



**Universidad de Oviedo**

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**

**Reacciones de acoplamiento cruzado  
catalizadas por paladio con *N*-tosilhidrazonas.  
Síntesis de olefinas polisustituídas y  
heterociclos.**

**Lucía Florentino Rico**

**Tesis Doctoral**

**2013**



**Universidad de Oviedo**

**Departamento de Química Orgánica e Inorgánica**

**Reacciones de acoplamiento cruzado  
catalizadas por paladio con *N*-tosilhidrazonas.  
Síntesis de olefinas polisustituídas y  
heterociclos.**

**Memoria para optar  
al grado de Doctor**

## ***Agradecimientos***

Quiero mostrar mi más sincero agradecimiento a mis directores de Tesis, los Profesores Fernando Aznar y Carlos Valdés, por su motivación y apoyo durante la realización de la investigación, y también al Profesor José Barluenga, por permitirme formar parte de su grupo.

Gracias a la Universidad de Oviedo y al Principado de Asturias por la concesión de la beca FICYT que no solo me ha permitido realizar este trabajo de investigación sino que me ha dado la oportunidad de realizar una estancia en la Universidad de Oxford, bajo la dirección del Profesor Darren J. Dixon. Aprovecho para agradecer al Profesor Darren esta colaboración, y a todos mis compañeros y amigos que la han hecho tan divertida y agradable.

Gracias a mis compañeros de laboratorio.

Gracias también a todos mis amigos, tanto de la carrera como los de toda la vida, por su cariño y apoyo durante estos años. Gracias, en especial, a Pablo .

Mi mayor agradecimiento, se lo dedico a mis padres y a mi hermano, por que gracias a ellos he llegado hasta aquí. Gracias de corazón.



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

$\delta$	desplazamiento químico	Cbz	benciloxicarbonilo
Ac	acetilo	col.	colaboradores
ac.	acuoso	conc.	concentrado
ac.	ácido	conv.	conversión
AcOEt	acetato de etilo	Cp	ciclopentadienilo
AcOH	ácido acético	CTF	catalizador de
AL	ácido de Lewis		transferencia de fase
Ar	arilo	Cy	ciclohexilo
atm	atmósfera	d	doblete
B	base	dba	dibencilidenacetona
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)- 1,1'-binaftilo	DCE	dicloroetano
Bn	bencilo	DME	1,2-dimetoxietano
Boc	<i>tert</i> butoxicarbonilo	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
BQ	benzoquinona	DMSO	dimetilsulfóxido
Bt	benzotriazolilo	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino) -ferroceno
Bu, <i>n</i> Bu	butilo	dt	doble triplete
<i>i</i> Bu	isobutilo	DTBP	peróxido de
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> butilo		di- <i>tert</i> butilo
c	cuatriplete	Dvte.	disolvente
cat.	catalizador, catalítico	E	electrófilo

EDA	diazoacetato de etilo	M	metal, molar
Eds.	editores	m	multiplete o señal
ee	exceso enantiomérico	Me	metilo
EMAR	Espectrometría de Masas	mg	miligramos
	de Alta Resolución	min	minutos
eq	equivalentes	mL	mililitros
Et	etilo	MOM	metoximetiléter
eV	electrón voltio	Ms	metanosulfonilo
GCMS	Cromatografía de	MS	moléculas sieves
	Gases Masas	MW	ondas microondas
GP	grupo protector	NBS	N-Bromosuccinimida
h	horas	Nf	Nonafluorobutano-
HMPA	hexametilfosforamida		sulfonilo
HPLC	High-Performance Liquid	NOE	Nuclear Overhauser
	Chromatography		Effect
Hz	hertzios	NOESY	Nuclear Overhauser
IE	impacto electrónico		Effect Spectroscopy
<i>J</i>	constante de	Nu	nucleófilo
	acoplamiento	Pa	pascal
KHMDS	bis(trimetilsilil)	Pág.	página
	amiduro de potasio	Ph	fenilo
L	ligando	PMP	<i>parametoxifenilo</i>
LDA	diisopropil amiduro de litio	ppm	partes por millón

<i>i</i> Pr	isopropilo	TMEDA	N,N,N',N'-
py	piridina		tetrametiletildiamina
R <sub>f</sub>	factor de retención	Tol.	4-metilfenilo
RMN	Resonancia Magnética	Ts	4-toluenosulfonilo
	Nuclear	Vól.	volumen
Rto.	rendimiento	X	halógeno
s	singulete	Xphos	2-(diciclohexilfosfino)-
Sphos	2-(diciclohexilfosfino)-2',4'-		2',4',6'-tris-isopropil-
	Dimetoxibifenilo		1,1'-bifenilo
<i>t</i>	tiempo		
t	tripleto		
T	temperatura		
t.a.	temperatura ambiente		
TBAB	bromuro de		
	tetrabutilamonio		
TBS, TBDMS	<i>tert</i> butildimetilsililo		
TMS	trimetilsililo		
TMSD	trimetilsilildiazometano		
Tf	trifluorometanosulfonilo		
TFE	trifluoroetano		
THF	tetrahidrofurano		
TLC	Thin Layer		
	Chromatography		





## ÍNDICE

### ***Introducción. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Empleo de N-tosilhidrazonas en Síntesis Orgánica.***

I.1. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.	3
I.1.1. Consideraciones generales.	3
I.1.2. Clasificación de las reacciones de acoplamiento cruzado.	5
I.1.3. Mecanismo de las reacciones de acoplamiento cruzado.	9
I.2. N-tosilhidrazonas en síntesis orgánica.	13
I.2.1. Transformaciones fundamentales de N-tosilhidrazonas.	14
I.2.1.1. La reacción de Bamford-Stevens.	14
I.2.1.2. La reacción de Shapiro.	17
I.2.1.3. Procesos de reducción de N-tosilhidrazonas.	18
I.2.1.4. Acoplamiento reductor de N-tosilhidrazonas. Creación de enlaces C-C.	20
I.2.2. N-tosilhidrazonas y diazocompuestos.	23
I.2.2.1. Características y reactividad de diazocompuestos.	23
I.2.2.2. N-Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos in situ.	26
I.3. N-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.	30
I.3.1. Primeros ejemplos del empleo de diazocompuestos en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.	32
I.3.2. Introducción de N-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos de paladio.	37
I.3.3. Introducción de otros sustratos electrófilos en el acoplamiento con N-tosilhidrazonas.	46
I.3.4. Reacciones en cascada de N-tosilhidrazonas catalizadas por paladio.	51
I.3.5. Otras reacciones con N-tosilhidrazonas.	55

**Capítulo 1. Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas y nonaflatos de arilo catalizadas por paladio. Síntesis de olefinas polisustituídas.**

1.1. INTRODUCCIÓN.	59
1.1.1. Nonaflatos de arilo en reacciones de acoplamiento cruzado.	59
A. Características generales de los nonaflatos.	60
B. Síntesis y reactividad de nonaflatos de arilo y heteroarilo.	62
1.1.2. Síntesis de alquenos. Métodos generales y síntesis estereoselectiva.	67
1.1.2.1. Métodos tradicionales de síntesis de alquenos.	69
1.1.2.2. Métodos de síntesis estereoselectiva de alquenos mediante reacciones de acoplamiento cruzado.	71
1.1.2.2.A. Reacciones a partir de gem-dibromoalquenos.	72
1.1.2.2.B. Reacciones de Heck con grupos directores.	74
1.1.2.2.C. Reacciones de elementometalación de alquinos.	76
1.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	83
1.2.1. Objetivos.	83
1.2.2. Reacción de <i>N</i> -tosilhidrazonas y nonaflatos de arilo. Estudios preliminares.	85
1.2.3. Generalización de la reacción de acoplamiento cruzado con respecto a la hidrazona de partida.	89
1.2.3.1. Hidrazonas aromáticas.	89
1.2.3.2. Hidrazonas alifáticas. Optimización.	91
1.2.3.3. Hidrazonas alifáticas. Generalización.	96
1.2.4. Generalización de la reacción de acoplamiento cruzado con respecto al nonaflato de arilo.	98
1.2.4.1. Olefinas di y trisustituídas con estereoquímica E.	98
1.2.4.2. Olefinas trisustituídas con estereoquímica Z y tetrasustituídas.	101

1.2.4.3. Cálculos computacionales y justificación de la estereoquímica Z.	106
1.2.5. Síntesis del precursor directo del antidepresivo sertralina.	112
1.3. CONCLUSIONES	119

***Capítulo 2. Reacciones de acoplamiento cruzado de N-tosilhidrazonas  $\alpha$ -alcoxisustituídas y nonaflatos de arilo derivados del salicilaldehído catalizadas por paladio. Síntesis de isoquinolinas polisustituídas.***

2.1. INTRODUCCIÓN.	123
2.1.1. Isoquinolinas. Características generales.	123
2.1.2. Métodos clásicos de síntesis de isoquinolinas.	125
A. Síntesis de Pomeranz-Fritsch	125
B. Síntesis de Pictet-Gams	127
2.1.3. Métodos modernos de síntesis de isoquinolinas.	128
A. Reacciones electrocíclicas y cicloadiciones	129
B. Métodos basados en ciclaciones nucleofílicas	130
C. Métodos de cierre de anillo catalizados por metal	133
2.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	141
2.2.1. Objetivos.	141
2.2.2. Reacción de N-tosilhidrazonas $\alpha$ -alcoxisustituídas y nonaflatos derivados del salicil aldehído. Estudios preliminares.	142
2.2.3. Reacción de heterociclación one-pot de compuestos 1,5 dicarbonílicos. Estudios preliminares.	147
2.2.4. Estudio de la generalidad de la reacción de síntesis de isoquinolinas respecto al nonaflato de arilo.	149
2.2.5. Estudio de la generalidad de la reacción de síntesis de isoquinolinas respecto a la N- tosilhidrazona $\alpha$ -alcoxisustituída.	151
2.2.6. Síntesis de isoquinolinas sustituídas en la posición 1.	153
2.2.7. Mecanismo propuesto.	157

2.3. CONCLUSIONES.	159
--------------------	-----

**Capítulo 3. Reacciones de acoplamiento cruzado one-pot de *N*-tosilhidrazonas  $\alpha$ -*(N)*-azolsustituídas y nonaflatos o bromuros de arilo catalizadas por paladio. Síntesis de *(Z)*-*N*-alquenilazoles y de pirrolo [2,1-*a*]isoquinolinas mediante reacción catalítica auto-tándem.**

3.1. INTRODUCCIÓN.	163
3.1.1. Lamellarinas. Características generales.	163
3.1.2. Métodos recientes de síntesis de análogos de Lamellarina.	164
3.1.3. Concepto de reacción catalítica auto-tándem.	171
3.1.4. Procesos auto-tándem de creación de enlaces C-C mediante acoplamiento cruzado catalizado por Pd.	174
3.1.5. Reacciones auto-tándem catalizadas por Pd empleando <i>N</i> -tosilhidrazonas.	181
3.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	185
3.2.1. Objetivos.	185
3.2.2. Reacción de <i>N</i> -tosilhidrazonas $\alpha$ -sustituídas y nonaflatos o sustituidos. Estudios preliminares.	186
3.2.3. Síntesis de <i>(Z)</i> - <i>N</i> -Alquenilazoles a partir de $\alpha$ - <i>N</i> -Azolacetofenonas y nonaflatos de arilo.	189
3.2.3.A. Ensayos preliminares hacia la síntesis one-pot utilizando compuestos carbonílicos como reactivos de partida.	189
3.2.3.B. Generalización de la reacción de síntesis de <i>(Z)</i> - <i>N</i> -Alquenilazoles a través de un proceso one-pot respecto al nonaflato de arilo y la $\alpha$ - <i>N</i> -azolacetofenona.	193
3.2.4. Síntesis de <i>(Z)</i> - <i>N</i> -Alquenilazoles y pirroloisoquinolinas a partir de $\alpha$ - <i>N</i> -Azolacetofenonas y bromuros de arilo.	197
3.2.4.A. Primeros ensayos de síntesis de <i>(Z)</i> - <i>N</i> -Alquenilazoles empleando bromuros de arilo, y su generalización.	197

3.2.4.B. Síntesis de (Z)-N-Alquenilazoles y su ciclación para generar pirroloisoquinolinas mediante un proceso auto-tándem C-C/C-C.	203
3.2.5. Mecanismo.	209
3.3. CONCLUSIONES.	211
<b><i>Parte experimental</i></b>	
Aspectos generales	215
Condiciones de trabajo y disolventes.	215
Técnicas analíticas e instrumentales.	216
Reactivos comerciales y sustratos de partida.	217
Capítulo 1.	219
Capítulo 2.	243
Capítulo 3.	259
<b><i>Apéndice: Publicaciones</i></b>	288









## **Introducción**

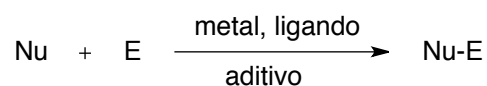
**Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas  
por paladio. Empleo de *N*-tosilhidrazonas  
en Síntesis Orgánica.**



## I.1. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

### I.1.1. Consideraciones generales.

Una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal de transición consiste en la combinación de una especie nucleófila y otra electrófila en presencia de una fuente metálica, para generar un nuevo enlace C-C en el proceso (Esquema I.1).



**Esquema I.1.** Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal de transición.

Los primeros ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado aparecen en los años setenta y están basados en la combinación de reactivos de Grignard (Nu) y halogenuros de arilo o alqueno (E) empleando catalizadores de hierro o níquel.<sup>1</sup> Poco tiempo después, éstos metales fueron sustituidos por el paladio,<sup>2</sup> lo cual originó un antes y un después en la historia de la química organometálica.

Desde entonces, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de paladio representan una de las herramientas sintéticas más generales

<sup>1</sup> a) M. Kumada, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487; b) R. J. P. Corriu, J. P. J. Maesse, *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144; c) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; d) J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351; e) J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 11.

<sup>2</sup> a) M. Yamamura, I. Moritani, S.-I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, 39; b) E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 596; c) S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729; d) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; e) E. Negishi, D. E. Van Horn, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168.

para la formación de enlaces C-C o C-Heteroátomo, debido al gran desarrollo que han experimentado.<sup>3</sup>

Aunque también existen reacciones de acoplamiento cruzado que emplean catalizadores metálicos basados en complejos de Ni, Cu o Fe principalmente, el empleo de complejos de Pd es sin duda el que más logros ha alcanzado en el campo de la catálisis. Por analogía con los resultados contenidos en esta Memoria, se tratarán exclusivamente los procesos de acoplamiento cruzado catalizados por complejos de Pd.

Generalmente, los compuestos electrófilos una reacción de acoplamiento suelen ser halogenuros de arilo, alqueno o alquilo. Además, el estudio de estas reacciones se ha extendido al empleo de pseudo-halogenuros de tipo sulfonato (Mesilato, Tosilato, Triflato o Nonaflato) o fosfato, en lugar de los correspondientes derivados halogenados. La mayor accesibilidad y fácil preparación de sulfonatos, a partir de fenoles comercialmente disponibles, ha ampliado la generalidad de las reacciones de acoplamiento cruzado (ver apartado 1.1 de la Memoria).

En cuanto al sustrato nucleófilo, existe una gran variedad de posibilidades lo cual otorga una mayor versatilidad a estos procesos. Pueden ser, tanto especies organometálicas derivadas de Magnesio, Zinc, Estaño, Boro o Silicio, como enlaces múltiples o diazocompuestos. Los diferentes agentes nucleófilos se discutirán en los apartados posteriores.

La mayor parte de los procesos de acoplamiento catalizados por paladio se inician a partir de un complejo de Pd(0). No obstante como fuente de paladio pueden emplearse complejos tanto de Pd(0) ([Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], [Pd(dba)<sub>2</sub>], [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], como de Pd (II) ([Pd(OAc)<sub>2</sub>], [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]), que en general son más estables que los de Pd (0). En el segundo caso, la especie de paladio debe experimentar una reducción a Pd(0) antes de iniciar el ciclo catalítico.

---

<sup>3</sup> a) Tsuji, J. Palladium Reagents and Catalysts; Wiley, Weinheim, **2004**. b) de Mejeire, A.; Diederich, F. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; Wiley, Weinheim, **2004**. c) Negishi, E. Handbook of Organopalladium Chemistry of Organic Synthesis; Wiley, New York, **2002**.

En estas reacciones de acoplamiento cruzado también es necesaria, en muchos casos, la presencia de ligandos para estabilizar el complejo catalizador. La naturaleza de los mismos juega un papel primordial, tanto en la estabilidad como en la reactividad del catalizador. A lo largo de las últimas dos décadas se han desarrollado ligandos con nuevas estructuras, que han permitido llevar a cabo procesos con mayor generalidad y condiciones de reacción más suaves.

Por último, en la mayoría de los procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio, es necesaria la presencia de un aditivo, en muchos casos de naturaleza básica, generalmente para activar el sustrato nucleófilo.

### ***1.1.2. Clasificación de las reacciones de acoplamiento cruzado.***

La formación de enlaces C-C mediante reacciones de acoplamiento cruzado resulta uno de los procedimientos más versátiles, debido a la gran variedad de nucleófilos que se pueden emplear.<sup>4</sup> Por lo general, la mayor parte de estas transformaciones se clasifican de acuerdo con la naturaleza del componente nucleófilo, el cual puede ser:

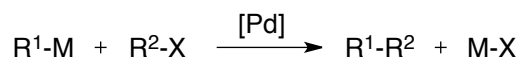
- A. Un reactivo organometálico.
- B. Un enlace múltiple.
- C. Un diazocompuesto.

A continuación se describirán brevemente cada uno de estos procesos, en función de la especie empleada.

---

<sup>4</sup> En el caso de formación de enlaces carbono-heteroátomo los nucleófilos son aminas, alcoholes, fenoles, tiofenoles, etc. Sin embargo, no se hará alusión a estos procedimientos, ya que los resultados de la Memoria se enmarcan en el campo de la creación de enlaces C-C.

### A. Procesos donde el nucleófilo es un reactivo organometálico.



M : Metal    X : Hal, -OSO<sub>2</sub>R

En la ecuación anterior, R<sup>1</sup>-M representa el reactivo organometálico y R<sup>2</sup>-X sería la especie electrófila de la reacción. Esta categoría a su vez puede dividirse en dos grupos:

- Reacciones donde la especie organometálica se emplea en cantidades estequiométricas.
- Reacciones donde la especie organometálica se genera *in situ*, como la reacción de Sonogashira, la  $\alpha$ -arilación de compuestos carbonílicos y sistemas relacionados<sup>5</sup> y el acoplamiento descarboxilativo.<sup>6</sup>

Atendiendo a la especie organometálica empleada en el proceso existen diversas metodologías bien diferenciadas, cuya clasificación se muestra en la Figura I.1.

---

<sup>5</sup> Para una revisión reciente consultar: C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem Int. Ed.* **2010**, *49*, 676.

<sup>6</sup> a) L. J. Gooben, G. J. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662; b) L. J. Gooben, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824.

Nombre de la reacción	Especie organometálica	
<b>Kumada-Corriu</b>	R-MgX, R-Li	(sp <sup>2</sup> , sp <sup>3</sup> )
<b>Negishi</b>	R-ZnX, R-AlR' <sub>2</sub> , R-ZrR' <sub>2</sub> X	(sp, sp <sup>2</sup> , sp <sup>3</sup> )
<b>Stille</b>	R-SnR' <sub>3</sub>	(sp, sp <sup>2</sup> , sp <sup>3</sup> )
<b>Suzuki-Miyaura</b>	R-BR' <sub>2</sub> , R-B(OH) <sub>2</sub> , R-B(OR) <sub>2</sub> , R-BF <sub>3</sub> X	(sp <sup>2</sup> )
<b>Hiyama</b>	R-SiR' <sub>3</sub>	(sp <sup>2</sup> )

**Figura I.1.** Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio donde el nucleófilo es un reactivo organometálico.

En el año 1972 los profesores Kumada y Corriu emplean reactivos de Grignard en reacciones de acoplamiento cruzado.<sup>1b,1c,7</sup> Unos años más tarde aparecen las transformaciones de Negishi,<sup>8</sup> en la que se utiliza generalmente cinc como metal, y de Stille,<sup>9</sup> en la cual se emplea un reactivo organometálico de estaño. Cuando se utilizan reactivos de boro la reacción se conoce con el nombre de Suzuki-Miyaura.<sup>10</sup> Finalmente, el profesor Hiyama introduce el uso de reactivos de silicio,<sup>11</sup> cuya transformación recibe su nombre.

<sup>7</sup> a) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669; b) J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889; c) M. E. Limmert, A. H. Roy, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2005**, *44*, 9364; d) L. Ackermann, R. Born, J. H. Spatz, D. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7216; e) M. G. Organ, M. Abdel-Hadi, S. Avola, N. Hadei, J. Nasielski, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 150.

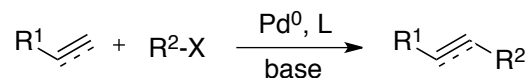
<sup>8</sup> a) O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683; b) N. Okukado, D. E. Van Horn, W. L. Klima, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027; c) E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2254; d) E.-I. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979; e) E. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang, *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 71. Véase referencia **2e** de este capítulo.

<sup>9</sup> a) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508; b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; c) V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, *The Stille Reactions, Organic Reactions*, vol. 50, Wiley & Sons: New York, **1997**, pág. 1.

<sup>10</sup> a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457; b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147; c) G. A. Molander, R. Figueroa, *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49.

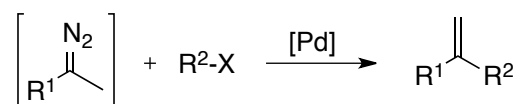
<sup>11</sup> a) T. Hiyama, Y. Hatanaka, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1471; b) K. Itami, T. Nokami, J. I. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5600; c) T. Hiyama, E. Shirakawa, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 61; d) T. Hiyama, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58; e) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835; f) S. E. Denmark, M. H. Ober, *Aldrichim. Acta* **2003**, *36*, 75.

### B. Procesos donde el nucleófilo es un enlace múltiple. Reacciones de tipo Heck.



En la reacción de Heck un halogenuro de arilo experimenta una reacción de acoplamiento con un alqueno, en presencia de base y cantidades catalíticas de Pd (0), para formar un nuevo compuesto olefínico.<sup>12</sup> Esta transformación puede considerarse el primer ejemplo de creación de un enlace C-C sin necesidad de emplear cantidades estequiométricas de reactivo organometálico.

### C. Procesos donde el nucleófilo es un diazocompuesto.



En la última década ha entrado en juego una nueva clase de procesos de creación de enlaces C-C, en la que el componente nucleófilo es un *diazocompuesto*, y sobre cuya base recae la discusión de todos los resultados de esta Memoria. Esta tercera y última categoría es muy similar a la anterior, pues no requiere reactivos organometálicos en cantidades estequiométricas. No obstante, la especie nucleófila es distinta ya que no posee enlaces C-C insaturados. Además, el mecanismo es diferente al de las dos categorías anteriores, tal y como se verá en el siguiente apartado I.1.3.

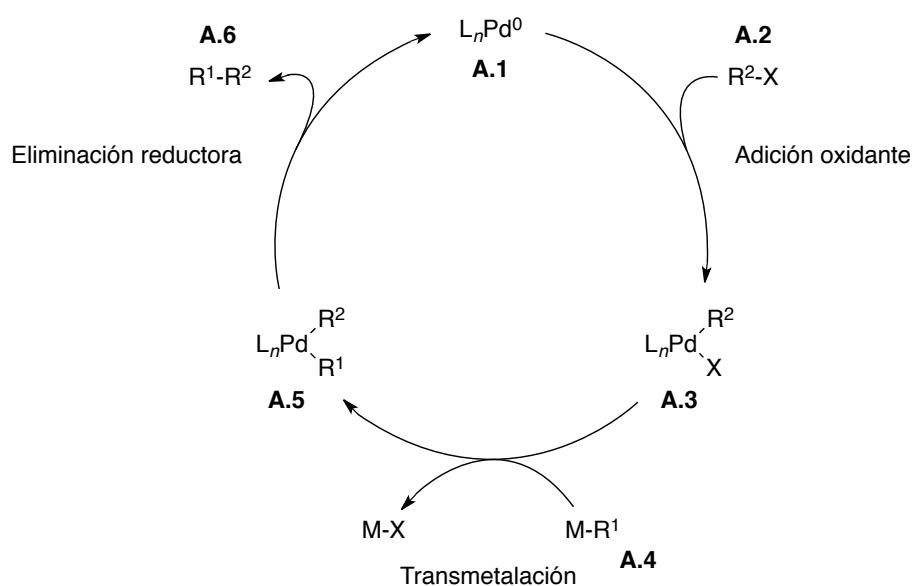
<sup>12</sup> a) A. de Mejeire, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379; b) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009; c) N. J. Whitcombe, K. K. Hii, S. E. Gibson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449; d) M. Beller, A. Zapf, T. H. Riermeier, *Transition Metals for Organic Synthesis, 2nd ed., vol. 1* (Eds.: M. Beller, C. Bohm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; e) S. Braese, A. de Mejeire, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, 2nd ed., vol. 1* (Eds.: A. de Mejeire, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; f) *The Mizoroki-Heck Reaction*, (Ed.: M. Oestrich), Wiley, **2009**.



### I.1.3. Mecanismo de las reacciones de acoplamiento cruzado.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio poseen mecanismos complejos que implican formación y ruptura de enlaces C-Pd y que son objeto de continuo estudio. La dificultad que supone su investigación se debe, principalmente, a la gran cantidad de factores que influyen en este tipo de reacciones. La naturaleza o concentración de las especies nucleófila y electrófila implicadas en el proceso, así como la base, el ligando o el disolvente, ejercen una notable influencia. Además, la especie catalítica activa de Pd (0) debe regenerarse en la misma forma y estructura durante el proceso.

Sin embargo, todas las reacciones de acoplamiento cruzado de la categoría **A** (nucleófilos organometálicos) presentan un mecanismo general semejante, que consta, de forma simplificada, de tres pasos claramente diferenciados (Esquema I.2):



**Esquema I.2.** Propuesta mecanística para las reacciones de acoplamiento donde el nucleófilo es un reactivo organometálico.

**A. Adición oxidante** del halogenuro de arilo **A.2** (o electrófilo) a la especie catalítica activa de Pd(0) **A.1**, generando el complejo de Pd(II) **A.3**.

**B. Transmetalación.** En este paso se incorpora el nucleófilo **A.4** a la esfera de coordinación del metal, generándose una nueva especie de Pd (II) **A.5**, que contiene los dos restos a acoplar.

**C. Eliminación reductora** sobre el complejo de Pd **A.5** para dar lugar al producto final **A.6**, regenerándose de forma simultánea la especie catalítica activa de Pd(0) **A.1**.

Desde un punto de vista mecanístico, todos los procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio, independientemente de la categoría a la que pertenezcan, comparten el primer paso del ciclo catalítico, esto es, la *adición oxidante* de la especie electrófila R-X al catalizador de Pd<sup>0</sup>. A menudo, éste es el paso determinante de la velocidad de reacción, la cual depende tanto del grupo saliente X como del resto orgánico R, además del ligando y del aditivo añadido. En general esta etapa se encuentra favorecida por el uso de ligandos ricos en densidad electrónica (fuertemente dadores  $\sigma$ ). En cuanto a la naturaleza del electrófilo, la velocidad de esta etapa vendrá determinada por la fortaleza del enlace R-X. En función del grupo saliente -X, el orden de reactividad de los distintos halogenuros o pseudo-halogenuros, utilizados frecuentemente en reacciones de acoplamiento cruzado, es el siguiente: -I > -OTf  $\geq$  -Br >> -Cl.<sup>3,13</sup> En cuanto a la naturaleza del resto R, se ha establecido que haluros o pseudo-halogenuros de alqueno son más reactivos que los correspondientes derivados de arilo<sup>14</sup> y ambos son más reactivos frente a la *adición oxidante* cuando se encuentran activados por un grupo electrón-atractor.

En la etapa de *transmetalación* los factores que determinan la velocidad de reacción están relacionados con las características electrónicas del metal que forma la especie M-R<sup>1</sup>, la diferencia de electronegatividad entre el carbono y el metal M y la distancia de enlace entre ambos. Finalmente, el paso de *eliminación reductora* se

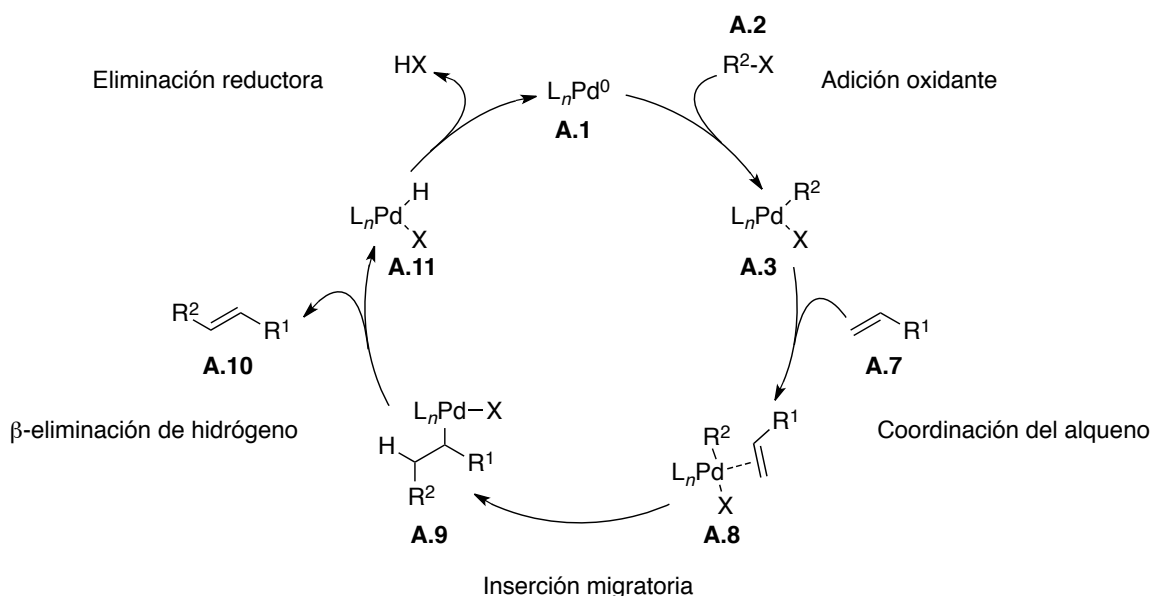
---

<sup>13</sup> Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed.; University Science Books: Mill Valley, CA, **1987**; 322-333. b) Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.

<sup>14</sup> Barluenga, J.; Fernández, M. A.; Aznar, F.; Valdés, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2276.

encuentra favorecido cuando el Pd está coordinado a ligandos electrón-atractores y voluminosos. Aunque se ha observado, que cuando se emplean ligandos muy voluminosos, los factores estéricos prevalecen frente a los factores electrónicos.<sup>15</sup>

A pesar de que todos los procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio poseen la etapa común de *adición oxidante*, las transformaciones de tipo **B** (reacciones de Heck) implican etapas diferentes, tal y como aparece reflejado en el Esquema I.3.



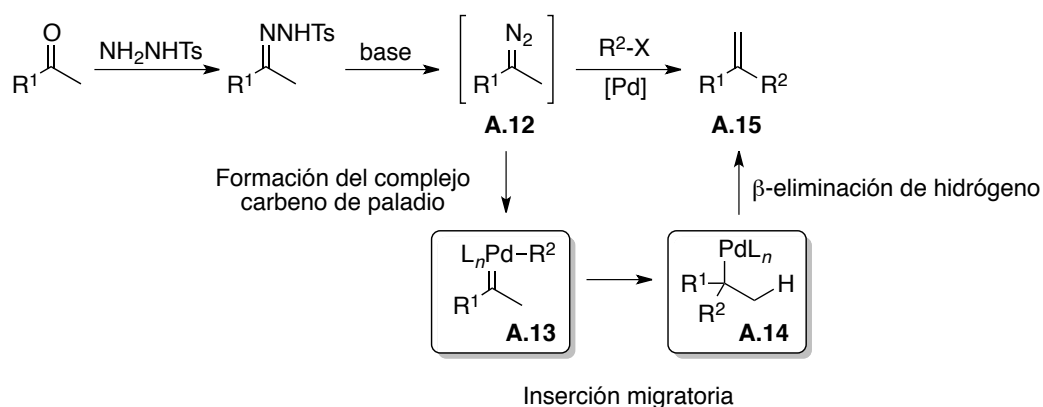
Esquema I.3. Propuesta mecanística para la reacción de Heck.

Así, en las reacciones donde el nucleófilo es una sistema insaturado, como por ejemplo un alqueno, una vez que se ha formado el complejo arilo de paladio **A.3** mediante *adición oxidante*, tiene lugar la correspondiente *coordinación del alqueno* **A.7**. Una *inserción migratoria* conduce a la especie de paladio **A.9** donde se ha formado un nuevo enlace carbono-carbono. Finalmente, tras una etapa de  $\beta$ -

<sup>15</sup> a) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *Organometallics*, **2004**, 23, 1533. b) Yamashita, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5344. c) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13944. d) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 1232.

*eliminación de hidrógeno*, se obtiene el producto final **A.10**<sup>16</sup> y se forma el complejo hidruro de paladio **A.11**, que experimenta una *eliminación reductora* regenerando la especie metálica activa **A.1** y completando así el ciclo catalítico.

La tercera y última categoría **C**, en la que el componente nucleófilo es un *diazocompuesto*, de nuevo comparte únicamente la primera etapa de *adición oxidante*. Los pasos característicos de este nuevo ciclo catalítico consisten en la formación del *complejo carbeno de paladio* **A.13** y la *inserción migratoria* del carbeno metálico generado *in situ*, tal y como se ilustra en el Esquema I.4.



**Esquema I.4.** Propuesta mecanística para las reacciones de acoplamiento donde el nucleófilo es un *diazocompuesto*.

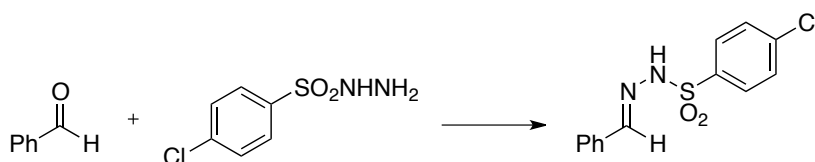
Debido a la gran relación que guarda este último protocolo de reacción con los resultados que se discutirán en la Memoria, se ha ilustrado la formación del *diazocompuesto* **A.12** a partir de un compuesto carbonílico. Así mismo, se ha omitido la descripción del ciclo catalítico completo (que se verá en el apartado I.3.2. de estos antecedentes) haciendo hincapié únicamente en los pasos cruciales de este mecanismo: la formación del complejo carbeno de paladio **A.13** y la inserción

<sup>16</sup> Este último paso requiere una disposición *sin* periplanar del hidrógeno en  $\beta$  respecto al átomo de Pd. No obstante, en determinadas condiciones o con los sustratos adecuados es posible una eliminación *anti*.

migratoria que da lugar a la especie **A.14**. La  $\beta$ -eliminación en estos casos ocurre cuando el Pd y el H se colocan en una disposición *sin*, lo cual otorga a las olefinas producto **A.15** una estereoquímica definida en la mayoría de los casos. Éste y otros aspectos relacionados se discutirán posteriormente a lo largo de los antecedentes.

## I.2. *N*-tosilhidrazonas en síntesis orgánica.

En el año 1898 los profesores Curtius y Lorenzen observan la formación de la fenilsulfonilhidrazida al combinar cloruro de bencenosulfonilo con hidracina. La condensación de esta especie con benzaldehído o acetona daba lugar a la correspondiente fenilsulfonilhidrazona (Esquema I.5).<sup>17</sup>



**Esquema I.5.** Síntesis de una sulfonilhidrazona a partir de benzaldehído.

Dos de los rasgos más característicos de estas sustancias ya aparecen recogidos en los trabajos iniciales de estos dos autores: la acidez del hidrógeno *N-H* adyacente al grupo arilsulfonilo que retira densidad electrónica, y su inestabilidad.<sup>18</sup>

Años más tarde, gracias a las contribuciones de los profesores Bamford, Stevens y Shapiro principalmente, estas estructuras se convierten en una potente herramienta sintética para la modificación de compuestos carbonílicos. Este nuevo modelo de reactividad ha sido la base para el estudio de nuevas aplicaciones empleando *N*-tosilhidrazonas.

<sup>17</sup> T. Curtius, F. Lorenzen, *J. Prakt. Chem.* **1898**, 58, 160.

<sup>18</sup> Cuando estas sulfonilhidrazonas son sometidas a elevadas temperaturas descomponen liberando ácido bencenosulfínico y nitrógeno.

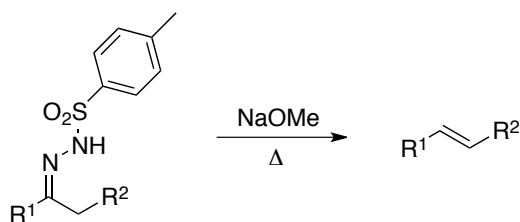
Aunque en los últimos 60 años se les ha considerado importantes intermedios sintéticos, no es hasta la última década cuando despiertan un enorme interés dentro del campo de la catálisis. Este interés renovado, es debido a su empleo como sustratos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, y más concretamente dentro de la química del paladio. Como se verá en los apartados posteriores, el empleo de *N*-tosilhidrazonas como precursores de carbenos, hace que se consideren hoy en día materiales de partida muy versátiles,<sup>19</sup> situándose en el punto de mira del químico orgánico sintético.

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

### **I.2.1. Transformaciones fundamentales de *N*-tosilhidrazonas.**

#### **I.2.1.1. La reacción de Bamford-Stevens.**

En el año 1952, los profesores Bamford y Stevens describen por primera vez un protocolo de síntesis de alquenos empleando 4-tolilsulfonilhidrazonas. La reacción consiste en la descomposición mediada por base de arilsulfonilhidrazonas derivadas de aldehídos y cetonas para generar los correspondientes alquenos (Esquema I.6).<sup>20</sup>



**Esquema I.6.** Reacción de Bamford-Stevens.

<sup>19</sup> a) J. H. Robson, H. J. Shechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7112; b) A. M. Foster, W. C. Agosta, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 61; c) R. M. Adlington, A. G. M. Barrett, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 55; d) A. R. Chamberlin, H. B. Steven, *Org. React. (N.Y.)* **1990**, *39*, 1.

<sup>20</sup> W. R. Bamford, T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4735.

El mecanismo de esta reacción, que aparece recogido en el Esquema I.7, ha sido estudiado en profundidad<sup>21</sup> y se distinguen claramente dos rutas dependiendo de las condiciones experimentales:

- **Ruta A:** El primer paso es la desprotonación de la *N*-tosilhidrazona en presencia de una base fuerte de tipo alcóxido, formándose así la sal de hidrazona **A.16**.

A continuación, mediante pérdida del ion sulfinato se produce la formación del diazocompuesto intermedio **A.17**. En algunas ocasiones esta especie puede aislarse (si se utilizan temperaturas suaves) pero en la mayoría de los casos se descompone térmicamente generando alquenos.

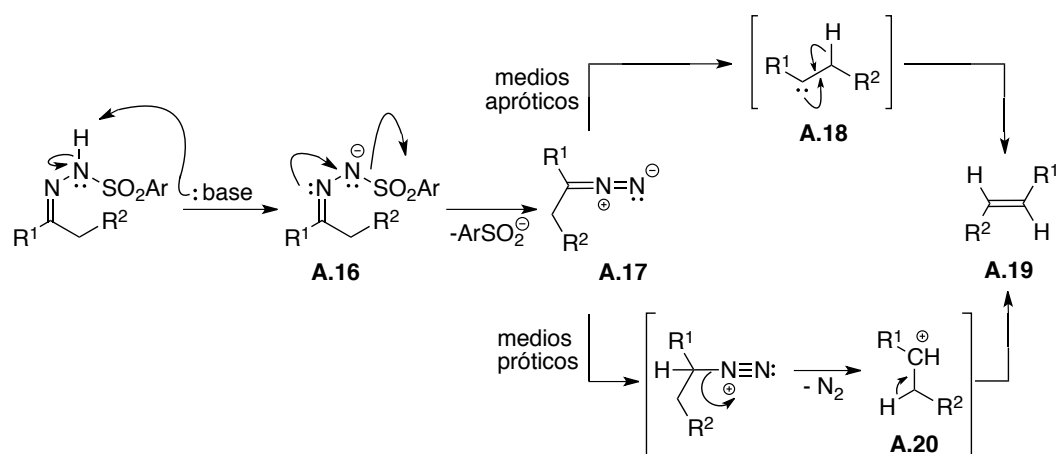
Al utilizar disolventes apróticos, la pérdida de una molécula de N<sub>2</sub> conduce a la formación del intermedio carbeno **A.18**. Éste a su vez, experimenta una migración [1,2] de hidrógeno para generar el alqueno **A.19**.<sup>22</sup>

- **Ruta B:** Por el contrario, en medios próticos, el diazoalcano **A.17** sufre una etapa de protonación como paso previo a la pérdida de N<sub>2</sub>, generándose el carbocatión **A.20**. Este a su vez se estabiliza por pérdida de un protón, para dar lugar también a la olefina **A.19**.

---

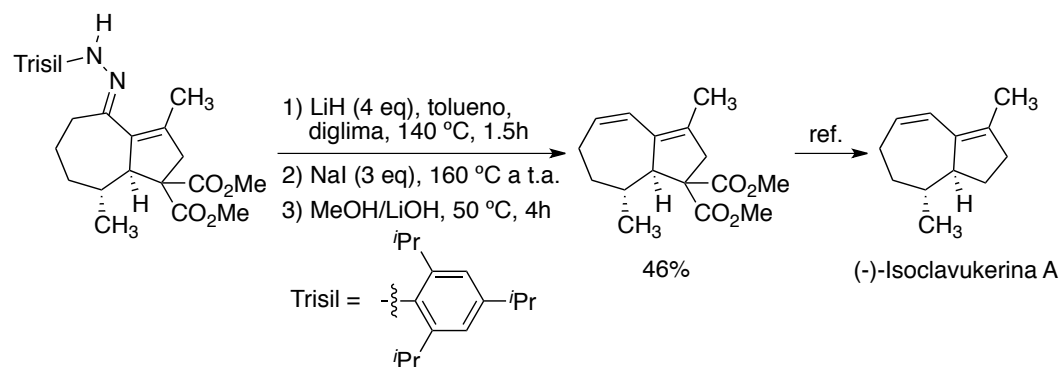
<sup>21</sup> H. W. Davies, M. Schwarz, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1242.

<sup>22</sup> Como se verá en posteriores apartados de los antecedentes, el intermedio **A.18** también puede experimentar reacciones propias de carbenos.



Esquema I.7. Mecanismo de la reacción de Bamford-Stevens.

La reacción de Bamford-Stevens se ha aplicado de forma habitual para transformar compuestos carbonílicos en alquenos, así como para introducir dobles enlaces en la síntesis de compuestos de gran relevancia. En el Esquema I.8 se muestra un ejemplo de la aplicación de esta reacción, empleada para generar la unidad diénica en la síntesis de la (-)-Isoclavukerina A, desarrollada por el profesor Trost.<sup>23</sup>



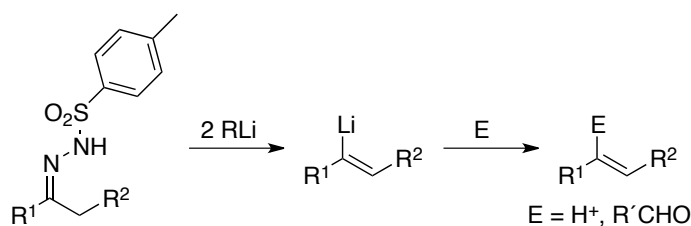
Esquema I.8. Síntesis total de la (-)-Isoclavukerina A.

<sup>23</sup> B. M. Trost, R. I. Higuchi *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10094.



### 1.2.1.2. La reacción de Shapiro.

En el año 1967 se describe la conocida reacción de Shapiro,<sup>24</sup> en la que mediante descomposición de una tosilhidrazona en presencia de dos equivalentes de una base fuerte (generalmente un compuesto organolítico) se genera un intermedio vinil litio. Este intermedio, puede ser hidrolizado o interceptado por otros electrófilos (E),<sup>25</sup> dando lugar al correspondiente alqueno (Esquema I.9).



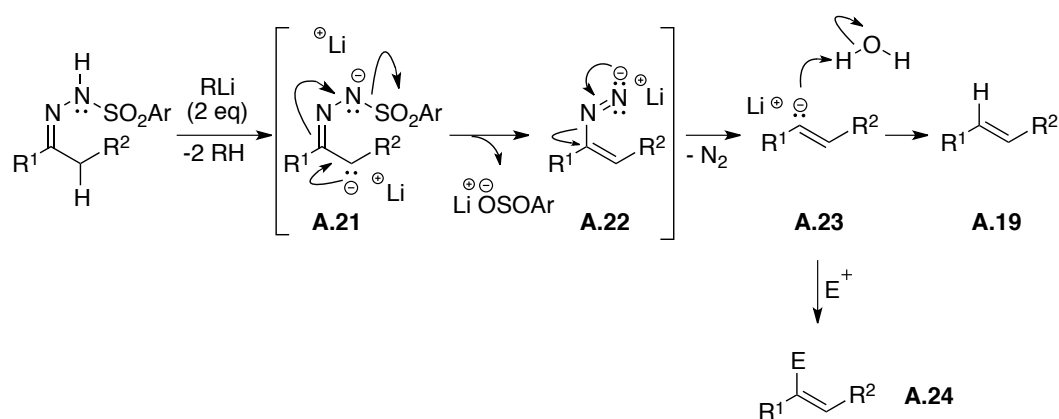
**Esquema I.9.** Reacción de Shapiro.

Se trata de un proceso de gran atractivo sintético mediante el cual se pueden preparar gran variedad de estructuras olefínicas, como vinilsilanos, nitroolefinas, sulfuros de vinilo y derivados de ácido acrílico funcionalizados.<sup>19a</sup>

Esta reacción se diferencia de la de Bamford-Stevens en dos aspectos: el proceso transcurre a bajas temperaturas y se emplea un reactivo organolítico como base. El mecanismo mediante el cual tiene lugar aparece reflejado en el Esquema I.10.

<sup>24</sup> R. H. Shapiro, M. J. Heath, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5734.

<sup>25</sup> a) J. E. Stemke, F. T. Bond, *Tetrahedron* **1975**, *16*, 1815; b) A. R. Chamberlin, J. E. Stemke, F. T. Bond, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 147.



Esquema I.10. Mecanismo de la reacción de Shapiro.

En primer lugar se abstrae el hidrógeno de la hidrazona y a continuación, un hidrógeno situado en posición  $\alpha$  al carbono hidrazónico. El dianión **A.21** se descompone eliminando sulfinato y, seguidamente, el carbanión generado **A.22** evoluciona a través de pérdida de N<sub>2</sub>. La protonación del alquenil litio **A.23** da lugar a la olefina **A.19**. Alternativamente, este carbanión puede ser atrapado por diferentes electrófilos, generando las olefinas **A.24**.

Una ventaja muy interesante de esta reacción frente a la de Bamford-Stevens es que el dianión que se genera en el medio durante el proceso no tiende a reagruparse, algo que podría ocurrir con los intermedios de tipo carbeno, propios de la reacción de Bamford-Stevens.

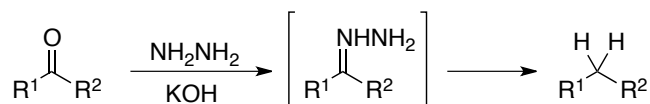
### I.2.1.3. Procesos de reducción de *N*-tosilhidrazonas.

Los compuestos carbonílicos se transforman fácilmente en arilsulfonilhidrazonas. Estas, a su vez, pueden experimentar diversas transformaciones, además de las reacciones de Bamford-Stevens y Shapiro ya comentadas, por lo que son consideradas un intermedio muy interesante para

modificar compuestos carbonílicos. Una de las transformaciones más relevantes de las tosilhidrazonas es la reducción, que conduce a los hidrocarburos finales.

### A. Reacción de Wolff-Kishner.

La reacción de Wolff-Kishner es la reducción de cetonas o aldehídos a alcanos, a través de hidrazonas no sustituidas<sup>26</sup> (Esquema I.11).<sup>27,28,29</sup> En este caso, la condensación de hidracina con los aldehídos y cetonas produce la correspondiente hidrazona, que sufre una descomposición con pérdida de N<sub>2</sub> cuando se trata con base a elevadas temperaturas. El producto final es el hidrocarburo que presenta los restos que provienen del carbonilo de partida.



Esquema I.11. Reducción de Wolff-Kishner.

### B. Reducción de N-tosilhidrazonas con especies hidruro.

La reducción con hidruros de boro de N-tosilhidrazonas constituye una alternativa suave y selectiva a la reacción de Wolff-Kishner (Esquema I.12). Los agentes reductores más empleados son el borohidruro de sodio,<sup>30</sup> el NaBH<sub>3</sub>CN<sup>31</sup> y el

<sup>26</sup> Hasta el momento todos los procesos recogidos se refieren a arilsulfonilhidrazonas. En este caso, por el contrario, se lleva a cabo la reducción de hidrazonas no sustituidas.

<sup>27</sup> N. Kishner, *J. Russ. Chem. Soc.* **1911**, *43*, 582.

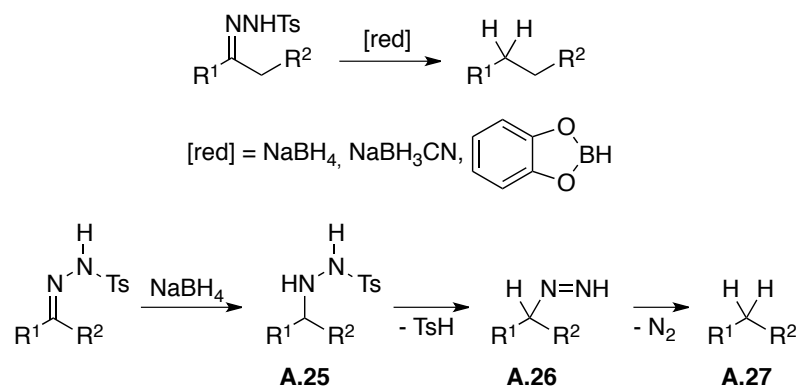
<sup>28</sup> Algunas revisiones de la reacción de Wolff-Kishner: a) D. Todd, *Org. React.* **1948**, *4*, 378; b) R. O. Hutchins, M. K. Hutchins, *Comp. Org. Syn.* **1991**, *8*, 327.

<sup>29</sup> Modificaciones de la reacción de Wolff-Kishner: a) Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2487; b) Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3301; c) *Organic Syntheses Coll. Vol. 38*, **1958**, pág. 34; d) *ibid. Vol. 4*, **1963**, pág. 510; e) D. J. Cram, M. R. V. Sahyun, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1734.

<sup>30</sup> a) L. Caglioti, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 487; b) Para el empleo de sistemas α,β-insaturados véase: R. O. Hutchins, N. R. Natale, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2299.

<sup>31</sup> a) R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff, C. A. Milewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1793; b) Para la reducción con NaBH<sub>3</sub>CN de N-tosilhidrazonas derivadas de compuestos carbonílicos aromáticos véase: G. Rosini, A. Medici, *Synthesis* **1976**, 532.

catecolborano,<sup>32</sup> siendo estos dos últimos los que han permitido establecer protocolos más eficientes.



**Esquema I.12.** Reducción de *N*-tosilhidrazonas con especies hidruro y mecanismo empleando el  $\text{NaBH}_4$  como agente reductor.

Tal y como se observa en el mecanismo del esquema I.12, la *N*-tosilhidrazona se reduce inicialmente en presencia del hidruro a la *N*-tosilhidrazida **A.25**. La eliminación de ácido *p*-toluenosulfínico conduce a la diimida **A.26** que descompone para generar el hidrocarburo final **A.27**.

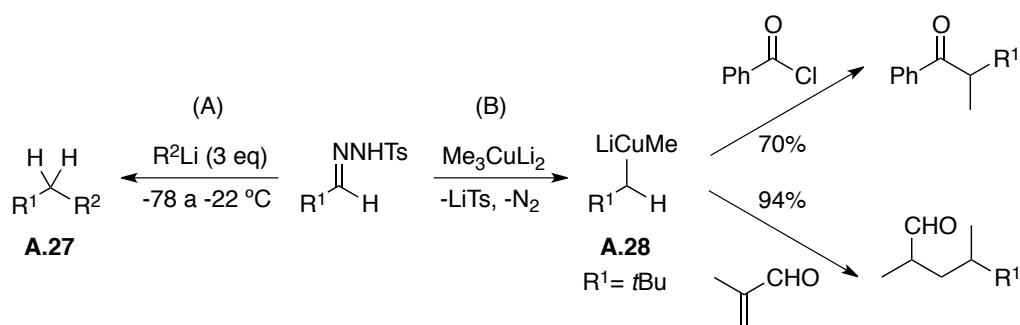
#### I.2.1.4. Acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas. Creación de enlaces C-C.

La gran reactividad del carbono hidrazónico de las *N*-tosilhidrazonas, permite, además de la reducción de las mismas para formar hidrocarburos, preparar olefinas y llevar a cabo procesos de alquilación reductora a partir de compuestos carbonílicos. La formación de enlaces C-C entre carbonos  $\text{sp}^3$  rara vez es identificada como la primera opción para una desconexión retrosintética; sin embargo, en este

<sup>32</sup> a) El catecol es el nombre por el que se conoce al benzo[*d*][1,3,2]dioxaborol: G. W. Kabalka, D. T. C. Yang, J. H. Chandler, J. D. Baker, Jr., *Synthesis* **1977**, 124; b) G. W. Kabalka, D. T. C. Yang, J. D. C. Baker, Jr., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 574.

apartado se recogen algunos ejemplos en los que las *N*-tosilhidrazonas se han empleado con éxito con este fin.

En el año 1977 el profesor Vedejs describe la reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehído con alquil litios (Esquema I.13, A).<sup>33</sup> Comprobó que al adicionarse estas especies al enlace C=N de las hidrazonas se obtenía el hidrocarburo **A.27** que contenía los dos restos provenientes de ambos sustratos.



**Esquema I.13.** Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas.

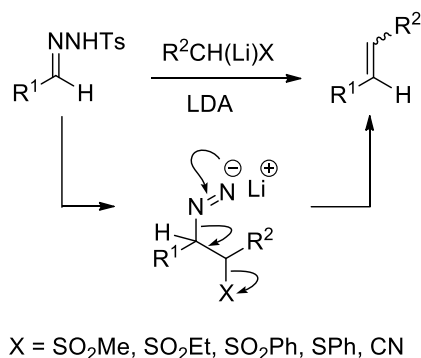
La alquilación reductora de aldehídos via tosilhidrazonas se extendió posteriormente al empleo de alquilcupratos de litio.<sup>34</sup> Además, al introducir un organocuprato como reactivo organometálico, el intermedio **A.28** que se genera puede reaccionar a su vez con otros electrófilos a través de un proceso *one-pot* (Esquema I.13, B).

Por otro lado, cuando se lleva a cabo el acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas con **reactivos organometálicos estabilizados** la reacción da lugar a un alqueno (Esquema I.14). En este contexto, Vedejs y colaboradores, establecen una metodología general para la olefinación de arilsulfonilhidrazonas de aldehídos por reacción con especies organolíticas, como  $\alpha$ -litiosulfonas, tioacetales,

<sup>33</sup> E. Vedejs, W. Stolle, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 135.

