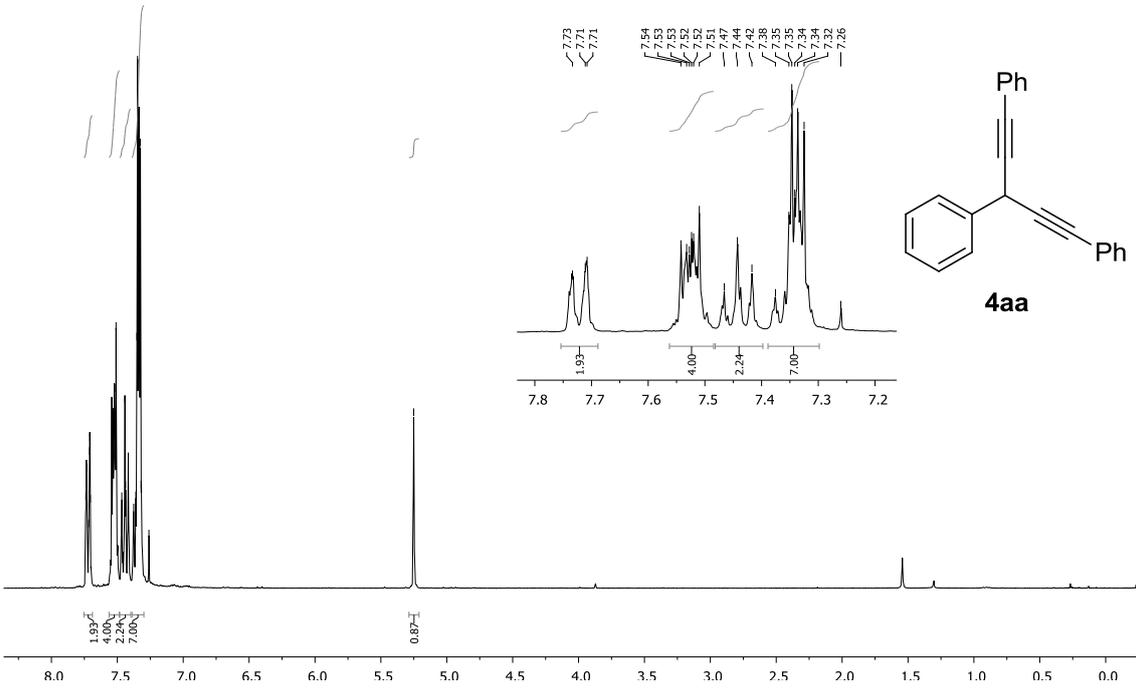


Espectros de RMN

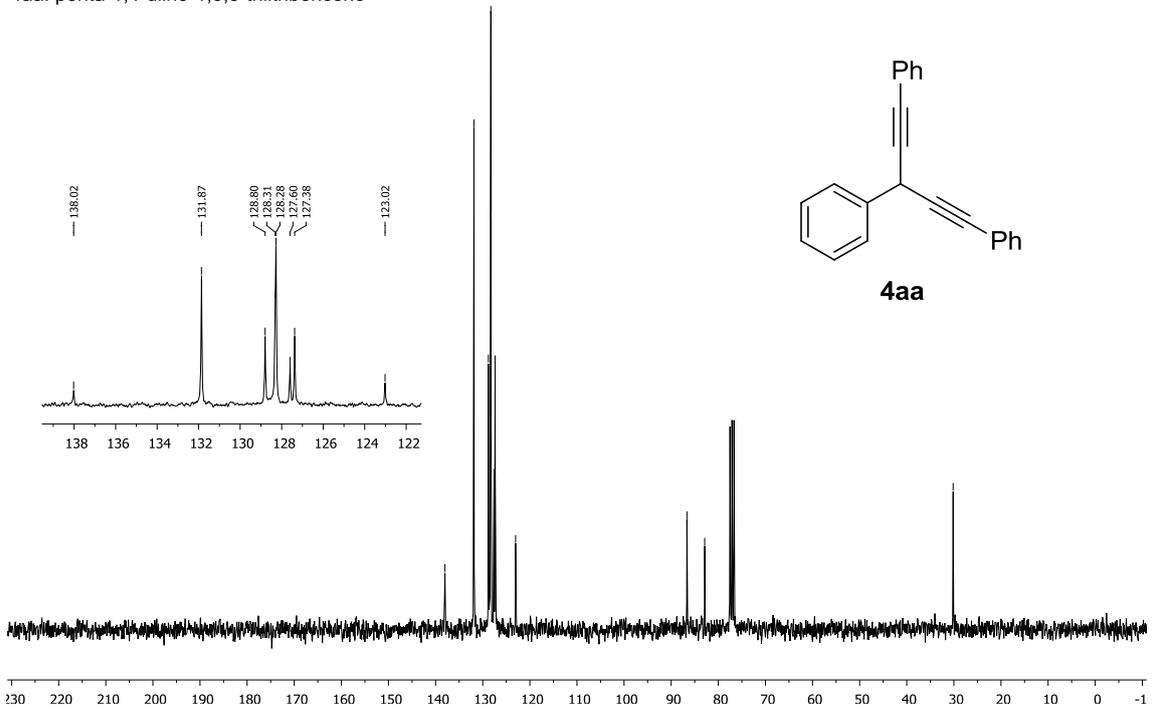




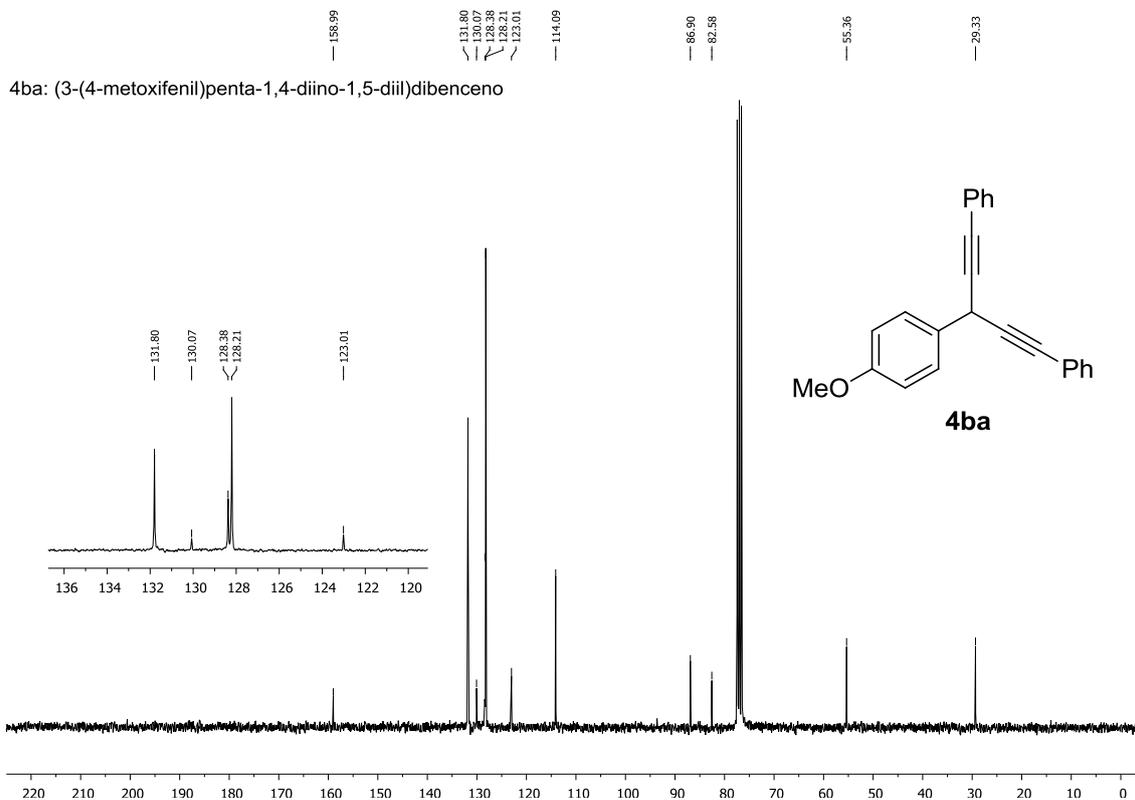