<sup>34</sup> S. H. Bertz, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3151.

hemiacetales o nitrilos.<sup>35</sup> El empleo de una sulfona  $\alpha$ -metalada proporciona una alternativa útil a la olefinación clásica de Julia.<sup>36</sup>



**Esquema I.14.** Reacción de acoplamiento reductor de *N*-tosilhidrazonas con reactivos organolíticos estabilizados.

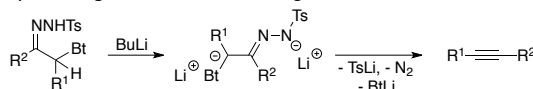
Años más tarde, esta transformación se extiende al empleo de especies de Grignard en lugar de reactivos organolíticos.<sup>37</sup> Entre los distintos reactivos estabilizados estudiados, destacan los derivados de benzotriazol.<sup>38</sup> El profesor Katritzky describe una metodología en la cual por tratamiento de carbaniones derivados de benzotriazol con *N*-tosilhidrazonas en presencia de una base fuerte se accede a estilbenos con elevada estereoselectividad *trans* (Esquema I.15).<sup>39</sup>

<sup>35</sup> E. Vedejs, J. M. Dolphin, W. T. Stolle, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 249.

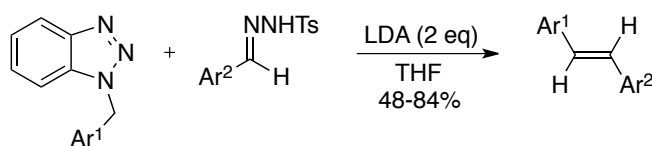
<sup>36</sup> Véase referencia 119 pág. 71.

<sup>37</sup> a) A. Kurek-Tyrlik, S. Marczak, K. Michalak, J. Wicha, A. Zarecki, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6994; b) . Wicha, A. Zarecki, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5810.

<sup>38</sup> El Profesor Katritzky presentó la síntesis de alquinos a partir de *N*-tosilhidrazonas con el grupo benzotriazolilo (Bt) en posición  $\alpha$ . Véase: A. R. Katritzky, J. Wang, N. Karodia, J. Li, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4142.



<sup>39</sup> A. R. Katritzky, D. O. Tymoshenko, S. A. Belyakov, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3332.



**Esquema I.15.** Síntesis de estilbenos a partir de *N*-tosilhidrazonas y aniones estabilizados con el grupo benzotriazol.

### I.2.2. *N*-tosilhidrazonas y diazocompuestos.

Aparte de las transformaciones que se han revisado en los apartados anteriores de *N*-tosilhidrazonas para la creación de enlaces C-C, una aplicación especialmente importante es su empleo para la generación de diazocompuestos a través de la reacción de Bamford-Stevens.

Los diazocompuestos son conocidos como importantes intermedios sintéticos, si bien su difícil acceso y manipulación hacen que la búsqueda de nuevos métodos y precursores para su generación *in situ* sea un objetivo importante para el químico sintético.

#### I.2.2.1. Características y reactividad de diazocompuestos.

Los diazocompuestos presentan una elevada reactividad que les confiere a su vez una gran utilidad sintética.<sup>40,41</sup> Sin embargo, su toxicidad así como su

<sup>40</sup> a) M. Regitz, *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, vol. 2 (Ed.: S. Patai), Wiley, New York, **1978**, pág. 659; b) D. S. Wulfman, G. Linstrumelle, C. F. Cooper, *The Chemistry of Diazonium and Azo Groups*, Interscience, New York, **1978**; c) M. Regitz, G. Maas, *Diazo Compounds; Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1986**.

<sup>41</sup> a) H. Zollinger, *Diazo Chemistry II: Aliphatic, Inorganic and Organometallic Compounds*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany, **1995**; b) M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, **2001**; c) H. Heydt, *Sci. Synth.* **2004**, 27, 843.

naturaleza explosiva son serios inconvenientes,<sup>42</sup> que hacen que su éxito comercial y aplicabilidad se hayan visto reducidos. Entre sus desventajas se encuentran:

- Las disoluciones de diazocompuestos no pueden prepararse en grandes cantidades debido a los riesgos asociados a su manipulación, por lo que deben ser sintetizados y utilizados *in situ*.
- Las temperaturas necesarias para sus síntesis suponen un riesgo importante.
- En algunos casos se requiere el empleo de bombas para su adición lenta, lo cual conlleva inconvenientes asociados a su almacenamiento en el instrumental empleado con este fin.
- Sus reacciones no presentan mucha versatilidad, debido al reducido número de diazocompuestos estables que se pueden emplear.

Estos compuestos pueden reaccionar con un elevado número de sustratos orgánicos mediante distintas transformaciones. Además, los diazocompuestos son una de las especies precursoras de carbenos más utilizada,<sup>43</sup> pudiendo interaccionar con distintos metales de transición y transfiriendo el ligando carbeno. En el Esquema I.16 se muestran algunos ejemplos representativos, como la inserción en enlaces C-H, X-H (X = N, O, etc.) o ciclopropanaciones.<sup>44</sup>

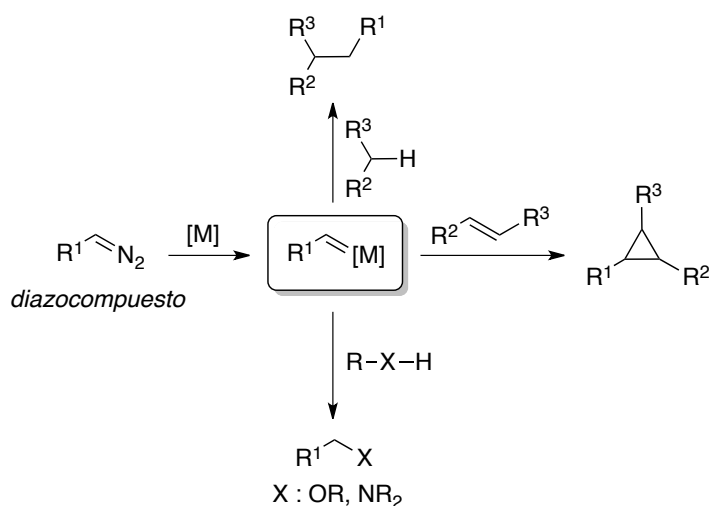
---

<sup>42</sup> a) C. D. Gutsche, in *Org. React. vol. 8* (Eds.: R. Adams, A. H. Blatt, A. C. Cope, D. Y. Curtin, F. C. McGrew, C. Niemann), John Wiley & Sons, Inc., New York, **1954**, pág. 364; b) T. J. de Boer, H. J. Backer, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1963**, *4*, 250; c) T. Nozoe, T. Asao, M. Yasunami, H. Wakui, T. Suzuki, M. Ando, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5919.

<sup>43</sup> Revisiones sobre diazocompuestos: a) M. P. Doyle, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919; b) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091; c) M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1998**; d) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911; e) M. P. Doyle, M. Yan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 602; f) Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.

<sup>44</sup> Una transformación reciente con diazocompuestos catalizada por cobre: X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10162.





**Esquema I.16.** Ejemplos representativos de reactividad de diazocompuestos como especies precursoras de carbenos.

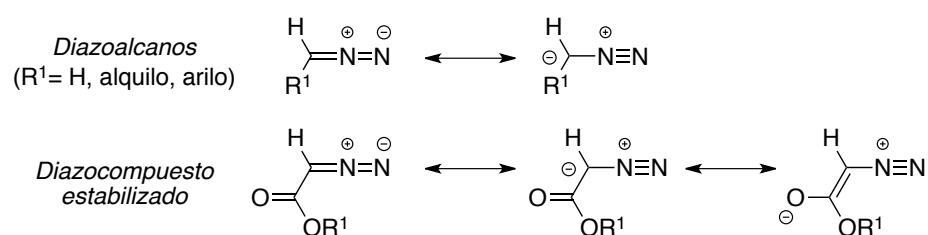
A lo largo de los años se han desarrollado otras alternativas a los diazocompuestos como fuentes de carbeno, como son los iluros de fenilyodonio,<sup>45</sup> las *N*-aziridiniliminas<sup>46</sup> o los clorohidratos de aminoésteres,<sup>47</sup> si bien todas las estrategias presentan limitaciones severas. Dentro de los diazocompuestos merecen una mención especial aquellos que presentan un grupo aceptor de electrones en posición  $\alpha$ , más conocidos como diazocompuestos estabilizados (Esquema I.17). Este tipo de diazocompuestos presentan una estabilización por resonancia del grupo funcional y son fáciles de preparar o comercialmente accesibles. De hecho la química basada en diazocompuestos estabilizados ha sido estudiada de forma muy extensa y presentan aplicaciones de un enorme interés sintético.<sup>48</sup>

<sup>45</sup> P. Muller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243.

<sup>46</sup> a) R. K. Muller, R. Joos, D. Felix, J. Schreiber, C. Wintner, A. Eschenmoser, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1988**, *56*, 56; b) J. A. May, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12426.

<sup>47</sup> a) A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, I. Lenoir, H. Tone, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8260; b) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531.

<sup>48</sup> Algunas revisiones recientes: a) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature*, **2008**, *451*, pág. 417; b) Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6577.



**Esquema I.17.** Estructuras de resonancia de diazoalcanos y diazocompuestos estabilizados.

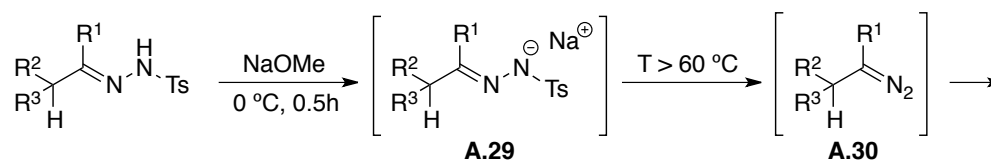
Por lo que respecta a los diazocompuestos no estabilizados, las *N*-tosilhidrazonas han demostrado un gran potencial en su generación *in situ*, fundamentalmente debido a su fácil manipulación y síntesis, gran estabilidad y elevada generalidad de estructuras. Dado que todo el contenido de esta Memoria se fundamenta en el empleo de estas especies, en los siguientes apartados se profundizará en la reactividad de *N*-tosilhidrazonas como precursoras de diazocompuestos y carbenos.

### 1.2.2.2. *N*-Tosilhidrazonas como precursores de diazocompuestos *in situ*.

El profesor Aggarwal fue el pionero en el empleo de sales de tosilhidrazonas como fuente de diazocompuestos. Tomando como base la clásica reacción de Bamford-Stevens, estableció un método muy eficaz de generación de diazocompuestos *in situ* a partir de *N*-tosilhidrazonas y bajo condiciones de reacción suaves (Esquema I.18).<sup>49,50</sup>

<sup>49</sup> V. K. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926.

<sup>50</sup> J. R. Fulton, V. K. Aggarwal, J. de Vicente, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.



**Esquema I.18.** Generación de diazocompuestos *in situ* a partir de *N*-tosilhidrazonas

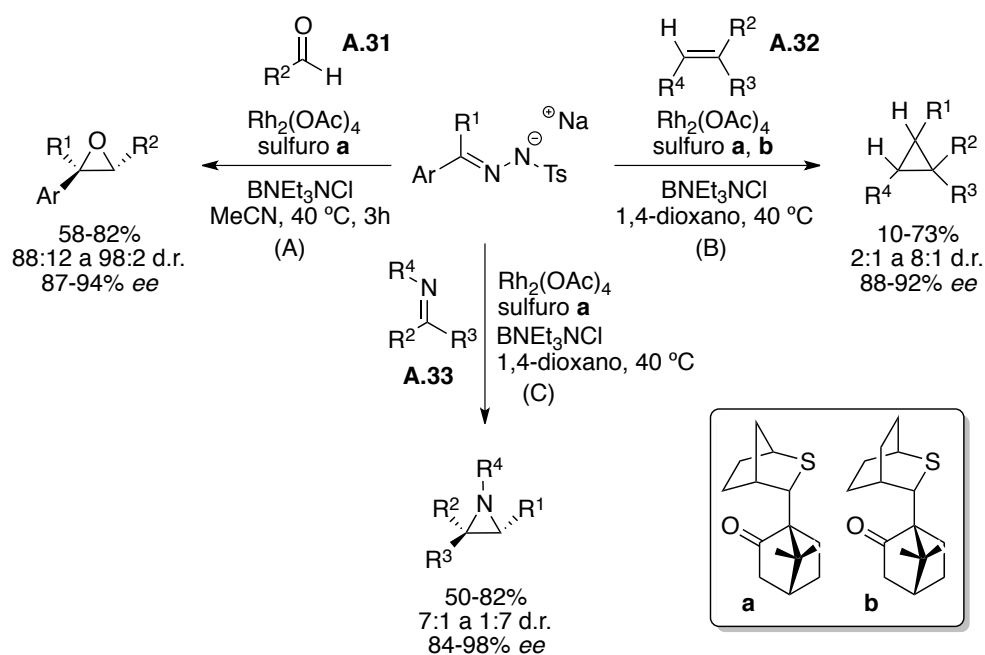
La desprotonación inicial de la *N*-tosilhidrazona da lugar al correspondiente anión **A.29**.<sup>51</sup> Tras calentamiento de la sal, generalmente a 60 °C o temperaturas superiores, el anión sulfinato se disocia generando el diazocompuesto **A.30**. Esta especie, a su vez, se descompone para dar el carbeno, que puede experimentar distintas transformaciones en el medio de reacción.

Aggarwal y colaboradores, también fueron los primeros en introducir las sales de tosilhidrazona para la generación de complejos metal-carbeno en procesos catalíticos.

En primer lugar, esta metodología fue utilizada para desarrollar un proceso de síntesis de epóxidos a partir de tosilhidrazonas y los compuestos carbonílicos **A.31**, en una reacción catalizada por rodio (Esquema I.19, A).<sup>52</sup> El empleo de sulfuros quirales como precursores del iluro de azufre proporciona elevadas diastereo- y enantioselectividades (Esquema I.20).

<sup>51</sup> La sal de hidrazona puede ser aislada si la reacción se lleva a cabo a bajas temperaturas.

<sup>52</sup> V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Porcelloni, J. R. Studley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1430.

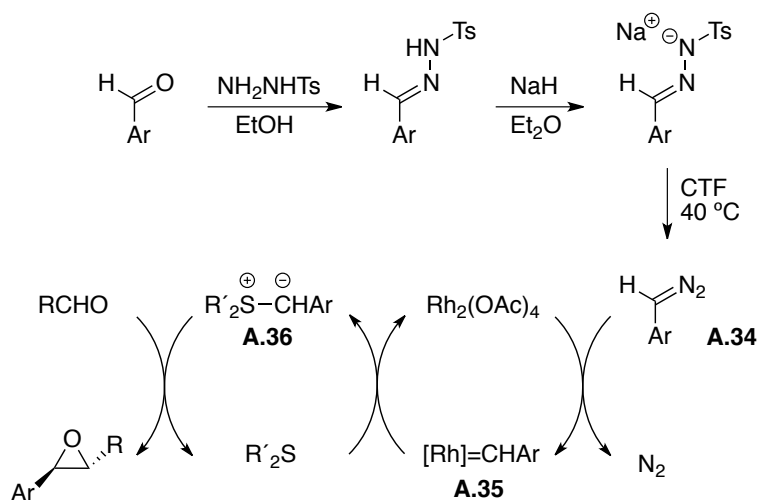


**Esquema I.19.** Contribución de Aggarwal al empleo de tosilhidrazonas como precursoras de carbenos metálicos en catálisis con rodio.

El mismo grupo de investigación extendió este trabajo a la ciclopropanación de alquenos deficientes en densidad electrónica **A.32** (Esquema I.19, B) y a la aziridinación asimétrica de iminas **A.33** (Esquema I.19, C), utilizando los sulfuros derivados de cetonas quirales.<sup>53</sup>

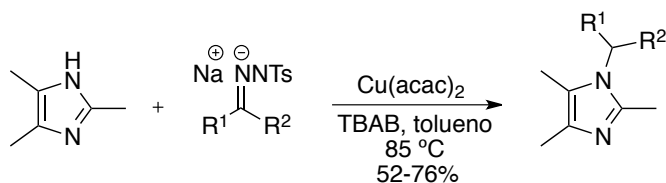
El ciclo catalítico que explica el mecanismo de epoxidación aparece recogido en el Esquema I.20. El diazocompuesto **A.34** generado a partir de la hidrazona es atrapado por el catalizador de rodio, dando lugar al carbeno de rodio **A.35**. Este transferiría la unidad carbeno formándose el iluro de azufre **A.36**, que mediante reacción con el aldehído conduciría al epóxido final.

<sup>53</sup> V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.



**Esquema I.20.** Mecanismo para la reacción de epoxidación a partir de *N*-tosilhidrazonas mediante catálisis con rodio.

A continuación, esta estrategia fue explotada con éxito por diversos grupos de investigación. Por ejemplo, Che-Ming Che describe un proceso de activación C-H empleando *N*-tosilhidrazonas como precursores de carbenos, catalizado por un complejo de rutenio con metaloporfirinas.<sup>54</sup> Así mismo, el grupo de Cuevas-Yañez aplica esta misma reactividad para llevar a cabo una *N*-alquilación mediada por cobre (Esquema I.21).<sup>55,56</sup> Así en presencia de [Cu(acac)<sub>2</sub>] los carbenos metálicos procedentes de la hidrazona experimentan una reacción de inserción en el enlace C-H de imidazoles y benzoimidazoles.



**Esquema I.21.** *N*-alquilación de imidazoles a partir de sales de *N*-tosilhidrazonas en presencia de sales de cobre.

<sup>54</sup> W.-H. Cheung, S.-L. Zheng, W.-Y. Yu, G.-C. Zhou, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2535.

<sup>55</sup> E. Cuevas-Yañez, J. M. Serrano, G. Huerta, J. M. Muchowski, R. Cruz-Almanza, *Tetrahedron* **2004**, *62*, 9391.

<sup>56</sup> Muy recientemente han aparecido nuevas versiones de esta misma reacción, véase: A. Hamze, B. Tréguier, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6200.

Los resultados descritos en este apartado ponen de manifiesto que el empleo de sales de *N*-tosilhidrazona permite llevar a cabo procesos catalíticos que involucran carbenos metálicos, donde la fuente de carbeno es, precisamente, la *N*-tosilhidrazona. No obstante, estos procesos estaban restringidos al empleo casi exclusivo de hidrazonas derivadas de compuestos carbonílicos no enolizables, y por tanto, fuentes de diazocompuestos relativamente estables. Como se verá en apartados posteriores, el empleo de hidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por paladio esta sufriendo en la actualidad un importante desarrollo, haciendo posible el empleo de hidrazonas derivadas de sistemas enolizables, ya sean aldehídos alifáticos o cetonas, tanto aromáticas como alifáticas.

### **I.3. *N*-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.**

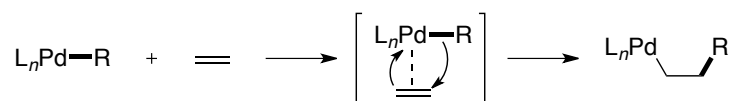
El desarrollo de nuevos procesos de acoplamiento cruzado catalizados por metales de transición que no requieran cantidades estequiométricas de reactivos organometálicos ha adquirido una gran relevancia en la última década dentro del campo de la catálisis. Recientemente, el descubrimiento de *N*-tosilhidrazonas como sustrato nucleófilo en estas transformaciones ha despertado un interés creciente, ya que presentan una gran generalidad y son fácilmente preparadas a partir de compuestos carbonílicos.

Este tipo de reacciones transcurren a través de un paso clave: la inserción migratoria de la especie carbeno de paladio. El paso de inserción migratoria es uno de los pasos elementales más importantes en la química organometálica, particularmente en las transformaciones catalizadas por paladio.

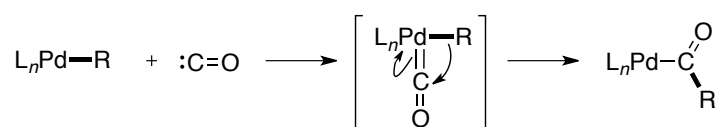
Así por ejemplo, la inserción de un alqueno en un enlace C-Pd, paso clave en la reacción de Heck, consiste en la inserción de dos unidades de carbono, mientras que las reacciones de carbonilación con CO son una potente herramienta para la

introducción de una unidad de carbono en la molécula (Esquema I.22).<sup>57</sup> La inserción de un ligando carbeno es comparable a esta última, ya que se trata de una herramienta útil para la introducción de fragmentos monocarbonados,<sup>58,59</sup> sin embargo no ha recibido mucha atención hasta los últimos años.

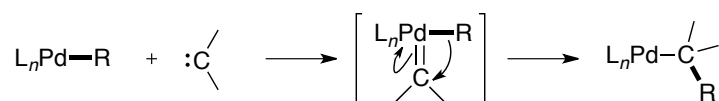
*Inserción de alqueno (reacción de Heck):*



*Inserción de CO (carbonilación):*



*Inserción de carbeno:*



**Esquema I.22.** Comparación de reacciones de inserción migratoria.

El empleo de tosilhidrazonas como fuente precursora de estos carbenos metálicos en reacciones de acoplamiento, ha experimentado recientemente un auge espectacular, dando lugar al desarrollo de nuevos protocolos.

En los siguientes apartados se pretenden recoger los ejemplos más representativos de reacciones catalizadas por paladio que emplean *N*-tosilhidrazonas como sustratos de partida.

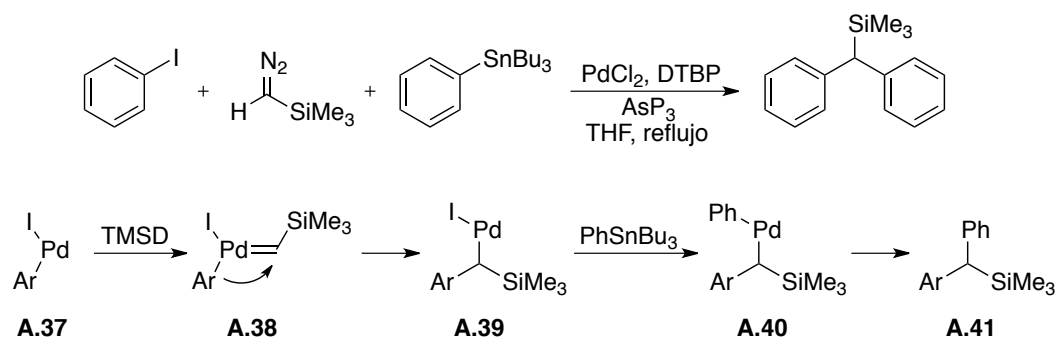
<sup>57</sup> Para una revisión sobre carbonilaciones catalizadas por paladio véase: a) H. M. Colquhoun, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *Carbonylation, Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, Plenum Press, New York, **1991**; b) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* (Ed.: E. Negishi), John Wiley & Sons, Inc., New York, **2002**, cáp. VI, pág. 2505; c) C. F. J. Barnard, *Organometallics* **2008**, *27*, 5402; d) A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114; e) A. Brennführer, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 28; f) R. Grigg, S. P. Mutton, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5515

<sup>58</sup> E. Jellema, A. L. Jongerius, J. N. H. Reek, B. de Bruin, *C1 Polymerisation and Related C-C Bond Forming Carbene Insertion Reactions. Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1706.

<sup>59</sup> Otro tipo de introducción de un fragmento monocarbonado es la inserción de isonitrilos, para una revisión reciente, véase: T. Vlaar, B. U. W. Maes, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, DOI: 10.1002/anie.201300942.

### I.3.1. Primeros ejemplos del empleo de diazocompuestos en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

La primera reacción de acoplamiento cruzado catalítica que involucra un proceso de inserción migratoria de un carbeno de paladio, fue descrita en el año 2001 por el profesor Van Vranken y colaboradores.<sup>60</sup> En su primer trabajo describe la reacción de Stille de tres componentes catalizada por paladio entre el trimetilsilildiazometano (TMSD), yoduros de arilo y tributilfenilestaño que se muestra en el Esquema I.23. La reacción transcurre con escaso rendimiento, si bien su importancia radica en la creación de dos enlaces C-C sobre el mismo carbono carbénico, a través de una etapa de inserción migratoria y una etapa de transmetalación, que ocurren de forma consecutiva.



**Esquema I.23.** Primer ejemplo del empleo de un diazocompuesto en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Tras una adición oxidante del yoduro a la especie catalítica activa de paladio se formaría el complejo **A.37**, que reacciona con el diazocompuesto<sup>61</sup> formándose el carbeno de paladio **A.38**. Una etapa de inserción migratoria de la especie carbeno de

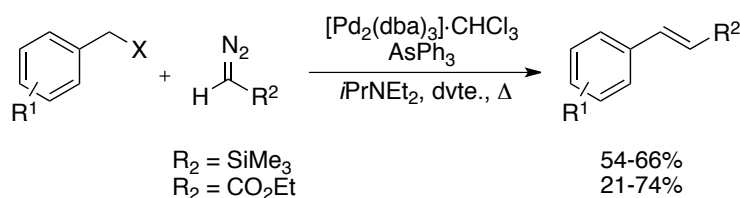
<sup>60</sup> K. L. Greenman, D. S. Carter, D. L. Van Vranken, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5219.

<sup>61</sup> Entre los diazocompuestos estabilizados destaca también el trimetilsilildiazometano. Su gran atractivo reside en la presencia del grupo trimetilsililo como grupo estabilizante en posición  $\alpha$ . Véase: T. Shioiri, A. Takayuki, *Adv. Use Synthons Org. Chem.* **1993**, *1*, 51.



paladio **A.38** da lugar al intermedio **A.39**, que evolucionaría a través de un proceso de transmetalación, para dar lugar a la especie alquilo de paladio **A.40**. Mediante una etapa de eliminación reductora se liberaría el producto final **A.41** al medio de reacción.

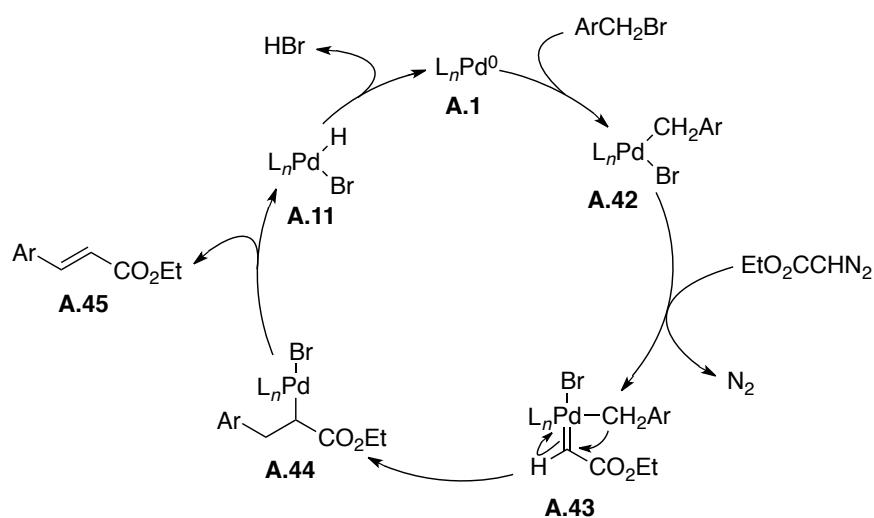
En el mismo trabajo, tras una búsqueda de nuevos grupos carbonados que pudiesen insertarse en el enlace Pd-C del carbeno de Pd generado, se emplean halogenuros de bencilo como electrófilos. La reacción conduce a los derivados de estireno correspondientes. Además, en un trabajo posterior de los mismos autores, esta reacción se expande al empleo de diazoacetato de etilo (EDA), proporcionando los cinamatos correspondientes en moderado rendimiento (Esquema I.24).<sup>62</sup>



**Esquema I.24.** Reacción de acoplamiento cruzado de diazocompuestos con halogenuros de bencilo catalizada por paladio.

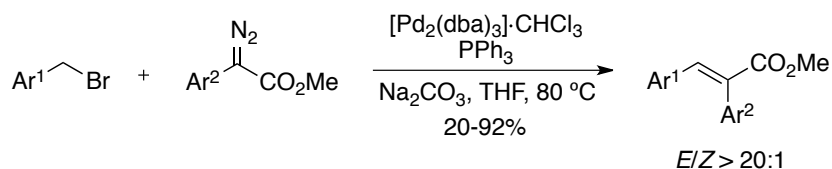
En el mecanismo propuesto (Esquema I.25), la especie de Pd (II) **A.42** se genera mediante adición oxidante del haluro de bencilo a la especie de Pd<sup>0</sup>. Cuando **A.42** reacciona con el diazocompuesto se forma la especie carbeno de paladio **A.43** via extrusión de nitrógeno. A continuación, la inserción migratoria, conduce al nuevo alquil complejo de paladio **A.44**, el cual experimenta un proceso de β-eliminación para dar el producto de reacción **A.45**. Finalmente, una eliminación reductora regenera el catalizador de Pd<sup>0</sup>.

<sup>62</sup> K. L. Greenman, D. L. V. Van Vranken, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6438.



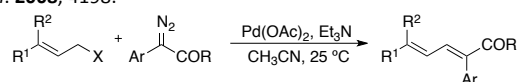
**Esquema I.25.** Ciclo catalítico de la reacción de diazoacetato de etilo con bromuros de bencilo catalizada por paladio.

Años más tarde, la reacción también se extiende al empleo de otros diazocompuestos, como los  $\alpha$ -arildiazoésteres.<sup>63</sup> El tratamiento de estas especies con bromuros de bencilo permitió acceder a (*E*)- $\alpha,\beta$ -diarilacrilatos a través de un proceso totalmente estereoselectivo (Esquema I.26).<sup>64</sup>



**Esquema I.26.** Síntesis de  $\alpha,\beta$ -diarilacrilatos a partir de  $\alpha$ -arildiazoésteres y bromuros de bencilo catalizada por paladio.

<sup>63</sup> El Profesor Wang también utilizó los  $\alpha$ -arildiazoésteres en una reacción con halogenuros alílicos. El proceso es similar al desarrollado con los halogenuros de bencilo, obteniéndose estructuras 1,3-diénicas como productos finales. Véase: S. Chen, J. Wang, *Chem. Commun.* **2008**, 4198.

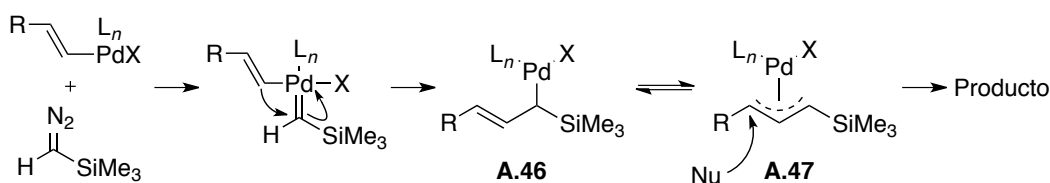


<sup>64</sup> W.-Y. Yu, Y.-T. Tsoi, Z. Zhou, A. C. S. Chen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 469.

*Reacciones de acoplamiento multicomponente.*

En el año 2007, y siguiendo la línea de sus investigaciones, el grupo de investigación de Van Vranken decide combinar una especie carbeno de paladio con un halogenuro de alqueno y un nucleófilo. Al emplear como electrófilo un halogenuro de alqueno el paso de inserción migratoria sufriría un cambio sustancial, ya que en este caso se produciría la migración de un ligando vinilo, sin precedentes hasta la fecha.

En este caso, el intermedio  $\eta^1$ -alilo de Pd **A.46** estaría en equilibrio con el complejo  $\eta^3$ -alilo de Pd **A.47**, que podría ser atacado por una especie nucleófila (Esquema I.27).

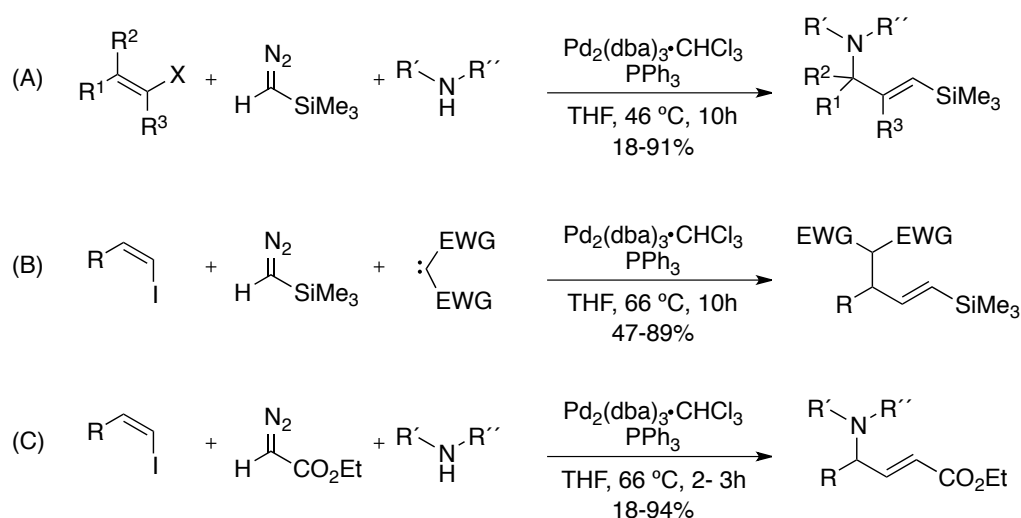


**Esquema I.27.** Intermedio  $\eta^3$ -alilo de paladio generado tras la migración de un grupo vinilo.

Sus estudios basados en este esquema dieron lugar al desarrollo de una serie de reacciones de tres componentes catalizadas por paladio. Inicialmente, la combinación del trimetilsilil diazometano (TMSD), una amina secundaria y un halogenuro de vinilo permitía preparar alilaminas en un único paso de reacción (Esquema I.28, A).<sup>65</sup> Cuando la reacción se extendió al empleo de nucleófilos carbonados, como los malonatos, la transformación permitió preparar vinilsilanos de forma sencilla y con buenos rendimientos (Esquema I.28, B).<sup>66</sup>

<sup>65</sup> S. K. J. Devine, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2047.

<sup>66</sup> S. K. J. Devine, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1909.

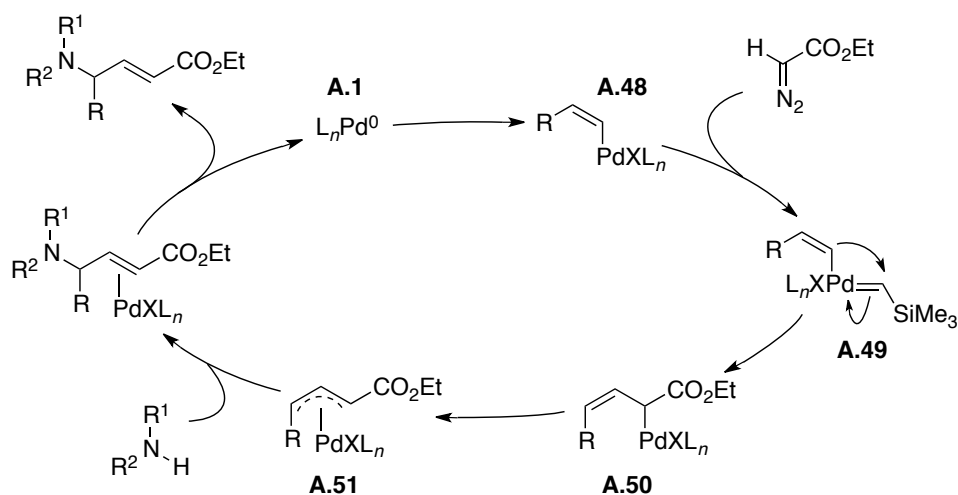


**Esquema I.28.** Procesos multicomponente de acoplamiento cruzado catalizados por paladio.

Más recientemente, esta reacción multicomponente se extendió al empleo del diazoacetato de etilo (EDA) como especie precursora de carbeno, proporcionando un protocolo de acceso directo a  $\gamma$ -aminoésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema I.28, C).<sup>67</sup>

El modelo mecanístico que aparece en el Esquema I.29 se ilustra de forma específica para la última transformación, aunque todas ellas transcurren a través de la misma secuencia. Mediante una etapa inicial de adición oxidante se forma la especie halogenuro de vinilpaladio **A.48**. La reacción del diazocompuesto con este complejo electrófilo generaría el carbeno de paladio **A.49**. En este punto se produce la migración del grupo vinilo al carbono carbénico, dando lugar al complejo de Pd  $\eta^1$ -alilo **A.50**, en equilibrio con el complejo  $\eta^3$ -alilo de Pd **A.51**. Finalmente, un ataque nucleófilo al complejo  $\eta^3$ -alilo de Pd **A.51** genera el producto final.

<sup>67</sup> R. Kudirka, S. K. J. Devine, C. S. Adams, D. L. Van Vranken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3677.



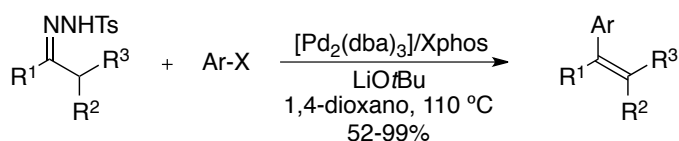
**Esquema I.29.** Propuesta mecanística para el acoplamiento de tres componentes con nucleófilos nitrogenados.

### I.3.2. Introducción de *N*-Tosilhidrazonas como precursores de carbenos de paladio.

El punto de partida para la aplicación de tosilhidrazonas en estos nuevos procesos se produjo en el año 2007, cuando nuestro grupo de investigación introdujo estos sistemas como agentes de acoplamiento en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.<sup>68</sup>

Así, cuando se enfrentan las *N*-tosilhidrazonas con halogenuros de arilo en presencia de cantidades catalíticas de paladio se forman las correspondientes olefinas di- o trisustituidas con elevados rendimientos en la mayoría de los casos. En esta transformación, la *N*-tosilhidrazona se comporta como el componente nucleófilo del acoplamiento (Esquema I.30).

<sup>68</sup> J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587.



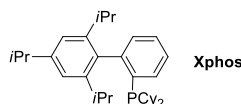
**Esquema I.30.** Síntesis de olefinas di- o trisustituídas. Primer ejemplo de tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

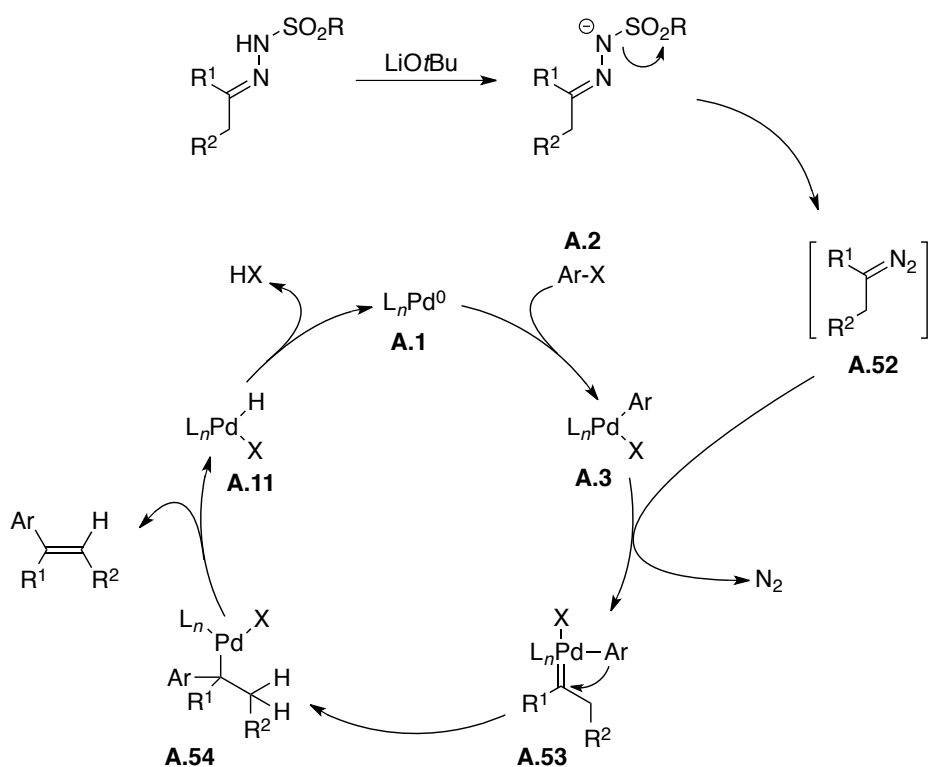
Se trata de un proceso sin precedentes en la bibliografía, que ofrece una ruta de acceso alternativa a la síntesis de alquenos en la que no se utilizan reactivos organometálicos. Además, no está limitado al empleo de diazocompuestos estabilizados ya que experimentan la reacción una gran variedad de hidrazonas precursoras de diazoalcanos, derivadas tanto de aril y alquilcetonas (cíclicas o acíclicas), como de aldehídos.

Las condiciones óptimas para esta transformación sugieren el empleo de LiOtBu como base, dioxano como disolvente y una combinación de [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] y Xphos<sup>69</sup> como especie catalítica más activa. En esta reacción los electrófilos pueden ser tanto halogenuros de arilo como de heteroarilo, con gran variedad de sustituyentes y tolerancia a diversos grupos funcionales, estableciendo una metodología muy general de preparación de olefinas polisustituídas.

El ciclo catalítico que se propone para esta transformación en el Esquema I.31 está íntimamente relacionado con el descrito por Van Vranken en el caso de emplear diazocompuestos (véase Esquema I.25, pág. 31), ya que implica, de nuevo, un intermedio carbeno de Pd y una etapa de inserción migratoria.

<sup>69</sup> Este ligando de tipo fosfina ha sido desarrollado por el profesor Buchwald. Véase: X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653. Se trata de una bifenilfosfina rica en densidad electrónica, que favorece la etapa de adición oxidante. Además, es un ligando muy voluminoso, lo que facilita el paso de eliminación reductora.



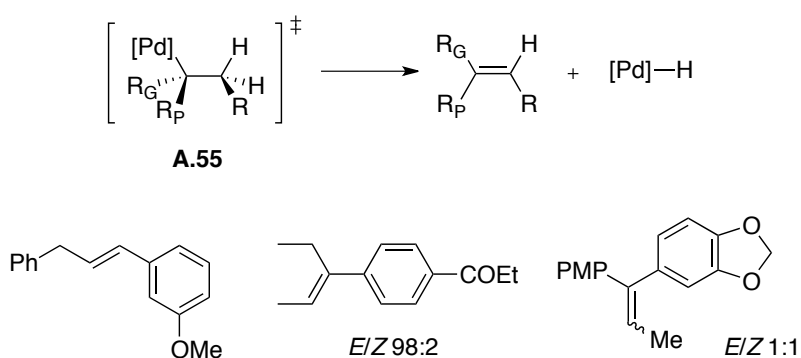


**Esquema I.31.** Mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas con halogenuros de arilo catalizada por paladio.

Inicialmente, la adición oxidante del halogenuro de arilo a la especie catalítica activa de  $Pd^0$  **A.1** daría lugar a la formación del complejo aril paladio **A.3**. Simultáneamente, la descomposición de la hidrazona en presencia de base generaría el diazocompuesto **A.52**, que reaccionaría con la especie **A.3** dando lugar el complejo inestable carbeno de paladio **A.53**. Este intermedio evolucionaría a través de una reacción de inserción migratoria del ligando carbeno en el enlace  $Pd-Ar$ . El complejo alquilo de paladio resultante **A.54** sufriría un proceso de  $\beta$ -eliminación, liberando la olefina al medio de reacción. Finalmente, se recuperaría la especie catalítica de paladio tras una etapa de eliminación reductora del complejo **A.11**.

La configuración de la olefina final viene determinada por el paso de  $\beta$ -eliminación *syn* de hidruro. Así, en el estado de transición **A.55** para la formación de

olefinas 1,2-disustituídas y trisustituídas, el grupo más voluminoso ( $R_G$ ) se colocará eclipsado con el sustituyente más pequeño del átomo de carbono vecinal, minimizándose así los impedimentos estéricos y dando lugar exclusivamente a la olefina *trans* (Esquema I.32).



**Esquema I.32.**  $\beta$ -Eliminación *sin* de hidrógeno que determina la estereoquímica de las olefinas finales.

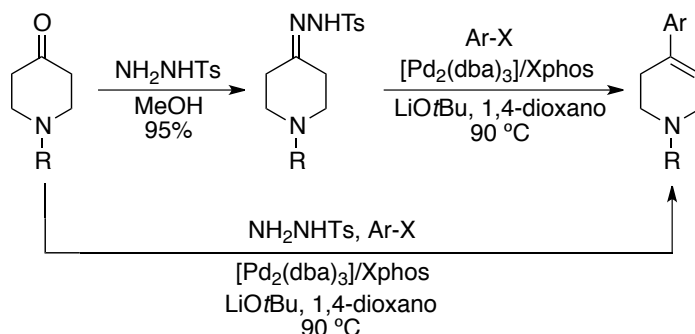
Este paso del proceso determina la estereoquímica del producto final. Así, cuando se emplean hidrazonas derivadas de aldehídos no ramificados se obtiene exclusivamente la olefina *E*. En el caso de la síntesis de olefinas trisustituídas, cuando  $R_G \gg R_P$  también se obtiene la olefina *E* de forma mayoritaria, mientras que cuando los sustituyentes  $R_G$  y  $R_P$  tienen tamaños similares se obtiene una mezcla 1:1 de ambos isómeros.<sup>70</sup>

Posteriormente, nuestro grupo de investigación inició un programa de trabajo enfocado al estudio del potencial de esta novedosa transformación. La primera aplicación práctica de esta metodología fue la preparación de 4-aryl tetrahidropiridinas, moléculas de gran interés terapéutico. Bajo unas condiciones de reacción similares a las anteriormente descritas, el proceso se llevó a cabo con

<sup>70</sup> A pesar de que la determinación de la estereoquímica mostraba esta tendencia general, los resultados que se presentarán en el primer capítulo de esta Memoria ponen de manifiesto la gran influencia que ejerce el volumen del ligando y la colocación de los sustituyentes en el paso de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno (Apartado 1.2.4.2, pág. 101).

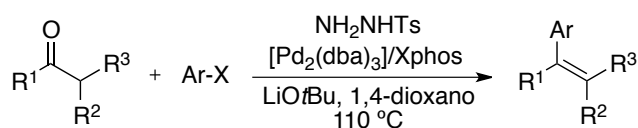


buenos rendimientos y elevada generalidad, partiendo de 4-piperidonas y halogenuros de arilo (Esquema I.33).<sup>71</sup>



**Esquema I.33.** Síntesis directa de 4-aryl tetrahidropiridinas a partir de 4-piperidonas via tosilhidrazona.

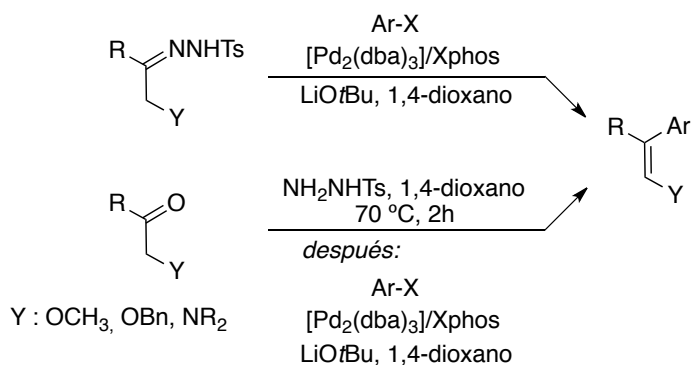
Además, tal y como se observa en el Esquema I.33, fue posible llevar a cabo estas reacciones de forma *one-pot*, sin necesidad de preformar la hidrazona. Del mismo modo, el proceso multicomponente pudo ser aplicado a otro tipo de compuestos carbonílicos, como aril o alquilcetonas cíclicas y acíclicas, así como aldehídos, generando olefinas di-, tri- y tetrasustituídas con buenos rendimientos (Esquema I.34).<sup>71</sup> Desde un punto de vista sintético, esta reacción consiste en el empleo de un compuesto carbonílico como nucleófilo en una reacción de acoplamiento.



**Esquema I.34.** Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio partiendo directamente del compuesto carbonílico.

<sup>71</sup> J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4792.

Otra aplicación al empleo de tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento desarrollada en nuestro grupo de investigación fue la preparación de alquenos funcionalizados partiendo de compuestos  $\alpha$ -alcoxi o  $\alpha$ -aminocarbonílicos. En este caso también puede llevarse a cabo el acoplamiento sin necesidad de preformar la hidrazona (Esquema I.35).<sup>72</sup>



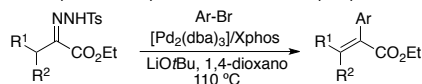
**Esquema I.35.** Síntesis de enoléteres y enaminas a partir de compuestos  $\alpha$ -alcoxi o  $\alpha$ -aminocarbonílicos.

Esta reacción permite la síntesis de enaminas y de enoléteres, los cuales pueden desprotegerse en condiciones ácidas, obteniéndose aldehídos como productos finales. Parte del trabajo descrito en el capítulo 2 de esta Memoria, está íntimamente relacionado con esta metodología.

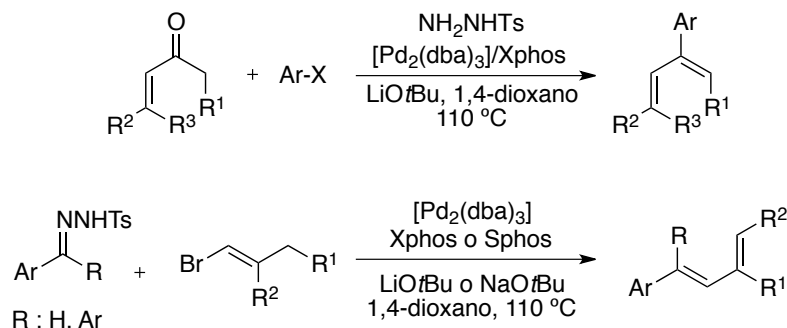
La reacción *one-pot* también fue empleada para la síntesis de olefinas electrófilas partiendo de 2-oxoésteres sustituidos, sin que la funcionalidad éster se viera afectada por la base fuerte de tipo alcóxido.<sup>73</sup> Así mismo, aplicando un protocolo similar, es posible llevar a cabo la síntesis de dienos conjugados cíclicos o acíclicos, cuando se utilizan tosilhidrazonas derivadas de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y

<sup>72</sup> J. Barluenga, M. Escribano, P. Moriel, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13291.

<sup>73</sup> J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12801.

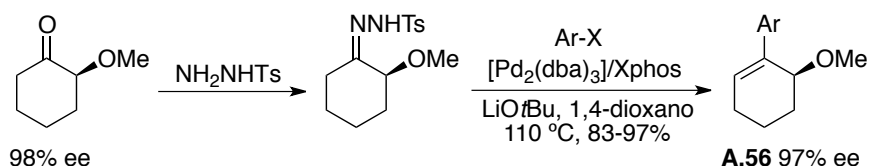


halogenuros de arilo, o bien halogenuros de alquenilo con hidrazonas aromáticas simples (Esquema I.36).<sup>74</sup>



**Esquema I.36.** Síntesis de dienos conjugados cíclicos y acíclicos.

El proceso también tolera cetonas  $\alpha$ -quirales como precursoras de *N*-tosilhidrazonas, permitiendo su modificación sin erosión de la quiralidad en el producto final.<sup>75</sup> Como ejemplo representativo, se muestra en el Esquema I.37 la síntesis del éter alílico **A.56** partiendo de la 2-metoxiciclohexanona enantioméricamente pura, mediante una secuencia de dos pasos de reacción. El doble enlace se forma en la posición  $\alpha$  contraria al grupo éter, ya que la  $\beta$ -eliminación *sin* de hidruro está favorecida en esa posición frente a la otra.

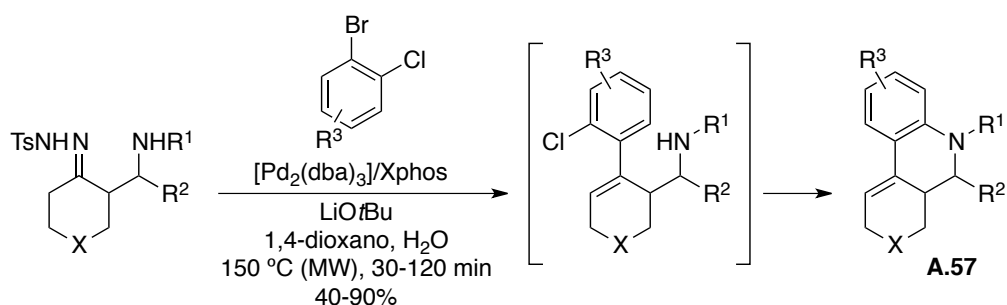


**Esquema I.37.** Síntesis de un éter alílico enantioméricamente puro mediante acoplamiento cruzado de una tosilhidrazona.

<sup>74</sup> J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3235.

<sup>75</sup> J. Barluenga, M. Escribano, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6856.

En este contexto, nuestro grupo de investigación también ha desarrollado recientemente un nuevo proceso auto-tándem catalizado por paladio basado en la reacción de acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas. Así, cuando se enfrentan hidrazonas derivadas de  $\beta$ -aminocetonas y *o*-clorobromobencenos, se obtienen los derivados de fenantridinas **A.57**, en un proceso que transcurre a través de una etapa de creación de un enlace C-C seguida de una reacción de *N*-arilación, o formación de enlace C-N (Esquema I.38).<sup>76</sup>



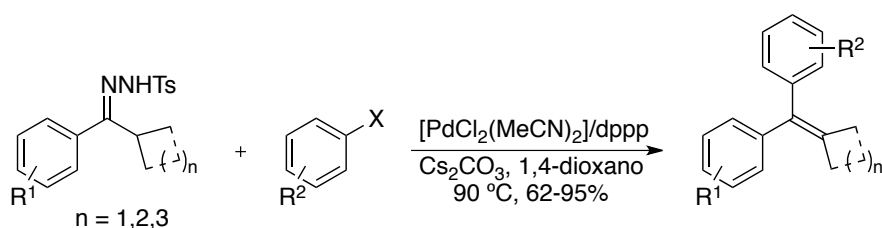
**Esquema I.38.** Proceso “auto-tándem” catalizado por paladio empleando tosilhidrazonas.

La reacción de acoplamiento con tosilhidrazonas ha atraído la atención de otros grupos de investigación que han realizado algunas contribuciones interesantes. Uno de lo más activos ha sido el grupo del profesor Alami que, en el año 2010, encuentra unas condiciones de reacción diferentes para la síntesis de alquenos tetrasustituídos empleando *N*-tosilhidrazonas.<sup>77</sup> Así cuando se enfrentan distintas hidrazonas impedidas estéricamente con yoduros o bromuros de arilo en presencia de [PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>]/dppp<sup>78</sup> como sistema catalítico, se accede a las correspondientes olefinas tetrasustituídas con rendimientos de moderados a buenos (Esquema I.39).

<sup>76</sup> J. Barluenga, N. Quiñones, P. Cabal, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2350. Nota: las reacciones auto-tándem se tratarán con mas detalle en el apartado 3.1.3. los antecedentes correspondientes al capítulo 3 de esta Memoria, pág. 171.