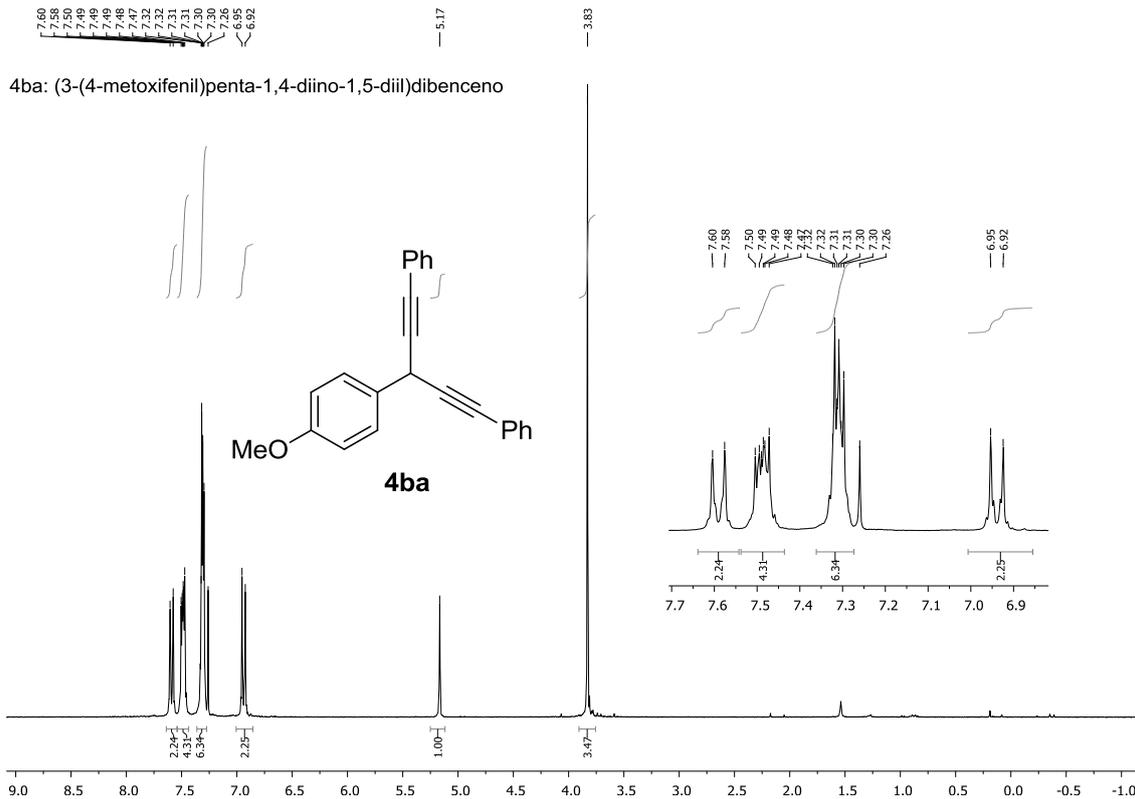
4aa: penta-1,4-diino-1,3,5-triiltribenceno

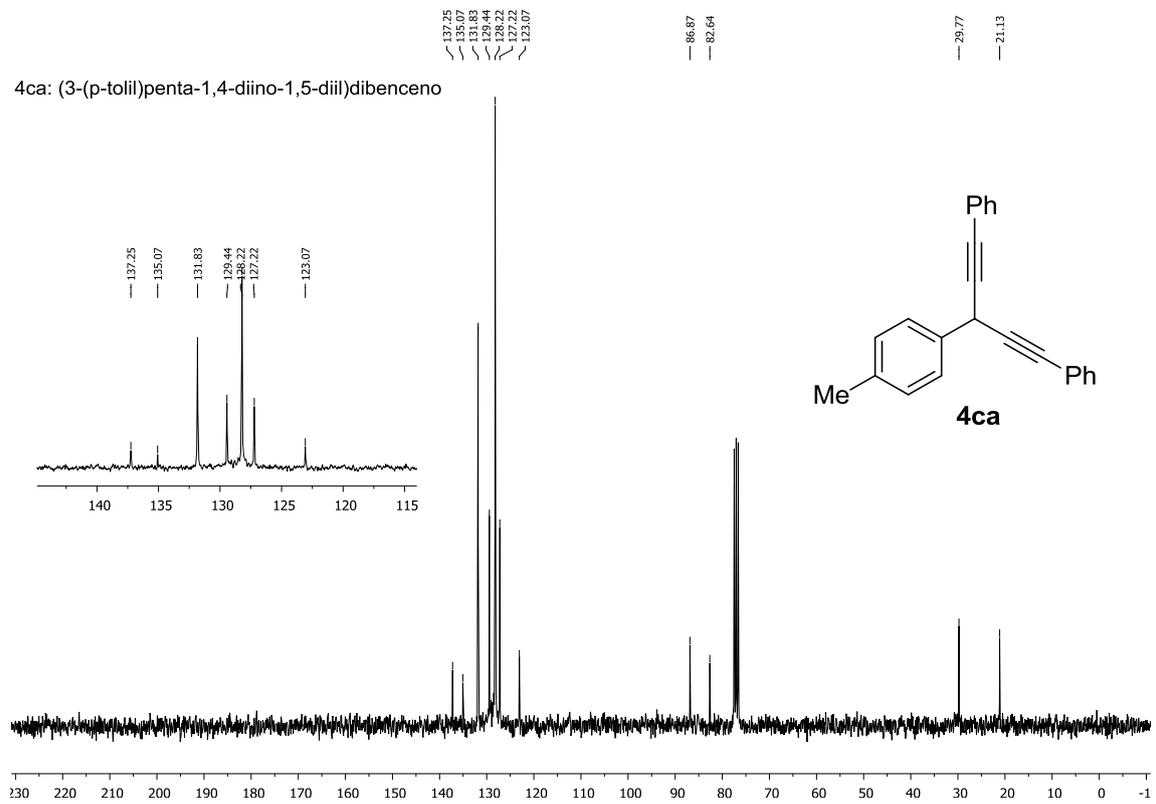
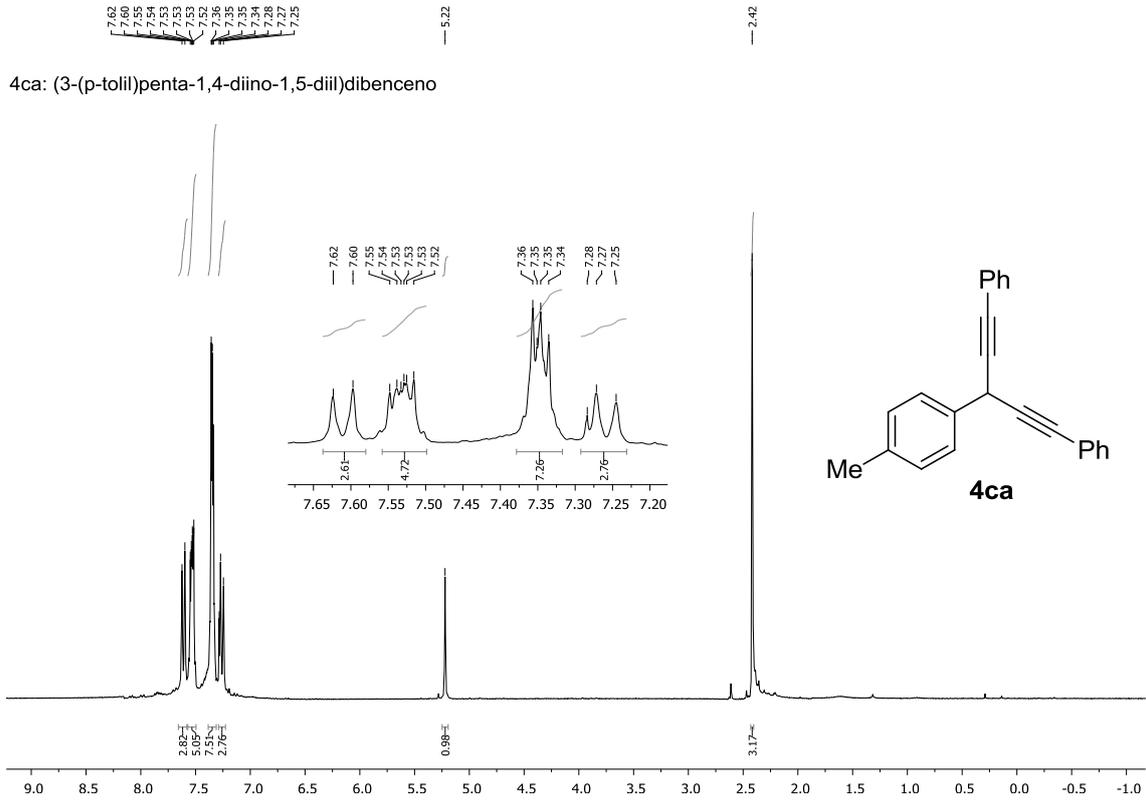


4aa: penta-1,4-diino-1,3,5-triiltribenceno

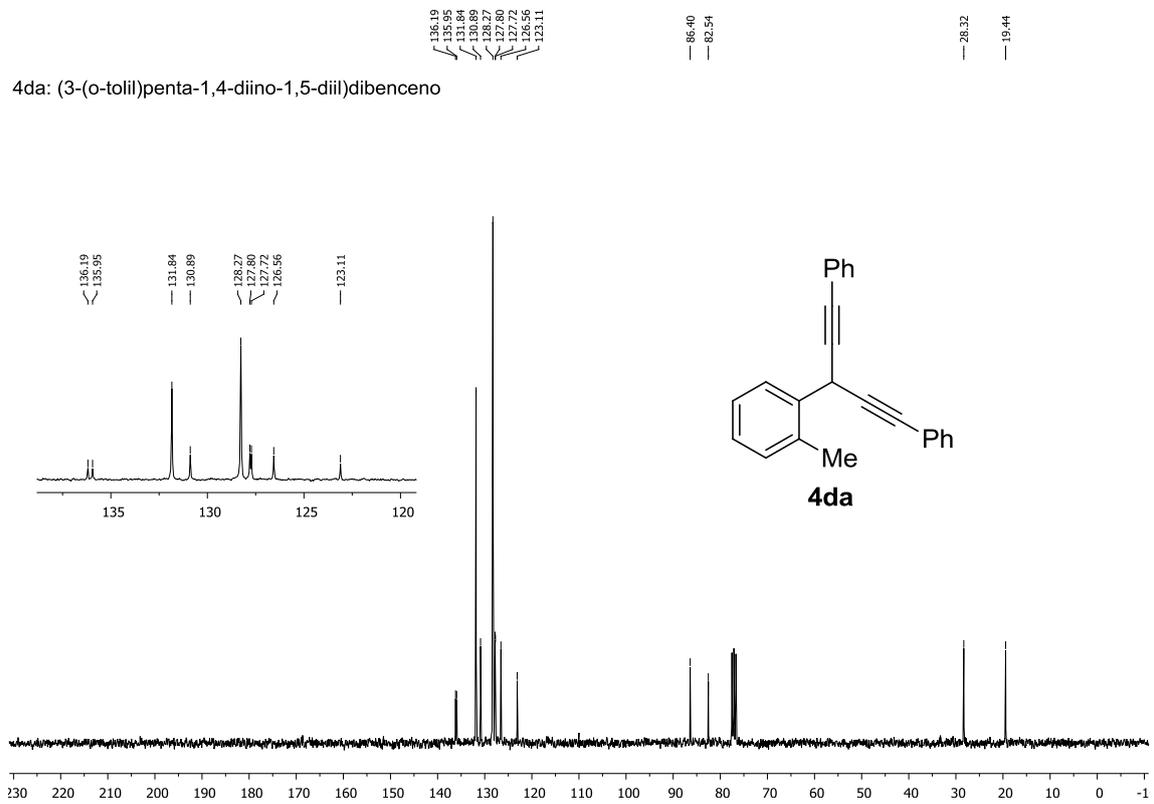
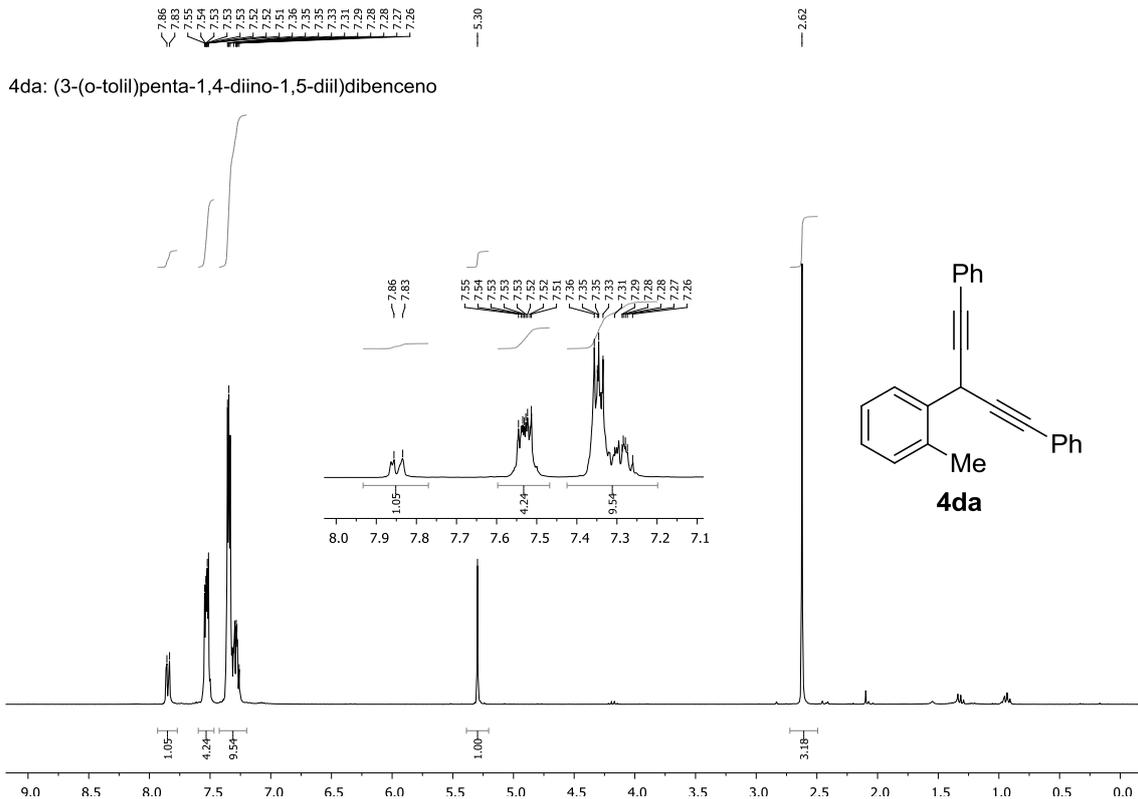