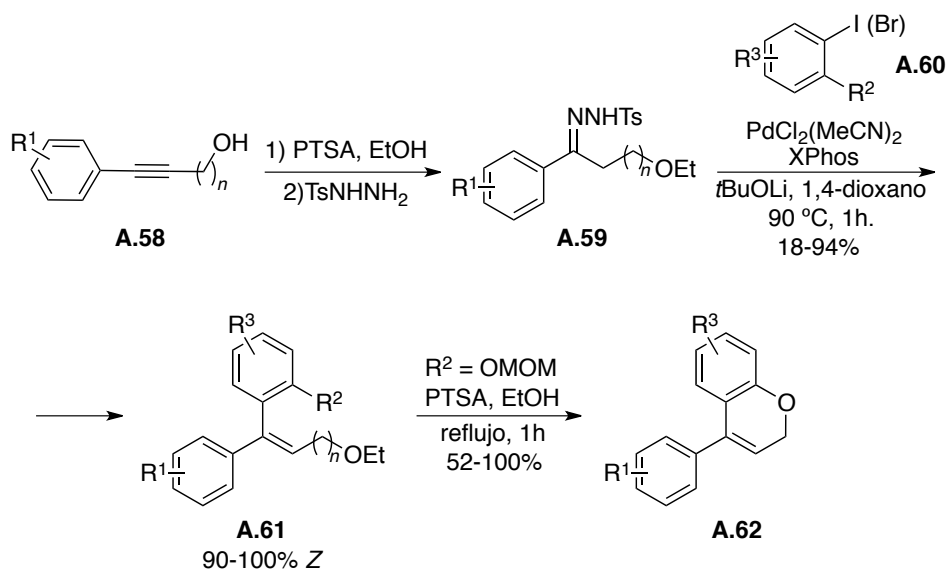
<sup>77</sup> E. Brachet, A. Hamze, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4042.

<sup>78</sup> Dppp = 1,4-bis(difenilfosfino)butano.



**Esquema I.39.** Síntesis de olefinas tetrasustituidas a partir de *N*-tosilhidrazonas impedidas.

De forma paralela al trabajo de esta Memoria, y tomando como base la química desarrollada en nuestro grupo de investigación, el grupo del profesor Alami desarrolló muy recientemente una síntesis estereoselectiva de olefinas *Z* trisustituídas **A.61** por acoplamiento de tosilhidrazonas con halogenuros de arilo *o*-alcoxi sustituidos (Esquema I.40).<sup>79</sup> Esta metodología está íntimamente relacionada con el trabajo descrito en el capítulo 1, si bien es necesario mencionar que estos resultados salieron a la luz posteriormente a la publicación de los resultados descritos.



**Esquema I.40.** Síntesis de olefinas *Z* a partir de *N*-tosilhidrazonas generadas *in situ*.

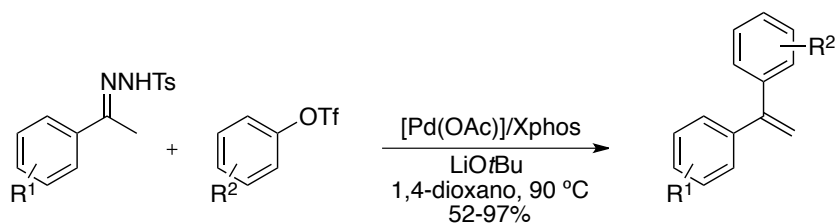
<sup>79</sup> a) E. Rasolofonjatovo, B. Tréguier, O. Provot, A. Hamze, E. Morvan, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1036; b) E. Rasolofonjatovo, B. Tréguier, O. Provot, A. Hamze, J.-D. Brion, M. Alami, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 11603; c) M. Roche, A. Hamze, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 445.

Esta reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio involucra el empleo de *N*-tosilhidrazonas **A.59** generadas *in situ* a partir de los alquinos internos **A.58**, via hidratación con ácido *p*-toluensulfónico. Así, cuando éstas reaccionan con diferentes bromuros y yoduros de arilo *o*-sustituídos **A.60** dan lugar a las correspondientes olefinas *Z* trisustituídas **A.61**. En particular, si el sustituyente en orto es un grupo OMOM, estas olefinas sirven como precursores para la síntesis de los 4-arilcromenos **A.62** mediante ciclación intramolecular catalizada por ácido.

### 1.3.3. Introducción de otros sustratos electrófilos en el acoplamiento con *N*-tosilhidrazonas.

#### A. Sulfonatos.

La incorporación de sulfonatos como reactivo electrófilo en este tipo de reacciones de acoplamiento fue introducida por el profesor Alami en el año 2009, utilizando condiciones análogas a las descritas en nuestro grupo para las reacciones con halogenuros de arilo.<sup>80</sup> El empleo de estos pseudohalogenuros no deja de ser una aportación más a la generalidad de la transformación; no obstante, el proceso está limitado al empleo de hidrazonas derivadas de acetofenonas, generando únicamente 1,1-diariletilenos (Esquema I.41).



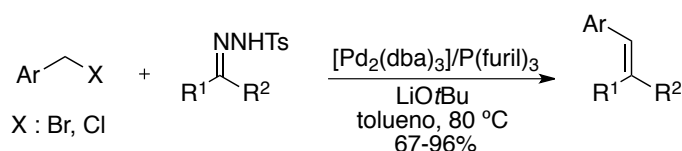
**Esquema I.41.** Empleo de triflatos de arilo como electrófilos en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

<sup>80</sup> B. Tréguier, A. Hamze, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6549.

En este contexto, los resultados recogidos en el primer capítulo de la Memoria basados en la introducción de los análogos nonaflatos de arilo, expanden el estudio de esta reacción aumentando la generalidad y eficiencia del proceso.<sup>81</sup>

### B. Bromuros de bencilo.

En el año 2009, Wang y colaboradores, describen la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre tosilhidrazonas y bromuros de bencilo para dar lugar a olefinas di y trisustituídas con buen rendimiento.<sup>82</sup> El único cambio sustancial con respecto a las condiciones descritas en nuestro grupo de investigación fue el empleo del ligando tris(2-furil)fosfano (Esquema I.42).



**Esquema I.42.** Acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de bencilo catalizado por paladio.

### C. Ácidos borónicos. Reacción de acoplamiento cruzado oxidativo.

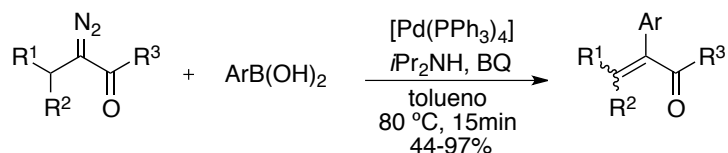
El mismo grupo de investigación describe la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de ácidos arilborónicos con compuestos  $\alpha$ -diazocarbonílicos, dando lugar a los compuestos carbonílicos  $\alpha$ -aril- $\alpha,\beta$ -insaturados que se muestran en el Esquema I.43.<sup>83</sup> La reacción requiere la combinación de

<sup>81</sup> En el apartado 1.2.1. del capítulo 1 de esta Memoria se mostrarán las ventajas de la utilización de nonaflatos como sustratos del acoplamiento frente a la de los triflatos de arilo. Así mismo se tratará de nuevo la reacción de Alami sobre triflatos de arilo, Esquema 1.19, pág. 84.

<sup>82</sup> Q. Xiao, J. Ma, Y. Yang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4732.

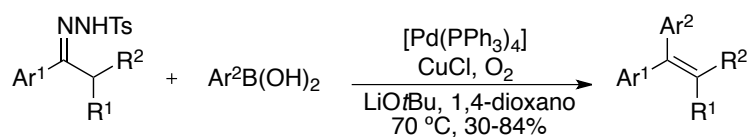
<sup>83</sup> C. Peng, Y. Wang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566.

ambos sustratos en presencia del sistema catalítico y benzoquinona como oxidante, para regenerar la especie catalítica de Pd(II).<sup>84</sup>



**Esquema I.43.** Acoplamiento cruzado de ácidos arilborónicos y diazocompuestos estabilizados catalizado por paladio.

No es hasta dos años más tarde cuando desarrollan una transformación similar pero empleando *N*-tosilhidrazonas como fuente precursora del diazocompuesto.<sup>85</sup> El acoplamiento, de nuevo tuvo lugar con éxito, pero esta vez empleando una combinación de Cu<sup>I</sup> y O<sub>2</sub> como oxidante (Esquema I.44).

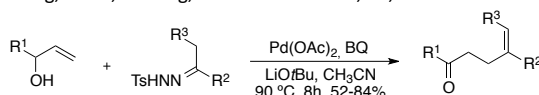


**Esquema I.44.** Acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas y ácidos arilborónicos.

#### ***D. Carbonatos propargílicos.***

En el año 2011, Liang y colaboradores presentan un ejemplo interesante de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio entre carbonatos propargílicos y

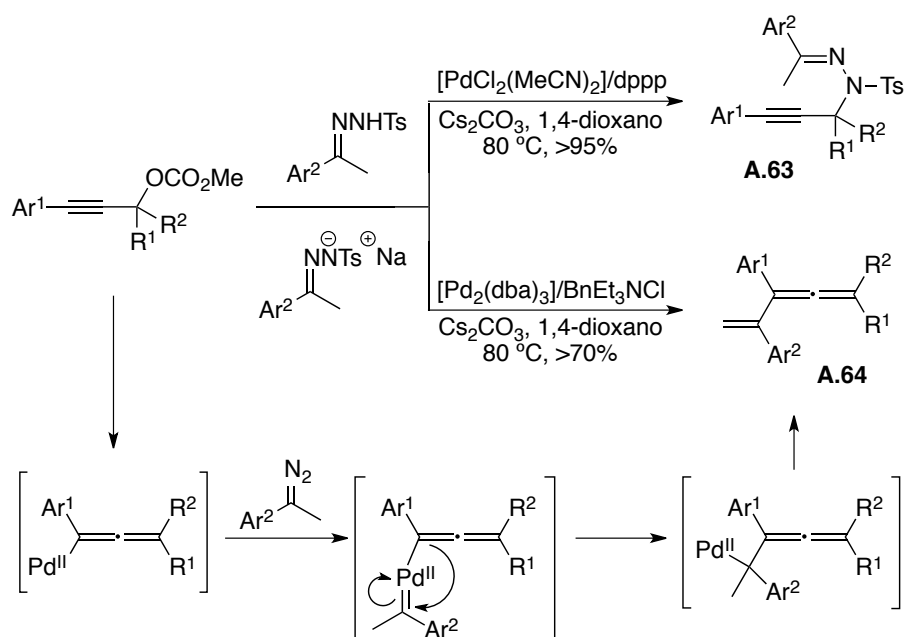
<sup>84</sup> Cabe destacar también un ejemplo descrito recientemente de acoplamiento cruzado oxidativo de tosilhidrazonas con alcoholes alílicos: H. Chen, L. Huang, X. Liu, H. Jiang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10497.



<sup>85</sup> X. Zhao, J. Jing, K. Lu, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1724.



*N*-tosilhidrazonas.<sup>86</sup> Los resultados de esta reacción dependen en gran medida del catalizador empleado. Así, con el sistema catalítico derivado de  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  y dppp se obtienen las *N*-sulfonilhidrazonas **A.63** como producto de la sustitución propargílica (Esquema I.45).



Esquema I.45. Acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas y carbonatos propargílicos.

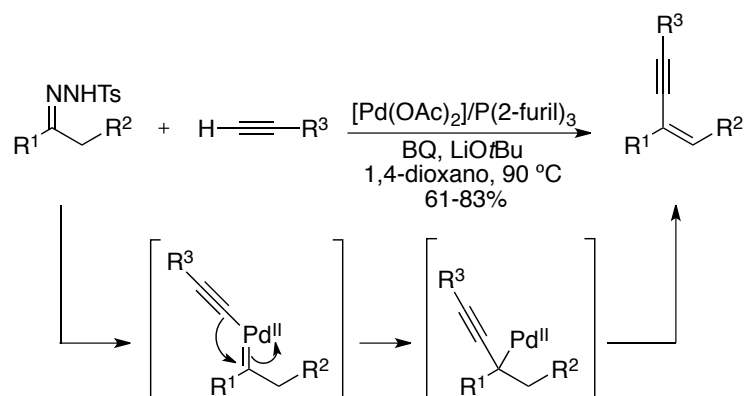
Si por el contrario, se emplea como sistema catalítico una combinación de  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  y  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$ , se obtienen los vinilalenos multisustituídos **A.64** con rendimientos moderados. Esta última transformación representa el primer ejemplo de inserción migratoria de un grupo alenilo en un carbeno de paladio.

### E. Alquinos terminales.

Ese mismo año y continuando con sus estudios sobre acoplamiento cruzado oxidativo, el profesor Wang describe la síntesis de eninos conjugados mediante la

<sup>86</sup> Z. Chen, X. Duan, L. Wu, S. Ali, K. Ji, P. Zhou, X. Liu, Y. Liang, *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 6918.

combinación de *N*-tosilhidrazonas y alquinos internos en presencia de benzoquinona como oxidante (Esquema I.46).<sup>87</sup> El ciclo catalítico mediante el cual transcurre esta transformación involucra la inserción migratoria de un grupo alquinilo en un carbeno de paladio, sin precedentes hasta la fecha.



**Esquema I.46.** Acoplamiento cruzado oxidativo catalizado por paladio de *N*-tosilhidrazonas y alquinos terminales.

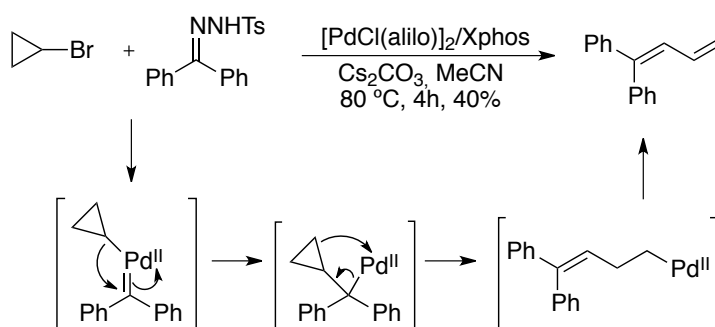
### F. Bromuros de ciclopropilo.

Muy recientemente, el mismo grupo de investigación describe la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y bromuros de ciclopropilo, para dar lugar a 1,3-butadienos (Esquema I.47).<sup>88</sup> Este proceso constituye un acceso interesante a especies de tipo ciclopropilmetil paladio que evolucionan mediante un reagrupamiento de apertura de anillo. Así mismo, supone el primer ejemplo de inserción migratoria de un grupo ciclopropilo en un carbeno de paladio.<sup>89</sup>

<sup>87</sup> L. Zhou, F. Ye, J. Ma, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3510. Simultáneamente, este grupo de investigación describe otras transformaciones similares con alquinos internos y tosilhidrazonas pero empleando catalizadores de cobre: a) Q. Xiao, Y. Xia, H. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1114; b) L. Zhou, Y. Shi, Q. Xiao, Y. Liu, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 968.

<sup>88</sup> L. Zhou, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 922.

<sup>89</sup> En este contexto, también cabe destacar un trabajo reciente de acoplamiento de hidrazonas con alquenos deficientes en densidad electrónica, el cual transcurre a través de un mecanismo totalmente diferente a los comentados en esta sección: H. Jiang, W. Fu, H. Chen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11884.



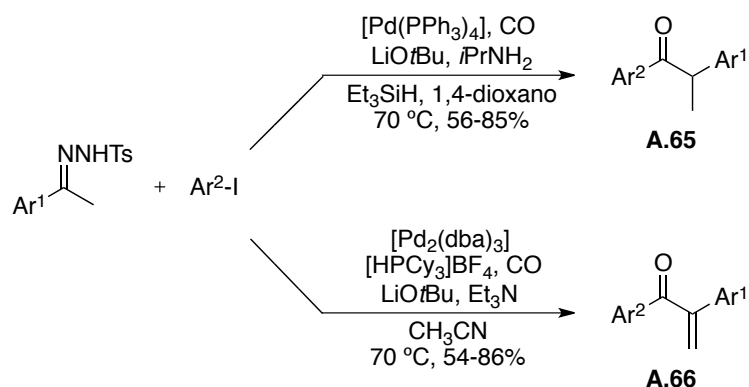
**Esquema I.47.** Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de *N*-tosilhidrazonas y bromuros de ciclopropilo.

### I.3.4. Reacciones en cascada de *N*-tosilhidrazonas catalizadas por paladio.

#### *Secuencia carbonilación/inserción migratoria de acilo.*

El grupo del profesor Wang describe recientemente el acoplamiento catalizado por paladio de tosilhidrazonas, o diazocompuestos, con halogenuros de arilo bajo una atmósfera de CO.<sup>90</sup> La reacción empleando tosilhidrazonas puede dar lugar a dos compuestos diferentes dependiendo de las condiciones de reacción: el alqueno acilado **A.65** en ausencia de agente reductor, o la cetona **A.66** si la reacción se lleva a cabo en presencia de trietilsilano como fuente de hidruro (Esquema I.48). A pesar de que presenta una generalidad limitada, este proceso podría constituir un modo elegante de preparación de aril cetonas.

<sup>90</sup> Z. Zhang, Y. Liu, M. Gong, X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1139.

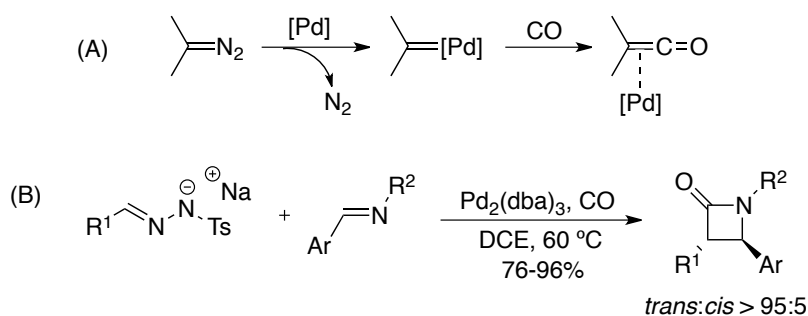


**Esquema I.48.** Secuencia de carbonilación/inserción migratoria catalizada por paladio.

### Secuencia carbonilación/cicloadición de Staudinger.

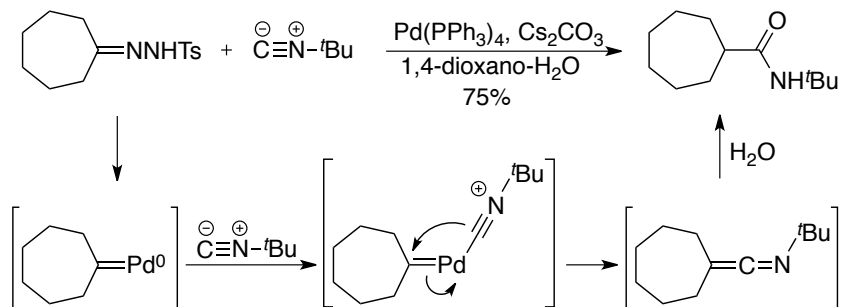
Continuando con sus estudios sobre reacciones de carbonilación, el mismo grupo observa la formación de intermedios ceteno *in situ* a partir de sales de *N*-tosilhidrazona con un catalizador de paladio bajo presión atmosférica de CO (Esquema I.49, A). La reacción se ha aplicado a la síntesis diastereoselectiva de  $\beta$ -lactamas cuando se enfrentan sales de *N*-tosilhidrazona con diversas iminas en presencia de CO y  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  como catalizador (Esquema I.49, B).<sup>91</sup> Este proceso involucra una secuencia carbonilación de carbeno de paladio/cicloadición [2+2] catalizada por el mismo metal.

<sup>91</sup> a) Z. Zhang, Y. Liu, L. Ling, Y. Li, Y. Dong, M. Gong, X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4330; b) Z. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1621.



**Esquema I.49.** Carbonilación-cicloaddición de Staudinger catalizada por paladio *vía* formación de un complejo ceteno de paladio.

De forma similar, cuando enfrentan distintas tosilhidrazonas a isocianuros (isómero isoelectrónico del monóxido de carbono) en presencia de un catalizador de paladio, se forman las correspondientes ceteniminas *vía* carbeno de paladio, las cuales se transforman en amidas en presencia de H<sub>2</sub>O (Esquema I.50).<sup>92</sup> Desde un punto de vista sintético, se trata de una reacción de amidación de tosilhidrazonas mediante catálisis con paladio.



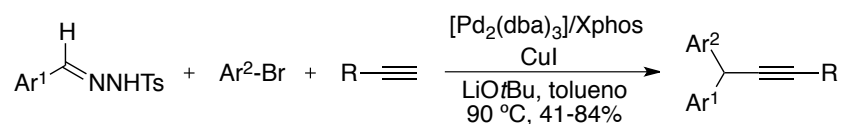
**Esquema I.50.** Amidación catalizada por paladio de *N*-tosilhidrazonas con isocianuros.

<sup>92</sup> F. Zhou, K. Ding, Q. Cai, *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 12268.

*Cascada basada en el intermedio complejo alquil paladio.*

Como se ha visto en apartados anteriores, uno de los pasos clave en los procesos de acoplamiento cruzado que implican la formación de un carbeno de paladio, es la inserción migratoria para generar el complejo alquil paladio correspondiente. Generalmente éste intermedio evoluciona mediante una reacción de  $\beta$ -eliminación de hidrógeno, pero cuando ésta opción está desfavorecida es susceptible de experimentar un proceso en cascada.<sup>93</sup>

El primer ejemplo de una reacción en cascada de este tipo con tosilhidrazonas es el descrito por el profesor Wang y colaboradores, que desarrollan una reacción de tres componentes combinando un acoplamiento cruzado con una alquilación de Sonogashira.<sup>94</sup> De este modo, cuando se enfrentan una tosilhidrazona derivada de aldehído, un alquino terminal y un halogenuro de arilo en presencia de las condiciones de reacción típicas para acoplamientos con tosilhidrazonas, se produce la formación de dos enlaces C-C de forma independiente sobre el mismo átomo de carbono (Esquema I.51).



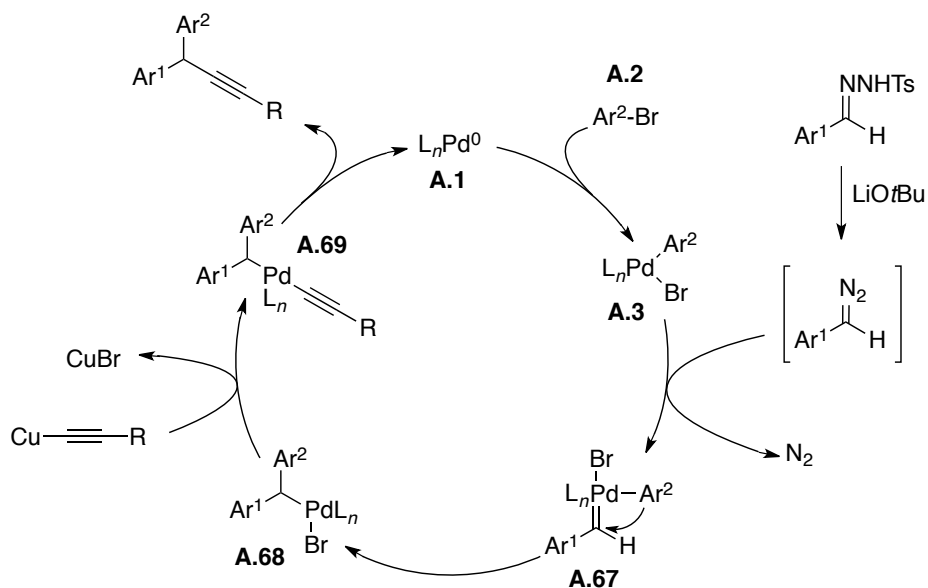
**Esquema I.51.** Acoplamiento cruzado de tres componentes catalizado por paladio.

De acuerdo con el mecanismo propuesto para esta transformación, tras la etapa de inserción migratoria en la especie carbénica **A.67**, el compuesto de alquil paladio **A.68** no puede evolucionar vía  $\beta$ -eliminación de hidrógeno; en lugar de esto, en presencia del acetiluro de cobre tiene lugar una transmetalación dando lugar al

<sup>93</sup> Este concepto ha sido explotado por Van Vranken empleando diazocompuestos, tal y como se ha revisado en el apartado I.3.1. de estos antecedentes.

<sup>94</sup> L. Zhou, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13590.

intermedio **A.69**. La eliminación reductora de este compuesto libera al medio de reacción el producto final regenerando a su vez la especie catalítica (Esquema I.52).

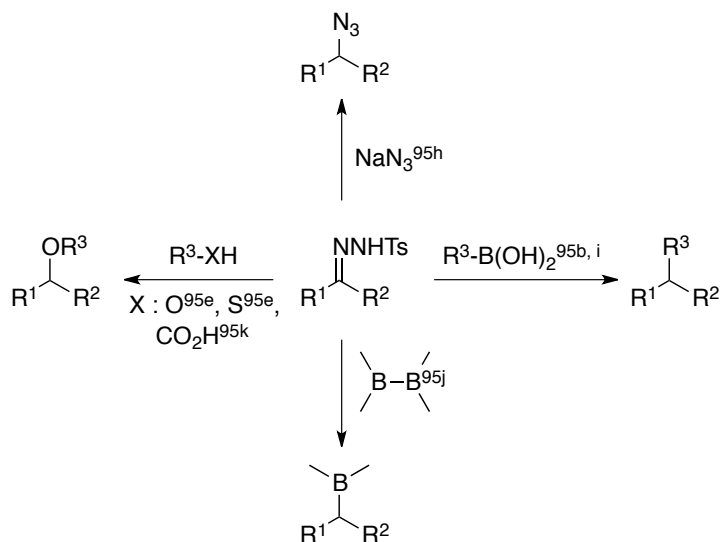


**Esquema I.52.** Propuesta mecanística para el acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas, alquinos terminales y halogenuros de arilo catalizado por paladio.

### I.3.5. Otras reacciones con *N*-tosilhidrazonas.

La versatilidad mostrada por las tosilhidrazonas como método de generar diazocompuestos *in situ* ha motivado una intensa investigación en torno a estos reactivos en los últimos tres años. Por ello, ha aparecido un número muy considerable de nuevas transformaciones, no solo catalizadas por paladio sino también por otros metales, muy especialmente cobre, así como sin necesidad de un catalizador metálico (Esquema I.53). Las referencias a algunas de las contribuciones

más importantes se incluyen a continuación, si bien no se discutirán por alejarse del contenido de esta Memoria.<sup>95,96</sup>



**Esquema I.53.** Algunos ejemplos de reacciones con *N*-tosilhidrazonas libres de metal.

<sup>95</sup> Para ejemplos sobre reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por otros metales de transición, véase: **Cobre:** a) Q. Xiao, Y. Xia, H. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1114; b) M. Hassink, X. Liu, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2388; c) L. Zhou, J. Ma, Y. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5484; d) L. Zhou, Y. Shi, Q. Xiao, Y. Liu, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 96; e) F. Ye, Y. Shi, L. Zhou, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5020; f) X. Zhao, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3296; g) F. Ye, X. Ma, Q. Xiao, H. Li, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5742. **Rodio:** Y.-K. Tsoi, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5370. **Niquel y cobalto:** T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 775. **Hierro:** J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1520.

<sup>96</sup> Para ejemplos sobre transformaciones con tosilhidrazonas libres de metal, véase: a) D. F. Taber, P. Guo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9479; b) J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494; c) J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4993; d) D. F. Taber, P. Guo, N. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11179; e) J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1520; f) Q. Ding, B. Cao, J. Yuan, X. Liu, Y. Peng, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 748; g) P. Li, J. Zhao, C. Wu, R. C. Larock, F. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3340; h) J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5950; i) M. Carmen Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5953; j) H. Li, L. Wang, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2943; k) A.-H. García Muñoz, M. Tomás-Gamasa, M. Carmen Pérez-Aguilar, E. Cuevas, C. Valdés, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *21*, 3925; l) M. Carmen Pérez-Aguilar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, DOI: 10.1002/anie.201301284.







## **Capítulo 1**

**Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas y nonaflatos de arilo catalizadas por paladio. Síntesis de olefinas polisustituídas.**



## 1.1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1.1. *Nonafatos de arilo en reacciones de acoplamiento cruzado.*

Los sulfonatos son reactivos de gran importancia en síntesis orgánica. En particular, los mesilatos y tosilatos son empleados frecuentemente como intermedios en numerosas transformaciones, para convertir alcoholes en buenos grupos salientes en reacciones de sustitución y eliminación; mientras que los triflatos, y en menor medida los nonafatos, se emplean fundamentalmente en reacciones catalizadas por metales de transición (Figura 1.1).

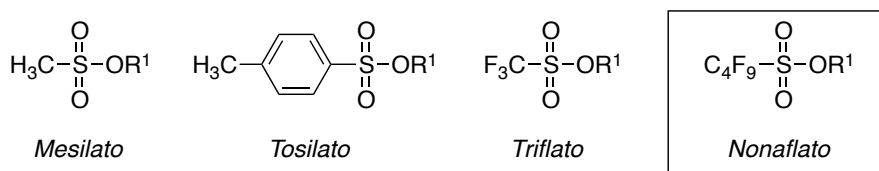


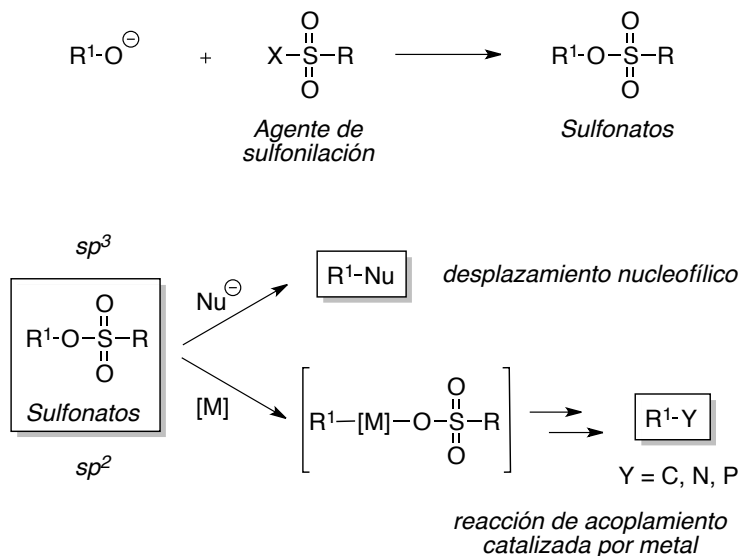
Figura 1.1.

La preparación de sulfonatos se lleva a cabo de forma muy simple por reacción de nucleófilos, como alcóxidos, fenóxidos o enolatos, con agentes de sulfonilación adecuados.<sup>97</sup> En particular para los triflatos y nonafatos, el fuerte efecto electron-atractor de la cadena alquílica perfluorada reduce considerablemente la densidad electrónica en el carbono adyacente al átomo de oxígeno, lo cual los convierte en buenos reactivos electrófilos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.

Estas características hacen que los sulfonatos sean sustratos ideales, no solo para reacciones de desplazamiento nucleofílico, sino también para aquellas que

<sup>97</sup> Revisiones sobre la síntesis y reactividad de sulfonatos: a) P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis*, **1982**, 85; b) W.-Y. Huang, O.-Y. Chen, *The chemistry of Sulphonic Acids, Esters and Their Derivatives*; S. Patai, Z. Rappoport, Ed. Wiley, **1991**; pag. 903; c) Ritter, K. *Synthesis* **1993**, 735.

requieren la inserción de un metal de transición en el enlace carbono-oxígeno (Esquema 1.1).



**Esquema 1.1.** Posibles reacciones de sulfonatos de alquilo, alqueniilo y arilo.

Entre los perfluoroalcanosulfonatos, los triflatos ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OR}$ ) son los derivados más populares y han sido estudiados en un elevadísimo número de aplicaciones. Entre ellas es destacable su empleo como electrófilos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.<sup>1c, 98</sup>

### ***A. Características generales de los nonaflatos.***

Los nonafluorobutananosulfonatos ( $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{SO}_3\text{R}$ ), más comúnmente conocidos como nonaflatos, han recibido relativamente poca atención en comparación con sus análogos los triflatos. Sin embargo, se han descrito un buen número de aplicaciones de gran utilidad que ponen de manifiesto las tremendas

<sup>98</sup> a) I. Baraznenok, V. Nenajdenko, E. Balenkova, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3077; b) Z. Gilson, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.

ventajas sintéticas de estos homólogos C<sub>4</sub> de los triflatos, especialmente en reacciones catalizadas por metales de transición.

Los nonaflatos presentan una serie de ventajas frente a los triflatos que justificarían un empleo más frecuente:

- *PREPARACIÓN.*

Los nonaflatos se preparan fácilmente empleando el fluoruro de nonafluorobutananosulfonilo (C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>SO<sub>2</sub>F, *NfF*). Este reactivo es comercializado a gran escala para su síntesis, es muy estable y se puede almacenar durante años. La preparación de nonaflatos es más eficiente y económica que la preparación de triflatos, ya que éstos requieren del empleo de anhídrido triflico (C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, *Tf<sub>2</sub>O*), reactivo más caro y de más difícil manipulación.

*Datos del coste del NfF: 683,9 euros/1 mol*

*Datos del coste del Tf<sub>2</sub>O: 1.196,3 euros/1 mol<sup>99</sup>*

- *ESTABILIDAD.*

Los nonaflatos de arilo son estables al aire, pueden purificarse por cromatografía de columna convencional y son más resistentes a condiciones de reacción básicas que los triflatos.

- *REACTIVIDAD.*

Los nonaflatos presentan una reactividad comparable a la de los triflatos análogos. En particular son electrófilos muy adecuados en reacciones de acoplamiento cruzado.

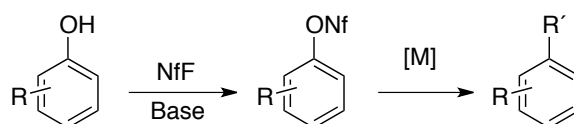
***B. Síntesis y reactividad de nonaflatos de arilo y heteroarilo.***

---

<sup>99</sup> Datos actualizados obtenidos del catálogo on-line *Alfa Aesar*.

Los nonaflatos de arilo son los sustratos de partida empleados en esta memoria. En este apartado se pretende realizar un estudio sobre su síntesis y aplicabilidad, así como una breve revisión bibliográfica sobre los mismos, poniendo de manifiesto la importancia de su empleo como electrófilos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.<sup>100</sup>

Los nonaflatos son útiles en una amplia variedad de aplicaciones sintéticas, ya que la demanda electrónica que genera la cadena perfluorada incrementa enormemente su reactividad. Además, son fácilmente accesibles a partir de sus correspondientes fenoles mediante tratamiento con base y fluoruro de nonafluorobutananosulfonilo ( $C_4F_9SO_2F$ , NfF). Al igual que los nonaflatos de alqueniilo son capaces de experimentar un gran número de transformaciones catalizadas por metal (Esquema 1.2).



**Esquema 1.2.** Síntesis de nonaflatos de arilo y acoplamientos catalizados por metal.

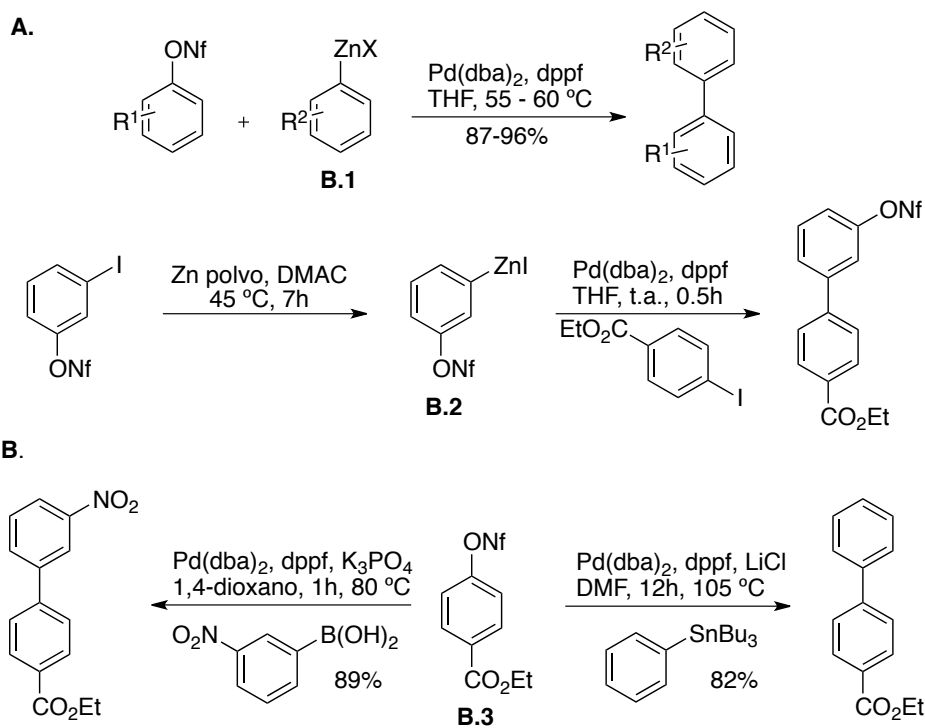
El pionero en el empleo de nonaflatos de arilo como agentes de acoplamiento fue el profesor Knochel, al enfrentarlos a compuestos de arilzinc en acoplamientos de Negishi.<sup>101</sup> Los compuestos de arilzinc **B.1** que se muestran en la parte **A** del Esquema 1.3 reaccionan con nonaflatos de arilo dando los productos de acoplamiento con elevado rendimiento. Además en este trabajo se describe cómo el nonaflato de yodoarilo puede convertirse en el correspondiente compuesto arilzinc **B.2**, el cual a su vez es capaz de reaccionar posteriormente mediante catálisis con

<sup>100</sup> Para una revisión sobre el empleo de nonaflatos en síntesis orgánica: J. Högermeier, H.-U. Reissig, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2747.

<sup>101</sup> M. Rottländer, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 203.



paladio sin afectar a la especie sulfonato, generando el correspondiente biarilo de forma totalmente quimioselectiva.

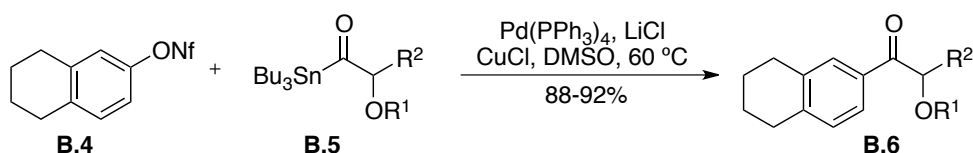


**Esquema 1.3.** Acoplamiento de Negishi, Suzuki y Stille de noaflatos de arilo descritos por Knochel.

En este trabajo, el profesor Knochel y colaboradores también incluyen ejemplos de acoplamiento de Suzuki y de Stille de noaflatos de arilo funcionalizados **B.3** (Esquema 1.3, parte **B**), obteniéndose ambos productos con elevado rendimiento. Así mismo, también se lleva a cabo una reacción de competencia entre un noaflato de arilo y el correspondiente triflato con un compuesto de arilzinc. A partir de la observación de que el noaflato reacciona 1.4 veces más rápido, se concluye que los noaflatos no sólo son más estables durante su síntesis y manejo, sino que también son más reactivos en procesos catalizados por paladio.

En otros trabajos posteriores también se han estudiado acoplamientos de Negishi catalizados por níquel,<sup>102</sup> y reacciones con reactivos alquilzinc con el fin de generar enlaces Csp-Csp<sup>2</sup>.<sup>103</sup> Se demuestra así que los nonaflatos de arilo son excelentes agentes de acoplamiento en reacciones de creación de enlaces C-C.

El acoplamiento de Stille de nonaflatos de arilo ha sido estudiado también por el profesor Corey y colaboradores.<sup>104</sup> La adición de CuCl/LiCl al medio de reacción promueve la reacción entre los nonaflatos de arilo **B.4** y los estannanos de acilo **B.5** dando lugar a las aril cetonas **B.6** (Esquema 1.4). Este protocolo pudo ser aplicado posteriormente a la síntesis de nicandrenonas.<sup>8b</sup> De nuevo describen que los nonaflatos de arilo presentan una reactividad similar a la de los correspondientes triflatos en la reacción de acoplamiento, si bien son menos susceptibles a la hidrólisis.



**Esquema 1.4.** Acoplamiento de Stille promovido por LiCl/CuCl de nonaflatos de arilo con acilestannanos.

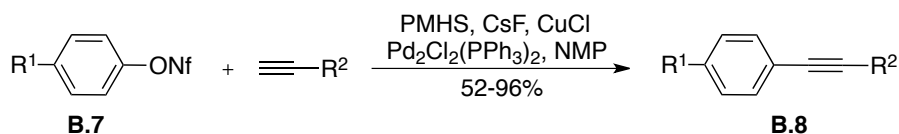
Los nonaflatos de arilo como agentes de acoplamiento también han sido empleados con éxito en reacciones de Sonogashira.<sup>105</sup> Como se observa en el Esquema 1.5, los nonaflatos de arilo **B.7** en presencia de fluoruro de cesio y polimetilhidrosiloxano (PMHS) se acoplan con alquinos dando lugar a los productos esperados **B.8** con buenos rendimientos.

<sup>102</sup> a) A. E. Jensen, W. Dohle, P. Knochel, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4197; b) A. Gavryushin, C. Kofink, G. Manolikakes, P. Knochel, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4871; c) A. Gavryushin, C. Kofink, G. Manolikakes, P. Knochel, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7521.

<sup>103</sup> a) M. Biaggeti, F. Bellina, A. Carpita, P. Stabile, R. Rossi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5023; b) R. Rossi, F. Bellina, A. Carpita, P. Stabile, L. Mannina, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2067.

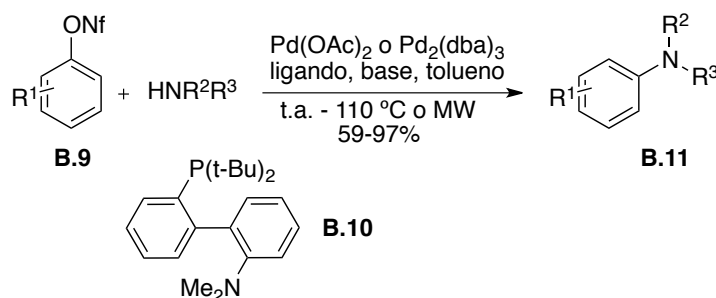
<sup>104</sup> a) X. Han, B. M. Stoltz, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600; b) B. M. Stoltz, T. Kano, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9044.

<sup>105</sup> a) Z. Zhu, T. M. Swager, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3471; b) W. P. Gallagher, R. E. Maleczka Jr., *Synlett* **2003**, 537; c) W. P. Gallagher, R. E. Maleczka Jr., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6775; d) M. Uemura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1829.



**Esquema 1.5.** Reacción de Sonogashira mediada por PMHS de nonaflatos de arilo con alquinos.

Simultáneamente al estudio de estas transformaciones aparecen otros ejemplos de reacciones de acoplamiento C-C y C-N que involucran el empleo de estos sulfonatos.<sup>106</sup> Por ejemplo, el profesor Buchwald investiga la reacción de los nonaflatos de arilo **B.9** en presencia del ligando **B.10** para generar los derivados de anilina **B.11** que se muestran en el Esquema 1.6 con buenos rendimientos.<sup>107</sup>



**Esquema 1.6.** Nonaflatos de arilo en reacciones de acoplamiento C-N.

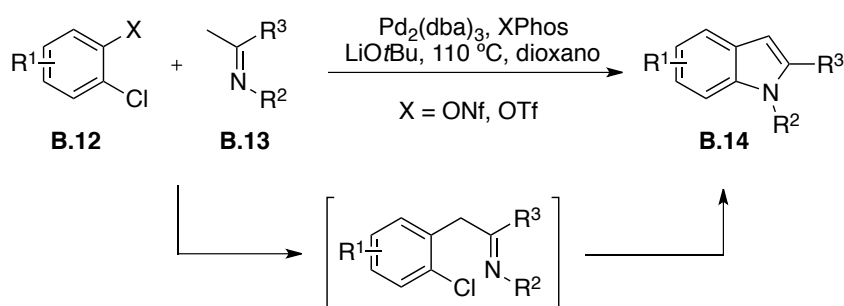
En el año 2009 se estudia en nuestro grupo de investigación el empleo de *o*-halosulfonatos e iminas para llevar a cabo la síntesis modular de indoles a través de un proceso en cascada catalizado por paladio (Esquema 1.7).<sup>108</sup> La reacción consiste en una  $\alpha$ -arilación de la imina **B.13** seguida de una creación de enlace C-N intramolecular promovida por el mismo catalizador de paladio. Aunque la misma

<sup>106</sup> a) C. Bolm, J.P. Hildebrand, J. Rudolph, *Synthesis* **2000**, 911; b) S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3771; c) X. Zhan, Z. Sui, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3071; d) B. H. Lipshutz, D. J. Buzard, C. Olsson, K. Noson, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4443.

<sup>107</sup> K. W. Anderson, M. Mendez-Perez, J. Priego, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9563.

<sup>108</sup> J. Barluenga, A. Jimenez-Aquino, F. Aznar, C. Valdés, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4031.

estrategia había sido descrita también en nuestro grupo empleando 1,2-dihaloarenos,<sup>109</sup> el empleo de *o*-halononaflatos **B.12**, fácilmente accesibles a partir de los correspondientes fenoles, permite la introducción regioselectiva de un amplio rango de sustituyentes en el anillo de seis eslabones. En este caso, el nonaflato participa en el primer paso de la reacción auto-tándem, una reacción de  $\alpha$ -arilación de una imina. Es destacable la quimioselectividad del proceso, en el que no se observa la reacción a través del sustituyente cloro. Este es un aspecto interesante de la transformación ya que permite acceder a indoles sustituidos en el anillo de seis eslabones de forma totalmente regioselectiva. Con esta aportación se expande de forma significativa la aplicabilidad del método de síntesis de indoles.



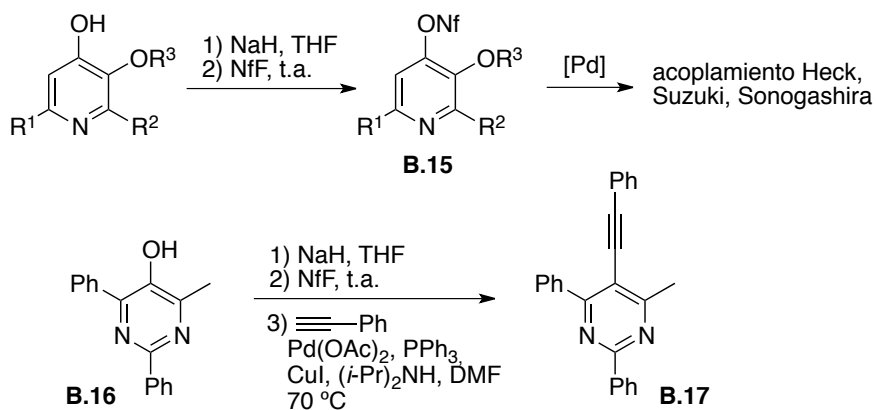
**Esquema 1.7.** Síntesis modular de indoles empleando *o*-halosulfonatos.

El empleo de nonaflatos de heteroarilo es mucho más reciente, puesto que no fueron utilizados en reacciones de acoplamiento hasta que, en el año 2004, el grupo del profesor Reissig prepara los nonaflatos de piridilo **B.15** (Esquema 1.8).<sup>110</sup> En este trabajo se pone de manifiesto que son altamente efectivos en reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, como la reacción de Heck, Suzuki o Sonogashira, anteriormente comentadas en este apartado para nonaflatos de arilo. Del mismo modo, partiendo del derivado de pirimidina **B.16**, se puede llevar a cabo

<sup>109</sup> J. Barluenga, A. Jimenez-Aquino, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1529.

<sup>110</sup> A) O. Flögel, J. Dash, I. Brüdgam, H. Hartl, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4283; b) J. Dash, T. Lechel, H.-U. Reissig, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5541; c) T. Lechel, J. Dash, I. Brüdgam, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3647; d) J. Dash, H.-U. Reissig, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6811.

una reacción de Sonogashira dando el producto de acoplamiento **B.17** con buen rendimiento.<sup>111</sup>



**Esquema 1.8.** Síntesis de piridil y pirimidil nonaflatos como precursores en reacciones de acoplamiento.

Otros ejemplos relacionados presentes en la bibliografía incluyen el empleo de derivados de quinolinas en reacciones de Heck,<sup>112</sup> derivados de 1-metilpirazoles en acoplamientos de Suzuki<sup>113</sup> e incluso un ejemplo de acoplamiento C-N donde se emplean nonaflatos de piridilo.<sup>114</sup>

### 1.1.2. Síntesis de alquenos. Métodos generales y síntesis estereoselectiva.

Los alquenos juegan un papel fundamental dentro de la química orgánica, tanto es así, que su síntesis se ha convertido en una de las herramientas principales del químico sintético. Se trata de un grupo funcional versátil, presente en la mayoría de las moléculas orgánicas y sobre el cual pueden llevarse a cabo múltiples

<sup>111</sup> T. Lechel, S. Möhl, H.-U. Reissig, *Synlett* **2009**, 1059.

<sup>112</sup> a) F. Aulenta, H.-U. Reissig, *Synlett* **2006**, 2993; b) F. Aulenta, U.K. Wefelscheid, I. Brüdgam, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2325.

<sup>113</sup> S. Bourrain, M. Ridgill, I. Collins, *Synlett*, **2004**, 795.

<sup>114</sup> S. Cacchi, A. Carangio, G. Fabrizi, L. Moro, P. Pace, *Synlett*, **1997**, 1400.

transformaciones. Además presentan una isomería geométrica (*Z*, *E*) que les confiere diversas propiedades físicas, químicas y biológicas.

La síntesis de alquenos tri y tetrasustituídos con estereoquímica definida es de gran importancia hoy en día, ya que presentan aplicaciones importantes en química médica. Así, el tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógenos empleado en el tratamiento del cáncer de mama, es un ejemplo de olefina tetrasustituída con actividad terapéutica. Por su parte, el CDP840, un inhibidor de fosfodiesterasas con actividad anti inflamatoria y potencial aplicación anti asmática, se obtiene de forma enantioméricamente pura mediante hidrogenación del correspondiente alqueno con una estereoquímica definida (Figura 1.2).<sup>115</sup>

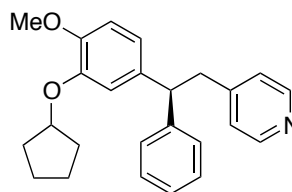
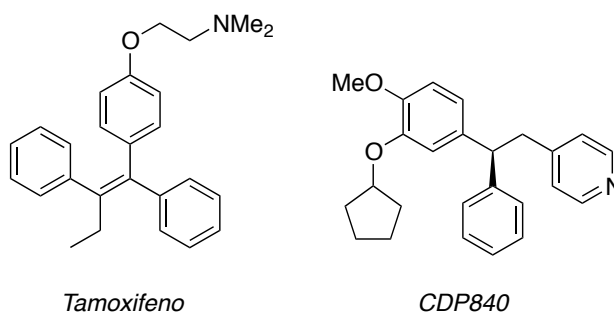


Figura 1.2.

Teniendo en cuenta que la separación de los isómeros de un mismo alqueno, generalmente por cromatografía o destilación, es complicada, se han desarrollado diversos métodos que favorecen la síntesis estereoselectiva de cada uno de ellos. En este apartado se pretenden recoger tanto los métodos clásicos para su síntesis como las aportaciones más recientes.

<sup>115</sup> R. P. Alexander y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1451.

### 1.1.2.1. Métodos tradicionales de síntesis de alquenos.

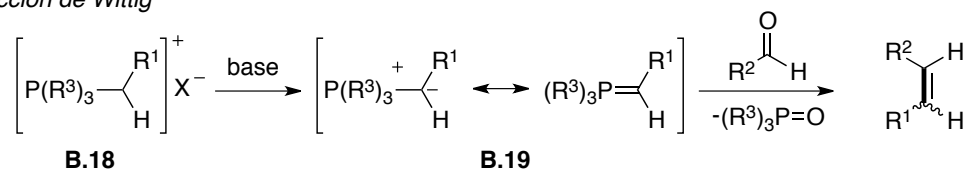
Existen numerosos métodos bien conocidos para la preparación de alquenos, por ejemplo mediante la eliminación de alcoholes o haluros. Sin embargo con el fin de simplificar este apartado solo se comentarán brevemente las operaciones clásicas con más renombre (Esquema 1.9). La mayor parte de las metodologías clásicas son reacciones de olefinación de compuestos carbonílicos. En algunos casos permiten generar la olefina *Z* o la olefina *E* de forma prácticamente estereoselectiva, si bien esta característica depende mucho de los sustratos empleados y suelen presentar importantes limitaciones.

La conocida reacción de Wittig, descrita en el año 1950, consiste en la formación de dobles enlaces a partir de compuestos carbonílicos e iluros de fósforo **B.19**.<sup>116</sup> Desde su descubrimiento se ha convertido en uno de los métodos más importantes y efectivos para la síntesis de alquenos. La transformación consiste en la desprotonación con una base adecuada de una sal de fosfonio **B.18** (frecuentemente preparada a partir de triaril o trialquil fosfinas y halogenuros de alquilo) para generar el iluro de fósforo. Éste reacciona quimioselectivamente con aldehídos o cetonas dando lugar a un intermedio oxafosfetano que evoluciona formando la correspondiente olefina. La estereoselectividad de esta reacción depende de muchos factores, tales como el tipo de iluro, el compuesto carbonílico, la naturaleza del disolvente o del contraión empleado en la formación del iluro. De modo general, en la reacción de Wittig se obtienen olefinas con estereoquímica *cis*. Sin embargo, en el caso de la preparación de alquenos trisustituídos el control estereoquímico es mucho más problemático.

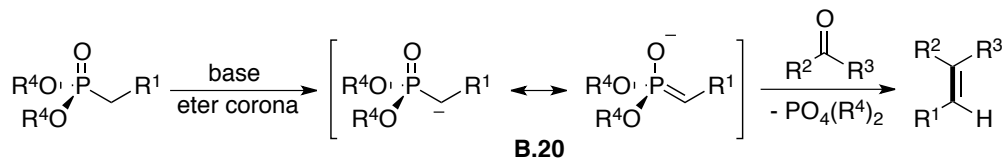
---

<sup>116</sup> Para un revisión sobre la olefinación de Wittig y olefinaciones relacionadas consultar: B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

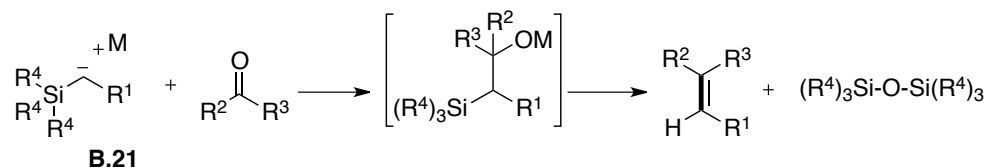
Reacción de Wittig



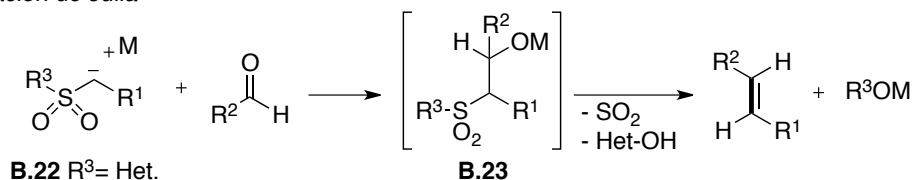
Modificación de Horner-Wadsworth-Emmons



Olefinación de Peterson



Olefinación de Julia



**Esquema 1.9.** Métodos clásicos de síntesis de alquenos.

La modificación posterior de Horner-Wadsworth-Emmons es uno de los métodos más empleados para la síntesis de ésteres y cetonas (*E*)- $\alpha,\beta$ -insaturados. Se diferencia de la anterior en que emplea carbaniones fosfonato alquílicos estabilizados **B.20**, dando lugar de forma estereoselectiva al alqueno *E*.<sup>117</sup> En el año 1983 los profesores Still y Genari reconducen esta reacción hacia la formación de olefinas *Z* empleando un reactivo fosfonato alternativo.<sup>118</sup>

<sup>117</sup> a) L. Horner, H. Hoffmann, J. H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 2499; b) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

<sup>118</sup> W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405.