Espectros de RMN

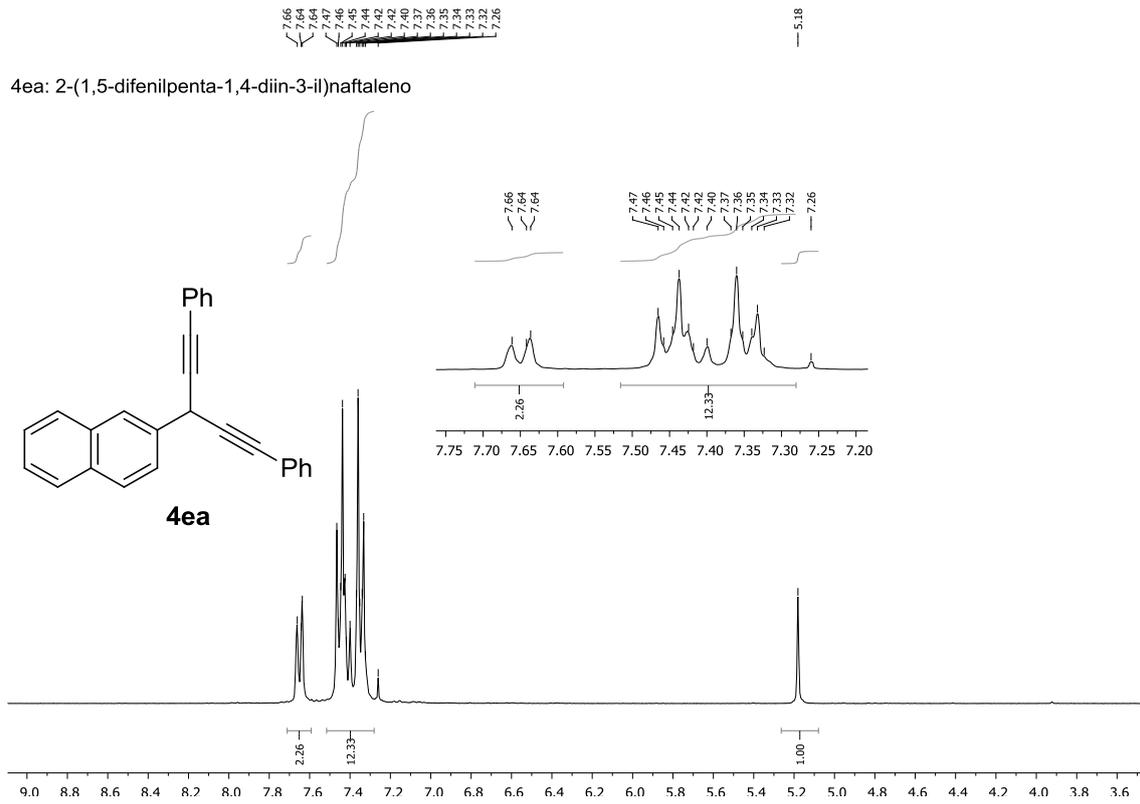




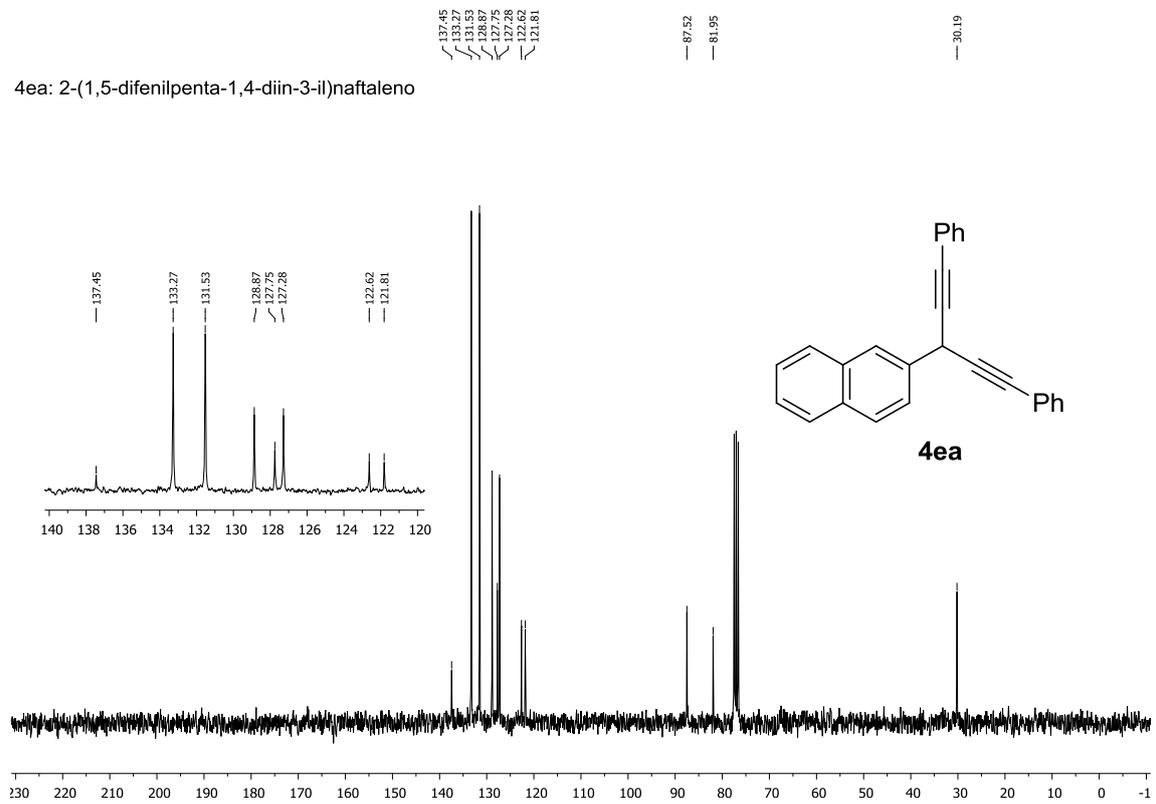
Espectros de RMN