La olefinación de Peterson es considerada una variante con silicio de las reacciones tipo Wittig. Consiste en la preparación de alquenos a partir de  $\alpha$ -silil carbaniones **B.21** y compuestos carbonílicos.<sup>119</sup>

La reacción de olefinación de Julia (también conocida como la olefinación de Julia-Lythgoe) surge en el año 1973, y tras numerosas modificaciones se ha convertido en un importante proceso *one-pot* para la síntesis de alquenos con elevada estereoselectividad *E*.<sup>120</sup> En su versión más moderna este proceso consiste en la adición de heteroarilsulfonas  $\alpha$ -metaladas **B.22** a compuestos carbonílicos. Los intermedios  $\beta$ -alcoxi heteroarilsulfona **B.23** que se forman en el proceso son muy lábiles y sufren un reagrupamiento que da lugar al correspondiente alqueno *E*, dióxido de azufre y la sal metalada del heteroarilo.

No obstante, si bien los métodos de olefinación son estrategias muy eficaces para la preparación de alquenos disustituídos, las reacciones de síntesis de olefinas trisustituídas suelen presentar problemas serios de estereoselectividad.

### ***1.1.2.2. Métodos de síntesis estereoselectiva de alquenos mediante reacciones de acoplamiento cruzado.***

La síntesis regio y estereoselectiva de olefinas multisustituídas es uno de los retos de mayor interés en la química orgánica sintética. En la última década, los acoplamientos catalizados por metales de transición se han convertido en metodologías muy eficaces con este objetivo.

En general, los métodos convencionales comentados en el apartado anterior involucran el empleo de adiciones carbonílicas y  $\beta$ -eliminaciones que con frecuencia se traducen en una pérdida de estereoselectividad del producto final. Sin embargo, las alquenilaciones catalizadas por paladio proceden en general vía eliminación

---

<sup>119</sup> D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780.

<sup>120</sup> a) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833; b) P. Kocienski, B. Lythgoe, S. J. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 829.

reductora que, en contraste con la  $\beta$ -eliminación, es una etapa que procede, en la mayoría de los casos, con retención de la configuración del alqueno.

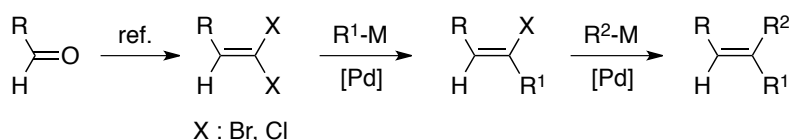
En este sentido se han desarrollado diferentes estrategias para introducir los distintos sustituyentes de forma secuencial y esterocontrolada:

- A. Reacciones a partir de *gem*-dibromoalquenos.
- B. Reacciones de Heck con grupos directores.
- C. Mediante “elementometalación” de alquinos.

A continuación se discutirán algunos ejemplos destacados de cada una de las aproximaciones:

### 1.1.2.2.A. Reacciones a partir de *gem*-dibromoalquenos.

Una aproximación bien conocida a la síntesis estereoselectiva de alquenos trisustituídos es la doble sustitución secuencial de 1,1-dihaloalquenos, mediante reactivos organometálicos en presencia de un catalizador de paladio (Esquema 1.10). Estos compuestos de partida se preparan fácilmente a partir de los correspondientes aldehídos mediante la transformación descrita por Corey-Fuchs en el año 1972.<sup>121</sup>



**Esquema 1.10.** Síntesis estereoselectiva de alquenos trisustituídos a partir de *gem*-dihaloalquenos.

En el año 1987, los profesores Minato y Suzuki describen la primera metodología basada en esta estrategia, acoplado 1,1-dicloroalquenos con

<sup>121</sup> E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.

organomagnesianos y organocinicos mediante secuencias en dos pasos de arilación y alquilación.<sup>122</sup> Por otro lado, Soderquist y colaboradores investigan la doble reacción de acoplamiento intramolecular de Suzuki-Miyaura para 1,1-dibromoalquenos.<sup>123</sup> Posteriormente, en 1999, Shen y Wang aplican el acoplamiento de Stille a la disustitución secuencial de 1,1-dibromoalquenos de forma diastereoselectiva, incluyendo además un protocolo *one-pot* de alquilación y arilación consecutivas.<sup>124</sup> Más recientemente, Negishi y colaboradores, presentan las disustituciones de *gem*-dihaloalquenos mediante secuencias estereoselectivas de arilación/alquilación y alquilación/alquilación, empleando reactivos organocinicos, y [ClPd(DPEphos)] o [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] como sistemas catalíticos.<sup>125</sup>

La mayoría de estos procedimientos son efectivos para la síntesis de alquenos trisustituídos, si bien conducen a bajos rendimientos y algunos reactivos (de Zn, Sn, Mg o B) empleados conllevan serios problemas de almacenamiento, síntesis, toxicidad o purificación del producto final.

Como alternativa al empleo de estos reactivos, el profesor Molander investiga el acoplamiento cruzado de forma *one-pot* de organotrifluoroboratos de potasio,<sup>126</sup> con 1,1-dibromoalquenos en presencia de [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] como catalizador (Esquema 1.11).<sup>127</sup>

<sup>122</sup> A. Minato, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1257.

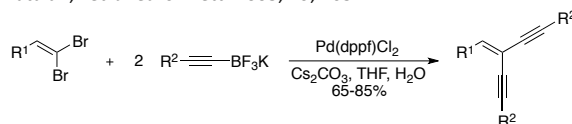
<sup>123</sup> a) J. A. Soderquist, B. Bantiago, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5541; b) J. A. Soderquist, G. León, J. C. Colberg, I. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3119.

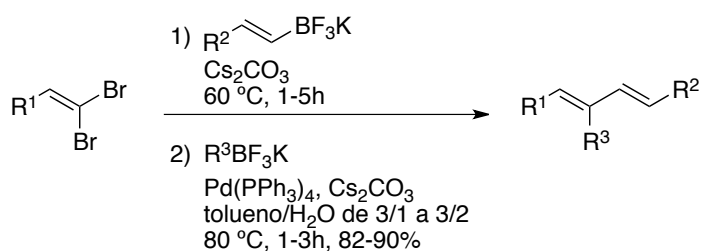
<sup>124</sup> W. Shen, L. Wang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8873.

<sup>125</sup> a) J.-C. Shi, X. Zeng, E. Negishi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1825; b) J.-C. Shi, E. Negishi, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 518; c) X. Zeng, M. Qian, Q. Hu, E. Negishi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2259; d) E. Negishi, Q. Hu, Z. Huang, M. Qian, G. Wang, *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 72.

<sup>126</sup> Los organotrifluoroboratos son estables al aire, fácilmente sintetizables o comercialmente disponibles y además solo producen sales inorgánicas no tóxicas que se pueden eliminar fácilmente del crudo de reacción.

<sup>127</sup> G. A. Molander, Y. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2493. Préviamente, el profesor Kabalka ya había enfrentado los alquinitrifluoroboratos a *gem*-dibromoalquenos, obteniendo así los enediinos conjugados con buenos rendimientos: G. W. Kabalka, G. Dong, B. Venkataiah, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 763.





**Esquema 1.11.** Síntesis estereoselectiva *one-pot* de dienos conjugados trisustituídos a partir de *gem*-dibromoalquenos.

Así, mediante la disustitución secuencial de los *gem*-dibromoalquenos con alqueniil y alquiltrifluoroboratos de potasio se accede a las correspondientes olefinas trisustituídas estereoselectivamente con buenos rendimientos.

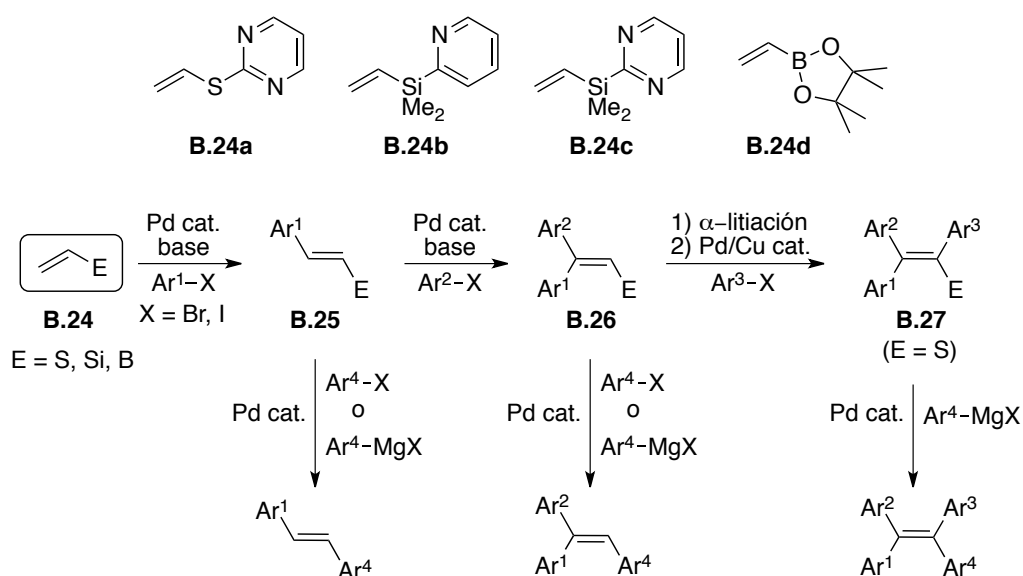
#### 1.1.2.2.B. Reacciones de Heck con grupos directores.

En el año 2006 los profesores Itami y Yoshida desarrollan una metodología para preparar olefinas multisustituídas partiendo de distintos alquenos heterofuncionalizados, que constituyen plataformas útiles para generar diversidad estructural mediante transformaciones básicas.<sup>128</sup>

Así, cuando el sulfuro de vinilo **B.24a**, los vinilsilanos **B.24b** y **B.24c** o el ester boronato vinílico **B.24d** se enfrentan a halogenuros de arilo en presencia de un catalizador de paladio, sufren una reacción de arilación (tipo Mizoroki-Heck; MHR)<sup>129</sup> en el enlace  $\beta$ -C-H, generando los alquenos **B.25** (Esquema 1.12).

<sup>128</sup> K. Itami, J. Yoshida, *Chem Eur. J.* **2006**, *12*, 3966.

<sup>129</sup> Para una revisión sobre la reacción Mizoroki-Heck consultar: I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.



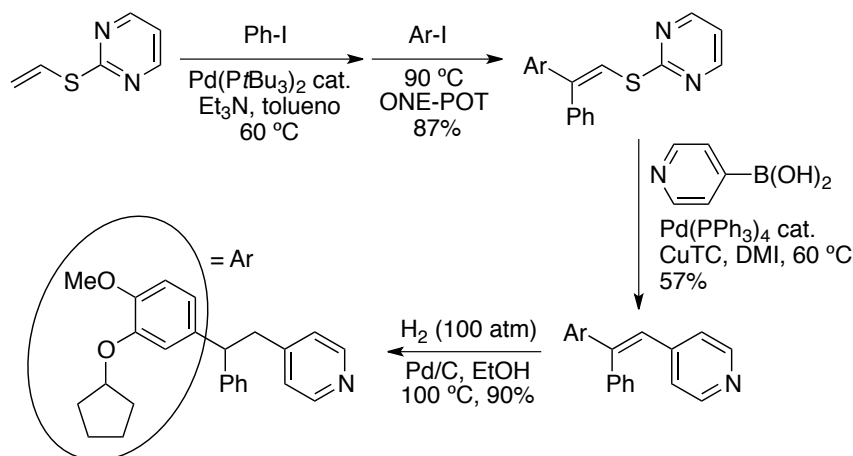
**Esquema 1.12.** Síntesis en plataforma de olefinas polisustituídas mediante catálisis con paladio.

Los grupos piridilo y pirimidilo están colocados estratégicamente en estas moléculas para que los átomos de nitrógeno ejerzan un efecto director fundamental en la reacción. Tanto es así, que la arilación no tiene lugar en ausencia de los mismos y el fuerte efecto director hace posible llevar a cabo dos reacciones de Heck consecutivas colocando dos grupos arilo en los dos enlaces β-C-H del alqueno trisustituído **B.26**, de forma *one-pot* y con total estereoselectividad. Así mismo, es posible introducir un tercer arilo en el enlace α-C-H generando los alquenos **B.27** mediante tratamiento con *t*BuLi y posterior acoplamiento cruzado en presencia de [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI] como catalizador.

Si se lleva a cabo el acoplamiento de los alquenos **B.25-B.27** con otro halogenuro de arilo o magnesiano se obtienen los estirenos polisustituídos correspondientes.

Así por ejemplo, se desarrollan las síntesis del tamoxifeno y el CDP840 (Esquema 1.13) de forma estereoselectiva aplicando esta misma metodología, como

ejemplo de la gran diversidad estructural que se aporta a la síntesis de olefinas multisustituídas.



Esquema 1.13. Aplicación de esta metodología a la síntesis del CDP840.

También están presentes en su amplio repertorio de moléculas algunos compuestos de gran interés, como moléculas altamente fluorescentes (polímeros con conjugación cruzada y nanopartículas)<sup>130</sup> con un amplio rango de variaciones de color, o materiales solvatofluorocrómicos.<sup>131</sup>

### 1.1.2.2.C. Reacciones de elementometalación de alquinos.

Las reacciones de “elementometalación” (adición de un enlace elemento-metal (E-M) a un alqueno o alquino)<sup>132</sup>, tales como hidrometalación o carbometalación, constituyen una potente herramienta para la síntesis de alquenos acíclicos con elevada estereoselectividad.<sup>133</sup>

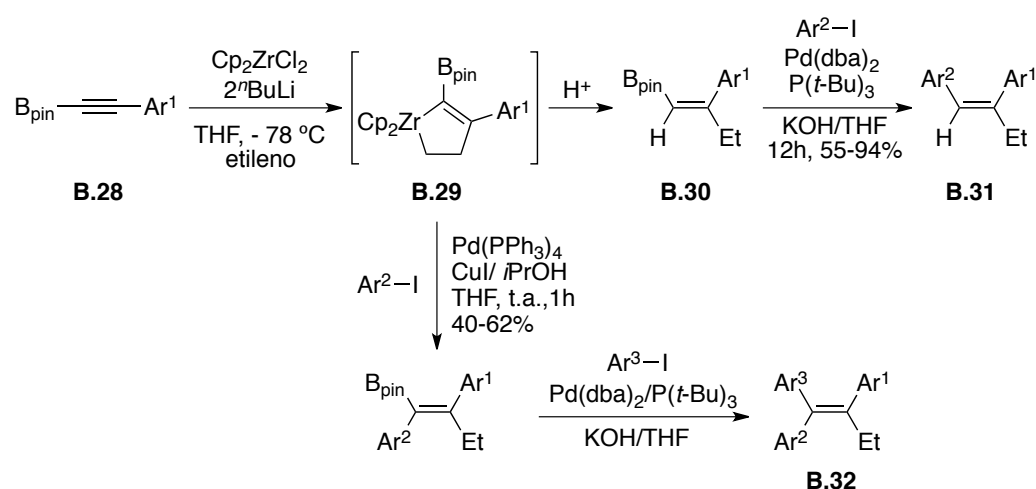
<sup>130</sup> a) K. Itami, Y. Ushioji, T. Nokami, Y. Ohashi, J. Yoshida, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3695; b) K. Itami, K. Tonogaki, Y. Ohashi, J. Yoshida, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4093; c) K. Itami, Y. Ohashi, J. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2778.

<sup>131</sup> K. Itami, D. Yamazaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15396.

<sup>132</sup> Las reacciones de elementometalación transcurren mayoritaria o exclusivamente con estereoquímica *sin*, característica importante para ser aplicadas a la síntesis estereoselectiva de alquenos polisustituídos.

<sup>133</sup> E. Negishi, G. Wang, H. Rao, Z. Xu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3151.

Así por ejemplo, en el año 2007 se describe una síntesis directa versátil de olefinas multisustituídas. Al adicionar distintos 1-alquínilboronatos **B.28** al reactivo de Negishi ( $[\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2]$ ) tiene lugar la formación regioselectiva de los zirconociclopentenos **B.29** en presencia de etileno. Mediante hidrólisis de los mismos se generan los correspondientes alquénilboronatos **B.30** que, a través de una reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura catalizada por paladio con yoduros de arilo, permiten acceder de forma estereocontrolada a los etenos trisustituídos **B.31** con elevado rendimiento (Esquema 1.14).<sup>134</sup>



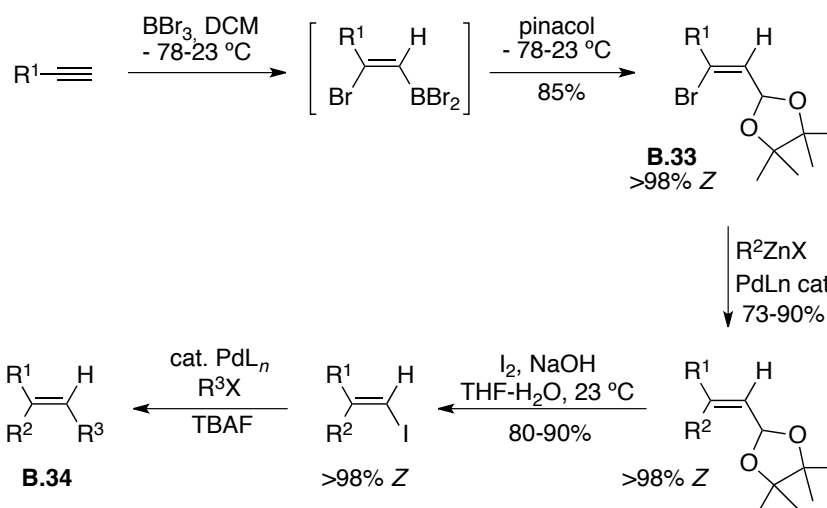
**Esquema 1.14.** Síntesis estereoselectiva de olefinas multisustituídas mediada por zirconocenos.

Además, estos zirconociclopentenos también pueden servir como precursores versátiles de olefinas tetrasustituídas **B.32** mediante dos reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio consecutivas. En este trabajo se demuestra también cómo aplicando esta metodología es posible simplificar la síntesis del (Z)-tamoxifeno.

<sup>134</sup> Y. Nishihara, M. Miyasaka, M. Okamoto, H. Takahashi, E. Inoue, K. Tenemura, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12634.

Durante los últimos años el grupo del profesor Negishi ha establecido una serie de metodologías para llevar a cabo la síntesis de alquenos trisustituídos con elevada estereoselectividad, a partir de alquinos y mediante reacciones de acoplamiento cruzado secuenciales.

En una primera estrategia se accede a las olefinas 1,2-difuncionalizadas **B.33** mediante reacción de bromoboración de un alquino terminal. Seguidamente, dos reacciones de acoplamiento consecutivas, que transcurren con total quimioselectividad, conducen a la obtención de los alquenos trisustituídos **B.34** (Esquema 1.15).<sup>135,136</sup>



**Esquema 1.15.** Síntesis regio y estereoselectiva de alquenos trisustituídos mediante bromoboración de propino y posteriores reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

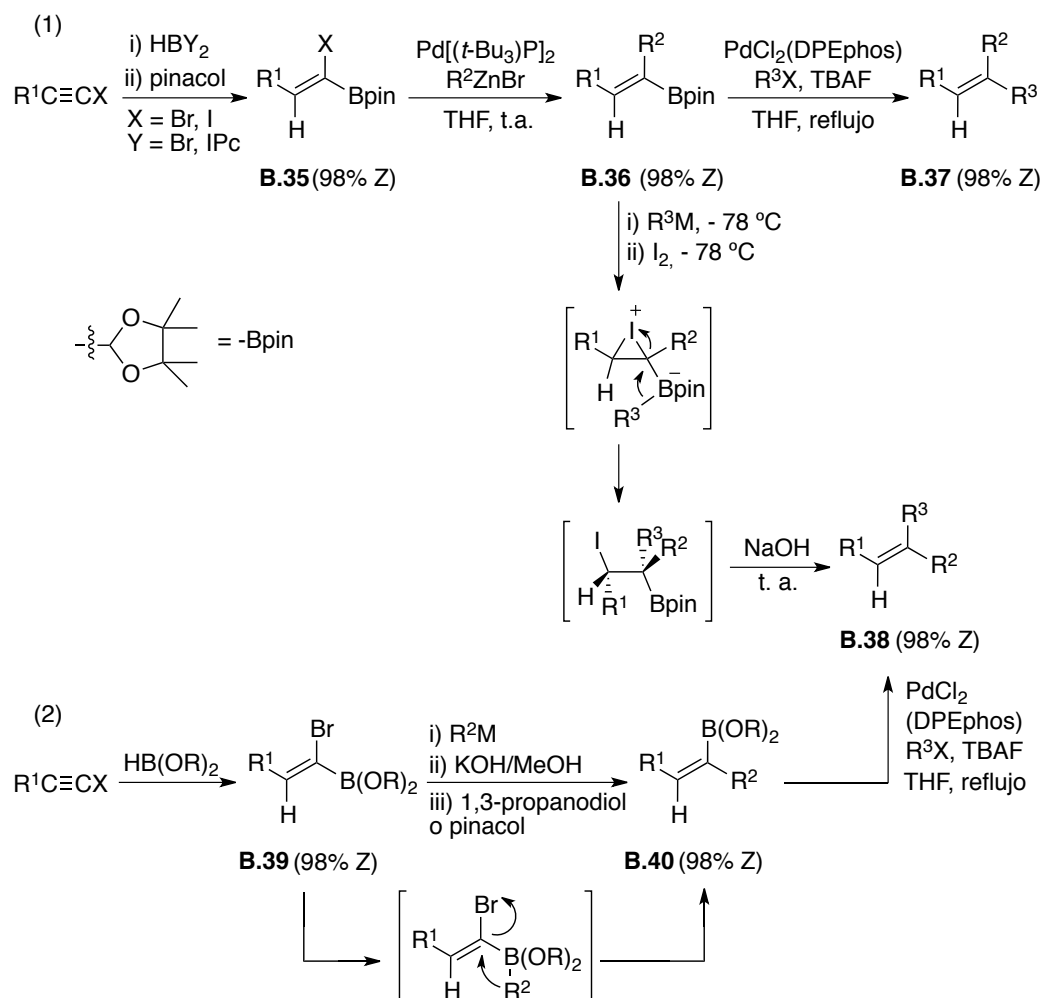
En la estrategia complementaria, se prepara un alqueno *gem*-difuncionalizado **B.35** por reacción de hidrobromación de 1-halo-1-alquinos. De nuevo el intermedio **B.35** obtenido puede ser transformado en los alquenos trisustituídos **B.37** mediante dos reacciones de acoplamiento secuenciales.

<sup>135</sup> C. Wang, T. Tobrman, Z. Xu, E. Negishi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4092.

<sup>136</sup> E. Negishi, T. Tobrman, H. Rao, S. Xu, C.-T. Lee, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 696.



Típicamente un acoplamiento de Negishi con un organocínquico seguido de una reacción de Suzuki con un halogenuro de arilo (Esquema 1.16, ruta [1]).<sup>137</sup> Alternativamente el tratamiento del alquenilborano **B.36** con un organometálico de Li o Mg genera el correspondiente borato que seguido de adición de yodo induce la inserción migratoria de R<sup>3</sup>. La adición de NaOH produce la desyodoboración dando lugar al alqueno **B.38** con inversión de la configuración.

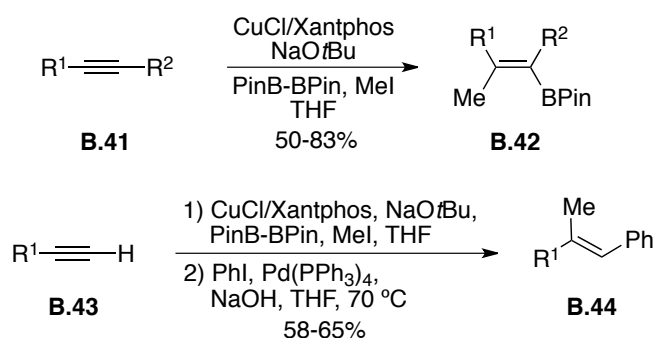


**Esquema 1.16.** Construcción estereoselectiva de alquenos trisustituídos basada en la hidroborcación de haloalquinos.

<sup>137</sup> S. Xu, C.-T. Lee, H. Rao, E. Negishi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2981.

Otro modo de acceder a los alquenos trisustituídos **B.38** es el que se muestra en la ruta (2) del Esquema 1.16. Así, el tratamiento de los (*Z*)-1-halo-1-alquencilboranos **B.39** con reactivos organolíticos o de Grignard da lugar a unos intermedios  $\alpha$ -bromo-1-alquencilboronatos que por migración del grupo R<sup>2</sup> generan los (*E*)-alquencilboranos **B.40**, *via* inversión estereoquímica. La posterior alquencilación de Suzuki da lugar al producto final.

La profesora Tortosa también realiza su aportación en el año 2012 a la síntesis estereoselectiva de vinilboronatos tri- y tetrasustituídos catalizada por cobre (I) (Esquema 1.17).<sup>138</sup> Esta reacción consiste en una carboboración *syn* formal de alquinos simples **B.41**, donde un enlace C-B y otro C-C se crean en un solo ciclo catalítico empleando como fuente de boro el bis(pinacolato)diboro.



**Esquema 1.17.** Síntesis de vinilboronatos y alquenos trisustituídos mediante carboboración *syn* de alquinos catalizada por cobre.

La reacción es general para un gran número de sustratos, transcurre con rendimientos de moderados a buenos y proporciona exclusivamente el producto de adición *syn*. Los vinilboronatos **B.42** obtenidos en este trabajo son intermedios sintéticos útiles en la síntesis de alquenos trisustituídos **B.44** ya que es posible llevar a cabo una secuencia *one-pot* metilboración-acoplamiento de Suzuki con buenos rendimientos y partiendo de los alquinos **B.43** disponibles comercialmente.

<sup>138</sup> R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, J. L. G. Ruano, M. Tortosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165.

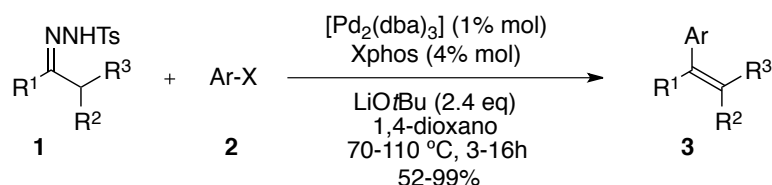
Como conclusión, se han desarrollado en los últimos años distintos métodos de síntesis de olefinas trisustituídas con elevada estereoselectividad. En la actualidad estas metodologías han recibido gran atención debido a la importancia que presentan determinados alquenos con configuraciones *Z* o *E* tanto en química médica como en ciencia de materiales. Normalmente se trata de métodos secuenciales, en los que a partir de un precursor adecuado se van “instalando” los distintos sustituyentes de forma estereoselectiva, a través de procesos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio. Sin embargo, el empleo de *N*-tosilhidrazonas como reactivos de acoplamiento para la síntesis estereoselectiva de olefinas es una transformación sin precedentes hasta que se describe el trabajo tratado en este capítulo de la Memoria; y de forma simultánea a los resultados que se comentarán a continuación en el apartado de objetivos, del profesor Alami y colaboradores.



## 1.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### 1.2.2. Objetivos.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio son consideradas hoy en día como una de las metodologías más eficaces en la formación de enlaces C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>).<sup>139</sup> Como ha quedado reflejado en los antecedentes generales, en nuestro grupo de investigación se ha descrito una síntesis de olefinas polisustituídas mediante creación de enlaces C-C a través de un proceso de acoplamiento cruzado catalizado por Pd entre halogenuros de arilo y *N*-tosilhidrazonas (Esquema 1.18).<sup>140</sup>



**Esquema 1.18.** Acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas **1** y halogenuros de arilo **2** catalizado por paladio.

El gran potencial sintético de esta transformación recae en la utilización de una *N*-tosilhidrazona como componente nucleofílico del acoplamiento y en que no requiere el empleo de reactivos organometálicos estequiométricos.

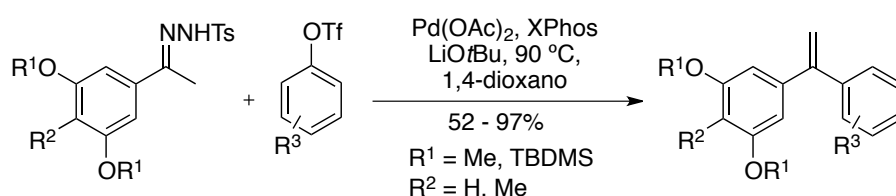
En una típica reacción de acoplamiento cruzado, el componente electrófilo es generalmente un halogenuro o un sulfonato de arilo. Con el fin de ampliar el estudio de esta reacción, nos planteamos como objetivo inicial llevar a cabo la síntesis de

<sup>139</sup> a) Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis (Ed.: E. Negishi), Wiley, New York, 2002; b) Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (Eds.: A. de Meijere, F.Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, 2004; c) J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, Chichester, 2004.

<sup>140</sup> a) J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés and F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5587; b) J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, P. Moriel, F. Aznar and C. Valdés, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 4792.

olefinas empleando sulfonatos como sustrato electrofílico, aportando así una mayor versatilidad a estas reacciones de creación de enlaces C-C.

Como ya se ha comentado en los antecedentes generales, el grupo del profesor Alami describe en el año 2009 un protocolo de síntesis de 1,1-diariletilenos a través de una reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre *N*-tosilhidrazonas polioxygenadas y triflatos de arilo (Esquema 1.19).<sup>141a</sup> De esta forma acceden a moléculas de estructura simple pero de gran interés biológico como son las *isocombretastatinas* (*isoCA-4*).<sup>3b</sup>



**Esquema 1.19.** Síntesis de 1,1-diariletilenos mediante acoplamiento cruzado catalizado por paladio empleando *N*-tosilhidrazonas y triflatos de arilo.

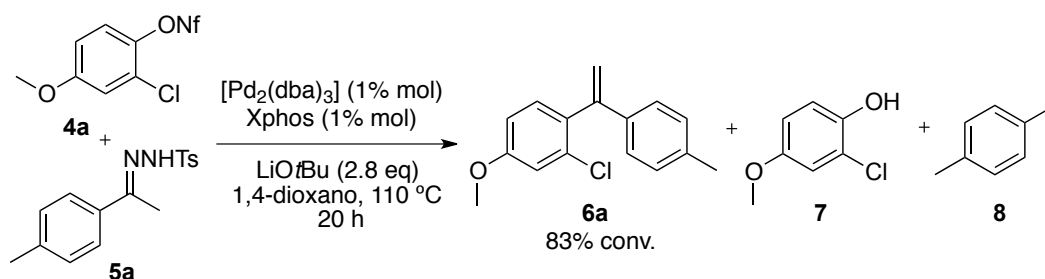
Sin embargo, esta transformación se limita precisamente a la preparación de 1,1-diariletilenos, ya que emplean únicamente tosilhidrazonas derivadas de acetofenona que conducen a los correspondientes alquenos terminales.

Por ello, decidimos abordar un estudio más amplio que permitiese llevar a cabo la síntesis de olefinas polisustituídas sin ninguna restricción estructural a partir de sulfonatos de arilo. Teniendo en cuenta las ventajas expuestas en la introducción, contrastada con la experiencia en nuestro grupo de investigación, decidimos concentrarnos inicialmente en esta familia particular de sulfonatos.

<sup>141</sup> a) B. Tréguier, A. Hamze, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6549; b) E. Brachet, A. Hamze, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4042.

### 1.2.2. Reacción de *N*-tosilhidrazonas y nonaflatos de arilo. Estudios preliminares.

Como punto de partida en la búsqueda de condiciones se seleccionaron como sustratos modelo el nonaflato de 3-metoxi-2-clorofenilo **4a** y la *N*-tosilhidrazona derivada de la *p*-metilacetofenona **5a**. La elección del nonaflato **4a** permitiría estudiar la quimioselectividad nonaflato-cloro, así como la tolerancia de la reacción a sustituyentes en posición orto. De este modo, cuando se enfrentaron ambos reactivos de acoplamiento en presencia de 1% mol de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 1% mol de ligando XPhos y 2.8 equivalentes de <sup>t</sup>BuOLi como base, en dioxano a 110 °C se observó, tras 20 horas de reacción, un 83% de conversión (por GCMS)<sup>142</sup> al producto de acoplamiento **6**. Además pudieron detectarse como subproductos el fenol **7** correspondiente a la hidrólisis de nonaflato (típica reacción lateral de estos sustratos en presencia de base) y el estireno **8**, subproducto de la reacción de Bamford Stevens que deriva de la descomposición de la hidrazona en presencia de base (Esquema 1.20, Tabla 1.1 entrada 1).

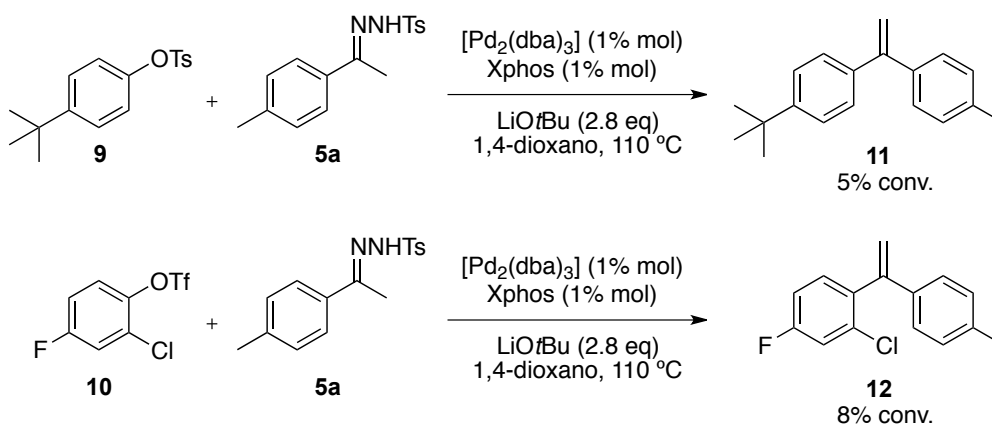


**Esquema 1.20.** Reacción de acoplamiento cruzado del nonaflato de arilo **4a** y la *N*-Tosilhidrazona **5a** catalizada por paladio.

<sup>142</sup> Todas las reacciones se siguen por GCMS: Gas Chromatography Mass Spectrometry (Cromatografía de gases-Espectrometría de Masas).

El producto de acoplamiento **6a** pudo ser aislado por cromatografía con un 60% de rendimiento, lo cual supone un resultado prometedor a la hora de emplear sulfonatos como agentes electrofílicos del proceso.

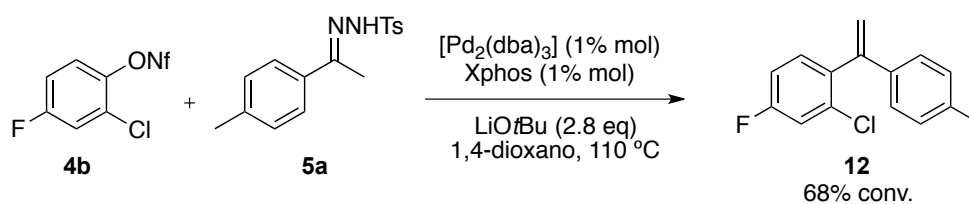
Posteriormente se intentó llevar a cabo el acoplamiento de la hidrazona **5a** con otros sulfonatos, como el tosilato de *p*-tertbutilfenilo **9** y el triflato de 4-fluoro-2-clorofenilo **10** bajo las mismas condiciones de reacción (Esquema 1.21). También se llevaron a cabo ensayos paralelos empleando el ligando Xantphos. Sin embargo en todos los casos se observó la formación de los productos de acoplamiento **11** y **12** con un rendimiento mucho menor (menos de un 10% de conversión respecto a los materiales de partida).



**Esquema 1.21.** Reacciones de acoplamiento cruzado del tosilato **9** y el triflato **10** con la tosilihidrazona **5a** catalizadas por paladio.

A la vista de estos resultados se decidió continuar con el estudio de la reactividad de los nonaflatos, los cuales son más robustos frente a bases de tipo alcóxido que los triflatos. Así, cuando se enfrentó el nonaflato de 4-fluoro-2-clorofenilo **4b** a la hidrazona **5a** bajo las mismas condiciones de reacción, se observó la formación de la olefina **12** con una conversión del 68% mediante GCMS después de 20 horas de calentamiento a 110 °C (Esquema 1.22).





**Esquema 1.22.** Reacción de acoplamiento cruzado del nonaflato de arilo **4b** y la *N*-tosilhidrazona **5a** catalizada por paladio.

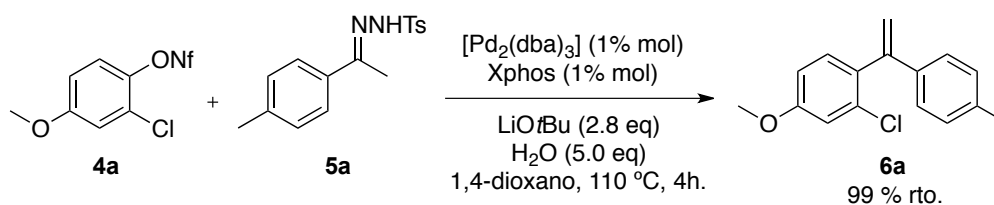
Animados por estos resultados prometedores, decidimos realizar una optimización del proceso empleando el nonaflato de arilo **4a** como sustrato modelo (Tabla 1.1). Al disminuir la temperatura a 70 °C no se completaba la transformación al producto final **6** quedando, tras 24 horas de reacción, gran parte del nonaflato de arilo sin reaccionar y del producto de descomposición de la hidrazona en medio básico (entrada **2**). Al duplicar la carga de catalizador manteniendo la temperatura a 110 °C la reacción conducía a una mayor conversión al producto deseado tras 20 horas de reacción (entrada **3**). Además se estudió la adición de 5 equivalentes de agua al medio de reacción (entrada **4**), puesto que se había observado en otras transformaciones con tosilhidrazonas realizadas con anterioridad en nuestro grupo de investigación, que dicho aditivo había surtido un efecto muy positivo.<sup>75</sup> Efectivamente en este último caso, tras 4 horas de calefacción y sin necesidad de aumentar la carga de catalizador se observa una conversión total al producto de acoplamiento **6a**.

**Tabla 1.1.** Estudio de la temperatura, la carga de catalizador y la adición de agua en el proceso de acoplamiento de la *N*-tosilhidrazona **5a** y el nonaflato de arilo **4a**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Tª (° C)	% mol [Pd] <sup>[b]</sup>	t <sub>r</sub> (h)	Aditivos (eq)	Conversión(%) <sup>[c]</sup>
1	110	1	20	---	83 <sup>[d]</sup>
2	70	1	24	---	10
3	110	2	20	---	86
4	110	1	4	5 H <sub>2</sub> O	100

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **5a**, 0.55 mmol (1.1 eq); nonaflato de arilo **4a**, 0.5 mmol (1.0 eq); LiOtBu, 1.4 mmol (2.8 eq); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Xphos, 2.0 mL de dioxano. [b] Se emplea una relación 1:1 de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Xphos. [c] Determinada por GC-MS, basado en la desaparición del nonaflato de partida. [d] 60% de rendimiento aislado mediante cromatografía.

De acuerdo con estos experimentos iniciales se concluye que las condiciones más adecuadas para esta transformación no implican un aumento en la carga del catalizador sino, simplemente, la adición de 5 equivalentes de agua al medio de reacción. Así, tras 4 horas de reacción es posible aislar el producto de acoplamiento con un rendimiento cuantitativo, lo cual pone de manifiesto la efectividad del proceso (Esquema 1.23).



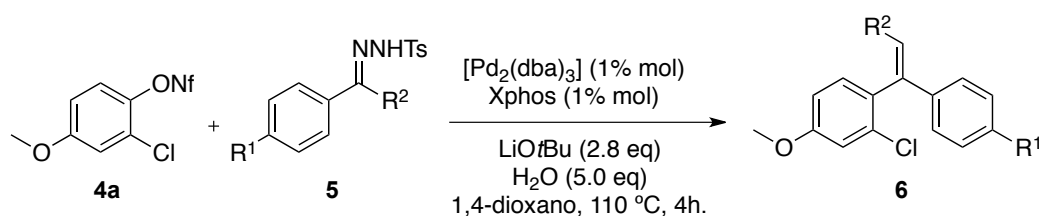
**Esquema 1.23.** Condiciones optimizadas de reacción para el proceso de acoplamiento cruzado del nonaflato de arilo **4** y la *N*-tosilhidrazona **5** catalizada por paladio.

### 1.2.3. Generalización de la reacción de acoplamiento cruzado con respecto a la hidrazona de partida.

#### 1.2.3.1. Hidrazonas aromáticas.

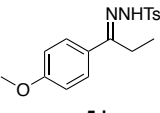
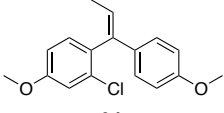
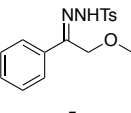
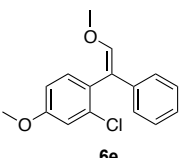
Se estudió el acoplamiento con distintas tosilhidrazonas aromáticas en idénticas condiciones de reacción. La reacción transcurre de forma muy eficaz para tosilhidrazonas derivadas de acetofenonas, dando lugar a los 1,1-diariletilenos con rendimientos cuantitativos (Tabla 1.2, entradas **1-3**).

**Tabla 1.2.** Generalización de la reacción de acoplamiento con respecto a la *N*-tosilhidrazona aromática de partida **5**.<sup>[a]</sup>



Entrada	Hidrazona <b>5</b>	Compuesto <b>6</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1			99
2			90
3			82

**Tabla 1.2. cont.** Generalización de la reacción de acoplamiento con respecto a la *N*-tosilhidrazona aromática de partida **5**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Hidrazona <b>5</b>	Compuesto <b>6</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
4	 <b>5d</b>	 <b>6d</b>	92
5	 <b>5e</b>	 <b>6e</b>	20

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **5**, 0.55 mmol (1.1 eq); nonaflato de arilo **4a**, 0.5 mmol (1.0 eq); LiOtBu, 1.4 mmol (2.8 eq); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 0.005 mmol (1% mol); Xphos, 0.005 mmol (1% mol); 2.0 mL de dioxano; 110 °C, 4h. [b] Rendimiento aislado.

La reacción tolera el empleo de diversas *N*-tosilhidrazonas con independencia del carácter electrónico del anillo aromático y de la naturaleza de los grupos funcionales. Tanto grupos dadores como aceptores de electrones conducen a excelentes resultados. Además, es de destacar que esta transformación tolera la presencia de anillos aromáticos clorosustituídos, que posibilitan posteriores derivatizaciones. Se trata de un proceso selectivo ya que el enlace C-ONf es el que participa exclusivamente en la adición oxidante y no el enlace C-Cl.<sup>143</sup> El proceso conduce a elevados rendimientos aun cuando se emplea el nonaflato **4a** ortosustituído que presenta unos fuertes impedimentos estéricos.

También es posible mediante esta transformación obtener la olefina trisustituída **6d** (entrada **4**) cuando se emplea la *N*-tosilhidrazona derivada de la *p*-metoxipropiofenona. Dicha olefina además, presenta la estereoquímica *Z* representada en el esquema, lo cual fue confirmado mediante espectros

<sup>143</sup> Este efecto ya había sido observado en nuestro grupo de investigación tal y como se comentó en los antecedentes de este capítulo (véase Esquema 1.7, pág.66, ref. 109).

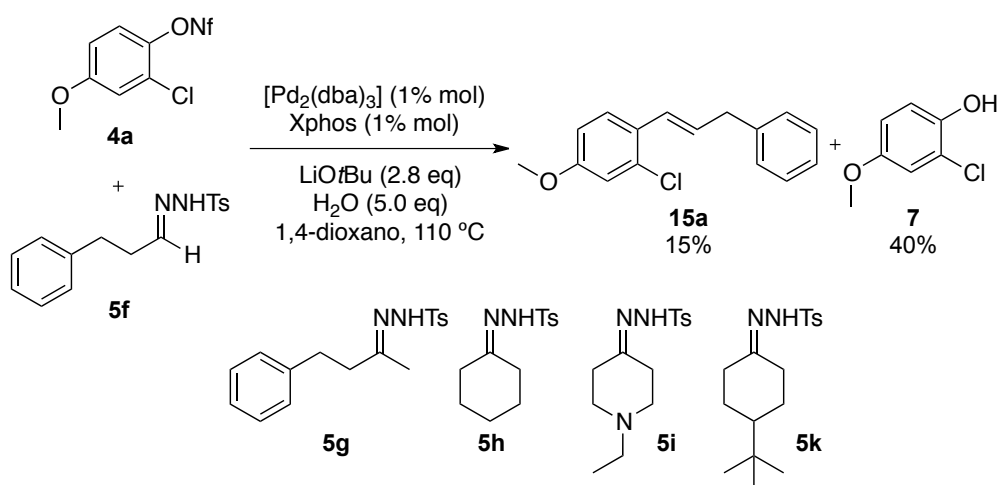
bidimensionales de resonancia magnética nuclear. La estereoselectividad *Z* de estas reacciones se discutirá en el apartado 1.2.3.2. de este capítulo de la Memoria.

Sin embargo, cuando se emplea la *N*-tosilhidrazona  $\alpha$ -metoxisustituída **5e**, se puede acceder al enol éter **6e** si bien la reacción tiene lugar con bajo rendimiento. Esta transformación en concreto también se discutirá posteriormente ya que el estudio de la misma constituye la base del capítulo 2 de esta Memoria.

### 1.2.3.2. Hidrazonas alifáticas. Optimización.

Con el fin de estudiar el alcance de la reacción, se decidió llevar a cabo la misma transformación empleando *N*-tosilhidrazonas derivadas de aldehídos y cetonas alifáticas.

Se escogieron como sustratos modelo el nonaflato **4a** anteriormente utilizado y la *N*-tosilhidrazona **5f** derivada de un aldehído alifático (Esquema 1.24).

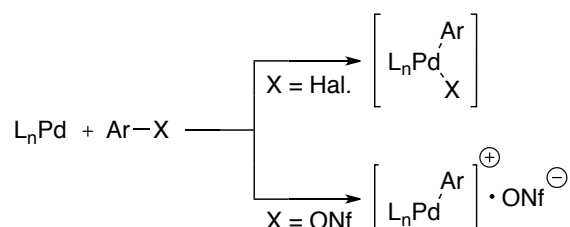


**Esquema 1.24.** Estudios preliminares para el proceso de acoplamiento cruzado del nonaflato de arilo **4a** y las *N*-tosilhidrazonas alifáticas **5f-k** catalizado por paladio.

Sin embargo, enfrentando ambos sustratos bajo las mismas condiciones de reacción se observaba la formación del producto de acoplamiento **14a** en muy baja conversión, obteniéndose de forma mayoritaria el fenol **7** correspondiente a la hidrólisis del nonaflato en medio básico. Para los casos de la tosilhidrazona **5g** derivada de una cetona alifática y las hidrazonas cíclicas **5h-k** ni siquiera se llegó a observar la formación de la olefina correspondiente.

Se realizó a continuación una optimización del proceso, tal y como se muestra en la Tabla 1.3, empleando para ello los mismos sustratos modelo que en el esquema anterior. Dado que uno de los subproductos mayoritarios en la reacción de acoplamiento era el fenol correspondiente a la hidrólisis del nonaflato, se llevó a cabo una adición lenta del mismo (1mL/h) sin obtener ninguna mejora apreciable (entrada **1**). También se obtuvieron los mismos resultados cuando no se adicionaba agua al medio de reacción o cuando se duplicaba la carga de catalizador (entradas **2** y **3**).

Es conocido que muchas reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio que utilizan sulfonatos como electrófilos transcurren a través de intermedios catiónicos, al contrario que las reacciones con halogenuros (Esquema 1.25).<sup>144</sup>

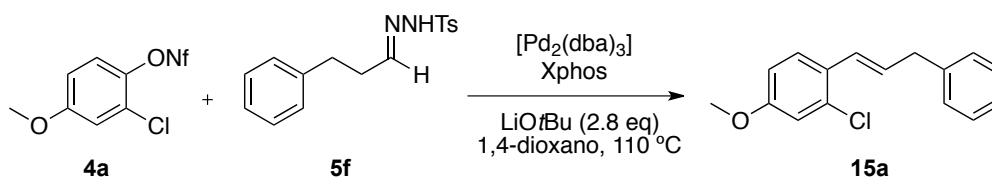


**Esquema 1.25.** Intermedio complejo aril paladio que se forma en el ciclo catalítico del acoplamiento tras la adición oxidante, cuando se emplean halogenuros de arilo o nonaflatos de arilo como electrófilos.

<sup>144</sup> A. H. Roy, J. F. Hartwig, *Organometallics* 2004, 23, 194.

Estos intermedios catiónicos podrían hacer que el ciclo catalítico se interrumpiese en algún punto y por tanto que no se regenerase el catalizador. Con objeto de forzar el mismo tipo de intermedios en el ciclo catalítico que los que se producen en los acoplamientos con halogenuros, que dan muy buenos resultados, se llevó a cabo la reacción en presencia de diferentes cantidades de sales de halogenuros (Tabla 1.3). De esta manera, el halogenuro podría coordinarse al intermedio de paladio, proporcionando unos intermedios semejantes a los de las reacciones con halogenuros de arilo, y continuando así con el ciclo catalítico (entradas 4 - 7).

**Tabla 1.3.** Estudio del efecto de la adición de una fuente de halogenuros en el proceso de acoplamiento reductor de la *N*-tosilhidrazona **5f** y el nonaflato de arilo **4a**.<sup>[a]</sup>



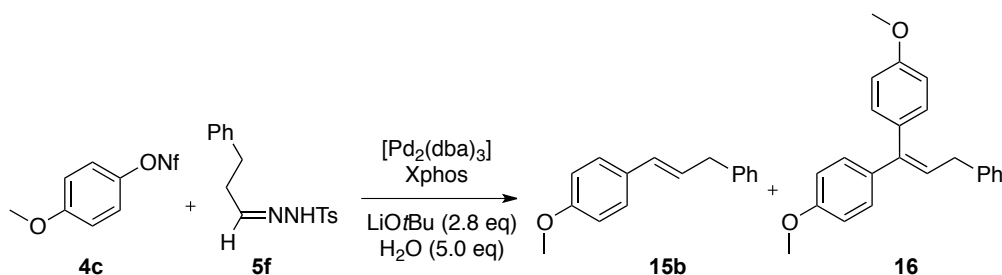
Entrada	% mol [Pd] <sup>[b]</sup>	H <sub>2</sub> O (eq)	Fuente X <sup>-</sup> (mmol)	Conversión (%) <sup>[c]</sup>
1	1	5	---	15 <sup>[d]</sup>
2	1	0	---	12
3	2	5	---	15
4	1	5	TBAB (0.5)	41
5	1	5	LiCl (0.5)	65 <sup>[e]</sup>
6	1	0	LiCl (0.5)	48
7	1	5	LiCl (0.8)	60

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **5f**, 0.55 mmol (1.1 eq); nonaflato de arilo **4a**, 0.5 mmol (1.0 eq);  $\text{LiOtBu}$ , 1.4 mmol (2.8 eq);  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , Xphos; 2.0 mL de dioxano,  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , 20h. [b] Se emplea una relación 1:1 de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xphos}$ . [c] Determinada por GC-MS, basado en la desaparición del nonaflato de partida. [d] La adición lenta del nonaflato mediante bomba de adición (1mL/h) condujo al mismo resultado. [e] 47% de rendimiento aislado mediante cromatografía.

Se comenzó añadiendo como fuente de halogenuro 0.5 mmol del bromuro de tetrabutilamonio. En este caso se observa un moderado aumento en la conversión al producto de acoplamiento (entrada **4**). Como fuente de cloruro se estudió el efecto de la adición de LiCl (entradas **5 - 7** respectivamente). El mejor de los resultados fue aquel en el que se adicionaba 1 equivalente de LiCl dando el producto de acoplamiento con una conversión del 65 % y un 47 % de rendimiento tras purificación por cromatografía. La eliminación de agua en el medio de reacción o el aumento de carga de LiCl como fuente de cloruros no condujeron a un resultado mejor (entradas **6 y 7**).

Con el fin de evitar el impedimento estérico que podría suponer el sustituyente cloro colocado en orto al grupo nonaflato, decidimos continuar la optimización empleando el nonaflato de arilo **4c** derivado del *p*-metoxifenol (Tabla 1.4). Así, cuando éste se enfrenta a la *N*-tosilhidrazona **5f** bajo las condiciones de reacción optimizadas y añadiendo 1 equivalente de LiCl al medio de reacción se observa la desaparición de los productos de partida tras 15 horas y la formación del producto de acoplamiento **15b**, aislado en un 53 % de rendimiento tras purificación por cromatografía. Cuando se disminuyó la cantidad de cloruro, se adicionó bromuro o se estudiaron distintos disolventes y temperaturas, no se observó en ningún caso una mejora en el rendimiento de la reacción (entradas **2 - 6**).



**Tabla 1.4.** Estudio del efecto de la adición de una fuente de halogenuros en el proceso de acoplamiento reductor de la *N*-tosilhidrazona **5f** y el nonaflato de arilo **4c**.<sup>[a]</sup>

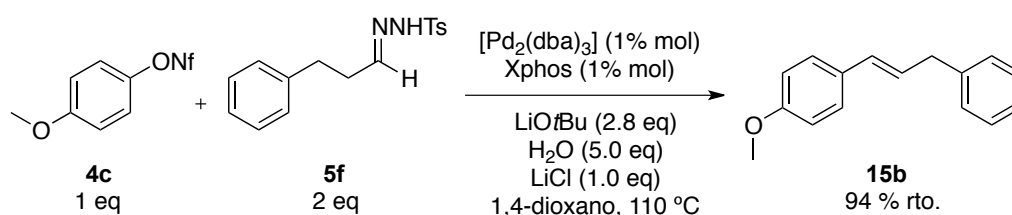
Entrada	% mol [Pd] <sup>[b]</sup>	Dvte/ T <sup>a</sup> °C	Fuente X <sup>-</sup> (mmol)	Conversión <b>15b/16</b> (%) <sup>[c]</sup>
1	1	Dioxano/110	LiCl (0.5)	70 <sup>[d]</sup> /30
2	1	Dioxano/110	LiCl (0.3)	50/50
3	1	Dioxano/110	BTEABr <sub>2</sub> Cl (0.5)	---
4	1	Dioxano/70	LiCl (0.5)	20/---
5	1	DMF/110	LiCl (0.5)	18/---
6	1	THF/110	LiCl (0.5)	40 <sup>[e]</sup> /---
7	2	Dioxano/110	LiCl (0.5)	35/60

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **5f**, 0.55 mmol (1.1 eq); nonaflato de arilo **4c**, 0.5 mmol (1.0 eq); LiOtBu, 1.4 mmol (2.8 eq);  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , Xphos; 2.0 mL de disolvente, 15h. [b] Se emplea una relación 1:1 de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /Xphos. [c] Determinada por GC-MS, basado en la desaparición del nonaflato de partida. [d] 53% de rendimiento aislado mediante cromatografía. [e] Reacción llevada a cabo en tubo sellado.