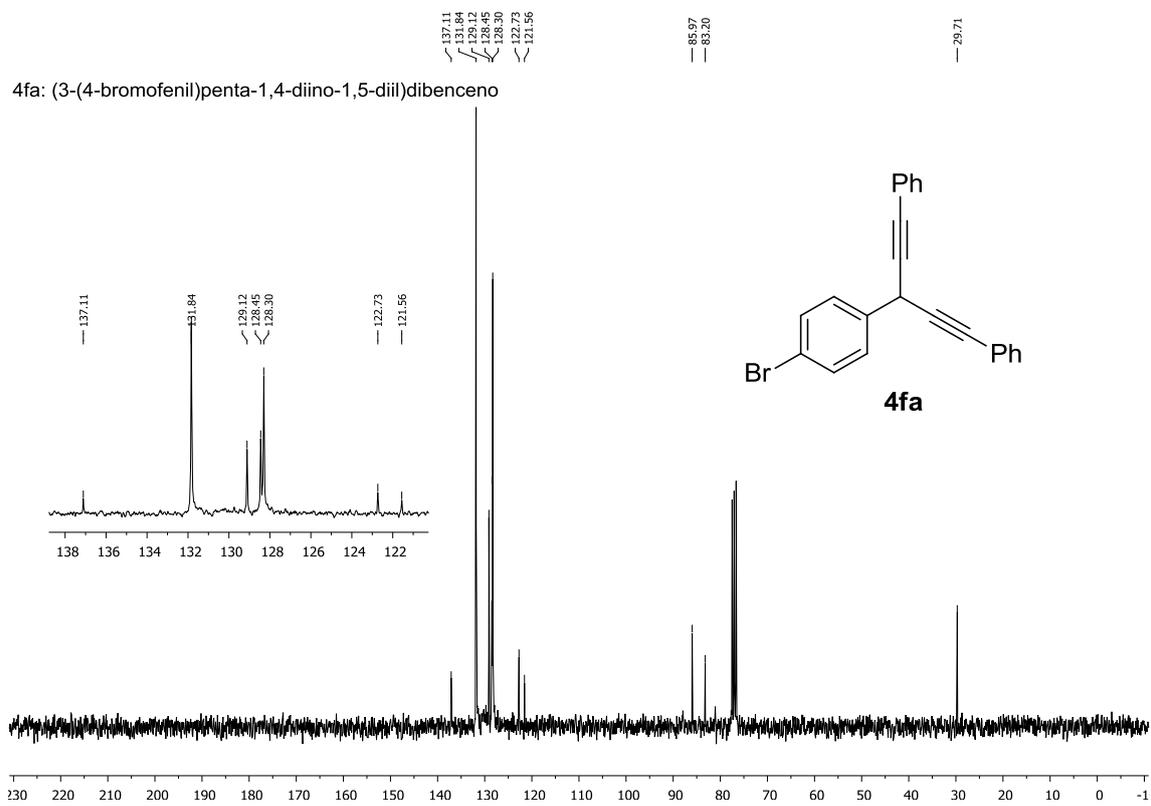
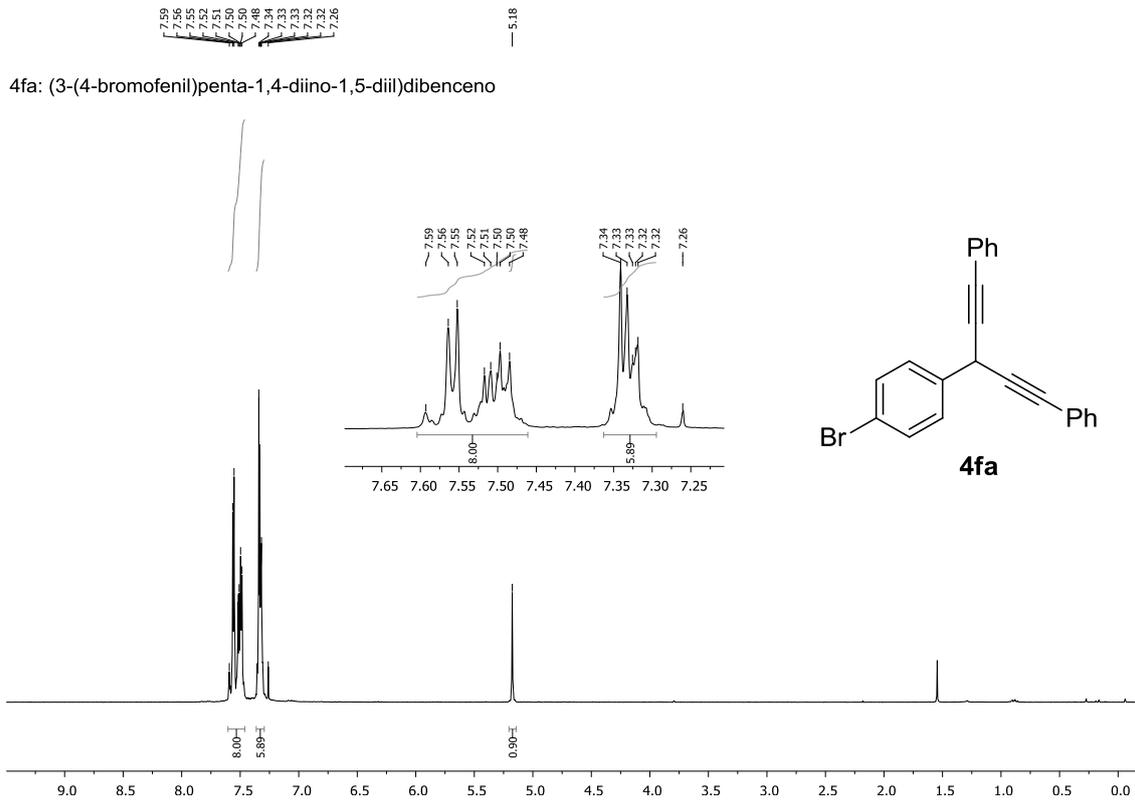
4ea: 2-(1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-il)naftaleno