El resultado que más llamó nuestra atención fue el indicado en la entrada **7** de la Tabla 1.4, donde la adición de 1 equivalente de LiCl y doble carga de catalizador provoca la desaparición de los productos de partida (ya no se detectaban mediante GC-MS), si bien también un descenso considerable del producto de acoplamiento **15b**. Realizando un análisis de las masas de los subproductos que aparecían en el cromatograma se pudo identificar el subproducto lateral mayoritario **16** procedente del doble acoplamiento del nonaflato de arilo **4c** mediante una reacción de tipo Heck sobre el producto de acoplamiento **15b**. Además, dicho subproducto podía detectarse también en menor medida en aquellas

reacciones en las que no se había introducido doble carga de catalizador (entradas **1** y **2**).

Simplemente un aumento en la cantidad de la *N*-tosilhidrazona **5f** nos permitió redirigir la reacción hacia la conversión total a la olefina **15b**. Con estas condiciones se consiguió evitar la formación del subproducto **16**, pudiendo aislarse el producto de acoplamiento deseado con un rendimiento cuantitativo (Esquema 1.26, Tabla 1.5 entrada **1**).

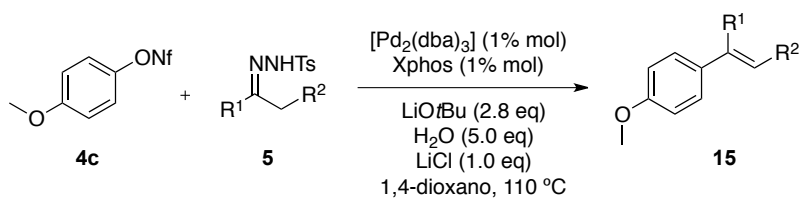


**Esquema 1.26.** Reacción de acoplamiento cruzado del nonaflato de arilo **4c** y la *N*-tosilhidrazona **5f** catalizada por paladio.

### 1.2.3.3. Hidrazonas alifáticas. Generalización.

Una vez optimizadas las nuevas condiciones para llevar a cabo el acoplamiento cruzado con hidrazonas alifáticas se abordó el estudio de la generalidad del proceso empleando el nonaflato de arilo **4c**. Para ello se emplearon *N*-tosilhidrazonas de diversa naturaleza derivadas tanto de aldehídos como de cetonas cíclicas y acíclicas, tal y como se observa en la Tabla 1.5. Cabe destacar que solo fue necesario añadir 2 equivalentes de tosilhidrazona cuando se empleó la *N*-tosilhidrazona **5f** derivada de un aldehído lineal, donde la reacción de Heck estaba más favorecida. En el resto de los casos no se detecta la formación del subproducto **16** (entrada **1**). Además, para ciertos sustratos, el proceso requiere un aumento de la carga de catalizador, con el fin de dirigir el acoplamiento hacia conversión total.

**Tabla 1.5.** Generalización de la reacción de acoplamiento con respecto a la *N*-tosilhidrazona alifática de partida **5**.<sup>[a]</sup>



Entrada	Hidrazona <b>5</b>	% mol [Pd] <sup>[b]</sup>	Tiempo (h.)	Compuesto <b>15</b>	Rto. (%) <sup>[c]</sup>
1		1	15		94 <sup>[d]</sup>
2		3	4		85
3		2	14		90
4		1	24		89
5		5	4		88
6		2	14		94

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **5**, 0.55 mmol (1.1 eq); nonaflato de arilo **4c**, 0.5 mmol (1.0 eq);  $LiOtBu$ , 1.4 mmol (2.8 eq);  $LiCl$ , 0.5 mmol (1.0 eq);  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Xphos$ ; 2.0 mL de dioxano, 110 °C. [b] Se emplea una relación 1:1 de  $Pd_2(dba)_3/Xphos$ . [c] Rendimiento aislado. [d] *N*-tosilhidrazona **5f**, 2.0 mmol (2.0 eq).

Como se observa en la tabla, la reacción procede de manera casi cuantitativa para hidrazonas derivadas tanto de aldehído como de cetonas cíclicas y acíclicas. Es de destacar la estereoquímica en la formación de los alquenos trisustituídos cuando se parte de dialquilcetonas como la 3-pentanona, donde se forma únicamente el alqueno *E* (entrada **2**). Además la reacción con la hidrazona derivada de la 2-metoxiciclohexanona da lugar exclusivamente al alil éter con total regioselectividad (entrada **6**). Dicha regioselectividad ya había sido observada en el caso de acoplamiento con bromuros de arilo,<sup>75</sup> con lo cual esta característica se mantiene intacta cuando se emplean nonaflatos como reactivos electrófilos en la transformación.

Por tanto queda demostrado que el proceso no está limitado al empleo de *N*-tosilhidrazonas aromáticas, ya que tolera igualmente la introducción de restos alquilo cíclicos y acíclicos en la correspondiente olefina.

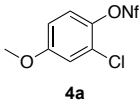
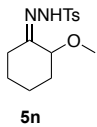
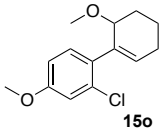
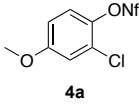
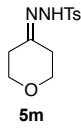
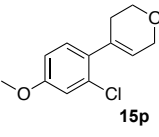
#### **1.2.4. Generalización de la reacción de acoplamiento cruzado con respecto al nonaflato de arilo.**

##### **1.2.4.1. Olefinas di y trisustituídas con estereoquímica *E*.**

Una vez optimizadas las condiciones de reacción tanto para hidrazonas aromáticas como alifáticas, se llevó a cabo un estudio de la generalidad del proceso para ambos agentes de acoplamiento tal y como se muestra en la tabla 1.6.

**Tabla 1.6.** Generalización de la reacción de acoplamiento con respecto al nonaflato de arilo **4** de partida.<sup>[a]</sup>

Entrada	Nonaflato <b>4</b>	Hidrazona <b>5</b>	% mol [Pd] <sup>[b]</sup>	Tiempo (h.)	Compuesto <b>15</b>	Rto. (%) <sup>[c]</sup>
1	 <b>4d</b>	 <b>5a</b>	1	4	 <b>15h</b>	88 <sup>[d]</sup>
2	 <b>4e</b>	 <b>5a</b>	1	3	 <b>15i</b>	98 <sup>[d]</sup>
3	 <b>4d</b>	 <b>5f</b>	1	7	 <b>15j</b>	96 <sup>[e]</sup>
4	 <b>4f</b>	 <b>5n</b>	3	14	 <b>15k</b>	95
5	 <b>4f</b>	 <b>5f</b>	1	6	 <b>15l</b>	98 <sup>[e]</sup>
6	 <b>4g</b>	 <b>5f</b>	1	12	 <b>15m</b>	93 <sup>[e]</sup>
7	 <b>4g</b>	 <b>5n</b>	3	12	 <b>15n</b>	83

8			3	6		76
9			3	6		58

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **5**, 0.55 mmol (1.1 eq); nonaflato de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq); LiOtBu, 1.4 mmol (2.8 eq); LiCl, 0.5 mmol (1.0 eq); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Xphos; 2.0 mL de dioxano, 110 °C. [b] Se emplea una relación 1:1 de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Xphos. [c] Rendimiento aislado. [d] En el caso de emplear *N*-tosilhidrazonas aromáticas no es necesaria la adición de LiCl. [e] *N*-tosilhidrazona **5f**, 2.0 mmol (2.0 eq).

De la tabla anterior se extraen algunas conclusiones. El proceso es general para diversos nonaflatos de arilo con grupos tanto dadores como aceptores de electrones, dando lugar a la correspondiente olefina con elevado rendimiento. Teniendo en cuenta la elevada disponibilidad de fenoles comerciales o fácilmente accesibles, el empleo de nonaflatos en la reacción de acoplamiento proporciona mucha mayor diversidad estructural en los productos finales.

Así la transformación es compatible con nonaflatos *orto*, *meta* y *para* sustituidos generando los correspondientes alquenos con muy elevados rendimientos. En el caso de emplear *N*-tosilhidrazonas derivadas de acetofenona se generan los diariletilenos correspondientes (entradas **1** y **2**). Las reacciones con hidrazonas derivadas de aldehídos dan lugar exclusivamente a la olefina disustituída *E* de forma prácticamente cuantitativa (entradas **3**, **5** y **6**). Cuando se utilizan hidrazonas derivadas de cetonas cíclicas también transcurren con elevado rendimiento (entradas **4**, **8** y **9**). Por último, aquellos casos en los que se emplea la hidrazona derivada de la 2-metoxiciclohexanona se obtiene con total regioselectividad el alil éter, al igual que ocurría cuando se empleaba el nonaflato **4c** (entradas **4**, **7** y **8**).

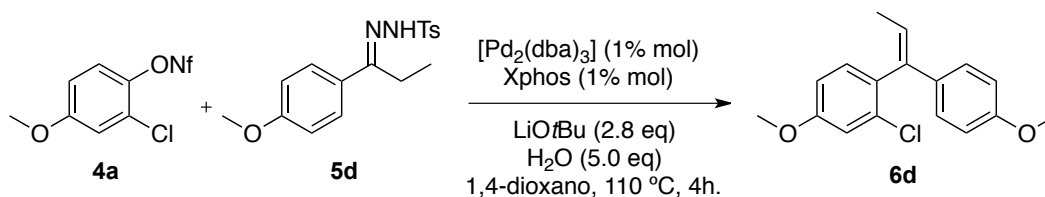
Con respecto a la estructura del nonaflato, la transformación tolera la *orto* sustitución y también la presencia de un sustituyente cloro, lo cual hace posibles posteriores derivatizaciones a través de otras reacciones de acoplamiento cruzado (entradas **2**, **8** y **9**).

Es necesario destacar que en todas aquellas reacciones que implican el empleo de hidrazonas alifáticas es necesaria la adición de LiCl como fuente de halogenuros para alcanzar una conversión completa.

#### 1.2.4.2. Olefinas trisustituídas con estereoquímica *Z* y tetrasustituídas.

Como se ha comentado anteriormente, las reacciones de acoplamiento con olefinas derivadas de aldehído conducen de forma exclusiva al alqueno con estereoquímica *E*. Igualmente, las reacciones con la hidrazona derivada de la 3-pentanona también proporcionan exclusivamente el estereoisómero *E* (Tabla 1.5, entrada **2**).

Sin embargo, y curiosamente, la reacción del nonaflato **4a** con la hidrazona **5d** conducía con buen rendimiento y de forma exclusiva a la olefina trisustituída **6d** con estereoquímica *Z* (Esquema 1.27).




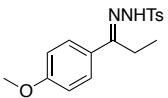
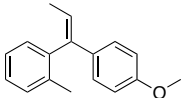

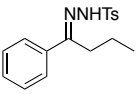
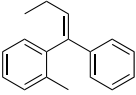

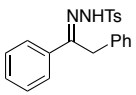
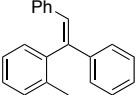
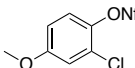
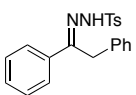
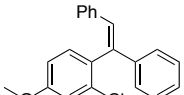
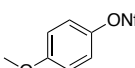
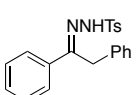
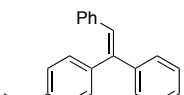
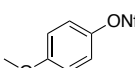
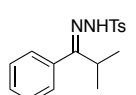
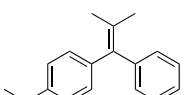
**Esquema 1.27.** Ensayo previo de acoplamiento cruzado catalizado por paladio dónde se observaba la formación del alqueno trisustituído **6d** con estereoselectividad total *Z*.

Esta observación nos animó a realizar un estudio más detallado, enfrentando *N*-tosilhidrazonas derivadas de la propiofenona con diversos nonaflatos de arilo, tal y como se muestra en la Tabla 1.7. Así, se comprobó la existencia de un efecto estereodirector por parte del sustituyente en *orto*, de tal modo que cuando se empleaban nonaflatos de arilo *orto* sustituidos se obtenía con total estereoselectividad la olefina *Z*, es decir, aquella en la que el resto presente en el carbono menos sustituido de la olefina se coloca en *cis* con respecto al anillo aromático *o*-sustituído (entradas 1 y 4).

**Tabla 1.7.** Estudio del efecto *orto* director del nonaflato de arilo para dar lugar a olefinas *Z* con total estereoselectividad.<sup>[a]</sup>

Entrada	Nonaflato 4	Hidrazona 5	% mol [Pd] y Xphos	Tiempo (h.)	Compuesto 6	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1			1	15		92
2			1	1		90 <sup>[c]</sup>
3			3	1		87 <sup>[c]</sup>



4			3	3		95
5			3	6		94
6			1	14		75
7			3	5		70
8			3	4		92
9			3	2		98

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **5**, 0.55 mmol (1.1 eq); nonaflato de arilo **4**, 0.5 mmol (1.0 eq); LiOtBu, 1.4 mmol (2.8 eq); LiCl, 0.5 mmol (1.0 eq); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Xphos; 2.0 mL de dioxano, 110 °C. [b] Rendimiento aislado. [c] mezcla 1:1 de los isómeros *Z/E*.

Sin embargo, cuando se empleaban los nonaflatos *meta* o *para* sustituidos, el acoplamiento daba lugar a la formación de las olefinas correspondientes **6f** y **6g** como una mezcla 1:1 de los isómeros esperados *Z/E* (entradas **2** y **3**).

Así mismo la reacción también resultó ser general con respecto a la estructura de la hidrazona dando lugar a alquenos trisustituidos con sustituyentes

alquilo (entradas **1 - 5**) o arilo (entradas **6 - 8**) en el carbono menos sustituido del doble enlace. En todos los casos se forma exclusivamente el estereoisómero que presenta el sustituyente sobre el carbono menos sustituido y el arilo *o*-sustituido en una disposición *cis*.<sup>145</sup> Este efecto estereodirector supone un valor añadido para la transformación ya que representa una nueva vía de acceso a olefinas trisustituídas definidas estereoquímicamente, que serían complicadas de preparar mediante otros métodos.<sup>146</sup>

Finalmente, el empleo de la hidrazona derivada de la cetona  $\alpha,\alpha$ -disustituída **5q** da lugar al correspondiente alqueno tetrasustituido, también con elevado rendimiento (entrada **9**).

A continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear para la olefina trisustituída **6d**, que permiten establecer la estereoquímica *Z* del doble enlace de forma inequívoca (Figura 1.3). En primer lugar se pudieron asignar cada una de las señales de resonancia magnética nuclear para dicha olefina en el espectro 1D, mediante experimentos bidimensionales NOESY, COSY, HMBC y HSQC (apartados A y B).<sup>147</sup> En el espectro bidimensional NOESY para la estructura **6d** (apartado C), se observa claramente la señal de cruce entre el cuatriplete correspondiente al protón **Ha** y el doblete correspondiente a los protones aromáticos **Hb**. Esta observación conduce a la determinación inequívoca de la estereoquímica *Z* de la molécula ya que ambos hidrógenos interactúan en el espacio al estar el grupo alquilo y el anillo *o*-sustituido en una disposición *cis*.

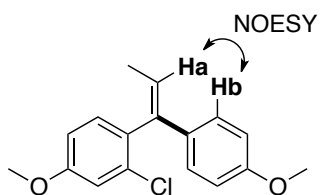
---

<sup>145</sup> La estereoquímica del doble enlace fue determinada en todos los casos por experimentos NOESY. También se comprobó dicho efecto orto director mediante estudios de modelización molecular DFT, incluidos en la parte experimental de esta Memoria. Esta observación también se cumple en el caso de bromuros de arilo *o*-sustituídos, tal y como se observó en el grupo del profesor Alami de forma simultánea a nuestro trabajo: ref. 79c.

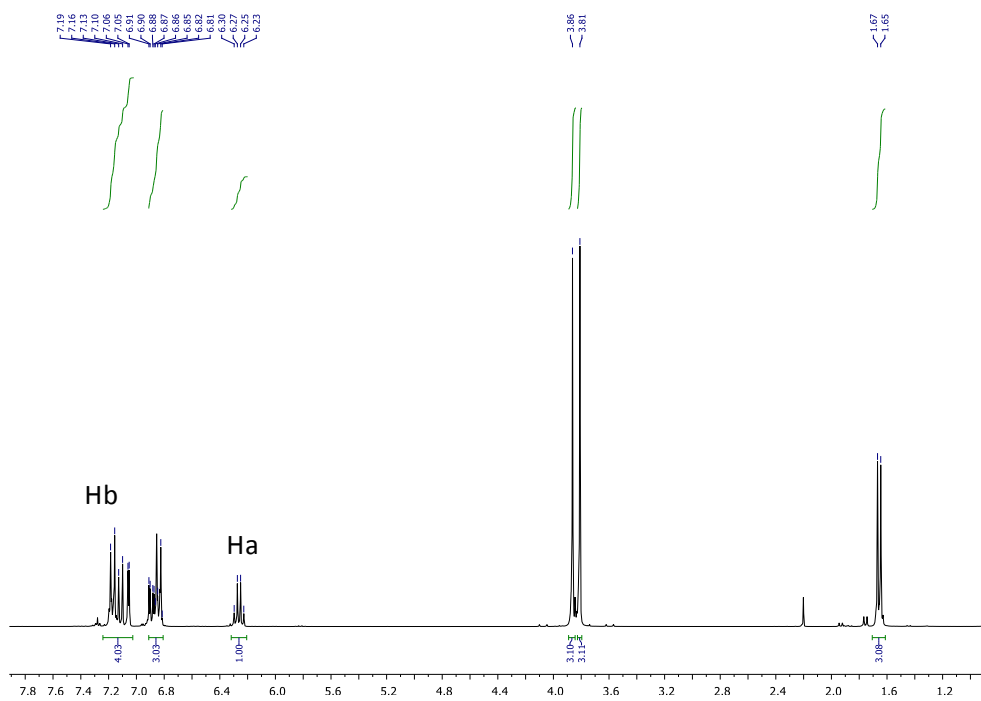
<sup>146</sup> C. G. Blettner, W. A. König, W. Stenzel, T. Schotten, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2101.

<sup>147</sup> Por simplicidad solo se asignan en las figuras los hidrógenos cuya interacción permite identificar la estereoquímica *Z*.

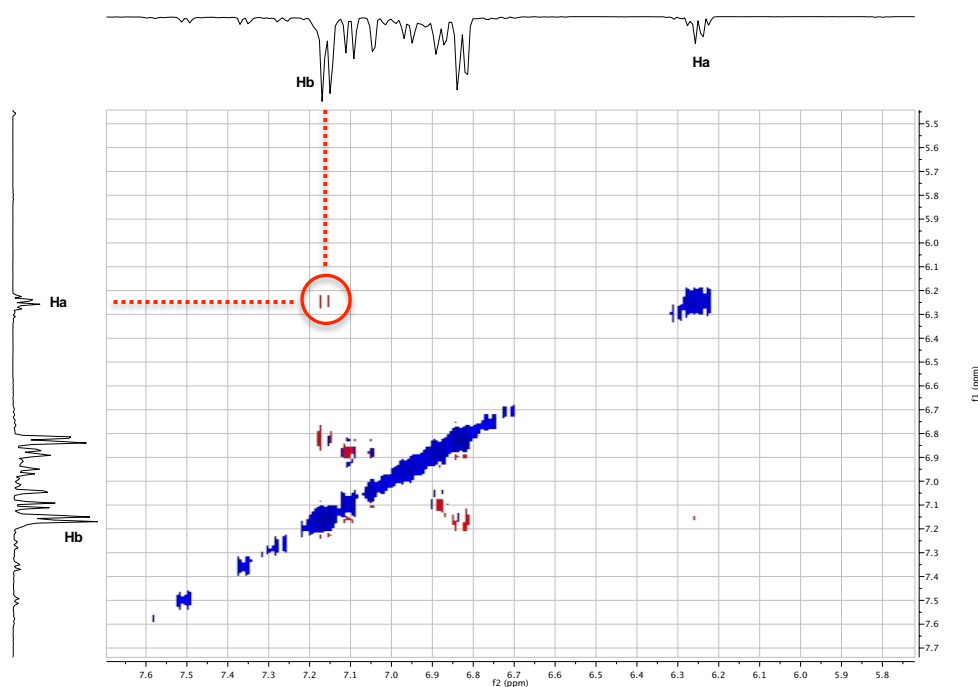
A. Estructura de la olefina **6d**.



B. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **6d**.



C. Espectro NOESY ampliado del compuesto **6d**.



**Figura 1.3.** Espectros 1D y 2D correspondientes a la olefina trisustituída **6d** dónde se observa de forma clara la estereoselectividad Z de la molécula.

### 1.2.4.3. Cálculos computacionales y justificación de la estereoquímica Z.

Para una mejor comprensión de la estereoquímica Z observada en estas reacciones cuando se emplean nonaflatos de arilo *orto* sustituidos ha de ser considerado el mecanismo propuesto en reacciones de acoplamiento cruzado con N-tosilhidrazonas (Esquema 1.28). Este proceso transcurre a través de los siguientes pasos:

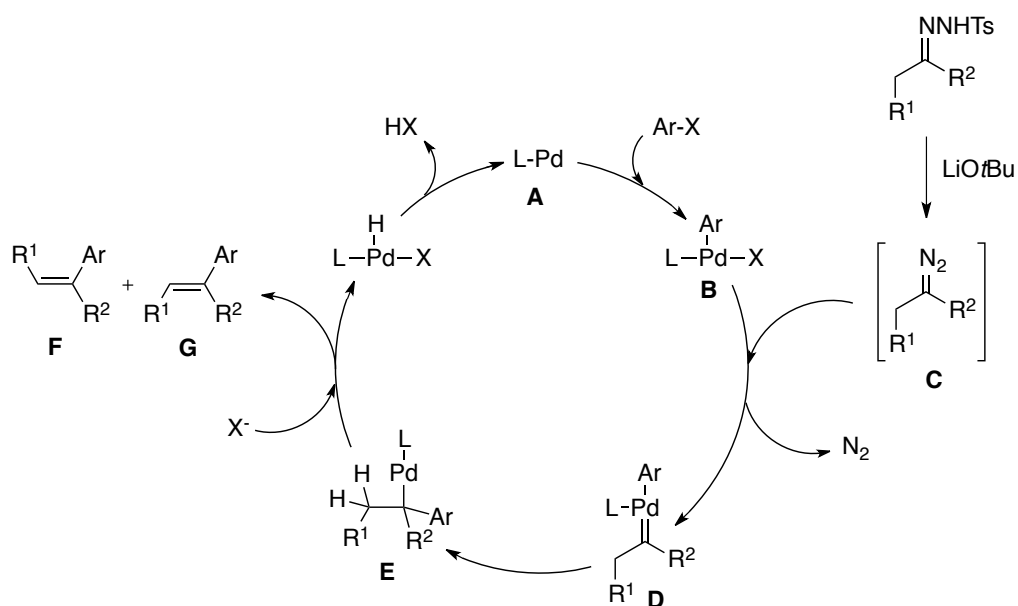
1) Generación del diazocompuesto **C** mediante descomposición de la hidrazona promovida por base.

2) Adición oxidante del halogenuro (o nonaflato) de arilo al complejo de Pd (0) **A**.

3) Formación del complejo carbeno de paladio **D** por reacción del complejo de paladio (II) **B** con el diazocompuesto.

4) Inserción migratoria del ligando carbeno con formación del enlace C-C para dar el  $\sigma$ -alquilcomplejo de paladio **E**.

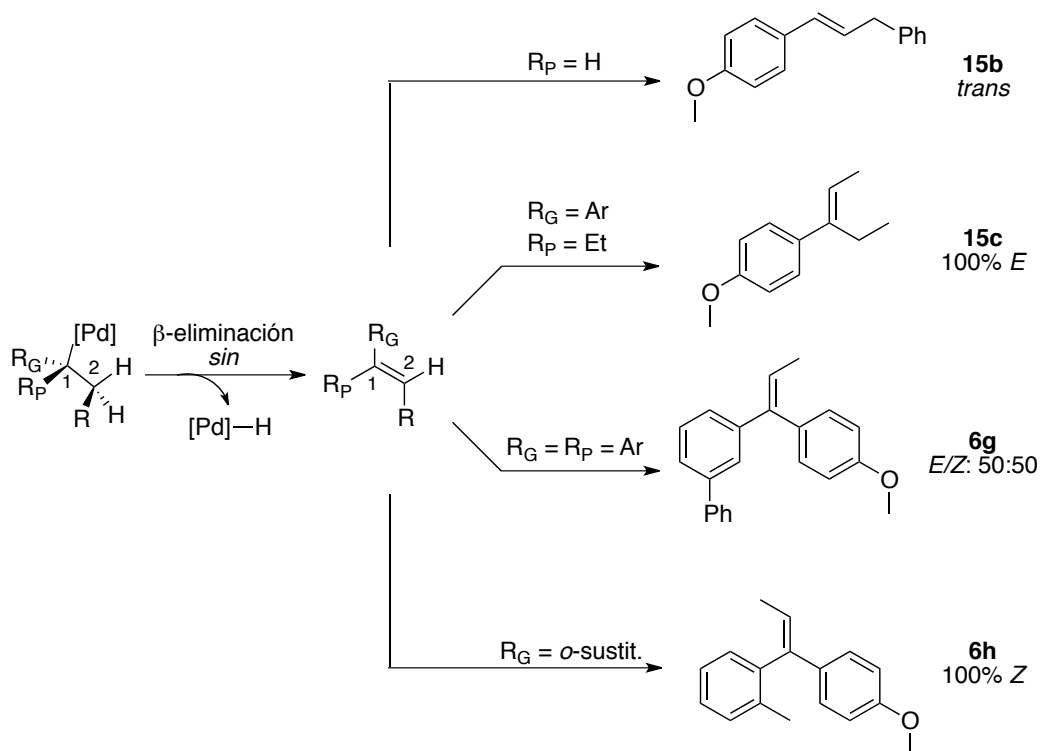
5)  $\beta$ -eliminación *sin* de hidruro que daría lugar a los posibles productos de acoplamiento **F** y **G**, y regeneración de la especie catalítica de paladio (0).



**Figura 1.28.** Mecanismo propuesto para reacciones de acoplamiento cruzado con tosilhidrazonas.

Así, de acuerdo con el mecanismo, la estereoquímica del doble enlace vendría determinada por el paso de  $\beta$ -eliminación *sin* de hidruro. Para que esta

eliminación tenga lugar, el metal y el átomo de hidrógeno adoptan una disposición *sin periplanar*, tal y como se muestra en el Esquema 1.29. Si el átomo de carbono que soporta al paladio (C1) posee dos sustituyentes de distinto tamaño (G = grande, P = pequeño), el estado de transición más favorable será aquel en el que los grupos voluminosos de ambos átomos de carbono se dispongan en posiciones alejadas, lo que daría lugar a la formación de alquenos con estereoquímica *E*.

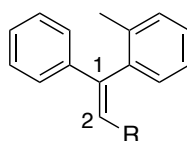


**Esquema 1.29.** Disposición *sin periplanar* del metal y el hidrógeno en el paso de β-eliminación, paso determinante de la estereoquímica.

Este modelo explicaría la tendencia general de la estereoquímica observada en los trabajos preliminares de nuestro grupo de investigación cuando se enfrentan tosilhidrazonas y halogenuros de arilo. Así, cuando se emplean tosilhidrazonas de aldehídos lineales (R<sub>P</sub> = H) se obtienen de manera exclusiva las olefinas con estereoquímica *trans*. Este mismo modelo se observa también en el caso de la olefina

**15c** derivada del acoplamiento de la tosilhidrazona de la 3-pentanona, donde de nuevo se obtiene exclusivamente la olefina *E*. Así mismo, cuando los dos sustituyentes sobre C1 son de un tamaño similar, como en el caso de **6g**, no habría un estado de transición preferido y por tanto se obtienen las olefinas como una mezcla de estereoisómeros 1:1. Sin embargo, sorprendentemente, en el caso de los sistemas orto-sustituídos, no se obtiene la olefina con la estereoquímica esperada sino que se forma exclusivamente el isómero *Z*, donde el sustituyente más voluminoso de C1 (arilo *o*-sustituído) se coloca en *cis* con el sustituyente de C2. Por tanto y puesto que la estereoquímica observada es contraria al modelo inicial, decidimos estudiar estos casos en mayor profundidad.

Así, se llevaron a cabo estudios computacionales sobre el estado de transición de la  $\beta$ -eliminación de hidruro utilizando como modelo la formación de la olefina que se muestra en la Figura 1.4.<sup>148</sup>

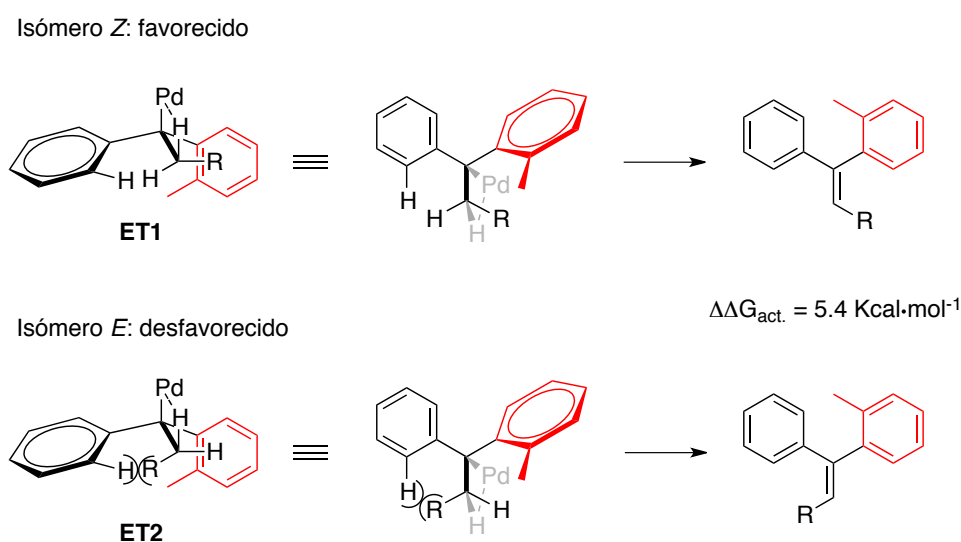


**Figura 1.4.** Olefina modelo para los cálculos computacionales.

De acuerdo con los cálculos la formación del doble enlace *Z* estaría favorecida frente al *E*. Los modelos moleculares muestran claramente la influencia del sustituyente orto en los posibles estados de transición de la  $\beta$ -eliminación *sin* de hidruro (Figura 1.5). En los estados de transición localizados ET1 y ET2, para minimizar las interacciones estéricas, el anillo aromático que contiene el sustituyente en orto se colocaría en un plano casi perpendicular al definido por el doble enlace incipiente. De esta forma el sustituyente orto queda situado en *anti* con

<sup>148</sup> Los cálculos computacionales se llevaron a cabo utilizando la teoría del funcional densidad (DFT) con el funcional B3LYP y utilizando la base 6-31G\* para los átomos de C, H, P y el pseudopotencial LANL2DZ para el átomo de Pd. Para un análisis más detallado sobre estos cálculos computacionales véase el material suplementario correspondiente al trabajo: J. Barluenga, L. Florentino, F. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 510.

el átomo de paladio y por tanto alejado del ligando XPhos, que debido a su gran volumen genera un elevado impedimento estérico (ver Figura 1.6). El anillo sin sustitución en orto ha de colocarse coplanar con el doble enlace incipiente evitándose así las interacciones estéricas entre ambos anillos aromáticos. Considerando esta disposición de los anillos aromáticos, la formación de la olefina *Z* a través de ET1 está claramente favorecida frente a la formación de la olefina *E* a través de ET2. En el estado de transición ET1, las interacciones estéricas entre el sustituyente en C2 y el anillo aromático *o*-sustituído, que se encuentra en un plano perpendicular, son claramente menores que las presentes en ET2 entre dicho sustituyente y el anillo no sustituido, que se disponen en el mismo plano. De hecho, al nivel de cálculo utilizado se obtuvo una diferencia de energías ( $\Delta\Delta G_{act.}$ ) entre los dos ET de 5.4 Kcal·mol<sup>-1</sup> que justifica los resultados experimentales.

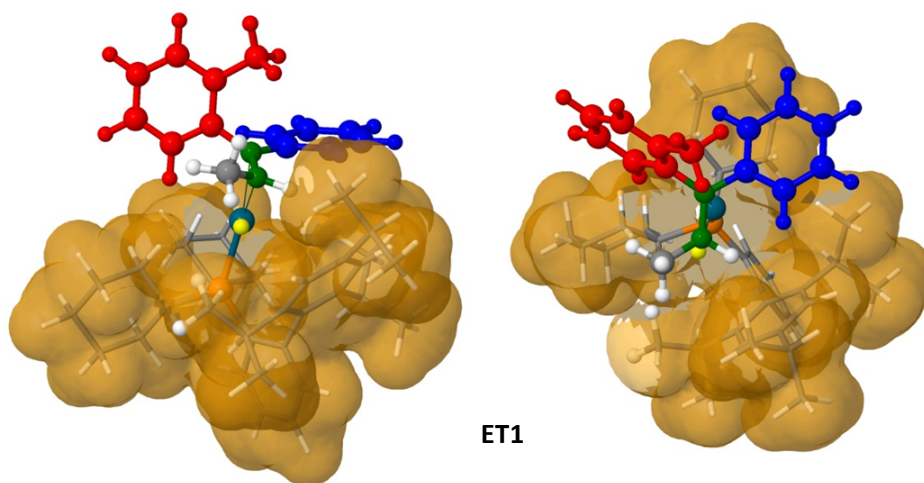


**Figura 1.5.** Estados de transición de  $\beta$ -eliminación de hidruro que explican la estereoselectividad cuando se emplean nonaflatos *o*-sustituídos.

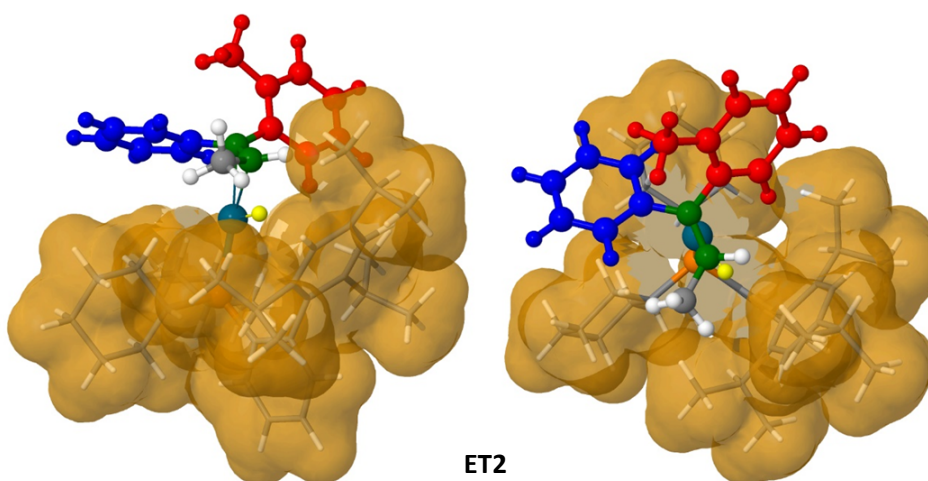
En la Figura 1.6 se muestran los modelos moleculares para ET1 y ET2, en los que pueden observarse los aspectos comentados anteriormente.



Estado de transición que conduce a la olefina *Z*:



Estado de transición que conduce a la olefina *E*:



**Figura 1.6.** Modelos moleculares de los estados de transición de  $\beta$ -eliminación de hidruro *syn* donde se observa el gran impedimento estérico del ligando coordinado al metal.

### 1.2.5. Síntesis del precursor directo del antidepresivo sertralina.

Con el fin de mostrar la versatilidad de la nueva metodología de creación de enlaces C-C que se describe en este capítulo, decidimos aplicarla a la preparación de un precursor directo del antidepresivo *sertralina* (Figura 1.7).

La *sertralina* es un potente inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina cuya estructura incluye un tetrahidronaftaleno funcionalizado.<sup>149</sup>

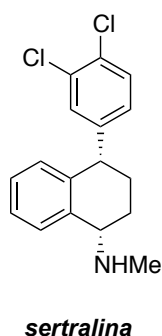


Figura 1.7.

Un gran número de moléculas bioactivas incluyen este centro tetrahidronaftaleno cuyo rango de funciones va desde varios agentes del sistema nervioso central hasta antibióticos, agentes inmunoregulatorios y antitumorales.<sup>150</sup>

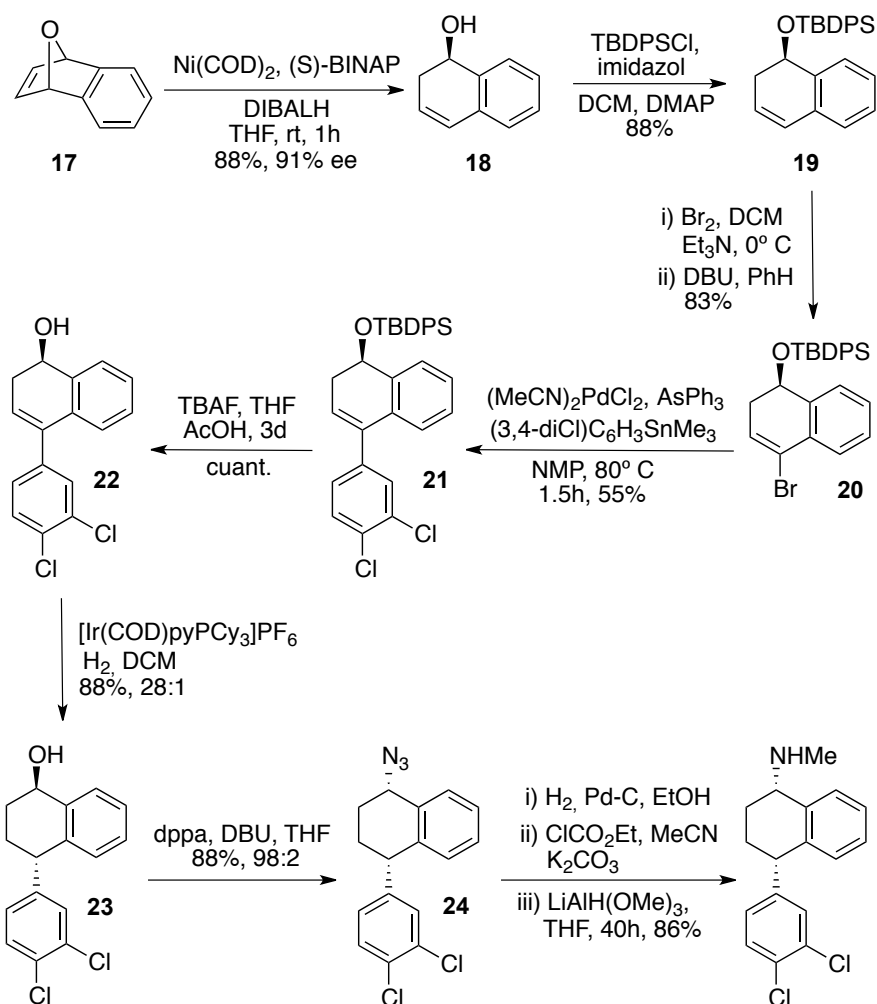
Entre las numerosas aproximaciones a la síntesis de la *sertralina*, los profesores Lautens y Rovis describen en el año 1997 una síntesis total enantioselectiva de la misma,<sup>151</sup> como aplicación de su método de

<sup>149</sup> a) M. Williams, G. Quallich, *Chem. Ind (London)* **1990**, 10, 315; b) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555.

<sup>150</sup> a) M. Saito, Y. Kayama, T. Watanabe, H. Fukushima, T. Hara, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 1364; b) K. O. Hallinan, T. Honda, *Tetrahedron* **1995**, 51, 12211; c) A. Sobti, K. Kim, G. A. Sulikowski, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6; d) B. M. Jhonson, P.-T. L. Chang, *Anal. Profiles Drug. Subst.* **1996**, 24, 443; e) A. Kamal, N. L. Gayatri, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3359.

<sup>151</sup> M. Lautens, T. Rovis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5246.

fragmentación/hidrometalación enantioselectiva de alquenos oxabíclicos (paso a, esquema 1.30).<sup>152</sup>



**Esquema 1.30.** Síntesis enantioselectiva de la sertralina de los profesores Lautens y Rovis.

Se trata de una síntesis en diez pasos de reacción con un rendimiento global del 33%. Dicho protocolo exige la protección del grupo hidroxilo como silil éter. Se

<sup>152</sup> M. Lautens, P. Chiu, S. Ma, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 532.

lleva a cabo una bromación/deshidrobromación para, a continuación, introducir el sustituyente diclorofenilo empleando el arilestannano correspondiente mediante un acoplamiento cruzado de Stille,<sup>153</sup> dando lugar al compuesto **21**. La desprotección del silil éter y una hidrogenación selectiva con el catalizador de Crabtree<sup>154</sup> conducen al tetrahidronaftaleno **23**. Se introduce finalmente la amina de forma estereoselectiva empleando las condiciones descritas por Thompson y colaboradores.<sup>155</sup>

El mismo grupo de investigación, en el año 1999, modifica esta síntesis introduciendo el sustituyente diclorofenilo mediante un ácido arilborónico a través de un acoplamiento de Suzuki, con el fin de evitar el empleo de estannanos,<sup>156</sup> si bien el rendimiento es ligeramente inferior que en el caso del acoplamiento de Stille.

Se describe en el año 2010 una nueva metodología que permite acceder en solo tres pasos al precursor **22** reduciendo de esta forma la síntesis de Lautens y Rovis (Esquema 1.31).<sup>157</sup> La quiralidad de la molécula objetivo se induce mediante una mono-reducción enantioselectiva de la tetralin-1,4-diona **25**, tautómero del 1,4-dihidroxinaftaleno. En este caso el dihaloareno se introduce mediante la adición del correspondiente magnesiano, si bien es necesaria una secuencia de protección y desprotección del grupo hidroxilo y posteriormente una reacción de eliminación a través de un mesilato.

---

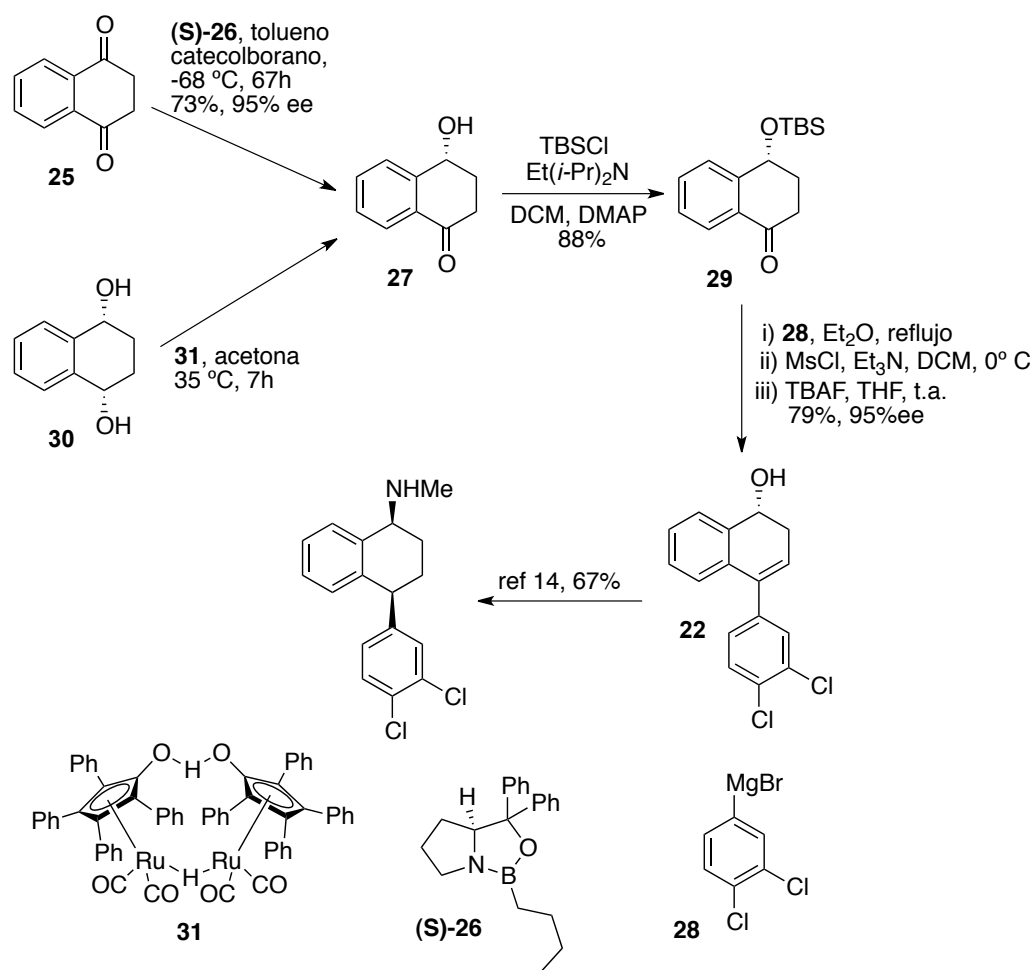
<sup>153</sup> V. Farina, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73.

<sup>154</sup> G. Stork, D. E. Khane, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072.

<sup>155</sup> A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. DeMarco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886.

<sup>156</sup> M. Lautens, T. Rovis, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8967.

<sup>157</sup> A. Enriquez García, S. Ouizem, X. Cheng, P. Romanens, E.P. Kündig, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2306.



**Esquema 1.31.** Síntesis enantioselectiva de la sertralina partiendo de la tetralin-1,4-diona y del meso-tetralin-1,4-diol.

Es de destacar que la 4-hidroxi-1-tetralona **27** es un compuesto natural aislado de la *Ampelocera edentula* y numerosos productos naturales contienen dicha unidad estructural.<sup>158</sup> También en el año 2010 se publica otra aproximación al

<sup>158</sup> a) S. R. Peraza-Sanchez, D. Chavez, H.-B. Chai, Y. G. Shin, R. Garcia, M. Mejia, C. R. Fairchild, K. E. Lane, A. T. Menendez, N. R. Farnsworth, G. A. Cordell, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 492; b) C. A. McDaniel, *J. Chem. Ecol.* **1992**, *18*, 359; c) K. Inoue, H. Inouye, T. Taga, R. Fujita, K. Osaki, K. Kur-iyama, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1224; d) H. Inouye, T. Okuda, T. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 392; e) H. Inouye, T. Hayashi, T. Shingu, *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 384; f) H. Inouye, T. Okuda, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3615; g) T. Shingu, T. Hayashi, H. Inouye, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3619; h) C. H. Brieskorn, R. Pohlmann, *Arch. Pharm.* **1976**, *309*, 829; i) L. Liu, W. Li, K. Koike, S. Zhang, T. Nikaido, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 566.

esqueleto de la *sertralina* basado en la resolución cinética dinámica del meso-tetralin-1,4-diol **30**.<sup>159</sup> De este modo es posible acceder al compuesto **27** con un 97% de exceso enantiomérico. La aplicación de la misma metodología conduce a la molécula objetivo.

Con el fin de encontrar una aplicación sintética de nuestro método de acoplamiento cruzado catalizado por paladio, decidimos preparar el derivado de dihidronaftaleno racémico **22**. Este compuesto es el precursor directo del antidepresivo *sertralina* tal y como se ha visto en los esquemas 1.11 y 1.12 (Figura 1.8).

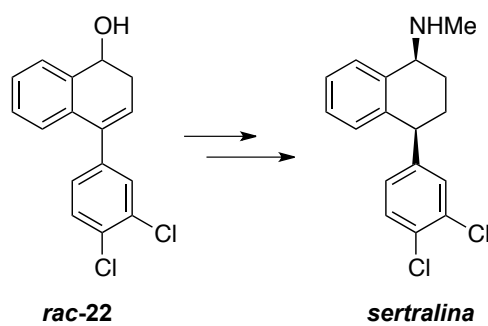
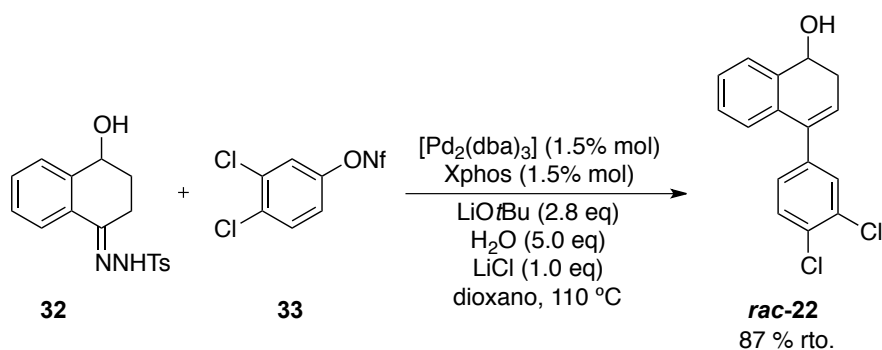


Figura 1.8.

Así, cuando se enfrentó la tosilhidrazona **32** derivada de la 4-hidroxitetralona **27** con el correspondiente nonaflato de arilo **33** aplicando las condiciones optimizadas para el caso de *N*-tosilhidrazonas alifáticas, se pudo obtener el dihidronaftaleno **22** en un solo paso de reacción y con un rendimiento elevado (Esquema 1.32).

<sup>159</sup> P. Krumlinde, K. Bogár, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4031.



**Esquema 1.32.** Síntesis del dihidronaftaleno **rac-22** mediante reacción de acoplamiento cruzado.

Es de destacar que el acoplamiento es completamente quimioselectivo ya que no se detecta la reacción de acoplamiento a través de los sustituyentes cloro. Además, al contrario que en el resto de síntesis descritas para la *sertralina*, no es necesaria la protección/desprotección del grupo hidroxilo. Por ello, nuestra metodología resulta ser muy ventajosa frente al resto de aproximaciones existentes para la transformación del compuesto **27** al **22**, ya que se reduce el número de pasos de reacción, se evita el empleo de organometálicos estequiométricos y se obtiene un rendimiento global superior.





### **1.3. CONCLUSIONES.**

En este primer capítulo de la Memoria se ha descrito una nueva reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y nonaflatos de arilo. La fácil preparación de los sulfonatos a partir de los correspondientes fenoles disponibles comercialmente, y su empleo como electrófilos en la transformación, permite aportar una mayor versatilidad al proceso de creación de enlaces *C-C* desarrollado en nuestro grupo de investigación.

La reacción es general para ambos sustratos, pudiendo emplearse tanto *N*-tosilhidrazonas aromáticas como alifáticas, y transcurre en la mayoría de los casos con rendimientos muy elevados.

Además, el empleo de nonaflatos *o*-sustituídos permite sintetizar alquenos trisustituídos con estereoquímica *Z* debido a la colocación de los distintos anillos aromáticos en el paso crucial de  $\beta$ -eliminación *sin* de hidruro. De esta forma es posible acceder a olefinas *Z* trisustituídas que serían complicadas de sintetizar mediante otras metodologías, en un solo paso de reacción y con elevado rendimiento.

Finalmente, con el fin de ilustrar la importancia de la transformación se aplicó el mismo protocolo de reacción a unos sustratos especiales, que nos permitieron acceder al precursor directo del antidepresivo *sertralina*. Esta síntesis transcurre en un solo paso, sin necesidad de protecciones/desprotecciones y con un rendimiento global superior a las anteriormente descritas.







## **Capítulo 2**

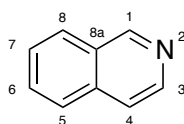
**Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas  $\alpha$ -alcoxisustituídas y nonaflatos de arilo derivados del salicilaldehído catalizadas por paladio. Síntesis de isoquinolinas polisustituídas.**



## 2.1. INTRODUCCIÓN.

### 2.1.1. Isoquinolinas. Características generales.

La isoquinolina, isómero estructural de la quinolina, es un sólido de bajo punto de fusión y de olor penetrante que fue aislado por primera vez en el año 1885 (Figura 2.1). Su estructura, propiedades, reactividad, síntesis y aplicaciones han sido revisadas en numerosos libros de texto. Se presentará a continuación un breve resumen de las mismas así como las aportaciones más recientes en cuanto a su síntesis.



*Isoquinolina*

**Figura 2.1.**

El núcleo de isoquinolina es uno de los motivos estructurales más abundantes encontrados en productos naturales. Los derivados de isoquinolina juegan un importante papel en la química orgánica ya que poseen un amplio rango de actividades biológicas, como actividad antitumoral, fungicida, antimalárica, antihipertensiva, anti-inflamatoria o antihistamínica.<sup>160,161</sup> Entre estos derivados se encuentran por ejemplo el alcaloide papaverina,<sup>162</sup> el cual es un importante vasodilatador y uno de los cuatro constituyentes mayoritarios del opio, la

<sup>160</sup> a) J. D. Phillipson, M. F. Roberts, M. H. Zenk, Eds. *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids*; Springer Verlag: Berlin, **1985**; b) K. W. Bentley, *The Isoquinoline Alkaloids*; Hardwood Academic: Amsterdam, **1998**; Vol. 1; c) M. Croisy-Delcey, A. Croisy, D. Carrez, C. Huel, A. Chiaroni, P. Ducrot, E. Bisagni, L. Jin, G. Leclercq, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2629; d) V. G. Kartsev, *Med. Chem. Res.* **2004**, *13*, 325.

<sup>161</sup> Algunas citas sobre su empleo en química médica: a) C. G. Barber, R. P. Dickinson, P. V. Fish, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *14*, 3227; b) J. Jiang, C. J. Thomas, S. Neumann, X. Lu, K. C. Rice, M. C. Gershengorn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 733; c) M. He, D. Yuan, W. Lin, R. Pang, X. Yu, M. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3978.

<sup>162</sup> A. Karatas, F. Gokce, S. Demir, S. Ankarali, *Neurosci. Lett.* **2008**, *445*, 58.

decumbenina B,<sup>163</sup> potente inhibidor de la contracción espontánea del intestino o la cortistatina A,<sup>164</sup> un fuerte anti-inflamatorio y analgésico empleado en terapias de artritis reumatoide (Figura 2.2.). Además el esqueleto de isoquinolina también se encuentra presente en la estructura de la nitidina, pseudopalmitina y otros alcaloides de plantas biológicamente activos.<sup>165</sup>

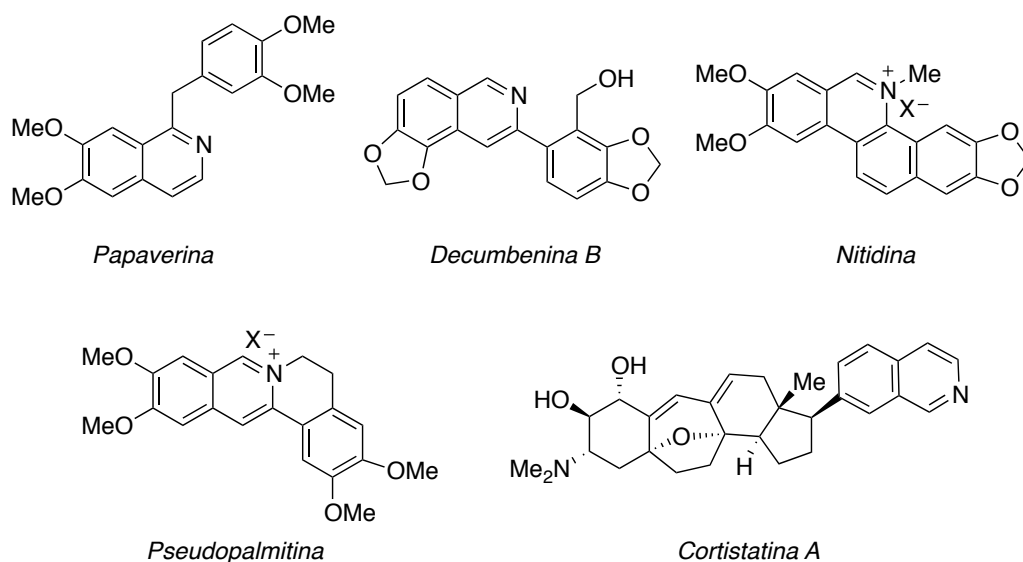


Figura 2.2.