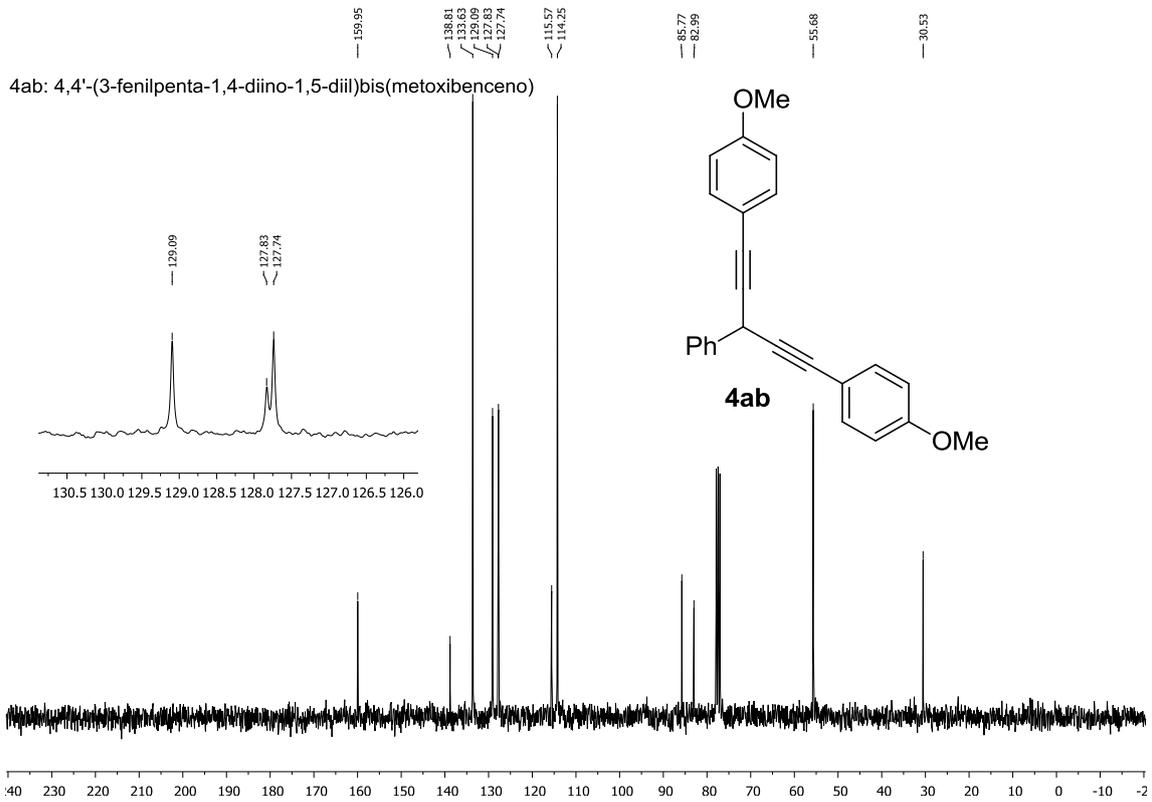
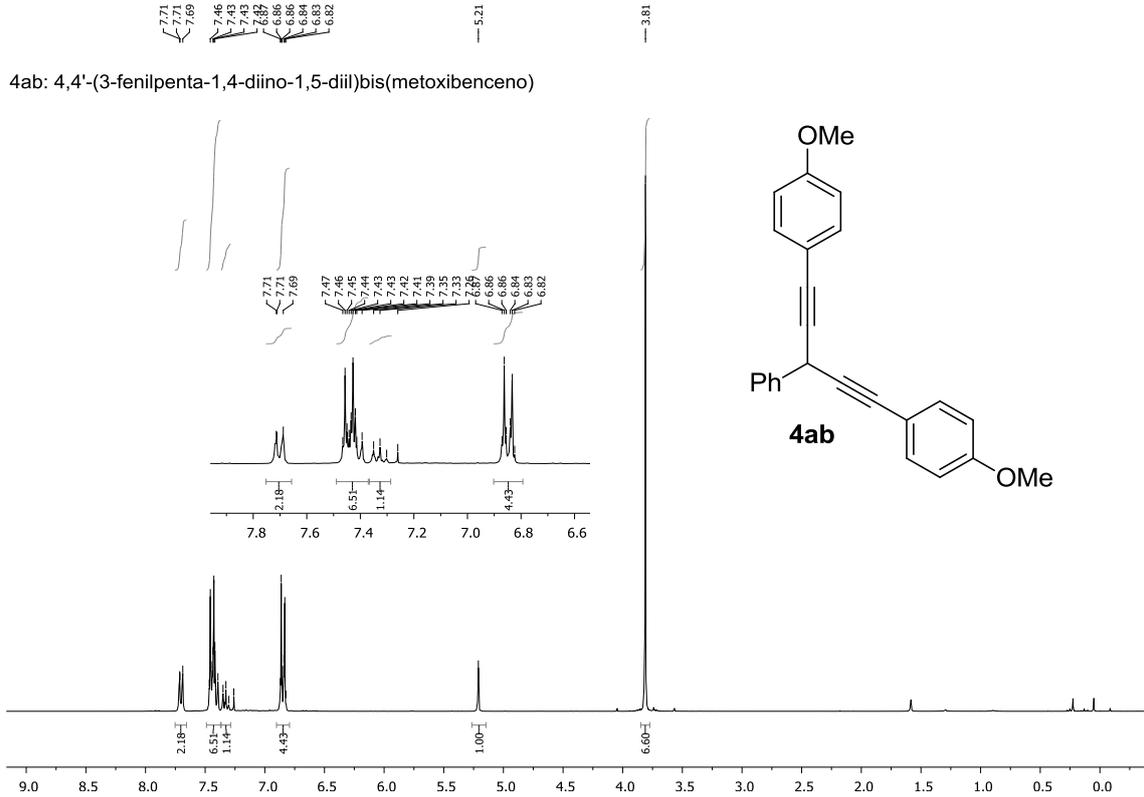


4ea: 2-(1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-il)naftaleno

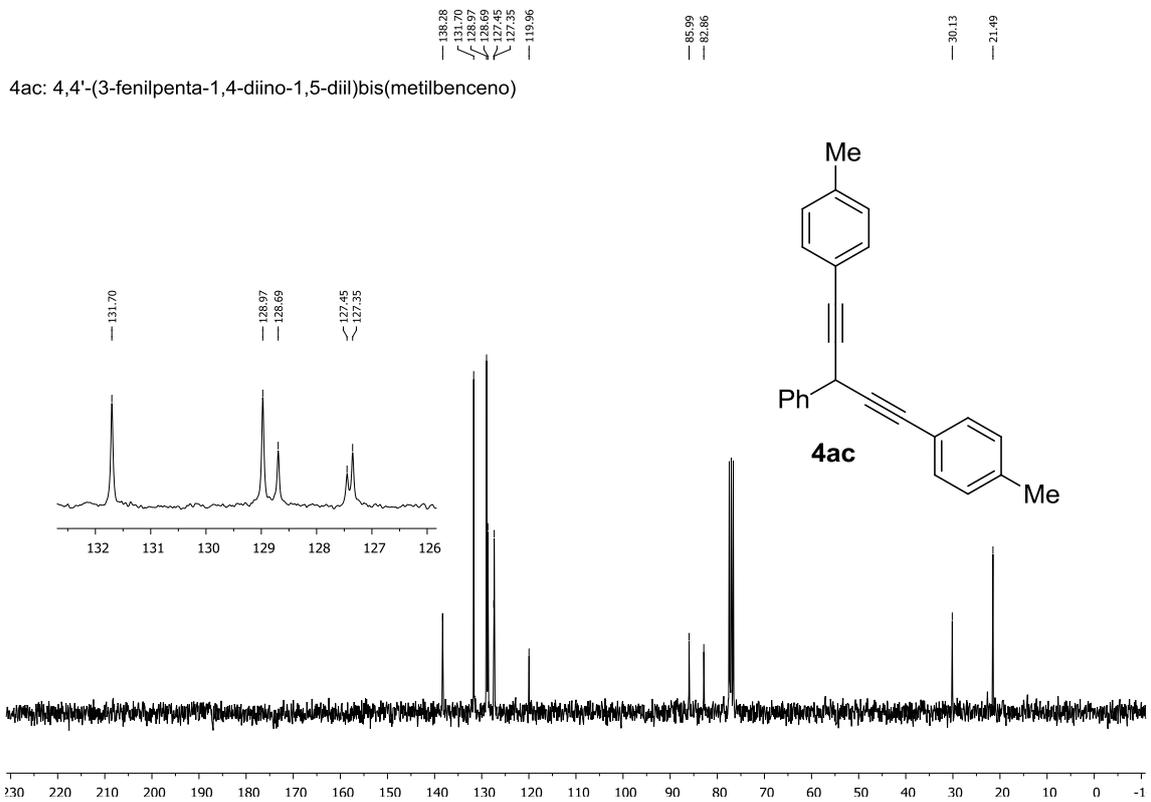
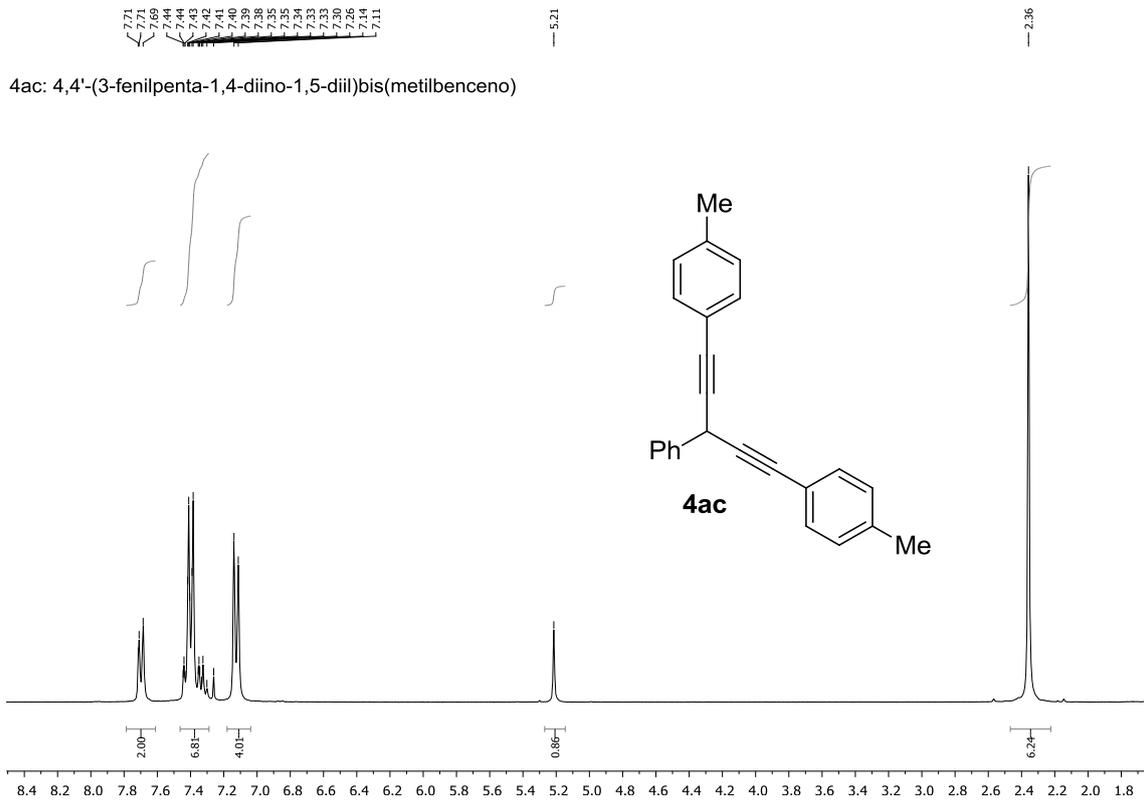


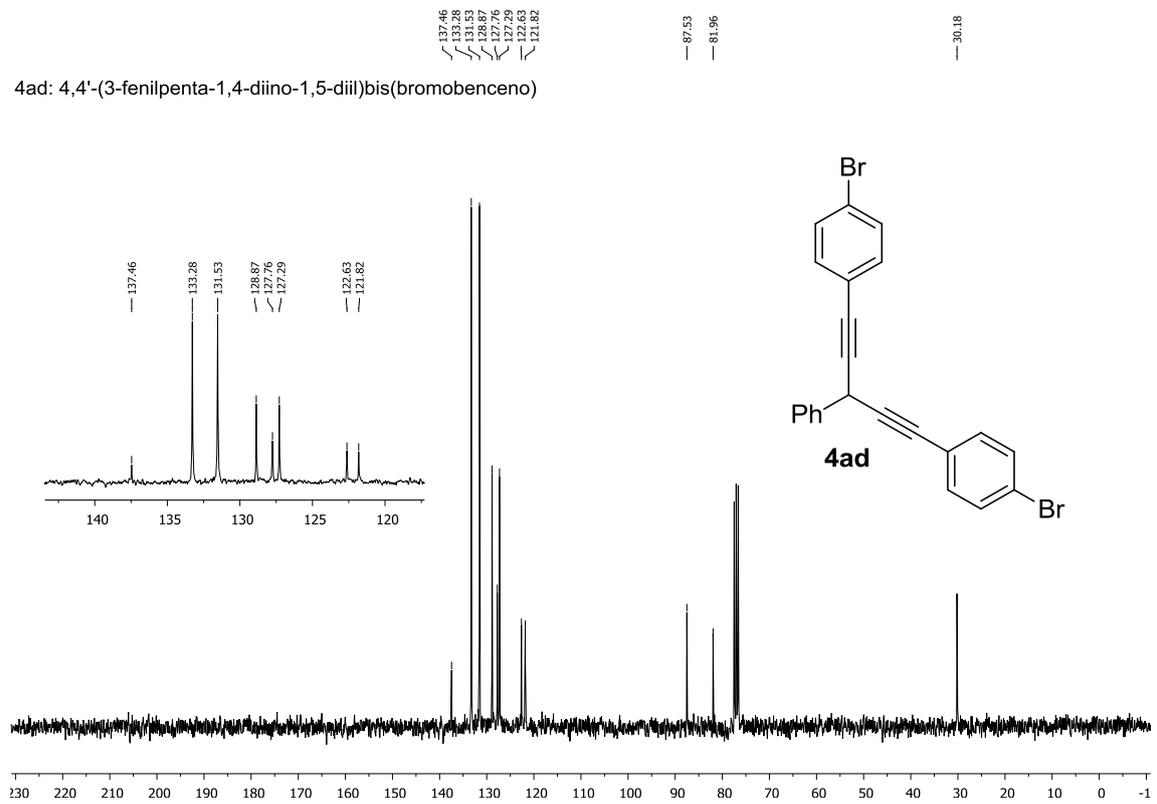
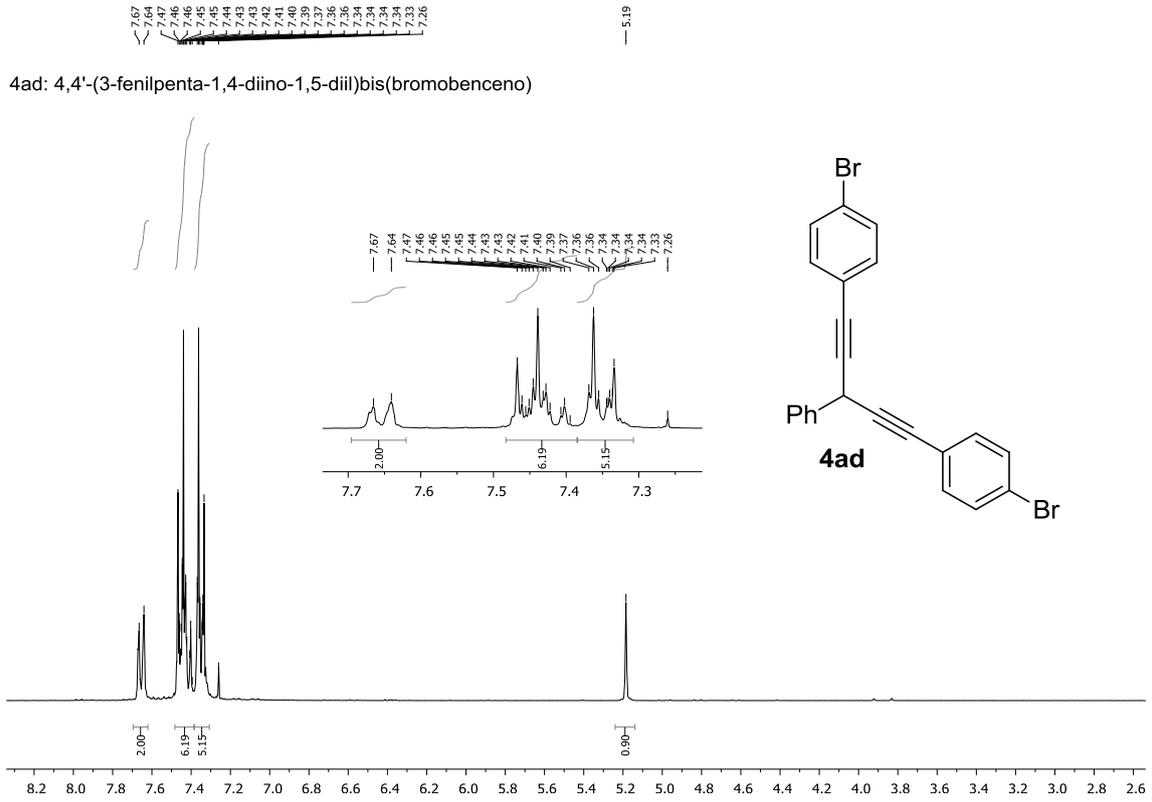
Espectros de RMN