Además de sus propiedades biológicas algunos derivados de isoquinolina se utilizan como ligandos quirales para catalizadores de metales de transición.<sup>166</sup> Así mismo, sus complejos de iridio son empleados en la síntesis de emisores fosforescentes para diodos orgánicos emisores de luz, también conocidos como OLEDs.<sup>167</sup>

<sup>163</sup> Y. Wada, N. Nishida, N. Kurono, T. Ohkuma, K. Orito, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4320.

<sup>164</sup> a) Y. Watanabe, S. Aoki, D. Tanabe, A. Setiawan, M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4074; b) A. N. Flyer, C. Si, A. G. Myers, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 886.

<sup>165</sup> a) A. Shulgin, W. E. Perry, Eds. *The Simple Plant Isoquinolines*; Transform: London, **2003**; b) Z. Dvorak, V. Kuban, B. Klejduš, J. Hlavac, J. Vicar, J. Ulrichova, V. Simanek, *Heterocycles*, **2006**, *68*, 2403.

<sup>166</sup> F. Durola, J.-P. Sauvage, O. S. Wenger, *Chem. Commun.* **2006**, 171.

<sup>167</sup> S.-J. Liu, Q. Zhao, R.-F. Chen, Y. Deng, Q.-L. Fan, F.-Y. Li, L.-H. Wang, C.-H. Huang, W. Huang, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4351.



### 2.1.2. Métodos clásicos de síntesis de isoquinolinas.

Existe un gran número de métodos para sintetizar el esqueleto de isoquinolina que están en constante desarrollo debido a su inmensa importancia biológica.<sup>168</sup> Partiendo de los correspondientes bencenos sustituidos y centrándose en la construcción del anillo piridínico se pueden diferenciar en dos categorías principalmente:

- aquellos en los que se accede al anillo heterocíclico completamente aromatzado.
- aquellos en los que se construye el anillo de piridina total o parcialmente reducido.

Esta segunda categoría también posee una gran relevancia ya que muchos productos naturales que contienen el motivo isoquinolina se preparan a través de los mismos, como la clásica síntesis de Bischler-Napieralski (ver Ruta A, Esquema 2.4) o la de Pictet-Spengler.<sup>169</sup>

Debido a la similitud con los productos que serán tratados en este capítulo de la Memoria, nos centraremos únicamente en los primeros, los cuales permiten acceder al heterociclo completamente aromatzado.

#### A. Síntesis de Pomeranz-Fritsch

En el año 1893 los profesores Pomeranz y Fritsch publican de forma independiente y simultánea una síntesis de la isoquinolina mediante calefacción del benzalamino acetal en ácido sulfúrico concentrado.<sup>170</sup> Durante la década de los 90

---

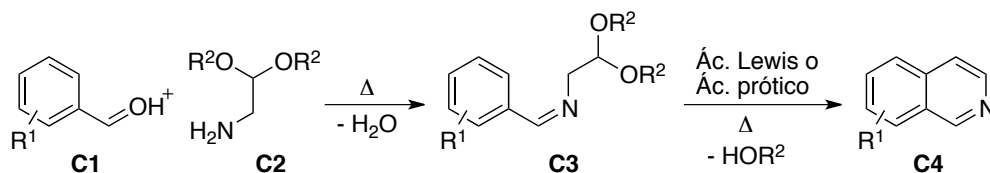
<sup>168</sup> a) G. Jones, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, A. McKillop, Eds.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 5, p 167; b) P. A. Keller, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor, Eds.; Pergamon: Oxford, **2008**; Vol. 7, p 217; c) K. W. Blently, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444; d) V. G. Kartsev, *Med. Chem. Res.* **2004**, *13*, 325; e) M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341.

<sup>169</sup> A. Pictet, T. Spengler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030.

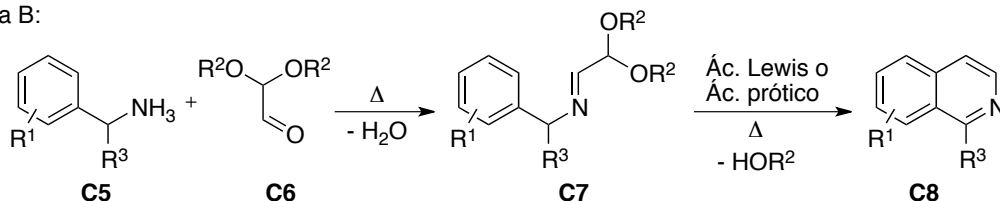
<sup>170</sup> a) Fritsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 419; b) Pomeranz, *Monatsh. Chem.* **1893**, *14*, 116.

describen la síntesis de un gran número de isoquinolinas con diversidad estructural.<sup>171</sup> Así, la ciclación de los benzalamino acetales **C3** catalizada por ácido para generar las isoquinolinas sustituidas **C4** es conocida como la reacción de Pomeranz-Fritsch (Ruta A, Esquema 2.1). Este método involucra dos pasos de reacción: la condensación de un aldehído aromático **C1** con un acetal 2-aminoaldehído **C2**, y la ciclación de la aldimina correspondiente **C3** por tratamiento con un ácido fuerte. Cuando se emplean cetonas en lugar de aldehídos se observa un descenso importante en el rendimiento, por lo que esta síntesis estaría limitada a la formación de isoquinolinas no sustituidas en el anillo heterocíclico.

Ruta A:



Ruta B:



**Esquema 2.1.** A) Reacción de Pomeranz-Fritsch; B) Modificación de Schlitter-Müller.

Como alternativa a este procedimiento se describe en el año 1948 la condensación entre una bencilamina sustituida **C5** y el hemiacetal glioxálico **C6** (Ruta B, Esquema 2.1). Así, la base de Schiff resultante **C7** se cicla para dar la correspondiente isoquinolina sustituida en posición 1. Esta síntesis se conoce como la modificación de Schlitter-Müller.<sup>172</sup>

<sup>171</sup> a) Pomeranz, *Monatsh. Chem.* **1894**, *15*, 299; b) Fritsch, *Ann.* **1895**, *286*, 1; c) Pomeranz, *Monatsh. Chem.* **1897**, *18*, 1.

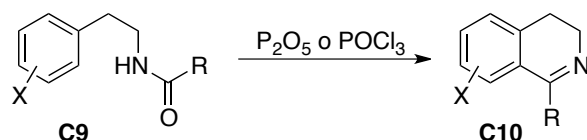
<sup>172</sup> E. Schlitter, J. Müller, *Helv. Chim. Acta*, **1948**, *31*, 914.

Este método presenta algunas desventajas. El empleo de grupos fuertemente electron atractores conduce a la formación de oxazoles en lugar de isoquinolinas,<sup>173</sup> por lo que es preferible que el compuesto arilo contenga grupos dadores de electrones. Así todo, la presencia de grupos en el anillo bencénico conduce siempre a una mezcla de los dos regioisómeros posibles. Además, el rendimiento está limitado por la hidrólisis de la imina durante el paso de ciclación, por lo que en determinados casos es preferible el empleo de un ácido de Lewis en lugar de un ácido prótico<sup>174</sup> o la previa reducción de la imina antes del paso de ciclación.<sup>175</sup>

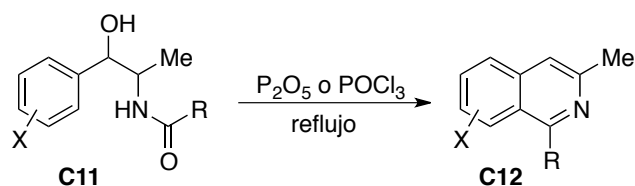
### B. Síntesis de Pictet-Gams

Esta ruta sintética consiste en una modificación de la conocida síntesis de Bischler-Napieralski, en la que, cuando un derivado acilo de una feniletilamina **C9** se trata con un agente deshidratante tiene lugar una reacción de ciclodeshidratación dando lugar al derivado 3,4-dihidroisoquinolina **C10** (Ruta A, Esquema 2.2).<sup>176</sup>

Ruta A:



Ruta B:



**Esquema 2.2.** A) Reacción de Bischler-Napieralski; B) Modificación de Pictet-Gams.

<sup>173</sup> E. V. Brown, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3208.

<sup>174</sup> R. Kuczniarz, J. Dickhaut, H. Leinert, W. Von Der Saal, *Synthetic Comm.* **1999**, *29*, 1617.

<sup>175</sup> A) K. Kido, Y. Watanabe, *Heterocycles* **1980**, *14*, 1151; b) A. J. Birch, A. H. Jackson, P. V. R. Shannon, *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions* **1974**, *1*, 2185.

<sup>176</sup> M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341.

La modificación de Pictet-Gams permite acceder a isoquinolinas completamente aromatzadas partiendo de ariletanaminas potencialmente insaturadas (Ruta B, Esquema 2.2).<sup>177</sup> Así cuando las amidas de 2-aril-2-hidroxiestanaminas **C11** son tratadas con cloruro de fosforilo o pentóxido de fósforo, se lleva a cabo una deshidratación adicional del grupo hidroxilo, generando el anillo heterocíclico insaturado **C12**.

Otros agentes deshidratantes empleados para este fin son el anhídrido tríflico, el ácido trifluoroacético o el ácido polifosfórico. Así por ejemplo, también se conoce la deshidratación de ésteres cinámicos sustituidos con un grupo acetamido<sup>178</sup> o de (*Z*)-*N*-vinilamidas,<sup>179</sup> para generar las correspondientes isoquinolinas.

### 2.1.3. Métodos modernos de síntesis de isoquinolinas.

Debido a la gran importancia de los derivados de isoquinolina dentro de la química orgánica, la búsqueda de nuevas aproximaciones sintéticas y de diversas condiciones de reacción se ha convertido en un área de investigación de constante interés durante las últimas dos décadas.

Otras metodologías de síntesis que implican la construcción del anillo heterocíclico pueden dividirse a su vez en varios sub-apartados dependiendo del tipo de reacción orgánica aplicada con este fin:

- A. Reacciones electrocíclicas y cicloadiciones.
- B. Métodos basados en ciclaciones nucleofílicas.
- C. Métodos de cierre de anillo catalizados por metal.

---

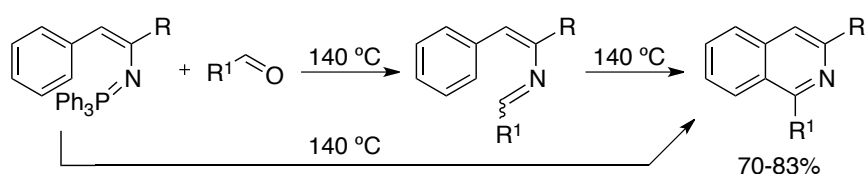
<sup>177</sup> a) G. Jr. Bruckner, G. Fodor, J. Kiss, J. Kovacs, *J. Chem. Soc.* **1948**, 885; b) T. R. Govindachari, B. R. Pai, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1253; c) M. B. Andrus, B. B. V. S. Sekhar, *J. Het. Chem.* **2001**, *38*, 1265; H. C. Manning, T. Goebel, J. N. Marx, D. J. Bornhop, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1075.

<sup>178</sup> A. G. Griesbeck, S. Bondock, J. Lex, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9899.

<sup>179</sup> M. Movassaghi, M. D. Hill, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3485.

### A. Reacciones electrocíclicas y cicloadiciones

Estos procesos han sido empleados con asiduidad a lo largo de los años para construir anillos de seis miembros *N*-heterocíclicos partiendo de azadienos. Ya en el año 1997, se describe la síntesis de isoquinolinas 1,3-disustituídas partiendo de aldehídos y fosfacenos *N*-vinílicos, a través de una secuencia consistente en una reacción aza-Wittig seguida de una reacción de electrociclación (Esquema 2.3).<sup>180</sup> La reacción puede transcurrir en dos pasos aislando el intermedio azadieno, o a través de un proceso *one-pot*. Además esta metodología pudo ser empleada en la síntesis de un derivado del alcaloide marino renierol.<sup>181</sup>



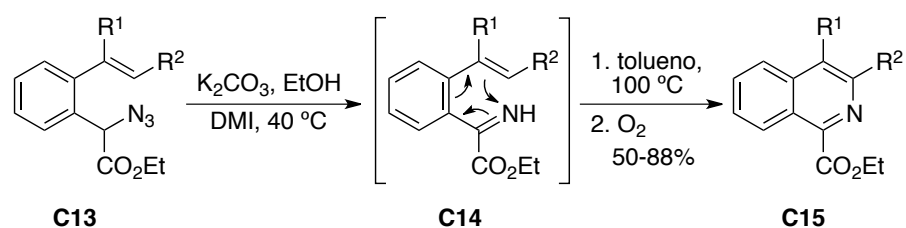
**Esquema 2.3.** Síntesis de isoquinolinas mediante cicloadición [4+2] de fosfacenos *N*-vinílicos y aldehídos.

Más recientemente, en el año 2009, el profesor Chiba describe una reacción de electrociclación  $6\pi$  de intermedios *NH*-imina (Esquema 2.4).<sup>182</sup> En este proceso se emplean como precursores los compuestos  $\alpha$ -azido carbonílicos **C13** con un sustituyente 2-alquenilarilo también en posición  $\alpha$ . Estos compuestos **C13** se transforman en las iminas **C14** mediante tratamiento con base, para generar a través de una reacción de electrociclación y posterior oxidación de la dihidroisoquinolina formada, la correspondiente isoquinolina **C15**.

<sup>180</sup> F. Palacios, C. Alonso, G. Rubiales, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1146.

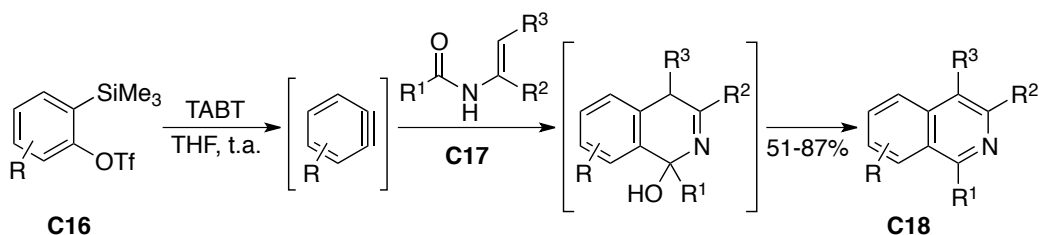
<sup>181</sup> P. Molina, A. Vidal, F. Tovar, *Synthesis* **1997**, 963.

<sup>182</sup> B. W. Hui, S. Chiba, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 729.



**Esquema 2.4.** Síntesis de isoquinolinas mediante electrociclación  $6\pi$  de intermedios *NH*-imina.

Un ejemplo reciente de una reacción de cicloadición [4+2] enfocada a la síntesis de isoquinolinas es la descrita por el profesor Stoltz en el año 2008.<sup>183</sup> La reacción entre los triflatos sililados **C16** y los derivados de *N*-acilenamina **C17** permite acceder a las isoquinolinas correspondientes **C18** con buenos rendimientos (Esquema 2.5). Este proceso transcurre a través de una reacción de cicloadición [4+2] entre el arino generado *in situ* y el tautómero diénico de la enamida, seguido de aromatización deshidratante.



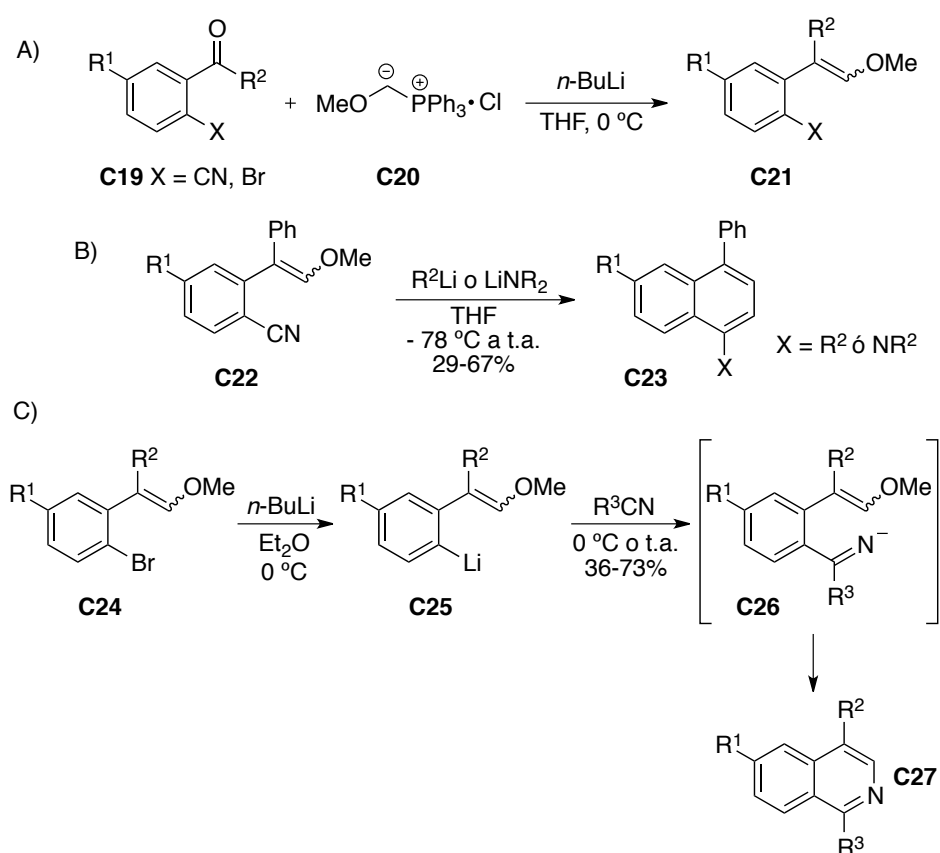
**Esquema 2.5.** Síntesis de isoquinolinas mediante cicloadición [4+2] de arinos y enamidas. TBAT:  $\text{Bu}_4\text{NPh}_3\text{SiF}_2$ .

### B. Métodos basados en ciclaciones nucleofílicas

En el año 2004 el profesor Kobayashi demuestra cómo a partir de los 2-ciano- $\beta$ -metoxiestirenos **C22** es posible acceder a las isoquinolinas 1,4-disustituídas

<sup>183</sup> C. D. Gilmore, K. M. Allan, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1558.

**C23** mediante adición de un reactivo organolítico (Esquema 2.6, B).<sup>184,185</sup> Así mismo, el empleo de dialquilamidos de litio como nucleófilos en esta reacción permite obtener el heterociclo dialquilamino sustituido. Sin embargo, esta metodología presenta la desventaja de que los benzonitrilos de partida **C21** son compuestos difíciles de preparar. Para sintetizar el enol éter que contiene la estructura es necesario llevar a cabo una reacción de tipo Wittig empleando la acetofenona *o*-sustituída correspondiente **C19**, el cloruro de metoximetil trifenilfosfonio **C20** y butil litio como base (Esquema 2.6, A).



**Esquema 2.6.** Síntesis de isoquinolinas 1,4-disustituídas mediante ciclación nucleofílica.

<sup>184</sup> K. Kobayashi, T. Shiokawa, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 236.

<sup>185</sup> K. Kobayashi, T. Shiokawa, H. Omote, K. Hashimoto, O. Morikawa, H. Konishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 1126.

El mismo grupo describe posteriormente una modificación de la síntesis, en la cual mediante un intercambio bromo-litio en la especie **C24** se consigue acceder a los 2-litio- $\beta$ -metoxiestirenos **C25** (Esquema 2.6, C).<sup>186</sup> Cuando éstos se enfrentan a nitrilos tiene lugar la ciclación nucleofílica intramolecular dando lugar a las isoquinolinas **C.27**. Esta metodología aporta una mayor diversidad estructural, ya que existe una mayor disponibilidad de nitrilos que de reactivos organolíticos, sin embargo los enol éteres de partida **C.24** requieren de nuevo del empleo de un iluro de fósforo para su preparación tal y como se indica en el apartado A del Esquema 2.6. Además los rendimientos no son muy elevados, debido a la inestabilidad del intermedio **C.26**.

Es de destacar que el trabajo de Kobayashi está íntimamente relacionado con los resultados correspondientes a este capítulo de la Memoria, ya que los materiales de partida principales son enol éteres similares al compuesto **C.21**. Además, como se verá más adelante, el acceso a dichos materiales de partida mediante una reacción de acoplamiento cruzado nos permite sintetizar unos derivados particulares que no sería posible preparar mediante una reacción de Wittig, con los inconvenientes que conlleva el empleo del iluro de fósforo **C.20** y el butil litio como base.

Dentro de este contexto cabe citar una síntesis de isoquinolinas sustituidas de elevada versatilidad estructural que ha sido desarrollada recientemente en el grupo del profesor Myers.<sup>187</sup> Esta metodología está basada en dos importantes precedentes: la síntesis de isoquinolonas descrita por Poindexter<sup>188</sup> y el método de Forth y colaboradores de metalación/alquilación de *o*-tolualdehído *tert*-butiliminas (Esquema 2.7).<sup>189</sup>

---

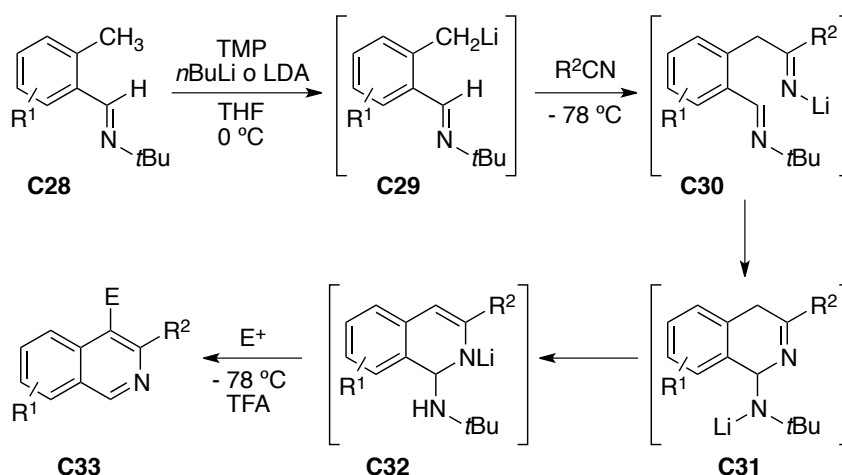
<sup>186</sup> K. Kobayashi, K. Hayashi, K. Miyamoto, O. Morikawa, H. Konishi, *Synthesis* **2006**, 2934.

<sup>187</sup> C. Si, A. G. Myers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10409.

<sup>188</sup> G. S. Poindexter, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3787.

<sup>189</sup> M. A. Foth, M. B. Mitchell, S. A. C. Smith, K. Gombatz, L. Snyder, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2616.





**Esquema 2.7.** Síntesis de isoquinolinas 3,4-disustituídas mediante ciclación nucleofílica y captación de un electrófilo.

Así, la adición del anión **C.29** a una disolución de benzonitrilo o de nitrilos alifáticos enolizables a baja temperatura conduciría al anión **C.30** que evolucionaría mediante reacción de ciclación para dar el anión *tert*-butilamido **C.31**. Éste sufriría una transferencia de protón inter- o intramolecular dando lugar al anión enamido **C.32** con conjugación extendida. La adición de una especie electrófila sobre el mismo a baja temperatura conduciría a la isoquinolina 3,4-disustituída **C.33**.

Aplicando esta síntesis convergente en un solo paso, es posible acceder a 4,4'-biisoquinolinas y a 1-*tert*-butilamino isoquinolinas que permitirían diversificación en la posición 1 de la molécula.

### C. Métodos de cierre de anillo catalizados por metal

Generalmente los métodos clásicos de síntesis de isoquinolinas requieren de condiciones muy drásticas, como la presencia de ácidos fuertes que impiden la elaboración de isoquinolinas sensibles. Por ello, aquellas metodologías basadas en reacciones catalizadas por metal se revelan en la actualidad como una alternativa de

gran interés para el químico sintético. En los años 80, los profesores Widdowson,<sup>190</sup> Pfeffer<sup>191</sup> y Heck<sup>192</sup> ya describen la síntesis de isoquinolinas mediante reacciones de anulación de alquinos internos catalizadas por paladio. Sin embargo, estos procedimientos requieren del empleo de cantidades estequiométricas de sales de paladio.

En el año 1998 el profesor Larock describe la primera versión catalítica de síntesis de isoquinolinas aplicando las metodologías de heterociclación que se venían utilizando en su grupo de investigación.<sup>193</sup> Posteriormente, estudia en profundidad la reacción de *tert*-butiliminas derivadas de *o*-yodobenzaldehídos **C.34** con acetilenos internos en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub> catalítico, que da lugar a las isoquinolinas 3,4-disustituídas **C.35** con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 2.8).<sup>194</sup>

La adición oxidante del yoduro de arilo al paladio (0) da lugar al intermedio organopaladio **C.36** en el cual se inserta el acetileno generando el intermedio vinílico de paladio **C.37**. Este intermedio reacciona intramolecularmente con el sustituyente *tert*-butilimina formando la sal de imonio paladacíclica de 7 miembros **C.38**. La posterior eliminación reductora da lugar a la sal de *tert*-butilisoquinolinio **C.39** regenerando la especie catalítica de Pd (0). Posteriormente, tal y como había postulado Heck,<sup>195</sup> el grupo *tert*-butilo se fragmenta para dar lugar a la isoquinolina esperada.

---

<sup>190</sup> I. R. Girling, D. A. Widdowson, *Tet. Lett.* **1982**, 23, 4281.

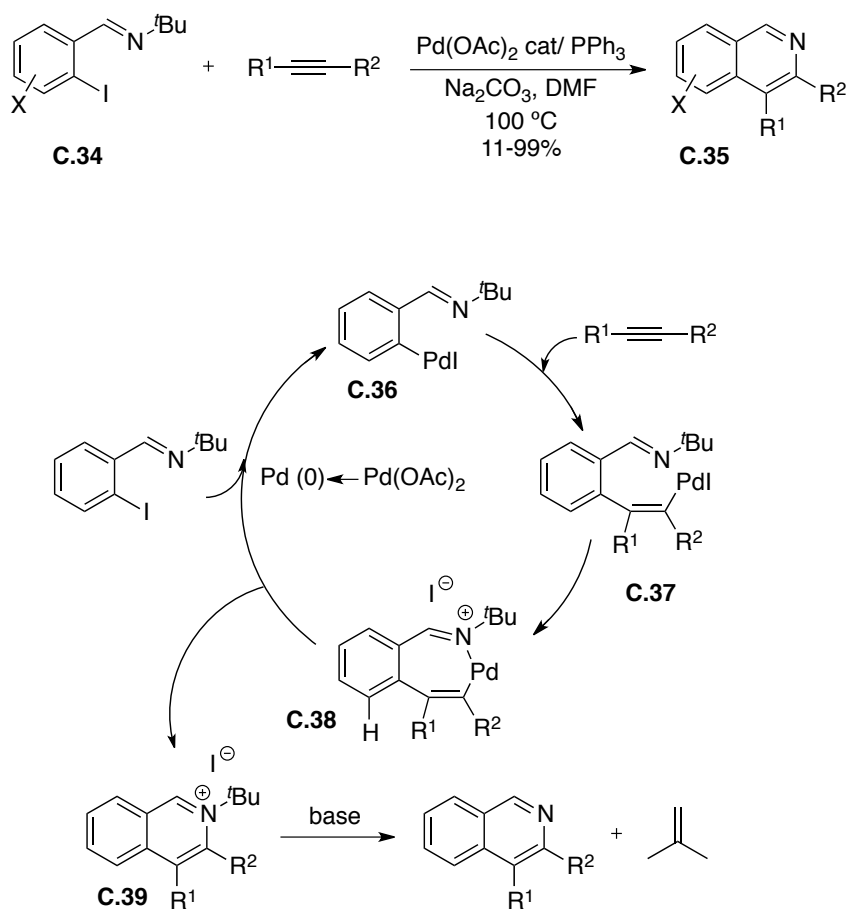
<sup>191</sup> F. Maassarani, M. Pfeffer, G. Le Borgne, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 8, 565.

<sup>192</sup> G. Wu, S. J. Geib, A. L. Rheingold, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3238.

<sup>193</sup> K. R. Roesch, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5306.

<sup>194</sup> K. R. Roesch, H. Zhang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8042.

<sup>195</sup> a) G. Wu, A. L. Rheingold, S. J. Geib, R. F. Heck, *Organometallics* **1987**, 6, 1941; b) G. Wu, S. J. Geib, A. L. Rheingold, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3238.

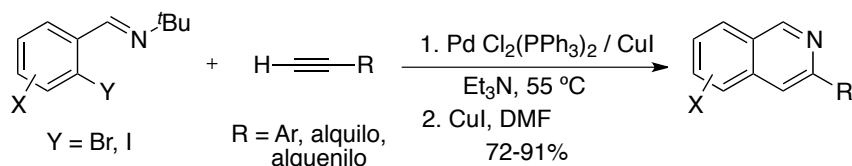


**Esquema 2.8.** Primera síntesis de isoquinolinas mediante catálisis con paladio.

En cuanto al alquino, también pueden emplearse diinos o eninos, si bien estos sustratos conducen a mezclas de regiosómeros en el producto final. Lo mismo ocurre cuando se emplean iminas electrónicamente ricas. Además, esta metodología también permite acceder a las isoquinolinas 3-monosustituídas cuando se emplean acetilenos que contienen un grupo trimetilsililo.

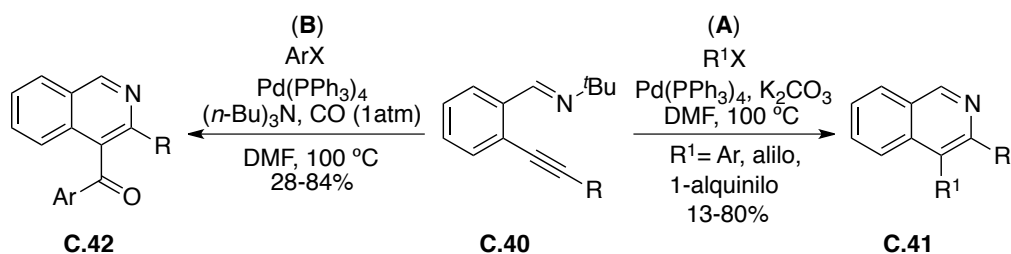
Las isoquinolinas 3-monosustituídas también son accesibles empleando las mismas iminas y acetilenos terminales a través de un procedimiento *one-pot* mediante un acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio y posterior

ciclación catalizada por cobre del iminoalquino resultante. Este procedimiento pudo ser aplicado a la síntesis de la Decumbenina B (Esquema 2.9).<sup>196</sup>



**Esquema 2.9.** Síntesis de isoquinolinas 3-monosustituídas mediante catálisis con paladio y cobre.

Continuando con su interés en la síntesis de isoquinolinas, el profesor Larock emplea de nuevo las benzaldiminas **C.40** como materiales de partida para nuevos procesos de heterociclación en cascada.<sup>197</sup> Por ejemplo, describe el acoplamiento cruzado catalizado por paladio con haluros de arilo, alilo, vinilo, alqueniilo o bencilo para dar lugar a las isoquinolinas 3,4-disustituídas **C.41** con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 2.10, ruta **A**).<sup>198</sup> Esta síntesis presenta una gran generalidad, si bien funciona mejor cuando la aldimina contiene grupos dadores de densidad electrónica con el fin de evitar la formación de productos laterales.



**Esquema 2.10.** Síntesis de isoquinolinas 3,4-disustituídas con elevada versatilidad mediante catálisis con paladio.

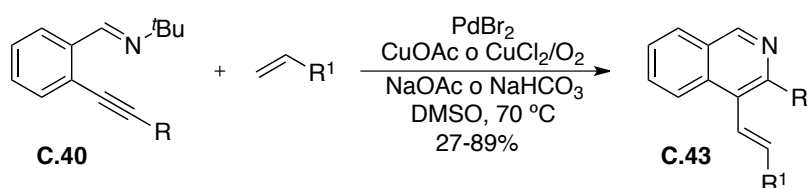
<sup>196</sup> a) K. R. Roesch, R. C. Larock, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 553; b) K. R. Roesch, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86.

<sup>197</sup> Para la aplicación en química combinatoria: Sudipta Roy, Sujata Roy, B. Neuenswander, D. Hill, R. C. Larock, *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 1061.

<sup>198</sup> a) G. Dai, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4035; b) G. Dai, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 920.

De forma similar, se han preparado también las 4-aroilisoquinolinas **C.42**, llevando a cabo la reacción de ciclación en presencia de CO y un halogenuro de arilo (Esquema 2.10, ruta **B**).<sup>199</sup>

Finalmente, la ciclación en presencia de un alqueno y bajo las condiciones típicas de una reacción de Heck oxidante conduce a la obtención de las isoquinolinas vinilsustituídas **C.43** (Esquema 2.11).<sup>200</sup>



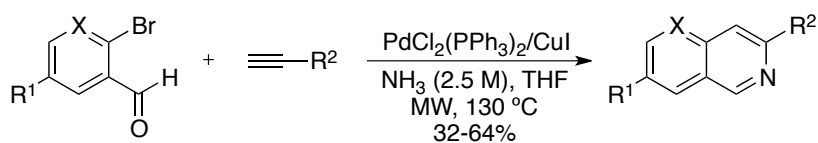
**Esquema 2.11.** Síntesis de isoquinolinas vinílicas mediante catálisis con paladio.

Un proceso relacionado con los métodos desarrollados por Larock es la síntesis multicomponente bajo radiación microondas descrita en el año 2010 por la profesora Rossi (Esquema 2.12).<sup>201</sup> Esta aproximación *one-pot* de tres componentes parte directamente de *o*-bromobenzaldehído, alquinos terminales y amoniaco dando lugar a las correspondientes isoquinolinas con rendimientos moderados y total regioselectividad. El catalizador es capaz de promover tanto el acoplamiento de Sonogashira como el paso de iminación-ciclación. Además el amoniaco juega un doble papel actuando como base del acoplamiento y aportando el átomo de nitrógeno en el segundo paso de formación del heterociclo.

<sup>199</sup> a) G. Dai, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 193; b) G. Dai, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7042.

<sup>200</sup> a) Q. Huang, R. C. Larock, *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 3557; b) Q. Huang, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 980.

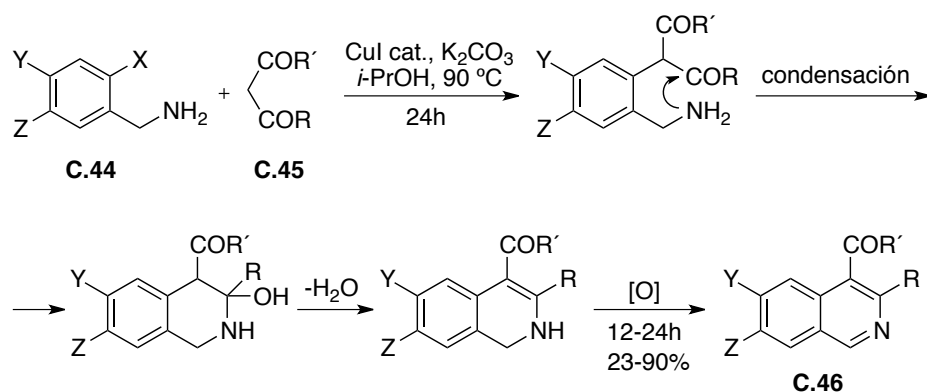
<sup>201</sup> M. Dell' Aqua, G. Abbiati, E. Rossi, *Synlett* **2010**, 2672.



**Esquema 2.12.** Síntesis multicomponente de isoquinolinas mediante catálisis con paladio y radiación microondas.

El empleo de catalizadores basados en metales de transición para la síntesis de isoquinolinas y sus derivados se ha extendido al estudio y exploración de otros elementos además del paladio, como el Ni,<sup>202</sup> Zr,<sup>203</sup> Cu, Rh y Ag.

Por ejemplo, en el año 2008 se describe un proceso en cascada catalizado por cobre (I) a partir de *o*-halobencilaminas **C.44** y  $\beta$ -cetoésteres o 1,3-dicetonas **C.45** para generar las isoquinolinas 3,4-disustituídas **C.46**. (Esquema 2.13).<sup>204</sup> La reacción transcurre a través de un proceso de  $\alpha$ -arilación del compuesto carbonílico **C.45**, seguido de una condensación intramolecular y posterior oxidación al aire.



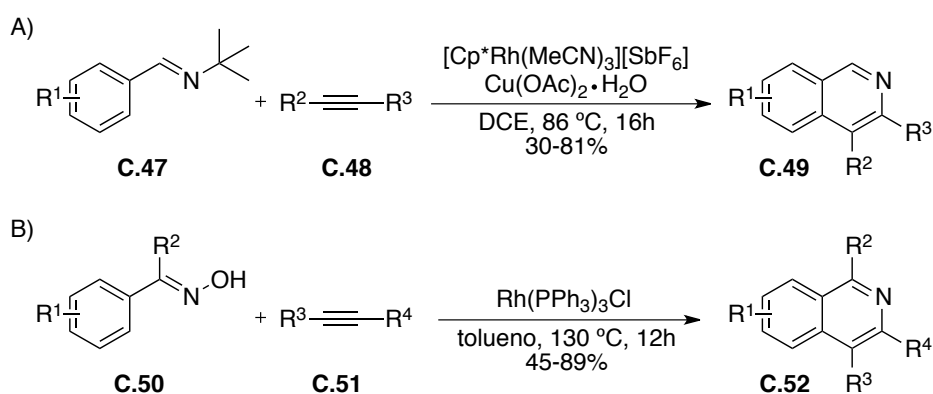
**Esquema 2.13.** Síntesis en cascada de isoquinolinas 3,4-disustituídas catalizada por cobre.

<sup>202</sup> a) R. P. Korivi, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5179; b) C.-C. Liu, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3518.

<sup>203</sup> T. V. V. Ramakrishna, P. R. Sharp, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 877.

<sup>204</sup> B. Wang, B. Lu, Y. Jiang, Y. Zhang, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2761.

La combinación de una reacción de activación C-H catalizada por rodio con la química de Larock llevó al grupo de Fagnou a diseñar una nueva síntesis de isoquinolinas a partir de compuestos fácilmente accesibles. La reacción de ciclación/acoplamiento cruzado oxidativo catalizada por rodio (III) entre las aril aldiminas **C.47** y los alquinos **C.48** constituye una técnica de acceso a diversas isoquinolinas 3,4 disustituídas **C.49** (Esquema 2.14, A).<sup>205</sup> El mismo metal es capaz de catalizar ambos pasos de formación de enlaces C-C y C-N.



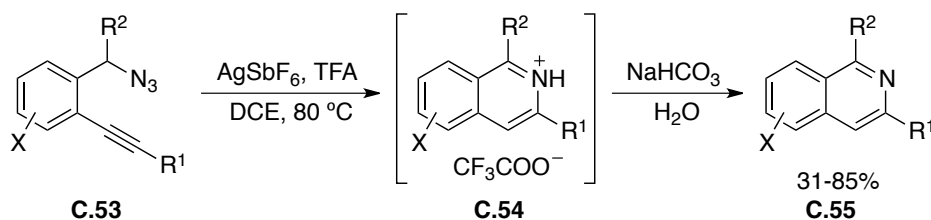
**Esquema 2.14.** Diferentes vías de acceso a derivados de isoquinolina mediante catálisis con rodio, a través de reacciones de funcionalización C-H.

Una estrategia muy semejante, pero esta vez utilizando una oxima como grupo director, permite acceder a estos derivados de isoquinolina mediante una secuencia que involucra una activación C-H catalizada por rodio seguida de electrociclación 6- $\pi$  y aromatización en un solo paso.<sup>206</sup> Así cuando se enfrentan diversas oximas o cetoximas **C.50** con alquinos internos (tanto simétricos como asimétricos) **C.51** en presencia del catalizador de Wilkinson ( $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$ ), se obtienen las correspondientes isoquinolinas **C.52** con buenos rendimientos y elevada regioselectividad (Esquema 2.14, B).

<sup>205</sup> N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050.

<sup>206</sup> K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9359.

Entre los diversos métodos que existen en la bibliografía para acceder al esqueleto de isoquinolina mediante catálisis con metales de transición, también se encuentra la ciclación catalizada por plata de las 2-alquínil bencil azidas **C.53** (Esquema 2.15).<sup>207</sup> Previamente había sido descrita la ciclación electrofílica de estos sustratos mediada por yodo en el grupo del profesor Yamamoto.<sup>208</sup>



**Esquema 2.15.** Síntesis de isoquinolinas mediante ciclación catalizada por plata.

En este proceso, el alquino de partida se coordina al catalizador de plata y el ataque regioselectivo del átomo de nitrógeno al triple enlace promueve la ciclación *6-endo-dig* regioselectiva. La pérdida de nitrógeno y reacción con ácido trifluoroacético da lugar a la sal de isoquinolina **C.54**, que reacciona con la base para generar la correspondiente isoquinolina **C.55**.

Como conclusión, se ha desarrollado un conjunto de nuevas metodologías para la síntesis de isoquinolinas. No obstante, dada la gran importancia biológica que posee el esqueleto isoquinolina, el diseño de protocolos que permitan acceder a estas moléculas es un tema de continuo interés dentro de la Química Orgánica.

<sup>207</sup> Y.-N. Niu, Z.-Y. Yan, G.-L. Gao, H.-L. Wang, X.-Z. Shu, K.-G. Ji, Y.-M. Liang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2893.

<sup>208</sup> a) D. Fischer, H. Tomeba, N. K. Pahadi, N. T. Patil, Z. Huo, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15720; b) D. Fischer, N. K. Pahadi, N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4764.

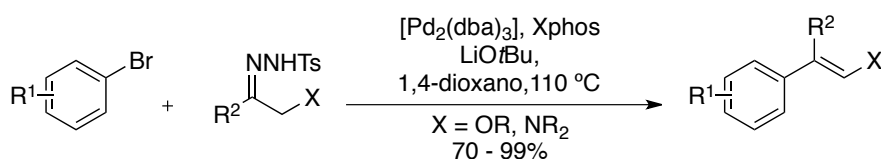


## 2.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### 2.2.1. Objetivos.

Con objeto de ampliar la aplicabilidad de la reacción de acoplamiento descrita en el primer capítulo de esta Memoria, decidimos estudiar el potencial sintético de estas reacciones enfocadas a la síntesis de heterociclos.

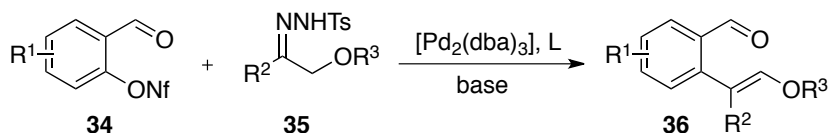
Como ya se ha comentado en los antecedentes generales (apartado I.3.2, Esquema I.34), Una aplicación interesante de la reacción de acoplamiento entre tosilhidrazonas y halogenuros de arilo, puesta a punto en nuestro grupo de investigación, es la preparación de enol éteres y enaminas empleando *N*-tosilhidrazonas derivadas de compuestos carbonílicos  $\alpha$ -funcionalizados (Esquema 2.16).<sup>72</sup> En aquellos casos en los que el producto de acoplamiento es un enol éter se forma un nuevo compuesto carbonílico “enmascarado” que podría ser empleado en una transformación posterior, por ejemplo, una reacción de heterociclación.



**Esquema 2.16.** Síntesis de enol éteres y enaminas mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.

Continuando con nuestro interés en las reacciones con nonaflatos, decidimos centrar nuestra atención en los derivados de fenoles *o*-sustituídos y más concretamente en aquellos derivados del salicilaldehído. De este modo, la reacción de acoplamiento cruzado del nonaflato **34** derivado de un salicilaldehído con la *N*-tosilhidrazona  $\alpha$ -alcoxisustituída **35** daría lugar al producto de acoplamiento **36** (Esquema 2.17). Este compuesto posee dos grupos carbonílicos diferentemente

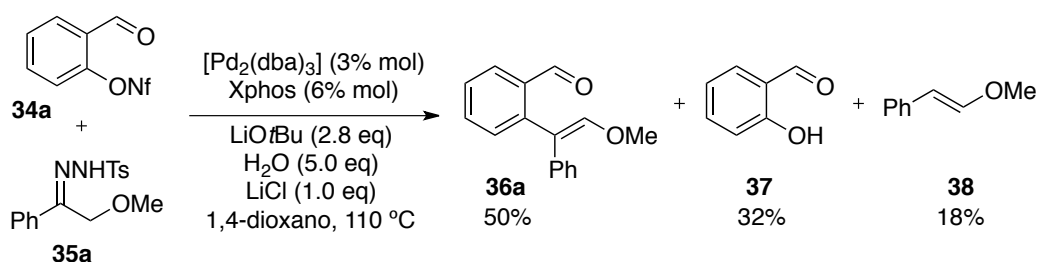
protegidos en relación 1,5 por lo que podría ser una plataforma versátil para la síntesis de heterociclos. Por otra parte, existe una amplia variedad de derivados del salicilaldehído comercialmente disponibles, lo que proporcionaría un mayor interés a la transformación.



**Esquema 2.17.** Estrategia para generar compuestos 1,5-dicarbonílicos protegidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

### 2.2.2. Reacción de *N*-tosilhidrazonas $\alpha$ -alcoxisustituídas y nonaflatos derivados del salicilaldehído. Estudios preliminares.

Con el fin de encontrar las condiciones adecuadas para el acoplamiento se enfrentaron el nonaflato derivado del salicilaldehído **34a** y la *N*-tosilhidrazona derivada de la 2-metoxiacetofenona **35a**. La transformación bajo las condiciones de reacción previamente descritas para acoplamientos de nonaflatos de arilo dio lugar al producto deseado con un rendimiento moderado (Esquema 2.18), debido probablemente a los impedimentos estéricos generados por el sustituyente en posición orto.

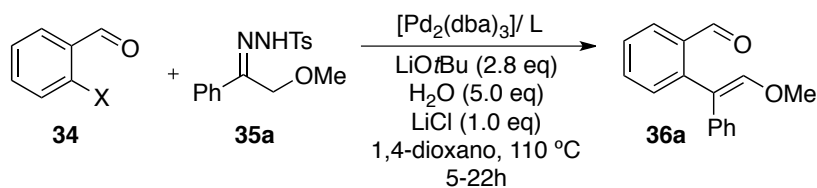


**Esquema 2.18.** Reacción de acoplamiento cruzado del derivado de salicilaldehído **34a** y la *N*-tosilhidrazona **35a** catalizada por paladio.

Un análisis del crudo de reacción reveló que junto con el producto de acoplamiento deseado se obtenían cantidades apreciables del fenol procedente de la hidrólisis del nonaflato en medio básico **37** y de la olefina **38** que proviene de la descomposición de la hidrazona a través de la reacción de Bamford-Stevens. El producto de acoplamiento **36a** pudo ser aislado por cromatografía con un 46% de rendimiento, lo cual supuso un resultado alentador a la hora de buscar condiciones de reacción óptimas para el proceso.

Se desarrolló a continuación un estudio de reoptimización para la misma reacción de acoplamiento. Una carga de catalizador superior o inferior a la que se había empleado conduce a una peor conversión al enol éter **36a** (entradas **1 – 4**, Tabla 2.1). También se observó un descenso muy significativo del rendimiento al llevar a cabo la reacción en ausencia de H<sub>2</sub>O como aditivo (entrada **5**).

**Tabla 2.1.** Estudio de reoptimización basado en el efecto del catalizador, electrófilo del acoplamiento y estequiometría de la reacción.<sup>[a]</sup>



Entrada	Equiv. <b>4/5a</b>	% mol [Pd]/L <sup>[b]</sup>	Rto. (%) / Conv. (%) <sup>[c]</sup>
1	1/1.1	3/L = XPhos	46/50
2	1/1.1	6/L = XPhos	---/25
3	1/1.1	5/L = XPhos	---/30
4	1/1.1	1.5/L = XPhos	---/35
5 <sup>[d]</sup>	1/1.1	3/L = XPhos	---/20
6	1/2.2	3/L = XPhos	60/65 <sup>[e]</sup>
7	1.8/1	3/L = XPhos	---/30
8	1/1.1	3/L = SPhos	---/26
9	1/1.1	5/L = SPhos	---/20

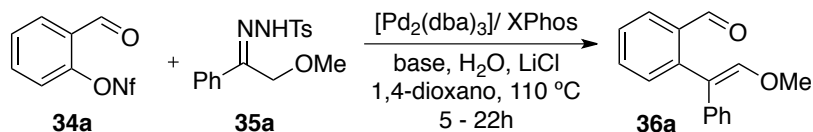
**Tabla 2.1 cont.** Estudio de reoptimización basado en el efecto del catalizador, electrófilo del acoplamiento y estequiometría de la reacción.<sup>[a]</sup>

Entrada	Equiv. <b>4/5a</b>	% mol [Pd]/L <sup>[b]</sup>	Rto. (%)/ Conv. (%) <sup>[c]</sup>
10 <sup>[f]</sup>	1/1.1	3/L = XPhos	27/---

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **35a**; nonaflato de arilo (X=ONf) **34**; LiOtBu (2.8 eq); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>; ligando; 2.0 mL de 1,4-dioxano para 0.3 mmol de reactivo limitante, 110 °C. [b] Se emplea una relación 1:2 de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Ligando. [c] Rendimiento tras purificación por cromatografía/Conversión determinada por GC-MS, basado en la desaparición del reactivo limitante. [d] Sin adición de H<sub>2</sub>O al medio de reacción. [e] Se obtiene el producto **36a** como una mezcla de isómeros *Z:E* en proporción 3:1. [f] Reacción llevada a cabo empleando el bromuro de arilo (X=Br). Condiciones habituales para halogenuros de arilo: LiOtBu (2.3 eq), misma carga de catalizador y sin adición de LiCl.

El mejor resultado se obtuvo en presencia de un exceso 2.2:1 de la hidrazona **35a** (entrada **6**). En este caso pudo ser aislado el producto de acoplamiento con un 60 % de rendimiento. Por otra parte, un exceso del nonaflato de arilo condujo a peores resultados (entrada **7**). El empleo del ligando Sphos (también adecuado para este tipo de reacciones) o un cambio en el reactivo electrófilo del acoplamiento tampoco proporcionaron una mayor conversión a la molécula objetivo (entradas **8 - 10**).

Dado que una de las reacciones laterales que más afectaron en este proceso de optimización fue la descomposición de la hidrazona en medio básico, decidimos centrar nuestros estudios en la modificación de dicha base. Se realizaron con este fin distintos ensayos empleando de nuevo el nonaflato de arilo como sustrato electrófilo de la transformación (Tabla 2.2).

**Tabla 2.2.** Estudio de reoptimización basado en el efecto de la base.<sup>[a]</sup>

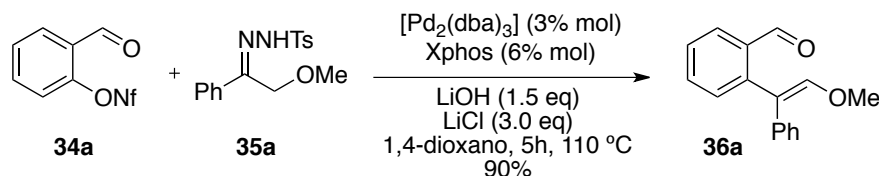
Entrada	Mmol 5a	Base/ eq	H <sub>2</sub> O (eq)/ LiCl (eq)	Rto. (%)/ Conv. (%) <sup>[b]</sup>
1	0.33	LiOtBu/ 2.0	5/1	64/70
2	0.33	LiOtBu/ 3.5	5/1	---/26
3	0.33	LiOtBu/ 1.5	5/1	70/74
4 <sup>[c]</sup>	0.33	LiOtBu/ 1.5	5/1	---/60
5	0.33	LiOtBu/ 1.0	5/1	---/30
6	0.66	LiOtBu/ 1.5	5/1	---/50
7	0.33	LiOtBu/ 1.5	5/3	80/84
8 <sup>[d]</sup>	0.33	LiOH/ 1.5	0/3	90/92

[a] Condiciones de reacción: *N*-tosilhidrazona **35a**; nonaflato **34a** (0.3 mmol); base; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 3% mol, Xphos 6% mol; 2.0 mL de 1,4-dioxano para 0.3 mmol de reactivo limitante, 110 °C. [b] Rendimiento tras purificación por cromatografía/ Conversión determinada por GC-MS, basado en la desaparición del reactivo limitante. [c] Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 5% mol, XPhos 10% mol. [d] Sin adición de H<sub>2</sub>O al medio de reacción.

Efectivamente cuando se disminuyen los equivalentes de *tert*butóxido de litio en el medio de reacción se observa un aumento en la conversión al producto, aislándose el compuesto **36a** con un 64 % de rendimiento (entrada **1**). Como se observa en las entradas **1** – **5** de la Tabla 2.2, el mejor resultado se obtiene cuando se añaden 1.5 equivalentes de la base. Por otro lado, un aumento en la carga del catalizador o un exceso de la hidrazona no producen ninguna mejora en el rendimiento (entradas **4** y **6**).

El resultado más alentador de este estudio de reoptimización se obtuvo al aumentar la cantidad de cloruro de litio a 3 equivalentes (entrada **7**). De este modo prácticamente la totalidad de los productos de partida habían reaccionado al cabo de 5 horas, sin observarse apenas la formación de los subproductos de descomposición **7** y **8**.

Decidimos a continuación variar la naturaleza de la base. Así, cuando se utilizó hidróxido de litio (1.5 equivalentes) y se eliminó la adición de agua, se pudo aislar el producto de acoplamiento **36a** con un rendimiento excelente (entrada **8** de la Tabla 2.2; Esquema 2.19).



**Esquema 2.19.** Condiciones optimizadas para la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre el nonaflato **34a** y la  $\alpha$ -alcoxilosilhidrazona **35a**.

Cabe destacar en este punto que, el compuesto **36a** no podría ser preparado a través de la metodología descrita por Kobayashi (apartado 2.1.3.B de este capítulo) en la que la funcionalidad enol éter se introduce mediante una reacción tipo Wittig con un iluro de fósforo. Aplicando su protocolo, habría que partir de una acetofenona que contuviese un aldehído en posición orto, y en este caso, la reacción de olefinación tendría lugar a través del aldehído y no de la cetona.

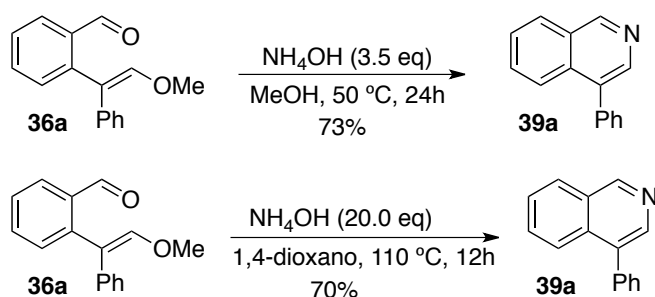
De este modo, tras una variación en las condiciones de reacción previamente descritas para las reacciones de acoplamiento con nonaflatos, la reacción entre el nonaflato de arilo **34a** derivado del salicilaldehído y la  $\alpha$ -alcoxilosilhidrazona **35a** da lugar al compuesto **36a** con un rendimiento elevado (Esquema 2.19). Cabe destacar que la reacción procede de forma óptima en presencia de la función aldehído desprotegida. Además no se observa influencia del grupo en orto el cual podría suponer un importante impedimento estérico. Es interesante señalar que el compuesto **36a** es una estructura sin precedentes, ya que, al tratarse de un derivado dicarbonílico 1,5 “enmascarado”, podría emplearse como punto de partida en la síntesis de diversos heterociclos y carbociclos condensados. La sencillez de la

reacción y la accesibilidad a distintos salicilaldehídos comerciales le otorga a esta metodología una gran versatilidad.

### 2.2.3. Reacción de heterociclación one-pot de compuestos 1,5 dicarbonílicos. Estudios preliminares.

Una vez encontradas las condiciones para este primer paso, decidimos estudiar una reacción de heterociclación. Se planteó inicialmente una transformación muy simple, en particular se investigó la reacción del compuesto **36a** con hidróxido amónico. Una condensación con el aldehído y posterior ciclación conduciría a la formación de un derivado de isoquinolina.

Como primer ensayo se enfrentó el compuesto dicarbonílico **36a** a un exceso de hidróxido amónico en metanol a 50 °C (Esquema 2.20). Se realizó un seguimiento de la reacción por GC-MS, observando, para nuestra satisfacción, que se obtenía el producto esperado **39a** con un 73 % de rendimiento. Al cabo de 24 horas el proceso ya no evolucionaba.

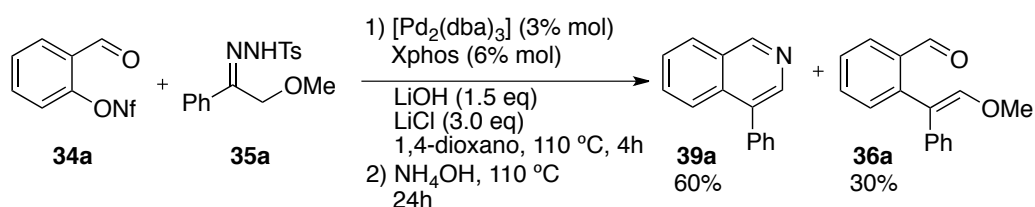


**Esquema 2.20.** Primeros ensayos de la reacción de heterociclación del compuesto dicarbonílico **36a**.

Además el empleo de dioxano como disolvente también resulto ser válido para promover dicha reacción, si bien el rendimiento fue ligeramente inferior. Se

pudo comprobar a su vez que un mayor exceso de hidróxido amónico hacía que la reacción avanzase más rápidamente (Esquema 2.20).

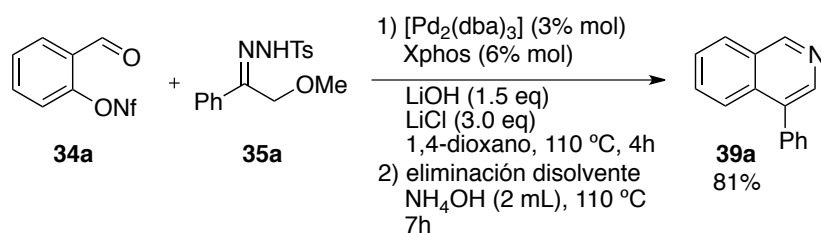
Alentados por este resultado, se estudiaron a continuación las condiciones apropiadas para llevar a cabo dicha transformación en una versión *one-pot*, de tal forma que no fuese necesario aislar el producto de acoplamiento **36a**. En una primera aproximación se enfrentaron ambos sustratos **34a** y **35a** bajo las condiciones optimizadas en el apartado anterior (Esquema 2.21). Tras 4 horas de reacción se había completado el primer paso observándose la formación del producto de acoplamiento de forma cuantitativa mediante GC-MS. La adición de un exceso de hidróxido amónico al medio de reacción, proporcionó tras 24 horas de calentamiento, la molécula objetivo **39a** con un rendimiento del 60 %.



**Esquema 2.21.** Primer ensayo de la reacción de heterociclación de forma *one-pot*.

Sin embargo, en este primer ensayo parte del compuesto intermedio **36a** quedaba sin reaccionar pudiendo aislarse tras cromatografía con un 30 % de rendimiento. Un estudio exhaustivo del proceso nos llevó a comprobar que, la eliminación del dioxano tras el primer paso de reacción y posterior adición de la disolución acuosa de hidróxido amónico como único disolvente, daba lugar a la formación del heterociclo **39a** de forma cuantitativa (Esquema 2.22). De este modo el producto de heterociclación pudo aislarse con un 81 % de rendimiento tras 7 horas de calefacción a 110 °C.





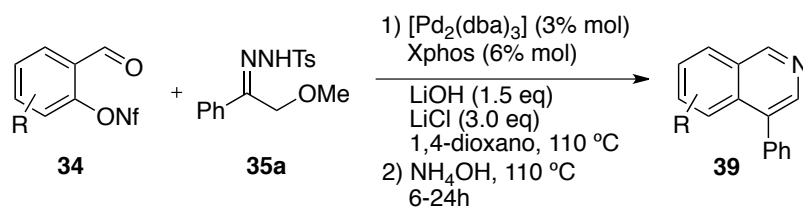
**Esquema 2.22.** Condiciones optimizadas para la síntesis *one-pot* de la isoquinolina **39a**.

#### 2.2.4. Estudio de la generalidad de la reacción de síntesis de isoquinolinas respecto al nonaflato de arilo.

De cara a evaluar la generalidad del proceso de heterociclación se llevó a cabo un estudio de la reacción empleando una serie representativa de nonaflatos de arilo derivados de los correspondientes salicilaldehídos sustituidos. Para ello se aplicó el protocolo descrito en el apartado previo (Esquema 2.23).

Como se observa en la Tabla 2.3 la transformación parece ser muy general con respecto al sustrato del acoplamiento cuando se enfrenta a la tosilhidrazona **35a** bajo las condiciones establecidas.

**Tabla 2.3.** Generalización de la reacción de heterociclación con respecto al nonaflato de arilo de partida **34**.<sup>[a]</sup>



Entrada	Nonaflato 4	Compuesto 9	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1			81
2 <sup>[c]</sup>			75
3			80
4 <sup>[c]</sup>			90
5 <sup>[d]</sup>			82
6			82

[a] Condiciones de reacción: (1) *N*-tosilhidrazona **35a**, 0.33 mmol (1.1 eq); nonaflato de arilo **34**, 0.3 mmol (1.0 eq); LiCl, 0.9 mmol (3.0 eq); LiOH 0.75 mmol (1.5 eq);  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3% mol); Xphos (6% mol); 2.0 mL de 1,4-dioxano; 110 °C; (2) eliminación de disolvente a presión reducida; 2.0 mL de disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ; 110 °C; 6 - 24h. [b] Rendimiento aislado global para el proceso de dos pasos *one-pot* después de columna cromatográfica. [c] Reacción llevada a cabo con 3 eq. de LiOH. [d] Reacción llevada a cabo empleando como base LiOtBu (2.8 eq), LiCl (1.0 eq),  $\text{H}_2\text{O}$  (5 eq).

Se comprueba por tanto que esta metodología puede ser empleada de forma eficiente para la preparación de 4-fenilisoquinolinas con diferentes sustituciones en el anillo bencénico. Estos sustituyentes pueden ser tanto grupos dadores como aceptores de densidad electrónica. Además, teniendo en cuenta la ventaja de la mayor reactividad de los nonaflatos que de los cloruros en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, es posible la síntesis de dicho heterociclo conteniendo un sustituyente cloro en su estructura (entrada 4).

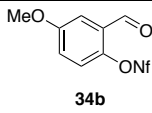
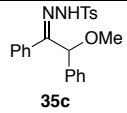
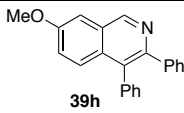
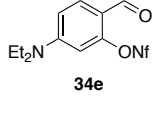
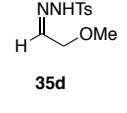
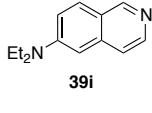
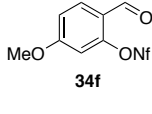
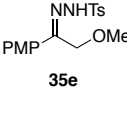
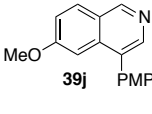
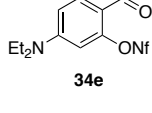
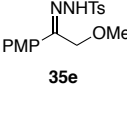
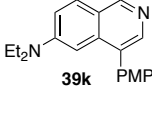
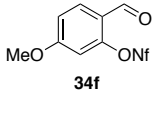
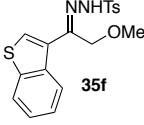
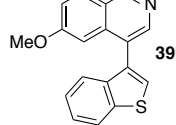
### 2.2.5. Estudio de la generalidad de la reacción de síntesis de isoquinolinas respecto a la *N*-tosilhidrazona $\alpha$ -alcoxisustituída.

A continuación se procedió a examinar el alcance de la reacción enfocado al empleo de tosilhidrazonas  $\alpha$ -alcoxisustituídas con diferentes patrones de sustitución. De este modo, se pudo comprobar que la transformación también permitía diversas variaciones en la estructura de la alcoxitosilhidrazona, obteniéndose en este caso distintas isoquinolinas sustituidas en posiciones 3 y 4 con elevado rendimiento (Tabla 2.4).

**Tabla 2.4.** Generalización de la reacción de heterociclación con respecto a la *N*-tosilhidrazona de partida **35**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Nonaflato <b>4</b>	Tosilhidrazona <b>5</b>	Compuesto <b>9</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
<b>1</b> <sup>[c]</sup>	 <b>34b</b>	 <b>35b</b>	 <b>39g</b>	76

**Tabla 2.4 cont.** Generalización de la reacción de heterociclación con respecto a la *N*-tosilhidrazona de partida **35**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Nonafolato <b>4</b>	Tosilhidrazona <b>5</b>	Compuesto <b>9</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
2 <sup>[d]</sup>				53
3 <sup>[d]</sup>				83
4				74
5				66
6				70

[a] Condiciones de reacción: (1) *N*-tosilhidrazona **35**, 0.33 mmol (1.1 eq); nonafolato de arilo **34**, 0.3 mmol (1.0 eq); LiCl, 0.9 mmol (3.0 eq); LiOH 0.75 mmol (1.5 eq); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3% mol); Xphos (6% mol); 2.0 mL de 1,4-dioxano; 110 °C; (2) eliminación de disolvente a presión reducida; 2.0 mL de disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>OH; 110 °C; 6 - 24h. [b] Rendimiento aislado global para el proceso de dos pasos *one-pot* después de columna cromatográfica. [c] Reacción llevada a cabo empleando como base LiOtBu (2.8 eq), LiCl (1.0 eq), H<sub>2</sub>O (5 eq). [d] Reacción llevada a cabo con 3 eq. de LiOH.

Tal y como se observa en la tabla, el empleo de hidrazonas  $\alpha,\alpha$ -disustituídas conduce a la síntesis de isoquinolinas con un sustituyente adicional en posición 3 (entradas **1** y **2**). Así, cuando se utilizó la hidrazona derivada de la  $\alpha,\alpha$ -dietoxiacetofenona **35b** se obtuvo como producto la isoquinolina 3-etoxisustituída **39g**. Así mismo, cuando se empleó la hidrazona derivada de la  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -fenilacetofenona fue posible la síntesis de la isoquinolina 3,4-difenilsustituída **39h**,

si bien los impedimentos estéricos de ambos anillos aromáticos conducen a un ligero descenso en el rendimiento.

Por otra parte, cuando se lleva a cabo la reacción con la hidrazona derivada del benciloxiacetaldehído es posible obtener la isoquinolina sin sustitución en el anillo heterocíclico con elevado rendimiento (entrada 3).

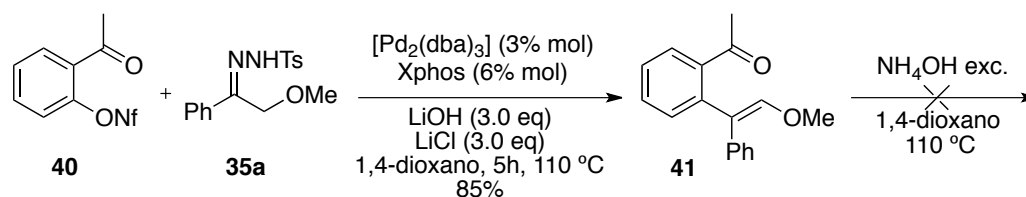
Finalmente, la transformación permite la introducción tanto de sustituyentes aromáticos como heteroaromáticos en la posición 4 de la isoquinolina empleando diferentes alcoxicetonas (entradas 4 - 6).<sup>209</sup>

Como resumen de este apartado cabe señalar que se ha desarrollado un método que permite preparar una amplia variedad de isoquinolinas con diversa sustitución en las posiciones 3 y 4 del heterociclo.

### 2.2.6. Síntesis de isoquinolinas sustituidas en la posición 1.

#### *Estrategia de síntesis.*

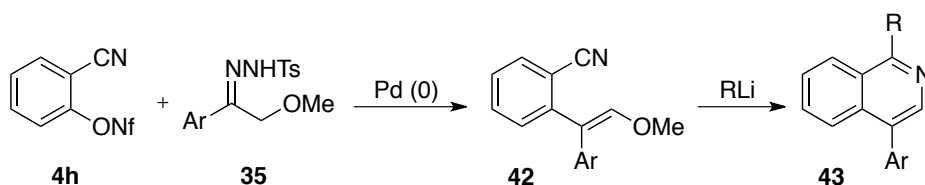
Una limitación que presenta la metodología descrita en el apartado anterior es que la síntesis de isoquinolinas permite la sustitución en posiciones 3 y 4 del anillo heteroaromático pero no la sustitución en posición 1. Con el fin de diseñar otra nueva aproximación hacia la síntesis de isoquinolinas 1-sustituídas focalizamos nuestra atención en una reacción similar pero partiendo de la correspondiente cetona en lugar de aldehído (Esquema 2.23).



**Esquema 2.23.** Primer ensayo hacia la síntesis de isoquinolinas sustituidas en posición 1.

Un ligero aumento en la cantidad de base empleada en la reacción de acoplamiento nos permitió generar el compuesto dicarbonílico correspondiente con elevado rendimiento. Sin embargo, no fue posible encontrar condiciones para promover la reacción de heterociclación de forma eficiente, por ello nos planteamos diseñar una estrategia de síntesis diferente.

Dicha estrategia consistiría en la reacción de acoplamiento entre el *o*-ciano-nonaflato **4h** y una  $\alpha$ -alcoxitosilhidrazona para dar lugar al intermedio enol éter **42** (Esquema 2.24), que podría ser transformado en la correspondiente isoquinolina 1-sustituída mediante la adición de un reactivo organometálico.<sup>184, 185, 186</sup>

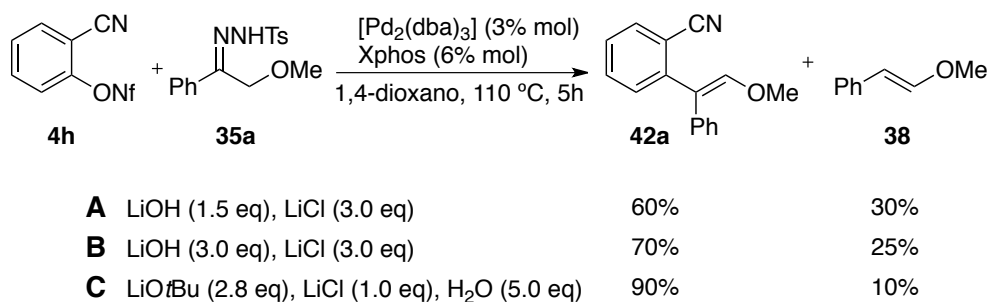


**Esquema 2.24.** Estrategia de síntesis basada en el empleo de *o*-ciano nonaflatos.

### *Optimización del proceso.*

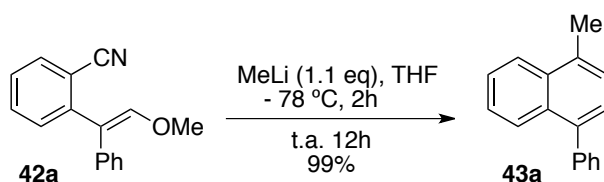
Se comenzó el estudio enfrentando el nonaflato de arilo **4h** derivado del *o*-ciano fenol con la tosilhidrazona **35a** bajo las condiciones optimizadas de reacción (Esquema 2.25; condiciones A). Tras cinco horas de calefacción la reacción ya no evolucionaba detectándose una conversión del 60 % al producto de acoplamiento **42a** con respecto al producto **38** de Bamford-Stevens y parte del nonaflato sin reaccionar. Cuando se incrementó la cantidad de base a 3 equivalentes la conversión observada por GC-MS aumentaba (Esquema 2.25; condiciones B). Sin embargo el empleo de LiOtBu como base, 1 equivalente de LiCl y 5 equivalentes de agua<sup>210</sup> condujo, en esta ocasión, al mejor de los resultados, y el *o*-cianoalqueno **42a** se pudo aislar con un 84 % de rendimiento (Esquema 2.25; condiciones C).

<sup>210</sup> Condiciones de reacción optimizadas para el acoplamiento cruzado entre nonaflatos de arilo y *N*-tosilhidrazonas empleadas en el capítulo 1 de esta Memoria.



**Esquema 2.25.** Optimización de las condiciones de reacción para el acoplamiento entre *o*-ciano nonaflatos y *N*-tosilhidrazonas  $\alpha$ -alcoxisustituídas.

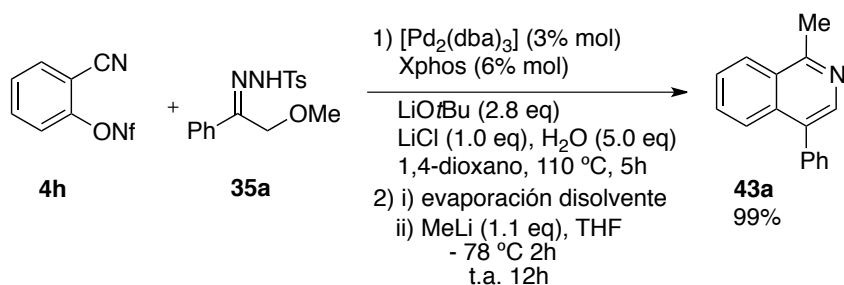
Una vez determinadas las condiciones de reacción para el acoplamiento cruzado catalizado por paladio se procedió a estudiar el paso de ciclación mediante adición de un reactivo organolítico. Observamos entonces que cuando se añadía MeLi (1.6 M en Et<sub>2</sub>O) sobre una disolución del *o*-cianoalqueno **42a** en THF a baja temperatura y, a continuación, se agitaba a temperatura ambiente durante 12 horas, se obtenía la isoquinolina esperada **43a** con una conversión total (Esquema 2.26).



**Esquema 2.26.** Paso de heterociclación del *o*-cianoalqueno **42a** mediante adición de un reactivo organolítico.

Además, fue posible llevar a cabo la transformación de forma *one-pot* sin necesidad de aislar el intermedio **42a**. Las mejores condiciones experimentales fueron aquellas en las que se evaporaba el 1,4-dioxano una vez terminaba el acoplamiento, seguido de dilución en THF y adición del reactivo organolítico a - 78

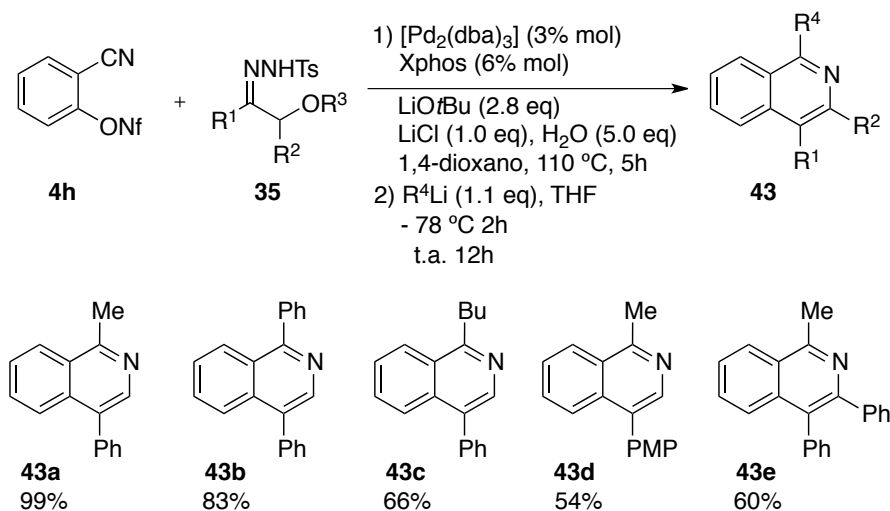
°C. De este modo la transformación también daba lugar a la correspondiente isoquinolina 1-sustituída **43a** de forma cuantitativa (Esquema 2.27).



**Esquema 2.27.** Condiciones para la síntesis de la isoquinolina 1-sustituída **43a** de forma *one-pot*.

### Generalización del proceso.

Tras encontrar las condiciones adecuadas para promover la heterociclación mediante esta nueva estrategia, se pudo preparar un conjunto de isoquinolinas sustituidas en posición 1 mediante el empleo de distintos reactivos organolíticos (Esquema 2.28).



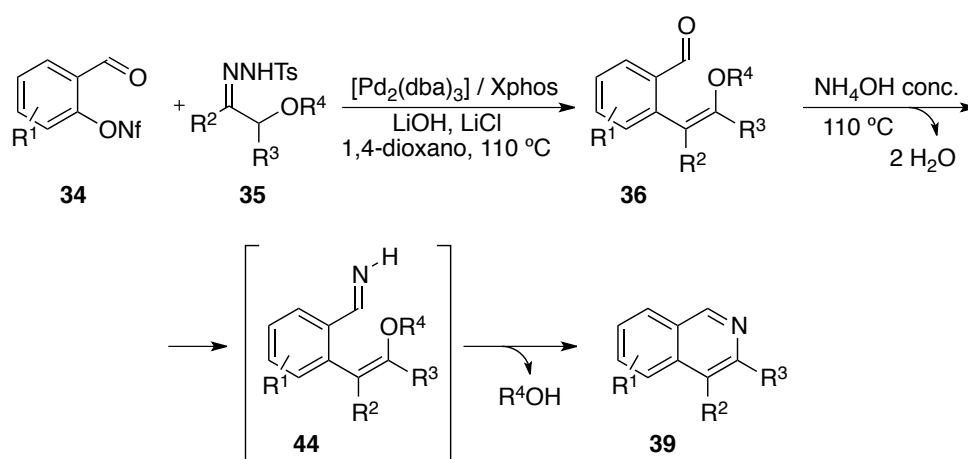
**Esquema 2.28.** Generalización en la síntesis de isoquinolinas sustituidas en posición 1 mediante el empleo de reactivos organolíticos.



Como se observa en el esquema 2.28 la transformación funciona correctamente con independencia del reactivo organolítico empleado dando lugar a la molécula objetivo con buen rendimiento. Además es posible introducir distintos grupos en la posición 4 del anillo heterocíclico e incluso sintetizar la isoquinolina 1,3,4-trisustituída **43e** cuando se emplea la tosilhidrazona derivada de la 2-metoxi-2-fenilacetofenona.

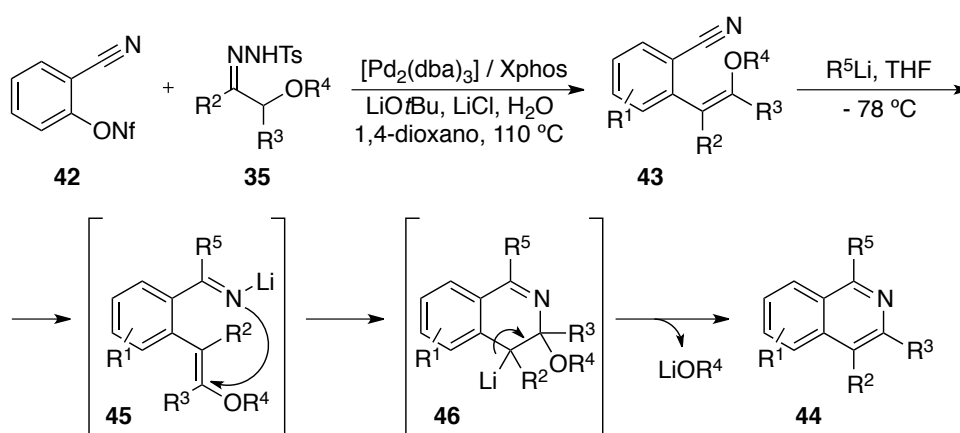
### 2.2.7. Mecanismo propuesto.

El mecanismo que se propone para la primera transformación es muy sencillo (Esquema 2.29). Comenzaría con una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre el nonaflato de arilo **34** y la  $\alpha$ -alcoxitosilhidrazona **35** bajo las condiciones optimizadas dando lugar al intermedio enol éter **36**. La posterior adición de una disolución acuosa saturada de hidróxido amónico conduciría al intermedio imínico **44**. Una típica reacción de condensación con la consecuente pérdida de una molécula de alcohol promovería la heterociclación conduciendo así a las isoquinolinas 3,4-disustituídas **39**. Tampoco puede descartarse una reacción de cierre electrocíclico del intermedio **44** seguida de una reacción de eliminación de alcohol.



Esquema 2.29. Mecanismo propuesto para la reacción de heterociclación.

Para la segunda transformación descrita dentro de este capítulo el mecanismo propuesto es el que se muestra en el Esquema 2.30. La reacción de acoplamiento entre el ciano nonaflato **4h** y la  $\alpha$ -alcoxitosilhidrazona **35** daría lugar al intermedio enol éter **42**, de forma análoga al proceso anterior. En este caso, la adición de un reactivo organolítico a baja temperatura formaría el imido anión **45**. Una ataque nucleofílico intramolecular de este anión al enoletter generaría la especie aniónica **46**, que por pérdida del alcóxido de litio correspondiente daría lugar a la isoquinolina 1-sustituída **43**.



**Esquema 2.30.** Mecanismo propuesto para la reacción de heterociclación empleando un reactivo organolítico.

## **2.3. CONCLUSIONES.**

En este capítulo de la Memoria se ha descrito una nueva metodología para la síntesis de isoquinolinas. Mediante la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio de  $\alpha$ -alcoxitosilhidrazonas y nonaflatos derivados de salicilaldehídos es posible acceder a compuestos dicarbonílicos 1,5 protegidos. El tratamiento de los mismos con hidróxido amónico hace que se transformen fácilmente en isoquinolinas con diversa sustitución en posiciones 3 y 4. Si por el contrario, se emplean *o*-cianononaflatos en la reacción de acoplamiento es posible generar los derivados 1-ciano-5-carbonílicos. La adición de reactivos organolíticos a los mismos nos permite incorporar sustitución en la posición 1 de la molécula. La combinación de ambas aproximaciones representa un método muy versátil para la preparación de isoquinolinas sustituidas en cualquier posición del anillo heteroaromático.

Además este protocolo de síntesis pone de manifiesto el gran potencial sintético que presentan las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Y en especial, aquellas en las que se emplean sulfonatos como reactivo electrófilo de la transformación, al ser fácilmente accesibles a partir de los correspondientes fenoles. Por ejemplo, para esta transformación en concreto, la amplia disponibilidad comercial de distintos salicilaldehídos aporta un valor añadido.







## Capítulo 3

**Reacciones de acoplamiento cruzado *one-pot* de *N*-tosilhidrazonas  $\alpha$ -(*N*)-azolsustituídas y nonaflatos o bromuros de arilo catalizadas por paladio. Síntesis de (*Z*)-*N*-alquenilazoles y de pirrolo [2,1-*a*]isoquinolinas mediante reacción catalítica auto-tándem.**





### 3.1. INTRODUCCIÓN.

#### 3.1.1. Lamellarinas. Características generales.

Las lamellarinas son una familia de alcaloides marinos que contienen un centro pirrolo-isoquinolina altamente sustituido.<sup>211</sup> Las lamellarinas pentacíclicas son consideradas compuestos complejos ya que un anillo de pirrol se encuentra condensado a una benzoxazinona y a una dihidroisoquinolina o isoquinolina sustituida. Por ejemplo la lamellarina D, es un potente inhibidor de la topoisomerasa humana I (Figura 3.1).<sup>212</sup>

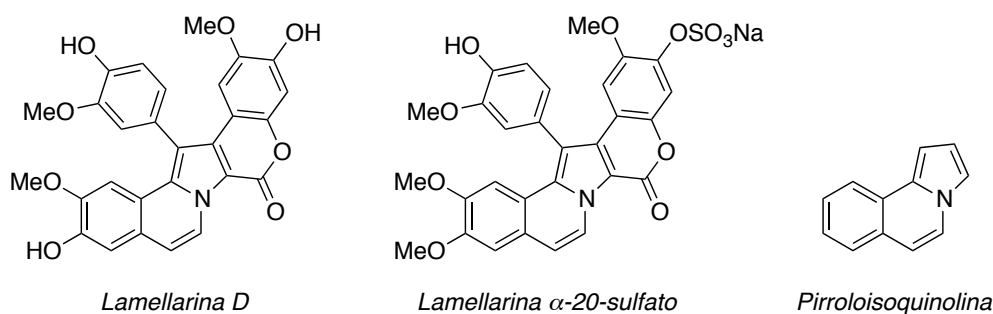


Figura 3.1.

Otro miembro de la familia, la lamellarina  $\alpha$ -20-sulfato muestra inhibición selectiva contra la integrasa in vitro HIV-1.<sup>213</sup> Más de treinta de estos compuestos naturales han sido aislados de fuentes marinas naturales.<sup>214</sup> Estos compuestos policíclicos fusionados que contienen un átomo de nitrógeno se encuentran

<sup>211</sup> C. Bailly, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents*, **2004**, *4*, 363.

<sup>212</sup> E. Marco, W. Layne, C. Tardy, A. Lansiaux, M. Iwao, F. Ishibashi, C. Bailly, F. Gago, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3796.

<sup>213</sup> a) M. V. R. Reddy, M. R. Rao, D. Rhodes, M. S. T. Hansen, K. Rubins, F. D. Bushman, Y. Venkateswarlu, D. J. Faulkner, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901; b) A. Aubry, X.-S. Pan, L. M. Fisher, V. Jarlier, E. Cambau, *Antimicro. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 1281

<sup>214</sup> a) P. Cironi, F. Albericio, M. Álvarez, *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Pergamos: Oxford (UK), **2004**, Vol. 16, pp 1-26; b) H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264.

presentes, no sólo en productos naturales,<sup>215</sup> sino también en materiales funcionales<sup>216</sup> y moléculas con interés farmacéutico.<sup>217</sup>

Tanto las lamellarinas naturales como las sintéticas son candidatos excelentes para el desarrollo de nuevas drogas debido a su estructura única y a sus importantes actividades biológicas, especialmente como agentes antitumorales.<sup>1,218</sup>

### 3.1.2. Métodos recientes de síntesis de análogos de Lamellarina.

Se han descrito tres tipos de aproximaciones para la construcción del esqueleto principal pirrolo-isoquinolina presente en las lamellarinas, que aparecen representadas en el Esquema 3.1. La primera de ellas esta basada en la arilación intramolecular del pirrol o indol para dar lugar al anillo nitrogenado de la isoquinolina (A), la segunda consistiría en la formación del anillo de pirrol fusionado a la estructura (B) y en tercer lugar, se podría acceder a estos compuestos mediante incorporación de dos unidades de carbono a un 2-arilpirrol a través de un alquino para construir el anillo central (C).

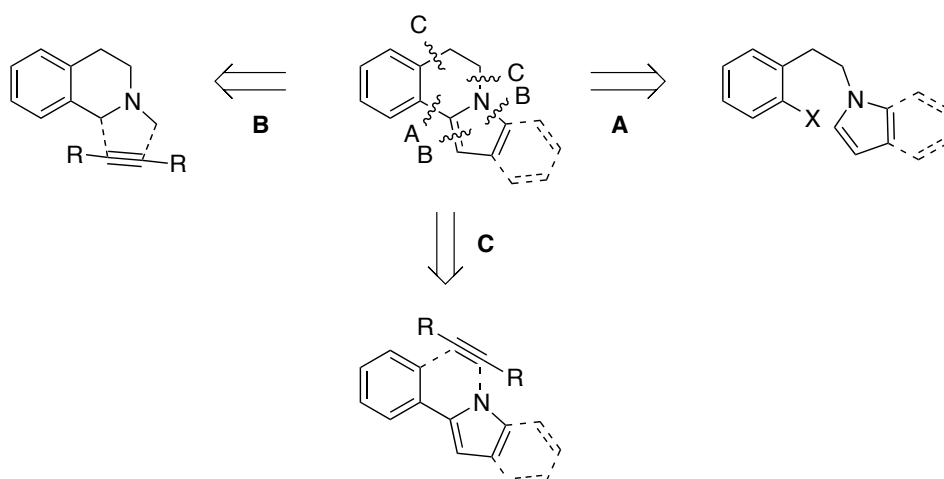
---

<sup>215</sup> a) J. Ewing, J.; G. K. Hughes, E. Ritchie, W. C. Taylor, *Nature* **1952**, *169*, 618; b) H. Moskowitz, M. Leboeuf, A. Care, A. von Angerer, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 947.

<sup>216</sup> a) S. Chandrasekhar, *Liq. Cryst.* **1993**, *14*, 3; b) N. Boden, R. Bissell, J. Clements, B. Movaghar, *Liq. Cryst. Today* **1996**, *6*, 1; c) M. D. Watson, A. Fechtenkötter, K. Müllen, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1267; d) E. Ahmed, A. L. Briseno, Y. Xia, S. A. Jenekhe, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1118.

<sup>217</sup> a) W. K. Anderson, A. R. Heider, N. Raju, J. A. Yucht, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2097; b) R. Ambros, S. von Angerer, W. Wiegrebe, *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 481; c) R. Ambros, S. von Angerer, W. Wiegrebe, *Arch. Pharm.* **1988**, *321*, 743; d) M. Goldbrunner, G. Loidl, T. Polossek, A. Mannschreck, E. von Angerer, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3524.

<sup>218</sup> a) F. Shibasi, S. Tanabe, T. Oda, M. Iwao, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 500; b) M. Facompré, C. Tardy, C. Bal-Mahieu, P. Colson, C. Perez, I. Manzanares, C. Cuevas, C. Bailly, *Cancer. Res.* **2003**, *63*, 7392; c) C. Tardy, M. Facompré, W. Layne, B. Baldeyrou, D. García-Grávalos, A. Francesch, C. Mateo, A. Pastor, J. A. Jimenez, I. Manzanares, C. Cuevas, C. Bailly, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *60*, 8669.



**Esquema 3.1.** Distintas retrosíntesis para la construcción de pirrolo e indoloisoquinolinas.

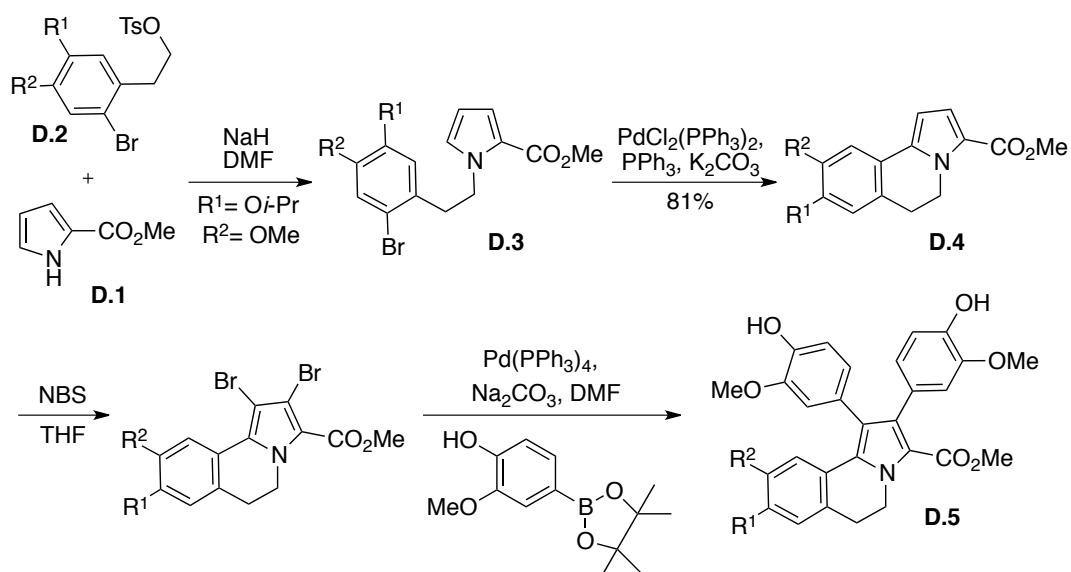
Veamos las distintas contribuciones a la síntesis de estos compuestos dependiendo del tipo de aproximación llevada a cabo:

### Estrategia A

En el año 2005 se describe una ruta de síntesis del compuesto **D.5**, un precursor sintético de análogos de lamellarinas de cadena abierta.<sup>219</sup> Esta estrategia comenzaría con una *N*-alquilación del pirrolo **D.1** con el derivado *p*-toluensulfonato **D.2**<sup>220</sup> empleando NaH como base. Una reacción de Heck intramolecular del compuesto **D.3** da lugar a la pirrolo-dihidroisoquinolina **D.4** con buen rendimiento. Los sustituyentes sobre el anillo nitrogenado se introducen mediante una secuencia bromación-acoplamiento de Suzuki para obtener la molécula objetivo **D.5** (Esquema 3.2).

<sup>219</sup> C. A. Olsen, N. Parera, F. Albericio, M. Álvarez, *Tetrahedron. Lett.* **2005**, *46*, 2041; otras aproximaciones al esqueleto de lamellarinas desarrolladas en el mismo grupo son: a) P. Cironi, I. Manzanares, F. Albericio, M. Álvarez, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2959; b) M. Marfil, F. Albericio, M. Álvarez, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8659; c) P. Cironi, C. Cuevas, I. Manzanares, F. Albericio, M. Álvarez, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8669.

<sup>220</sup> Este compuesto se sintetiza a partir de un benzaldehído mediante un procedimiento que implica una reacción de Wittig y varios pasos de reacción posteriores.



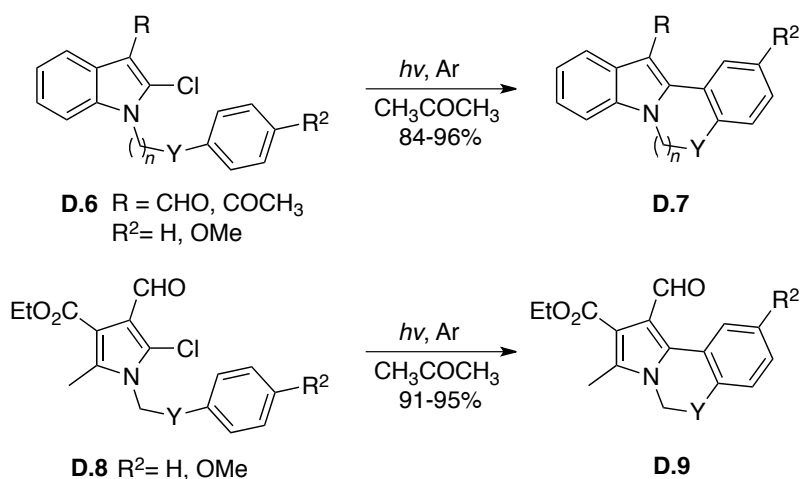
**Esquema 3.2.** Síntesis de un análogo de lamellarina de cadena abierta mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Otra forma de llevar a cabo la ciclación basándonos en la primera estrategia (Esquema 3.1, A) es mediante una reacción radicalaria intramolecular.

El profesor Zhang describe en el año 2009 una metodología de acceso a estos motivos estructurales.<sup>221</sup> Esta aproximación permite la síntesis eficiente de indolo[2,1-*a*]isoquinolinas **D.7** y pirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas **D.9** mediante reacciones de ciclación inducidas fotoquímicamente de 3-acil-2-cloroindoles **D.6** y 2-cloropirrol-3-carbaldehídos **D.8** (Esquema 3.3). Mientras que el empleo de precursores similares a estos conducía a productos no ciclados por deshalogenación mediante otras metodologías,<sup>222</sup> a través de este procedimiento se accede a las moléculas objetivo con elevado rendimiento.

<sup>221</sup> S.-C. Lu, X.-X. Zhang, Z.-J. Shi, Y.-W. Ren, B. Li, W. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2839.

<sup>222</sup> A. Fiumana, K. Jones, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4209.



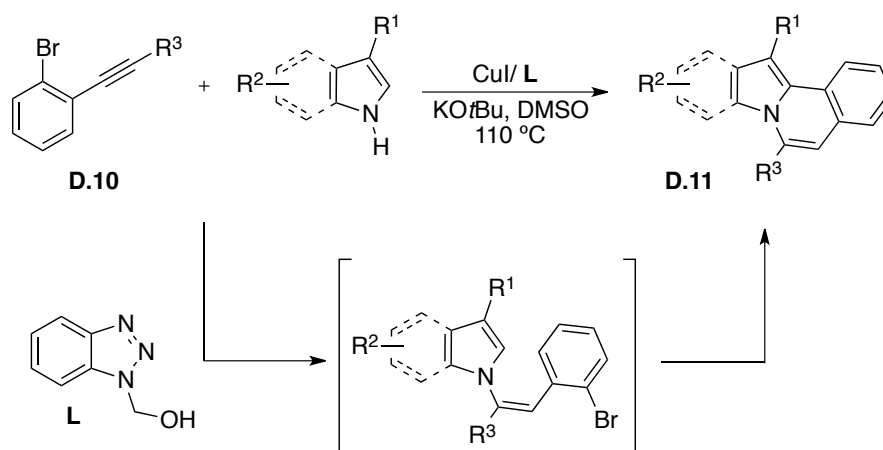
**Esquema 3.3.** Síntesis de indolo y pirrolo[2,1-a]isoquinolinas mediante acoplamiento cruzado fotoquímico intramolecular.

Los procedimientos descritos con anterioridad para la síntesis de indolo y pirrolo-isoquinolinas requieren de un número de pasos elevado y dan lugar a la formación de cantidades sustanciales de subproductos. Por ello, las reacciones tándem, que combinan la funcionalización C-H con la formación de un enlace C-heteroátomo catalizadas por metales de transición, se han convertido recientemente en un método de gran atractivo para la síntesis de estas moléculas, debido a su eficiencia en cuanto a economía atómica y selectividad.<sup>223</sup>

Por ejemplo, en el año 2009, Larock y colaboradores consiguen sintetizar las indolo y pirrolo[2,1-a]isoquinolinas **D.11** que se muestran en el Esquema 3.4, mediante una reacción tándem C-N/C-C de *o*-haloarilalquinos **D.10** catalizada por cobre.<sup>224</sup>

<sup>223</sup> Estas reacciones se discuten con más detalle en el apartado 3.1.3. de este capítulo de la Memoria.

<sup>224</sup> A. K. Verma, T. Kesharwani, J. Singh, V. Tandon, R. C. Larock, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1138.



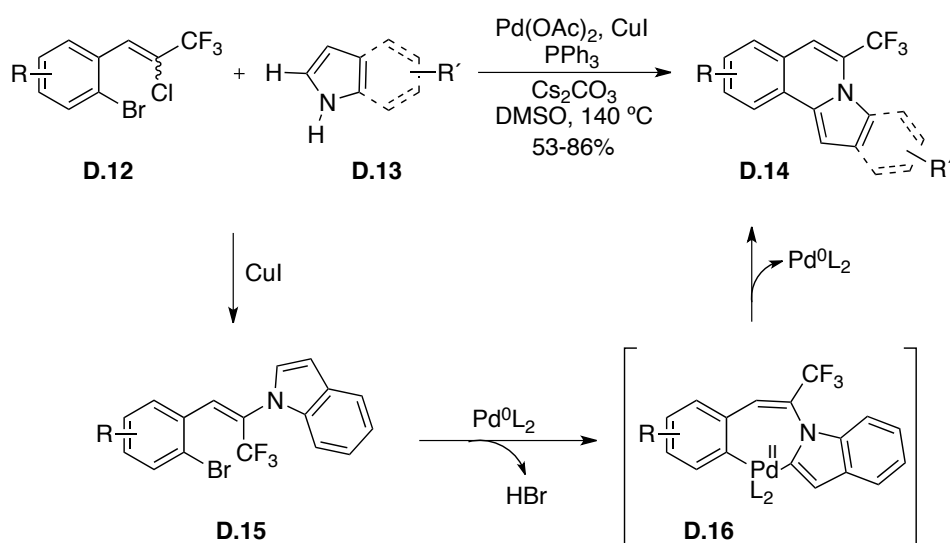
**Esquema 3.4.** Síntesis de indolo y pirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas mediante reacción tándem C-N/C-C catalizada por Cu.

En este contexto, se ha descrito muy recientemente la síntesis de indolo y pirrolo[2,1-*a*]isoquinolinas conteniendo un grupo trifluorometilo en su estructura, a través de funcionalización tándem de enlaces N-H/C-H catalizada por paladio y cobre (Esquema 3.5).<sup>225</sup>

Así, cuando se enfrentan los 1-bromo-2-(2-cloro-3,3,3-trifluoroprop-1-enil)-bencenos **D.12** con diversos indoles y pirroles **D.13** en presencia de acetato de paladio, yoduro de cobre como cocatalizador, trifenilfosfina y carbonato de cesio en DMSO a 140 °C, tiene lugar la reacción tándem de funcionalización de enlaces N-H/C-H dando lugar a las correspondientes pirrolo e indolo-isoquinolinas **D.14** con rendimientos de moderados a buenos. El proceso tolera la introducción de diversos sustituyentes en ambos sustratos del acoplamiento.<sup>226</sup>

<sup>225</sup> L.-L. Sun, Z.-Y. Liao, R.-Y. Tang, C.-L. Deng, X.-G. Zhang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2850.

<sup>226</sup> El sustrato de partida **D.12** se prepara mediante reacción de Wittig del correspondiente aldehído con CF<sub>3</sub>CCl<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Para su síntesis véase: M.-W. Chen, X.-G. Zhang, P. Zhong, M.-L. Hu, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 756.



**Esquema 3.5.** Síntesis de indolo y pirrolo[2,1-a]isoquinolinas conteniendo un grupo  $\text{CF}_3$  mediante funcionalización tándem de enlaces N-H/C-H catalizada por Pd y Cu.

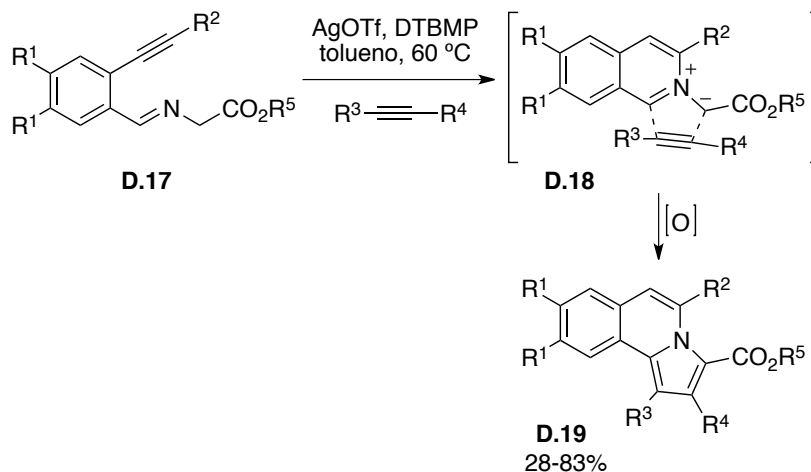
Bajo las condiciones de reacción, tiene lugar la aminación del cloroalqueno **D.12** catalizada por CuI que da lugar al intermedio **D.15**, el cual sufre la adición oxidante de la especie de Pd (0) en el átomo de bromo. Se forma entonces el complejo de paladio (II) que se coordinaría intramolecularmente con el anillo heterocíclico generando el intermedio **D.16**, completando el proceso de ciclación y dando lugar a la molécula objetivo **D.14**. Otros ejemplos de reacciones auto-tándem de este tipo serán comentadas con más detalle en el apartado 3.1.4. de este capítulo.

### Estrategia B

El grupo del profesor Porco desarrolla otra metodología para el acceso a los centros estructurales de pirrolo-isoquinolina mediante cicloisomerización/cicloadición dipolar catalizada por plata.<sup>227</sup> En esta aproximación el tratamiento de las alquiniliminas **D.17** con triflato de plata como catalizador alquinofílico, da lugar a los iluros de azometino **D.18**, que sufren una cicloadición dipolar en presencia de

<sup>227</sup> S. Su, Jr. J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744.

un alquino como dipolarófilo. La posterior oxidación de estos intermedios conduce a la formación de los motivos estructurales pirrolo-isoquinolina **D.19** (Esquema 3.6).



**Esquema 3.6.** Síntesis de pirrolo-isoquinolinas relacionadas con lamellarinas mediante cicloisomerización/cicloadiición dipolar catalizada por plata.

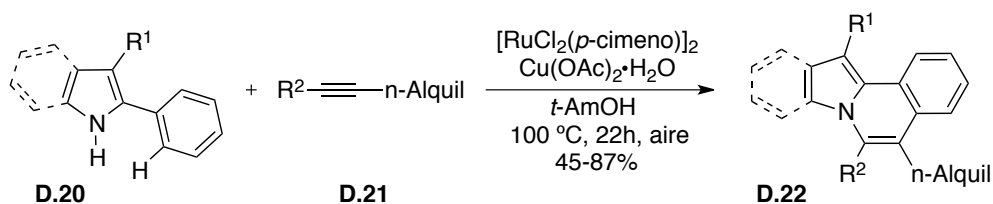
Esta reacción es general para varias alquniliminas **D.17** sustituidas cuando se enfrentan al acetilendicarboxilato de dimetilo. Sin embargo, el empleo de otros dipolarófilos no simétricos se traduce en un descenso importante en el rendimiento que conduce en ciertos casos a mezclas de regioisómeros de las pirrolo-isoquinolinas **D.19**. Así mismo, aquellos alquinos que no contienen grupos aceptores de densidad electrónica no son sustratos adecuados para la reacción de cicloadiición.

### Estrategia C

Otra forma de acceder al esqueleto de las lamellarinas es la descrita en el año 2012 por el profesor Ackermann y colaboradores.<sup>228</sup> Esta estrategia permite acceder a las estructuras **D.22** mediante acoplamiento oxidativo aeróbico catalizado por rutenio de pirroles o indoles 2-aryl sustituidos **D.20** y alquinos **D.21** (Esquema 3.7).

<sup>228</sup> L. Ackermann, L. Wang, A. V. Lygin, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 177.





**Esquema 3.7.** Síntesis de indolo y pirrolo[2,1-a]isoquinolinas mediante acoplamiento oxidativo catalizado por rutenio de alquinos y heterociclos 2-aril sustituidos.<sup>229</sup>

Las reacciones de ciclación oxidativa de alquinos mediante catálisis con rutenio descubiertas recientemente implicaban el empleo de cantidades super-estequiométricas de sales de cobre o plata como oxidante, generando así subproductos de metales pesados en elevadas cantidades.<sup>230</sup> Sin embargo, en estas reacciones el único oxidante empleado es el aire, lo cual le otorga un valor añadido a la metodología.

En este procedimiento se pueden emplear una amplia variedad de *N*-heterociclos con diversa sustitución y alquinos *n*-alquil sustituidos **D.21** no simétricos con elevada quimioselectividad.<sup>231</sup>

### 3.1.3. Concepto de reacción catalítica auto-tándem.

Desde el punto de vista sintético, son especialmente atractivos los procesos en los que tiene lugar la formación de varios enlaces a través de varias transformaciones en cascada. El deseo de mejorar la eficiencia y minimizar los desechos de una reacción, ha inspirado a los químicos a desarrollar nuevas reacciones que puedan sustituir el empleo de reactivos estequiométricos por

<sup>229</sup> Se emplea acetato de cobre como co-catalizador y *tert*-amil alcohol (2-metil-2-butanol) como disolvente.

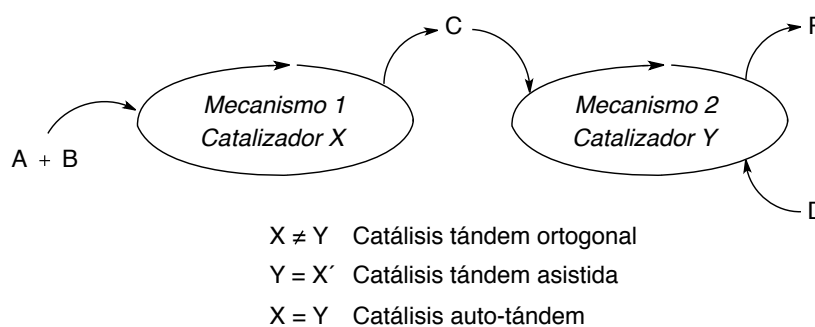
<sup>230</sup> a) L. Ackermann, R. Vicente, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 211; b) L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866; c) L. Ackermann, A. V. Lygin, N. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6379; d) L. Ackermann, A. V. Lygin, N. Hofmann, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3278.

<sup>231</sup> Esta quimioselectividad representa una ventaja frente a los procesos catalizados por rodio descritos recientemente por el profesor Miura, donde se observa la formación de mezclas de productos. Véase: a) T. Satoh, M. Miura, *Chem—Eur. J.* **2010**, 16, 11212; b) K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2068.

especies catalíticas. Además de nuevos catalizadores y reacciones, se han desarrollado en la última década novedosas estrategias con el fin de aumentar la riqueza de estas transformaciones. En este tipo de reacciones se alcanza una creciente complejidad estructural a partir de reactivos de partida muy sencillos.

A pesar de que existen numerosos términos para referirse a cada una de estas nuevas transformaciones (reacciones dominó<sup>232</sup>, *one-pot*, multicomponente<sup>233</sup>...), nos centraremos en aquella que guarda una mayor relación con los resultados que se discutirán en este capítulo:

- Se denomina catálisis tándem a la transformación de un sustrato a través de dos o más reacciones mecanísticamente diferentes mediante un proceso catalítico secuencial. Existen diversos tipos dentro de esta categoría que pueden diferenciarse en: reacciones tándem *ortogonales* (cuando se emplea un catalizador distinto para cada transformación), *asistidas* (una vez que finaliza el primer ciclo catalítico se añade un aditivo que modifique la especie catalítica permitiendo así que promueva la siguiente transformación) y *auto-tándem* (cuando el mismo catalizador promueve ambas reacciones en las mismas condiciones de reacción).<sup>234</sup>

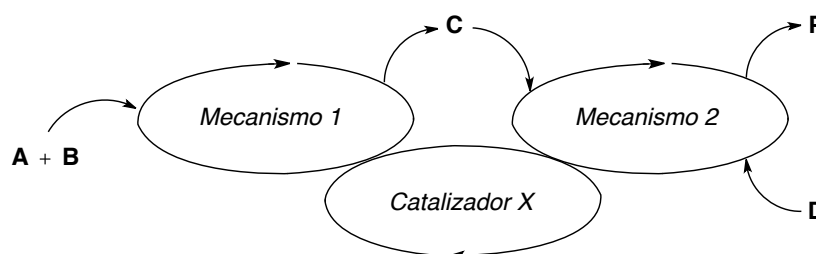


<sup>232</sup> L. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

<sup>233</sup> a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168; b) S. Bräse, A. De Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. Negishi, Ed. Wiley, New York, **2002**, pp. 1369; c) *Multicomponent Reactions* (Eds.: J. Zhu, H. Bienhaymé), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

<sup>234</sup> D. E. Fogg, E. N. Dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365.

- Una reacción catalítica auto-tándem es, por tanto, aquella en la que un mismo catalizador promueve dos ó más transformaciones con mecanismos distintos bajo las mismas condiciones experimentales.



El descubrimiento de un catalizador y unas condiciones de reacción que permitan llevar a cabo dos o incluso tres procesos distintos de forma *one-pot* no es algo trivial, ya que su optimización es mucho más compleja que la de una reacción independiente. Hay que tener en cuenta, por ejemplo, los siguientes aspectos:

- El orden de las reacciones puede tener una profunda influencia en el resultado final.
- Los subproductos de una transformación pueden suponer efectos beneficiosos o perjudiciales en la transformación posterior.
- La estructura del catalizador podría no ser estática y modificarse durante el transcurso de los distintos pasos, por lo que la optimización de las reacciones de forma individual resulta ineficaz.