Espectros de RMN





Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825-1864.
- [2] Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710.
- [3] (a) Lou, S.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6922-6923. (b) Huang, D.; Wang, H.; Xue, F.; Guan, H.; Li, L.; Peng, X.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6350-6353.
- [4] Ejemplos de aplicación de alquilaciones enantioselectivas en síntesis totales: (a) Shimada, K.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4048-4049. (b) Cuzzupe, A. N.; Hutton, C. A.; Lilly, M. J.; Mann, R. K.; McRae, K. J.; Zammit, S. C.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2382-2393.
- [5] Revisiones: (a) Ljungdahl, N.; Kann, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 642-644. (b) Detz, R. J.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 6263-6276.
- [6] (a) Banerjee, S.; Barnea, E.; Odom, A. L. *Organometallics* **2008**, *27*, 1005-1014. (b) Lavallo, V.; Frey, G. D.; Donnadieu, B.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5224-5228. (c) Ramanathan, B.; Keith, A. J.; Armstrong, D.; Odom, A. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2957-2960. (d) Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10296-10297. (e) Chill, L.; Miroz, A.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 523-526. (f) Lim, Y. J.; Lee, C.-O.; Hong, J.; Kim, D.-k.; Im, K. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1565-1567.

Bibliografía

- [7] (a) Stephen, A.; Hashmi, K. *Gold Bulletin* **2004**, *37*, 51-65 y referencias contenidas en éste. (b) Vicente, J.; Chicote, M.-T.; Abrisqueta, M.-D. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 497-498. (c) Ferrer, C.; Amijs, C. H. M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1358-1373. (d) Ferrer, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105-1109.
- [8] (a) Lu, G.; Li, X.; Jia, X.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5057-5058. (b) Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2895-2898.
- [9] Corey, E. J.; Cimprich, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3151-3152.
- [10] Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687-9688.
- [11] Downey, C. W.; Mahoney, B. D.; Lipari, V. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2904-2906.
- [12] (a) Asano, Y.; Ito, H.; Hara, K.; Sawamura, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 5984-5996. (b) Reppe, W., *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 596, 25-32.
- [13] (a) Tzalis, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1463-1465. (b) Takita, R.; Fukuta, Y.; Tsuji, R.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1363-1366. (c) Takita, R.; Yakura, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760-13761. (d) Dhondi, P. K.; Chisholm, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *8*, 67-69. (e) Yao, X.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4395. (f) Li, C.; Mo, F.; Li, W.; Wang, J. *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 6053-6056. (g) Wei, C.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2002**, *4*, 39-41.

- [14] (a) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584-9585. (b) Lo, V. K.-Y.; Liu, Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529-1532. (c) Xiao, F.; Chen, Y.; Liu, Y.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2755-2761. (d) Huang, B.; Yao, X.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1528-1532.
- [15] (a) Yam, V. W.-W.; Cheung, K.-L.; Yip, S.-K.; Cheung, K.-K. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *681*, 196-209. (b) Brown, T. J.; Widenhoefer, R. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6003-6009. (c) Packheiser, R.; Jakob, A.; Ecorchard, P.; Walfort, B.; Lang, H. *Organometallics* **2008**, *27*, 1214-1226.
- [16] Chintareddy, V. R.; Wadhwa, K.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4482-4488.
- [17] Usanov, D. L.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1286-1289.
- [18] (a) Kessabi, J.; Beaudegnies, R.; Jung, P. M. J.; Martin, B.; Montel, F.; Wendeborn, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5629-5632. (b) Montel, F.; Beaudegnies, R.; Kessabi, J.; Martin, B.; Muller, E.; Wendeborn, S.; Jung, P. M. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1905-1908.
- [19] (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Thrimurtulu, N.; Reddy, N. M.; Prasad, A. R. *Tet. Lett.* **2008**, *49*, 2031-2033. (b) Wang, T.; Chen, X.-l.; Chen, L.; Zhan, Z.-p. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3324-3327. (c) Wang, T.; Ma, R.-d.; Liu, L.; Zhan, Z.-p. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1576-1579.
- [20] (a) Kuninobu, Y.; Ishii, E.; Takai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3296-3299. (b) Campos, C. A.; Gianino, J. B.; Pinkerton, D. M.; Ashfeld, B. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5680-5683.

- [21] (a) Schwemberger, W.; Gordon, W.; *Chem. Zentralbl.* **1935**, *106*, 514-514. (b) Stephen, A.; Hashmi, K. *Gold Bulletin* **2004**, *37*, 51-65. (c) Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378. (d) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211. (e) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265. (f) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410-3449.
- [22] (a) Mézailles, N.; Ricard, L.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133-4136. (b) Buzas, A.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614-12615. (c) Roembke, P.; Schmidbaur, H.; Cronje, S.; Raubenheimer, H. *J. Mol. Catal. A:Chem.* **2004**, *212*, 35-42. (d) Weyrauch, J. P.; Hashmi, A. S. K.; Schuster, A.; Hengst, T.; Schetter, S.; Littmann, A.; Rudolph, M.; Hamzic, M.; Visus, J.; Rominger, F.; Frey, W.; Bats, J. W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 956-963.
- [23] (a) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8901-8903. (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146-6148. (c) Nun, P.; Gaillard, S.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9113-9115. (d) Duan, H.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12100-12102.
- [24] (a) Wang, W.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5697-5705. (b) Schmidbaur, H.; Schier, A. *Organometallics* **2009**, *29*, 2-23. (c) Schmidbaur, H. *Gold Bulletin* **2000**, *33*, 3-10. (d) Gourlaouen, C.; Marion, N.; Nolan, S. P.; Maseras, F. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 81-84.
- [25] (a) Nolan, S. P. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *44*, 91-100. (b) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841-861.

- [26] (a) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313-348. (b) Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 2370-2375. (c) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4322-4326.
- [27] (a) Tierney, J. P.; Lidström, P.; *Microwave Assisted Organic Synthesis*; Blackwell Publishing Ltd: Oxford 2005. (b) Loupy, A.; *Microwaves in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
- [28] (a) Suárez-Pantiga, S.; Rubio, E.; Alvarez-Rúa, C.; González, J. M. *Org. Lett.* **2008**, *11*, 13-16. (b) Suárez-Pantiga, S.; Palomas, D.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7857-7861. (c) Barluenga, J.; Piedrafita, M.; Ballesteros, A.; Suárez-Sobrino, Á. L.; González, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11827-11831. (d) Morán-Poladura, P.; Suárez-Pantiga, S.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 12-15. (e) Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Piedrafita, M.; Rubio, E.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1651-1657.
- [29] Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R.; *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Exeter 1980, 553.