A pesar de la dificultad que conlleva la investigación de una reacción auto-tándem, el resultado de la misma se traduce en un elevado número de ventajas. Entre ellas se encuentra el incremento en la eficiencia y modularidad de las reacciones así como la disminución en el número de pasos de la transformación y por tanto los desechos químicos generados en la misma.

Otras ventajas como el ahorro de costes, la economía atómica o el respeto medioambiental, hacen de estos métodos una herramienta muy útil en distintas

áreas de la química orgánica, como es la síntesis de productos naturales o la investigación destinada al descubrimiento de fármacos.

#### **3.1.4. Procesos auto-tándem de creación de enlaces C-C mediante acoplamiento cruzado catalizado por Pd.**

El desarrollo de estrategias eficaces para la creación de enlaces C-C continúa siendo actualmente de vital importancia en la química orgánica sintética. A lo largo de las últimas décadas, buena parte de estos avances se han debido al desarrollo de procesos catalizados por Pd.

El diseño de catalizadores de paladio cada vez más eficientes, de mayor estabilidad y con un espectro de reactividad más amplio, ha permitido el desarrollo de un buen número de procesos auto-tándem, en los que el mismo catalizador de paladio es capaz de promover varias reacciones independientes.

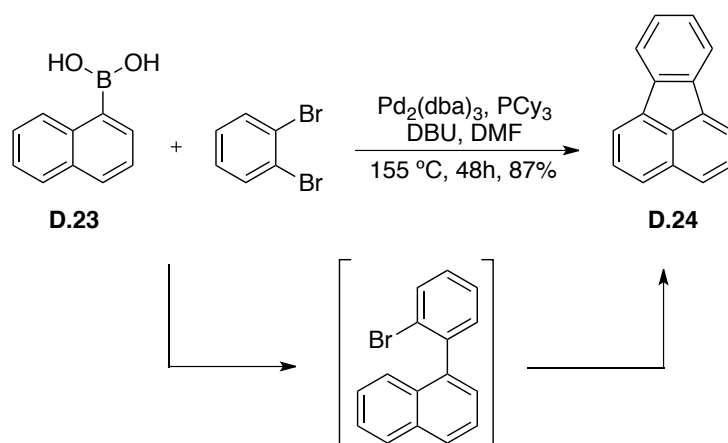
Las reacciones auto-tándem más frecuentes son aquellas que combinan una reacción de formación de enlace C-C con reacciones de creación de enlaces C-N. Sin embargo, los procesos auto-tándem que combinan varias reacciones de formación de enlaces C-C son bastante poco frecuentes.

Por analogía con los resultados que se discuten en la Memoria, se presentarán a continuación los ejemplos más relevantes de procesos auto-tándem catalizados por paladio que involucran la creación de varios enlaces C-C.

Una de las primeras reacciones auto-tándem que aparecen en la literatura es la síntesis de hidrocarburos policíclicos aromáticos **D.24** del profesor Meijere.<sup>235</sup> Este proceso consiste en un acoplamiento de Suzuki entre el ácido naftilborónico **D.23** y el 1,2-dibromobenceno, seguido de una reacción de arilación (Esquema 3.8).

---

<sup>235</sup> H. A. Wegner, L. T. Scott, A. De Meijere, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 883.



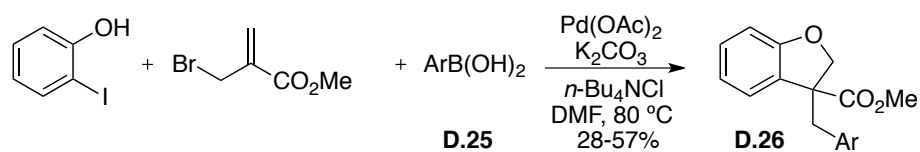
**Esquema 3.8.** Síntesis de indeno[1,2,3]-PAHs mediante un proceso auto-tándem catalizado por paladio.

A través de este proceso en cascada de formación consecutiva de enlaces C-C es posible acceder a diversos indenos policíclicos aromáticos con rendimientos de moderados buenos mediante el empleo de un único catalizador de paladio.

Ese mismo año, el grupo del profesor Lamaty describe una nueva reacción multicomponente catalizada por paladio que involucra una secuencia de tres procesos: alilación/carbopaladación/acoplamiento cruzado de Suzuki de forma *one-pot*.<sup>236</sup> Así, cuando el 2-yodofenol, bromometacrilato de metilo y distintos ácidos fenilborónicos **D.25** se enfrentan en presencia de  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]/n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ <sup>237</sup> como sistema catalítico, se forman los correspondientes 2,3-dihidrobenzofuranos 3,3-disustituídos **D.26** con rendimientos moderados (Esquema 3.9).

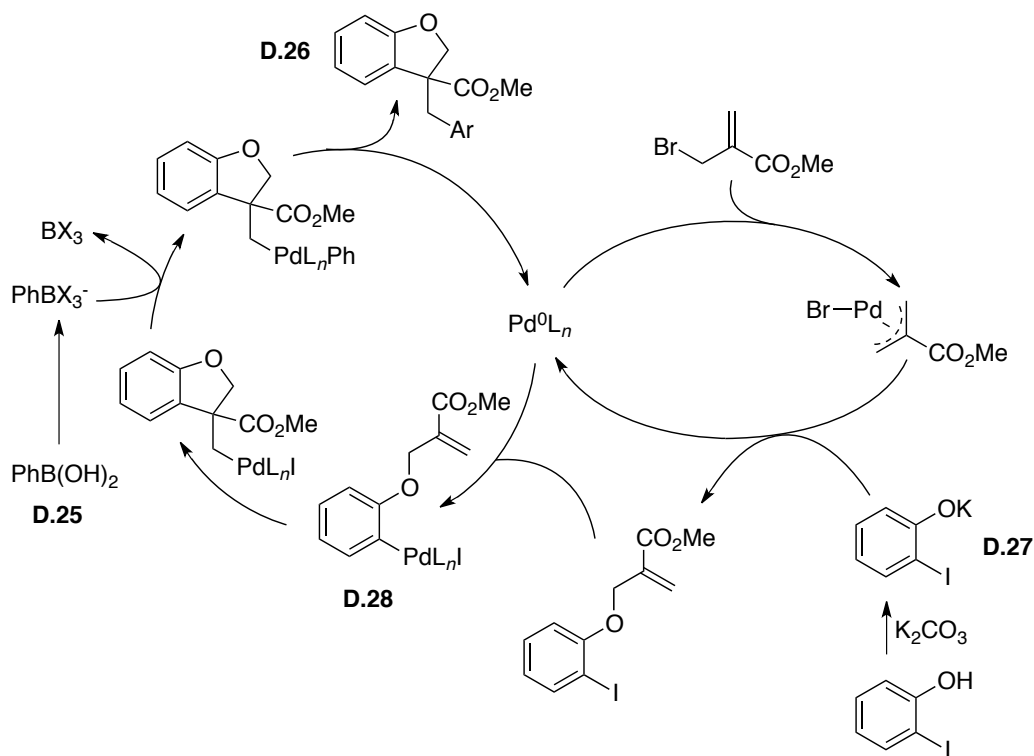
<sup>236</sup> M. Szlosek-Pinaud, P. Diaz, J. Martinez, F. Lamaty, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8657.

<sup>237</sup> Este sistema catalítico ya había sido estudiado previamente en reacciones de Heck o de Suzuki: a) T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113; b) M. T. Reetz, E. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 165.



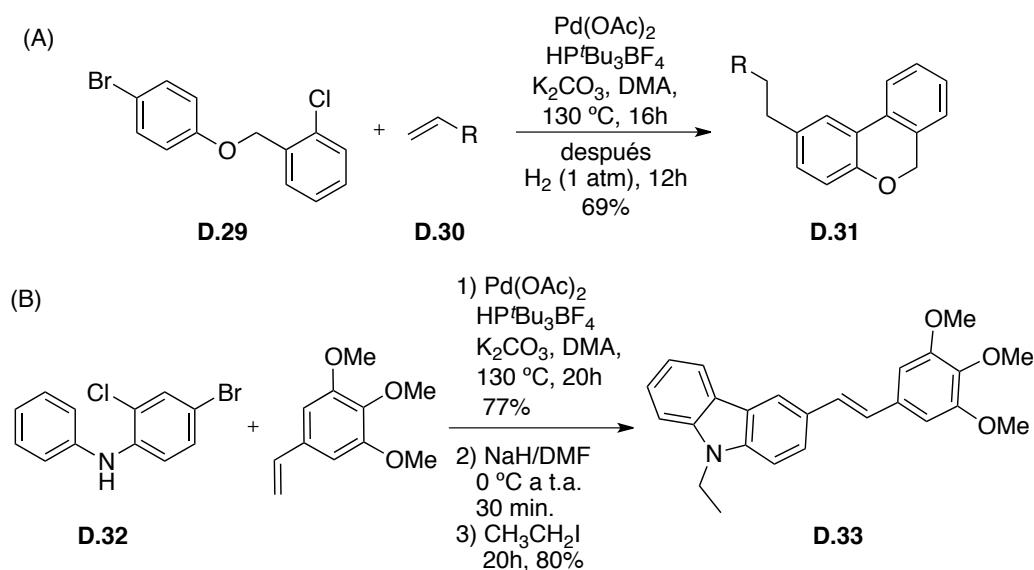
**Esquema 3.9.** Síntesis de dihidrobenzofuranos mediante un proceso multicomponente catalizado por paladio.

Bajo las condiciones óptimas de reacción, este sistema catalítico participa en dos ciclos catalíticos consecutivos que aparecen representados en el Esquema 3.10: la alilación del fenóxido **D.27** (formado en presencia de base a partir del 2-yodofenol) con el bromuro alílico y a continuación una carbopaladación intramolecular de la olefina **D.28**, seguida de acoplamiento con el ácido fenilborónico.



**Esquema 3.10.** Ciclo catalítico para la reacción multicomponente de formación de dihidrobenzofuranos catalizada por paladio.

Posteriormente, el grupo de Fagnou y colaboradores da un paso más allá introduciendo un proceso de arilación directa en una reacción tándem catalizada por paladio. De este modo, enfrentando los sustratos **D.29** a distintos alquenos **D.30** en presencia de  $[Pd(OAc)_2]/tBu_3P$  como sistema catalítico consigue llevar a cabo una secuencia Heck- arilación directa- hidrogenación accediendo así a los 6H-benzo[c]cromenos sustituidos **D.31**(Esquema 3.11).<sup>238</sup>



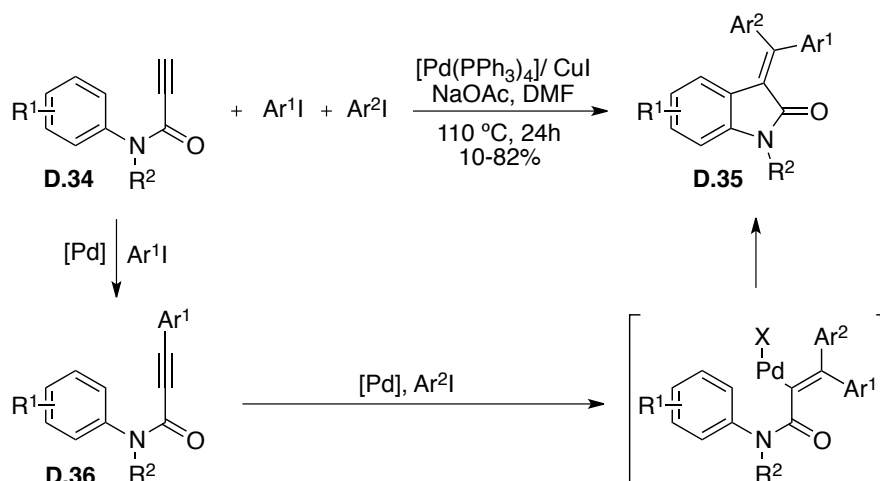
**Esquema 3.11.** Reacción tándem que involucra acoplamiento tipo Heck-arilación-hidrogenación catalizada por paladio y aplicación a la síntesis de un carbazol con actividad citotóxica.

En este mismo trabajo se aplica un protocolo similar para la síntesis del carbazol **D.33** con actividad citotóxica (Esquema 3.11, B), empleando como producto de partida la diarilamina **D.32** que contiene ambos halógenos en el mismo anillo aromático. Un último paso de N-alquilación permite acceder al carbazol sustituido con un 54 % de rendimiento global.

<sup>238</sup> J. P. Leclerc, M. André, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711.

El proceso tolera la presencia de distintos estirenos o incluso un acrilato como olefina en la reacción de Heck. Aunque la tri-*tert*-butilfosfina no es un ligando adecuado para reacciones de arilación directa y aparentemente el sistema catalítico [Pd]/PR<sub>3</sub> es incompatible con la última reacción de hidrogenación del alqueno, éste es capaz de promover cada uno de los pasos de la secuencia. Este ejemplo pone de manifiesto las grandes ventajas del fenómeno auto-tándem, a pesar de la dificultad que conlleva encontrar las condiciones óptimas para que éste tenga lugar.

En este contexto, se desarrolla la síntesis multicomponente de las 3-(diarilmileno)indolinonas **D.35** a través de una secuencia dominó Sonogashira/carbopaladación/activación C-H/formación de enlace C-C catalizada por un único sistema catalítico [Pd]/Cu (Esquema 3.12).<sup>239</sup>



**Esquema 3.12.** Síntesis de indolinonas mediante secuencia Sonogashira/ carbopaladación/ activación C-H/ formación de enlace C-C en un reacción de tres componentes.

Bajo las condiciones óptimas para esta reacción, el acoplamiento de Sonogashira de la *N*-aril-*N*-alquil propionamida **D.34** con el yoduro de arilo da lugar a la fenil propionamida **D.36**. Ésta reacciona a continuación con el segundo

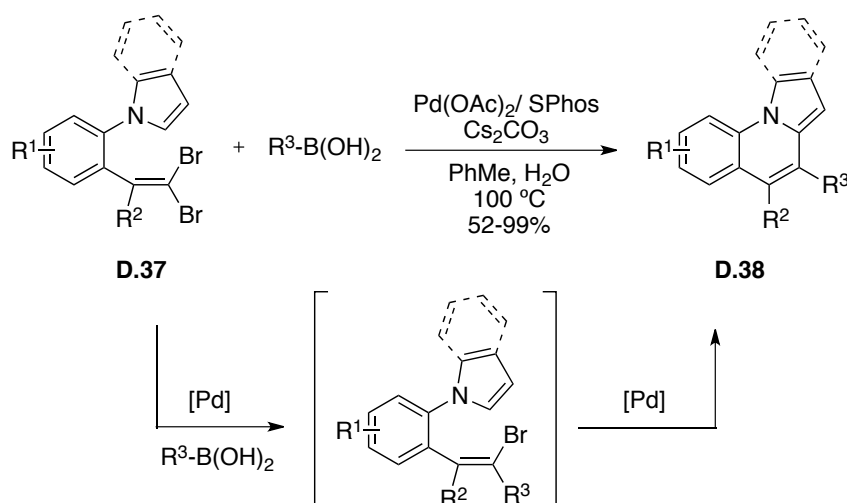
<sup>239</sup> A. Pinto, L. Neuville, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3291.



halogenuro de arilo en presencia del mismo catalizador para generar el 3-metilenoxindol **D.35**, mediante una secuencia de carbopaladación intermolecular, activación C-H, formación de enlace C-C.

La reacción es general para un gran número de propiolamidas sustituidas. Además los oxindoles *Z* y *E* pueden ser preparados de forma estereocontrolada empleando los mismos materiales de partida, simplemente cambiando el orden de adición de ambos halogenuros de arilo.

En el año 2009 el profesor Lautens, continuando con su empleo de las *gem*-dihaloolefinas en la síntesis de heterociclos, describe un interesante proceso tándem catalizado por paladio y acelerado por agua que permite la síntesis de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas.<sup>240</sup> De este modo, cuando la *gem*-dibromoolefina **D.37** se hace reaccionar con distintos ácidos aril, alquil o alquenilborónicos en presencia del sistema catalítico [Pd(OAc)<sub>2</sub>]/SPhos tiene lugar un acoplamiento de Suzuki-Miyaura seguido de una reacción de arilación directa. Así, la formación de dos enlaces C-C consecutiva da lugar a las estructuras tri- o tetracíclicas **D.38** con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 3.13).



**Esquema 3.13.** Síntesis de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas mediante formación de enlaces C-C a través de un proceso tándem catalizado por paladio.

<sup>240</sup> D. I. Chai, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3054. Cabe citar que estos productos pirrolo[1,2-*a*]quinolina también presentan actividad biológica pero son estructuralmente distintos a los descritos en este capítulo de la Memoria.

Un aspecto importante a destacar de esta metodología es el efecto que provoca la adición de agua en la velocidad de la reacción, tal y como había sido descrito por el profesor Buchwald previamente.<sup>241</sup> En un primer paso, la especie inicial de Pd (II) se reduce a Pd(0) en presencia del ligando y promovido por agua. Además, el agua juega un doble papel, ya que, no solo pre-activa el catalizador sino que acelera el acoplamiento de Suzuki, reduciendo así la formación de productos colaterales. Así mismo, se postula que el último paso de heteroarilación directa podría transcurrir a través de un mecanismo de paladación electrofílica.<sup>242</sup>

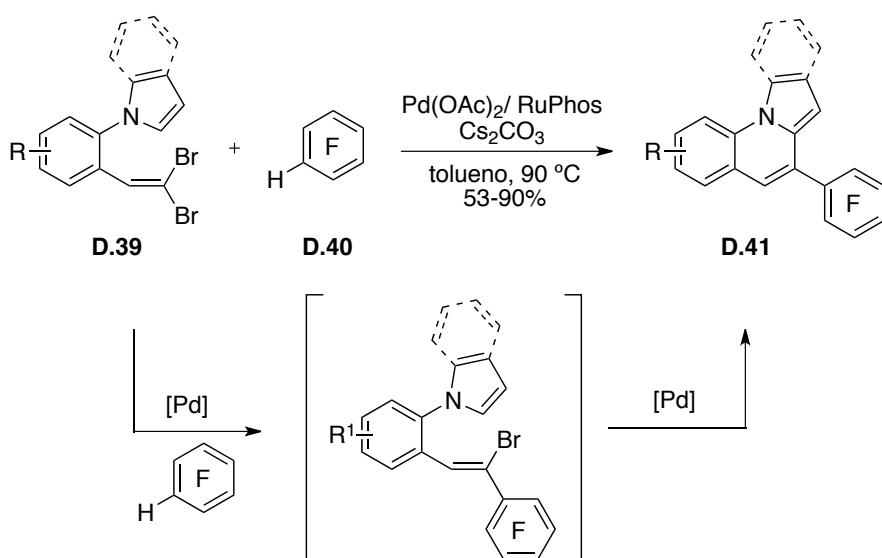
Finalmente, se muestra en el Esquema 3.14 un ejemplo muy reciente de síntesis de las pirrolo[1,2-a]quinolinas 4-polifluoroariladas **D.41**, compuestos que podrían ser de interés en diversos estudios biológicos. Aprovechando de nuevo la reactividad de las *gem*-dibromoolefinas **D.39** y la gran eficacia de la activación C-H de compuestos aromáticos polifluorados **D.40** se describe la reacción catalizada por paladio entre ambos sustratos. Este proceso involucra la alquenilación intermolecular del enlace C-H del polifluoroareno y la posterior alquenilación intramolecular en el enlace C-H del N-heterociclo, mediadas por el mismo sistema catalítico [Pd(OAc)<sub>2</sub>]/RuPhos en un solo paso.<sup>243</sup>

---

<sup>241</sup> B. P. Fros, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505.

<sup>242</sup> Ejemplos de paladaciones electrofílicas en heteroarilaciones directas: a) W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerner, G. J. Javadi, D. Cai, R. D. Larsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835; b) C.-H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159; c) B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.

<sup>243</sup> S. Ye, J. Liu, J. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5028.



**Esquema 3.14.** Síntesis de pirrolo[1,2-a]quinolinas 4-polifluoroariladas mediante doble alquenilación de enlaces C-H catalizada por paladio.

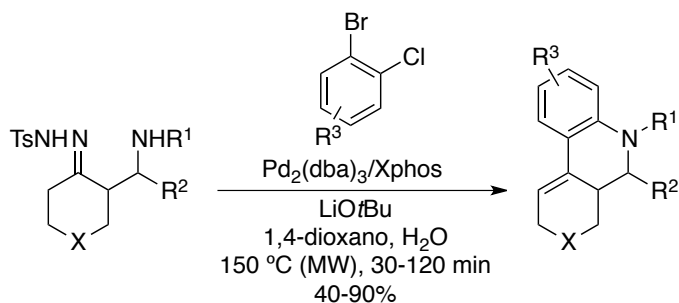
La reacción tolera el empleo de gran variedad de polifluoroarenos, dando lugar a las pirrolo-quinolinas con rendimientos de moderados a buenos.

### 3.1.5. Reacciones auto-tándem catalizadas por Pd empleando N-tosilhidrazonas.

Por último, se muestran algunos ejemplos de procesos auto-tándem catalizados por paladio que involucran el empleo de tosilhidrazonas y que transcurren a través de una secuencia de creación de enlaces C-C/C-N, procesos más abundantes que los de doble formación de enlace C-C.

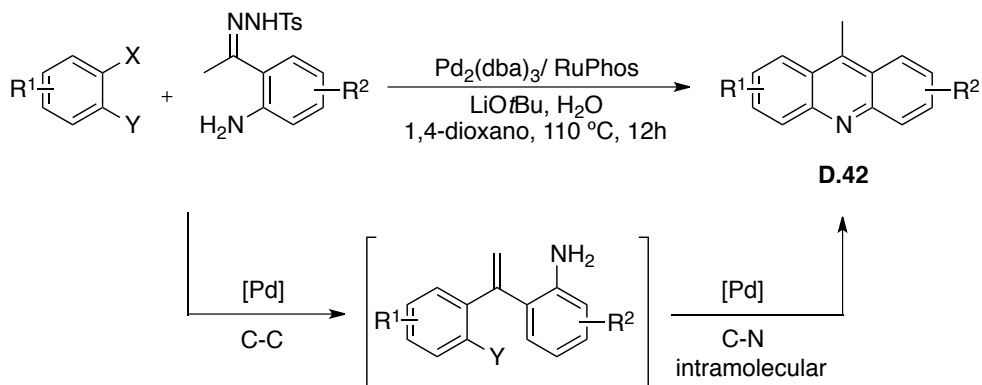
Como ya se ha comentado en los antecedentes generales, el primer ejemplo de reacción auto-tándem empleando la reacción de acoplamiento con tosilhidrazonas fue realizado en nuestro grupo de investigación. El proceso parte de hidrazonas derivadas de  $\beta$ -aminocetonas y *o*-dihalobencenos y da lugar a derivados

de fenantridinas, en una secuencia que implica la reacción de creación de enlace C-C seguida de una reacción de aminación intramolecular (Esquema 3.15).<sup>76</sup>



**Esquema 3.15.** Primer proceso “auto-tándem” catalizado por paladio empleando *N*-tosilhidrazonas.

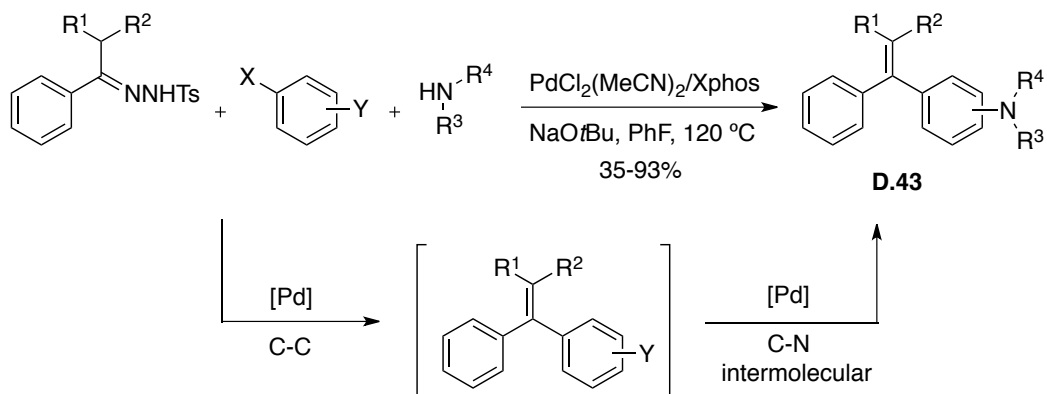
Una aproximación semejante fue aplicada posteriormente por el grupo de Wang para realizar la síntesis de acridinas **D.42** empleando hidrazonas derivadas de 2-aminoacetofenonas y *o*-dihalobencenos mediante un proceso auto-tándem catalizado por paladio (Esquema 3.16).<sup>244</sup>



**Esquema 3.16.** Síntesis de acridinas mediante catálisis auto-tándem de creación de enlaces C-C/C-N.

<sup>244</sup> Z. Huang, Y. Yang, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6586.

Por último, el grupo de Alami ha publicado muy recientemente la secuencia C-C/C-N intermolecular orientada a la preparación de una diversidad estructural de diariletilenos *N*-funcionalizados **D.43** en un proceso de tres componentes (Esquema 3.17).<sup>245</sup>



**Esquema 3.17.** Síntesis de 1,1-diariletilenos *N*-sustituídos mediante una reacción en cascada de tosilhidrazonas con formación de enlaces C-C/C-N.

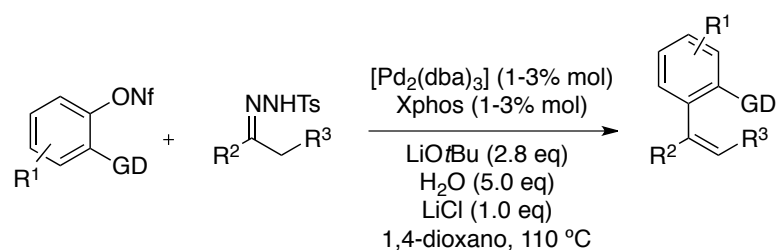
<sup>245</sup> M. Roche, A. Hamze, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 148.



## 3.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

### 3.2.1. Objetivos.

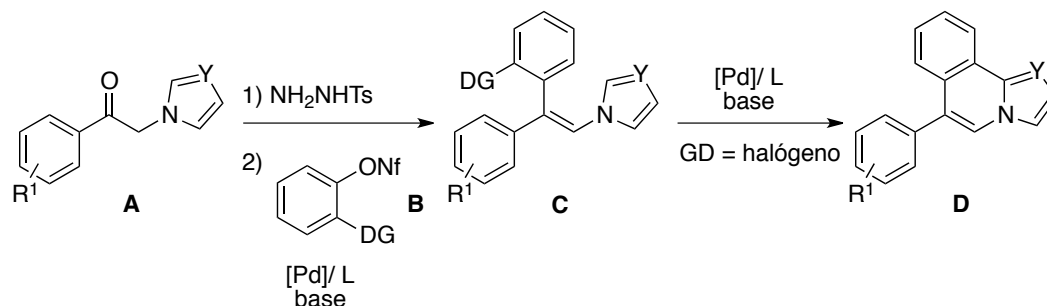
Como se ha comentado en capítulos anteriores, la síntesis estereoselectiva de olefinas trisustituídas es una transformación muy interesante que normalmente requiere de procesos que involucran varios pasos de reacción para introducir diferentes sustituyentes de manera secuencial. Al contrario que muchas metodologías, en la reacción de acoplamiento cruzado *orto*-dirigida con *N*-tosilhidrazonas y electrófilos aromáticos comentada en el primer capítulo de esta Memoria, no existe ningún tipo de restricción previa para la síntesis estereoselectiva de estos alquenos en un solo paso (Esquema 3.18).



**Esquema 3.28.** Síntesis estereoselectiva de alquenos *Z* asistida por un grupo director entre nonaflatos de arilo y *N*-tosilhidrazonas.

Con el fin de ampliar el estudio de esta metodología decidimos focalizar nuestra atención en la introducción de distintos sustituyentes en la posición menos sustituida de la olefina, para poder sintetizar así alquenos *Z* trisustituídos con diversidad estructural, como por ejemplo los *N*-azoles (Esquema 3.19). De esta forma, mediante un primer paso de formación de la hidrazona a partir del carbonilo **A**, y reacción con el nonaflato **B** *o*-sustituído, el acoplamiento daría lugar a los (*Z*)-*N*-alquenilazoles **C**. Además, en aquellos casos en los que grupo director fuese un

halógeno, la configuración *Z* del alqueno sería la adecuada para llevar a cabo una reacción de ciclación intramolecular, generando así las estructuras policíclicas **D**.



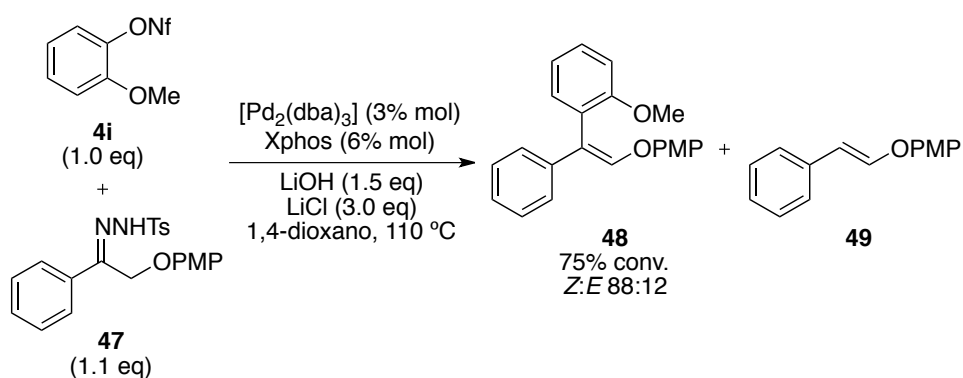
**Esquema 3.19.** Objetivos: Síntesis de (*Z*)-*N*-alquenilazoles y ciclación intramolecular auto-tándem empleando *N*-tosilhidrazonas.

Si la segunda reacción de ciclación se produjese bajo las mismas condiciones de reacción y empleando la misma especie catalítica, se trataría de un proceso de catálisis auto-tándem. Este tipo de transformaciones que involucran la formación de dos enlaces C-C consecutivos son de gran atractivo, ya que existen relativamente pocos ejemplos en la literatura. Por otra parte, se trataría del primer proceso auto-tándem C-C/C-C empleando tosilhidrazonas.

### 3.2.2. Reacción de *N*-tosilhidrazonas $\alpha$ -sustituídas y nonaflatos *o*-sustituídos. Estudios preliminares.

Como primer ensayo, se enfrentaron el nonaflato de *o*-metoxifenilo **4i** y la tosilhidrazona **47** bajo las condiciones de reacción descritas en el capítulo anterior pudiendo detectarse una conversión aceptable al producto de acoplamiento **48**, a la vez que una elevada estereoselectividad (Esquema 3.20, Tabla 3.1, entrada **1**).





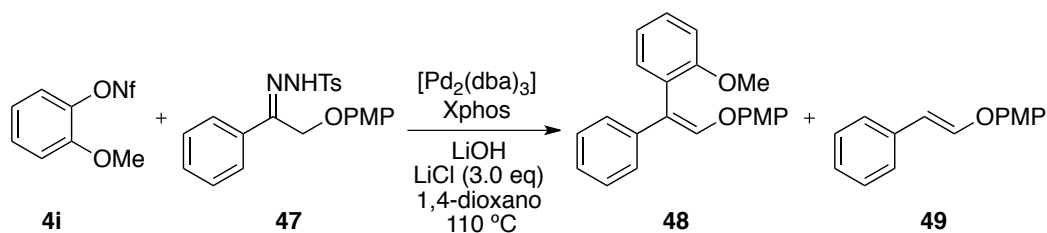
**Esquema 3.20.** Ensayo preliminar de acoplamiento de un nonaflato *o*-sustituído y tosilhidrazona  $\alpha$ -sustituída.

Un análisis del crudo de reacción reveló que junto con el producto de acoplamiento deseado se obtenía la olefina **49** formada por descomposición de la hidrazona a través de una reacción de Bamford-Stevens, ya comentada anteriormente.<sup>246</sup>

A continuación, mediante un sencillo estudio de reoptimización para los mismos sustratos del acoplamiento, se pudo determinar que un mayor exceso de base en el medio de reacción o de los equivalentes de tosilhidrazona empleados, conducían a una mayor conversión al producto deseado y únicamente se producía un ligero descenso en la estereoselectividad hacia la olefina *Z* (Tabla 3.1, entradas **2** y **3**). Cuando se utilizaba una carga de catalizador superior no se observaba mejoría en comparación con los resultados anteriores (entrada **4**).

<sup>246</sup> Pág. 14, correspondiente a los antecedentes de la Memoria.

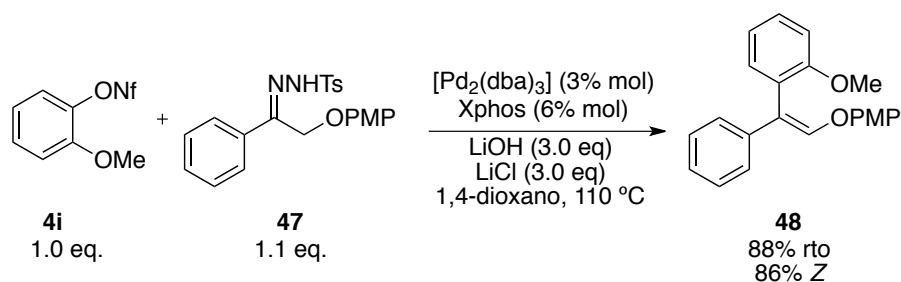
**Tabla 3.1.** Estudio de reoptimización basado en el efecto de la base, el exceso de tosilhidrazona y la carga de catalizador.<sup>[a]</sup>



Entrada	Equiv. <b>47</b>	Equiv. LiOH	% mol [Pd]/L <sup>[b]</sup>	Conv. (%)/ %Z:%E <sup>[c]</sup>
1	1.1	1.5	3	75/88:12
2	1.1	3	3	92/86:14
3	1.7	3	3	83/83:17
4	1.1	3	5	70/81:19

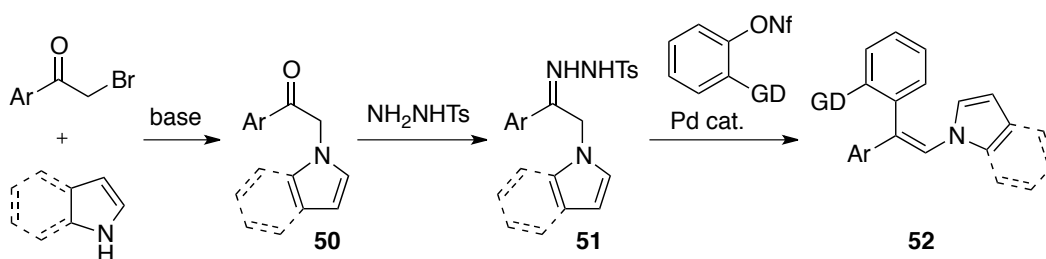
[a] Condiciones de reacción: Nonaflato de arilo **4i** (1 equiv.); *N*-tosilhidrazona **47**; LiOH;  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ; Xphos; 2.0 mL de 1,4-dioxano para 0.3 mmol de reactivo limitante, 110 °C, 12h. [b] Se emplea una relación 1:2 de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /Ligando. [c] Conversión determinada por GC-MS, basado en la desaparición del reactivo limitante/ mezcla de isómeros *Z*:*E* determinada por GC-MS.

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción (correspondientes a la entrada **2** de la Tabla 3.1) se aisló el producto de acoplamiento con un 88 % de rendimiento tras purificación por cromatografía, observándose la formación de la olefina *Z* en un 86 % frente al isómero *E* (Esquema 3.21).



**Esquema 3.21.** Condiciones optimizadas para la reacción de acoplamiento entre el nonaflato **4i** y la *N*-tosilhidrazona **47**.

Animados por estos resultados nos planteamos aplicar la reacción de acoplamiento cruzado a la síntesis de olefinas trisustituídas funcionalizadas difíciles de preparar a través de las metodologías convencionales. Así, una revisión bibliográfica, condujo nuestra atención hacia los 1,1-diaril-2-*N*-azol-etilenos **52**, una clase particular de alquenos con numerosas aplicaciones interesantes en química médica, agroquímica y ciencia de materiales (Esquema 3.22).



**Esquema 3.22.** Síntesis estereoselectiva de *N*-alquenilazoles como objetivo en reacciones de acoplamiento.

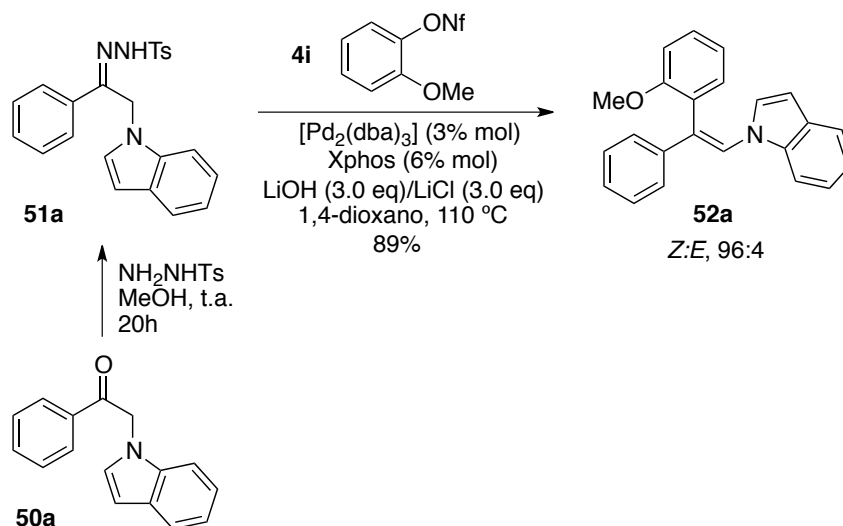
La síntesis de las cetonas **50** podría llevarse a cabo mediante una reacción de sustitución a partir de las correspondientes 2-bromoacetofenonas. La formación de la tosilhidrazona **51** y posterior reacción de acoplamiento daría lugar a los correspondientes (*Z*)-*N*-alquenilazoles **52** de forma estereoselectiva.

### 3.2.3. Síntesis de (*Z*)-*N*-Alquenilazoles a partir de $\alpha$ -*N*-Azolacetofenonas y noaflatos de arilo.

#### 3.2.3.A. Ensayos preliminares hacia la síntesis one-pot utilizando compuestos carbonílicos como reactivos de partida.

En un experimento inicial decidimos enfrentar la tosilhidrazona **51a**, obtenida a partir de la  $\alpha$ -*N*-indoloacetofenona **50a**, y el noaflato de *o*-metoxifenilo

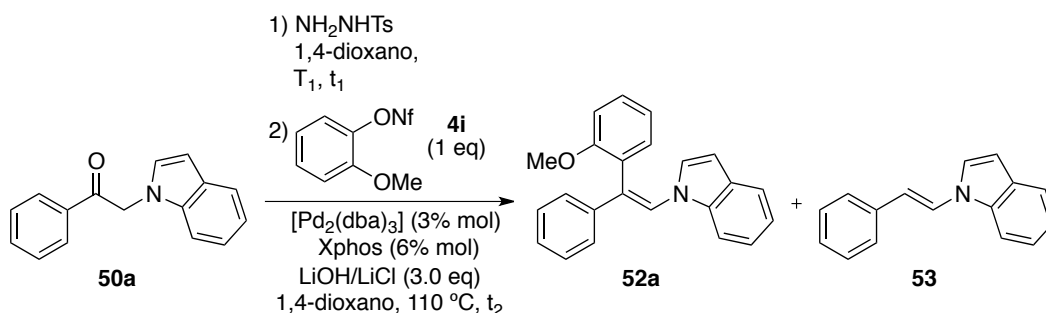
**4i** bajo las condiciones optimizadas en el caso anterior. Para nuestra satisfacción, la reacción condujo con una conversión total al producto de acoplamiento **52a**, tras 2 horas de calentamiento a 110 °C (Esquema 3.23). La olefina fue aislada con un rendimiento del 89 % y, tal y como esperábamos, el isómero *Z* fue obtenido como isómero mayoritario y con muy elevada estereoselectividad.<sup>247</sup>



**Esquema 3.23.** Ensayo preliminar de acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre la tosilhidrazona **51a** derivada de la  $\alpha$ -*N*-indoloacetofenona **50a** y el nonaflato *o*-sustituído **4i**.

Con el fin de aumentar la eficacia de esta metodología, nos planteamos a continuación la síntesis de la olefina **52a** partiendo directamente del carbonilo y sin necesidad de aislar la correspondiente tosilhidrazona **51a**. En otras reacciones de acoplamiento cruzado descritas en nuestro grupo de investigación ya se habían preformado otras *N*-tosilhidrazonas mediante calefacción a 85 °C.<sup>71</sup> Sobre la base de estos antecedentes llevamos a cabo un estudio de optimización del proceso *one-pot* empleando los mismos sustratos de partida que en el ensayo preliminar (Tabla 3.2).

<sup>247</sup> La estereoquímica *Z* fue comprobada mediante experimentos bidimensionales de RMN cuyos espectros pueden verse en la parte experimental correspondiente a este capítulo.

**Tabla 3.2.** Estudio del proceso *one-pot* partiendo directamente de la indoloacetofenona **50a**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Equiv. <b>5a</b>	$T_1$ (°C)	$t_1$ (h)	Equiv. LiOH	$t_2$ (h)	Conv. (% <b>7a</b> ) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	1.7	85	15	3	3	70
2	1.5	110	7	3	2	96

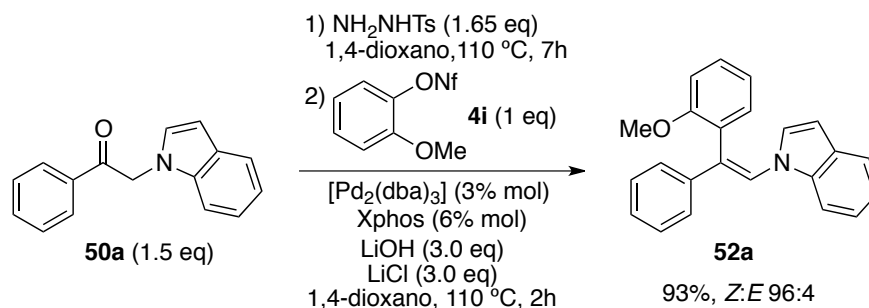
[a] Condiciones de reacción para el paso 1: Indoloacetofenona **50a**; tosilhidrazida (0.5 mmol, 1.65 equiv.); 2.0 mL de 1,4-dioxano. Paso 2: nonaflato **4i** (0.3 mmol, 1 equiv.); LiOH; LiCl (3 equiv.);  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3% mol), Xphos (6% mol); adición de 1.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C. [b] Conversión determinada por GC-MS, basada en la desaparición del reactivo limitante. [c] En el segundo paso de acoplamiento cruzado con 3 equiv. de base se adicionan, al cabo de 1 hora, otros 3 equiv. de la misma.

Tal y como se observa en la tabla 3.2, se lleva a cabo una primera aproximación de formación de la tosilhidrazona a 85 °C en 1,4-dioxano (entrada **1**). A las 15 horas de calentamiento aún se observaba parte del compuesto carbonílico sin reaccionar mediante GC-MS. Por consiguiente, el nonaflato de arilo se añadió como reactivo limitante ante un mayor exceso de la acetofenona **50a** (1 equivalente frente a 1.7 de compuesto carbonílico). Transcurrida una hora de reacción a 110 °C del segundo paso, se añaden otros 3 equivalentes de base, dado que la tosilhidrazida presente en el medio podría estar consumiendo el LiOH adicionado previamente. A las 3 horas de calefacción la reacción ya no evoluciona, obteniéndose la olefina **52a** con un 70 % de conversión mediante GC-MS, resultado bastante alentador teniendo en cuenta los inconvenientes previos del proceso.

De este resultado se extrae que, probablemente, estas tosilhidrazonas en concreto requieren de temperaturas más elevadas para poder ser preformadas mediante calefacción y empleando 1,4-dioxano como disolvente.

Tal observación nos condujo a un segundo ensayo (entrada **2**), en el que la formación de la hidrazona **51a** por calefacción a 110 °C se siguió por GC-MS observando a las 7 horas la desaparición total del carbonilo **50a**.<sup>248</sup> Seguidamente se añadieron los reactivos correspondientes al segundo paso (empleando de nuevo 3 equivalentes de la base) de tal forma que tras dos horas de reacción el producto de acoplamiento **52a** se había formado con una conversión prácticamente cuantitativa.

Por lo tanto, estas serían las condiciones de reacción óptimas para promover el acoplamiento mediante un proceso *one-pot*, partiendo directamente del carbonilo y sin necesidad de aislar la *N*-tosilhidrazona. La olefina producto **52a** se pudo aislar con un 93 % de rendimiento tras purificación por cromatografía presentando una elevada estereoselectividad. La proporción del isómero *Z* frente al *E* es exactamente igual a la obtenida mediante la reacción por pasos (Esquema 3.24).



**Esquema 3.24.** Condiciones optimizadas para el acoplamiento a través de un proceso *one-pot* partiendo directamente de la  $\alpha$ -*N*-indoloacetofenona **50a**.

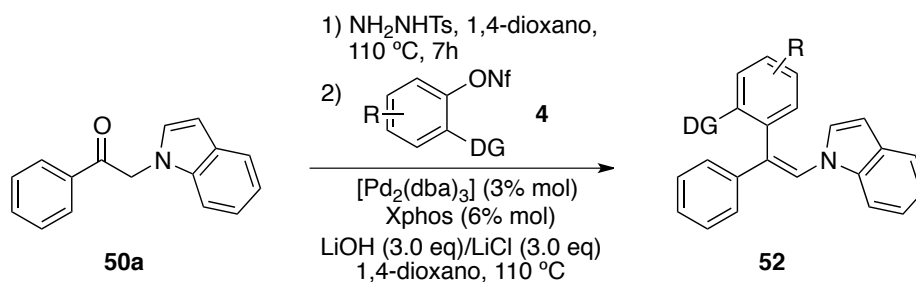
<sup>248</sup> Se comprobó en otros ensayos que la tosilhidrazona preformada puede descomponer a tan elevada temperatura y en presencia del gran exceso de base, al no tener un electrófilo con el que reaccionar; por lo que fue importante optimizar el tiempo de reacción de este primer paso.

### 3.2.3.B. Generalización de la reacción de síntesis de (Z)-N-Alquenilazoles a través de un proceso one-pot respecto al nonaflato de arilo y la $\alpha$ -N-azolacetofenona.

Se procedió a continuación a estudiar la generalidad de la reacción para distintos sustratos. En primer lugar se enfrentó la  $\alpha$ -N-indoloacetofenona **50a** a diversos nonaflatos de arilo *o*-sustituídos **4**, con el fin de evaluar el impacto de estos grupos directores en el rendimiento y la estereoselectividad del proceso.

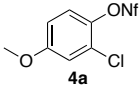
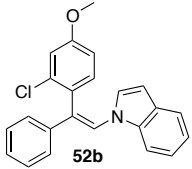

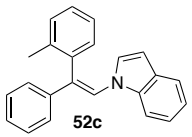

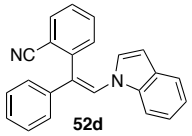
Como se observa en la Tabla 3.3, al aplicar el protocolo descrito en el apartado anterior la reacción se muestra general para distintos nonaflatos de arilo, obteniéndose estereoespecíficamente las correspondientes olefinas **52** con elevado rendimiento.

**Tabla 3.3.** Generalización de la reacción de acoplamiento con respecto al nonaflato de arilo de partida **4**.<sup>[a]</sup>



Entrada	Nonaflato <b>4</b>	Compuesto <b>52</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>	Z:E (%) <sup>[c]</sup>
1			93	96:4

**Tabla 3.3 cont.** Generalización de la reacción de acoplamiento con respecto al nonaflato de arilo de partida **4**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Nonaflato <b>4</b>	Compuesto <b>52</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>	Z:E (%) <sup>[c]</sup>
2 <sup>[d]</sup>			98	85:15
3			82	85:15
4			70	70:30

[a] Condiciones de reacción para el paso 1: Indoloacetofenona **50a** (0.45 mmol, 1.5 equiv.); tosilhidrazida (0.5 mmol, 1.65 equiv.); 2.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C, 7h. Paso 2: nonaflato **4** (0.3 mmol, 1 equiv.); LiOH (3 equiv.); LiCl (3 equiv.); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3% mol), Xphos (6% mol); adición de 1.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C, 12h. Nota: tiempo de calefacción del segundo paso sin optimizar. [b] Rendimiento aislado global para el proceso *one-pot* después de columna cromatográfica. [c] Proporción de ambos isómeros determinada por GC-MS o por RMN en su defecto. [d] Reacción llevada a cabo con 6 equiv. de LiOH.

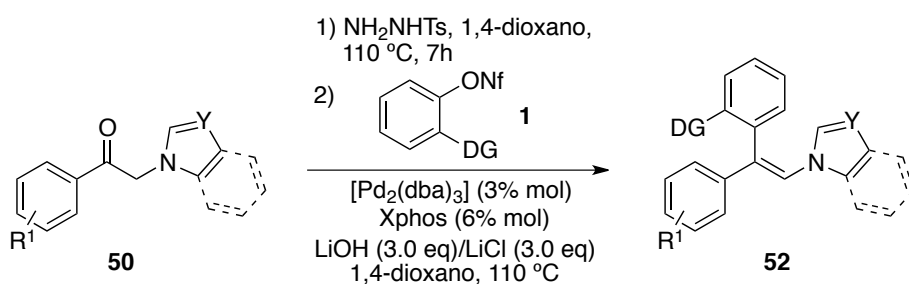
Se comprueba por tanto que este proceso puede ser empleado de forma eficiente para la preparación de distintos (*Z*)-*N*-alquenilindoles con diferentes sustituciones en el anillo bencénico ortosustituído. Con respecto a estos grupos directores, tanto sustituyentes alquílicos, alcóxidos o incluso un átomo de cloro son capaces de conducir la reacción hacia la formación del isómero *Z* (entradas **1** - **3**), aunque se observa un importante descenso en la selectividad cuando se emplea un grupo ciano (entrada **4**). A pesar de que en este último caso la selectividad decrece, es un ejemplo más de la elevada tolerancia de grupos funcionales que posee esta metodología.



Es de destacar la reacción en la que se genera la olefina **52b** que contiene un sustituyente cloro en su estructura (entrada **2**), ya que es completamente quimioselectiva reaccionando únicamente por la posición del nonaflato. El átomo de cloro, además de actuar como grupo director podría permitir posteriores modificaciones en esa posición de la molécula.

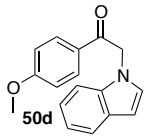
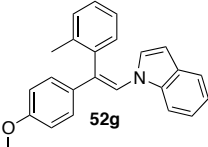
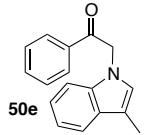
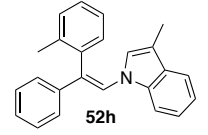
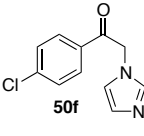
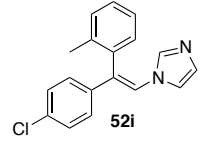
Nuestro siguiente paso fue explorar la diversidad estructural que permite esta reacción de acoplamiento cuando se emplean otros azoles distintos de indol en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo. Para ello, las mismas condiciones de reacción se aplicaron a los nonaflatos **4f** o **4i** y una colección de  $\alpha$ -N-azolacetofenonas **50** (Tabla 3.4). De nuevo esta metodología, nos permitió obtener las correspondientes olefinas N-azolsustituídas con elevados rendimientos y estereoselectividad Z.

**Tabla 3.4.** Generalización de la reacción de acoplamiento con respecto a las  $\alpha$ -N-azolacetofenonas de partida **50**.<sup>[a]</sup>



Entrada	Azolacetofenona <b>50</b>	Compuesto <b>52</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>	Z:E (%) <sup>[c]</sup>
1 <sup>[d]</sup>			84	94:6
2			97	90:10

**Tabla 3.4 cont.** Generalización de la reacción de acoplamiento con respecto a las  $\alpha$ -*N*-azolacetofenonas de partida **50**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Azolacetofenona <b>50</b>	Compuesto <b>52</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>	Z:E (%) <sup>[c]</sup>
3			82	88:12
4			76	85:15
5 <sup>[d]</sup>			57	100:0

[a] Condiciones de reacción para el paso 1: Indoloacetofenona **50** (0.45 mmol, 1.5 equiv.); tosilhidrazida (0.5 mmol, 1.65 equiv.); 2.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C, 7h. Paso 2: nonaflato **4** (0.3 mmol, 1 equiv.); LiOH (3 equiv.); LiCl (3 equiv.); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3% mol), Xphos (6% mol); adición de 1.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C, 12h. Nota: tiempo de calefacción del segundo paso sin optimizar. [b] Rendimiento aislado global para el proceso *one-pot* después de columna cromatográfica. [c] Proporción de ambos isómeros determinada por GC-MS o por RMN en su defecto. [d] Reacción llevada a cabo empleando la *N*-tosilhidrazona preformada mediante el procedimiento por pasos. Nota: a través de la metodología *one-pot* el rendimiento observado era menor al 20%.

Como se comprueba en la tabla anterior, la reacción se muestra general para gran variedad de azoles, incluyendo el indol, pirrol o imidazol, accediendo así a los distintos *N*-alquenilazoles con buenos rendimientos y elevada selectividad hacia la olefina *Z*. Además es posible incorporar aún más diversidad estructural cuando se emplean acetofenonas con sustitución en el grupo arilo (entradas **3** y **5**). En el caso de la olefina **52h** el grupo metilo presente en la posición 3 del indol no genera ningún impedimento para que la reacción tenga lugar, si bien la estereoselectividad disminuye ligeramente (entrada **4**).

Es necesario citar, que cuando se emplean los carbonilos **50b** y **50f**, que presentan un grupo imidazol en posición  $\alpha$ , la reacción ha de llevarse a cabo con la *N*-tosilhidrazona preformada (entradas **1** y **5**). Esto podría deberse a la baja solubilidad del carbonilo en dioxano, ya que, cuando se parte directamente del mismo, el producto de acoplamiento se forma con menos de un 20 % de rendimiento en ambos casos.

### ***3.2.4. Síntesis de (Z)-N-Alquenilazoles y pirroloisoquinolinas a partir de $\alpha$ -N-Azolacetofenonas y bromuros de arilo.***

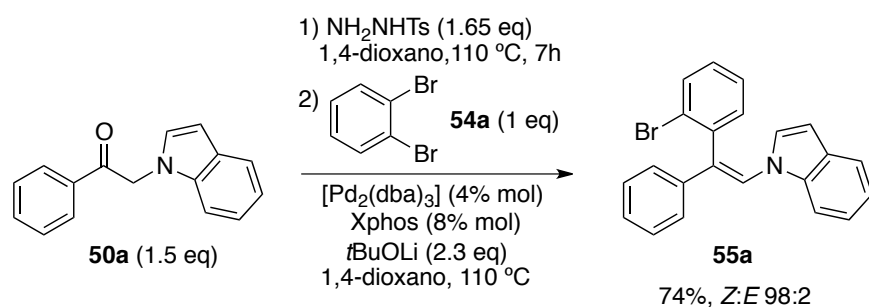
#### ***3.2.4.A. Primeros ensayos de síntesis de (Z)-N-Alquenilazoles empleando bromuros de arilo, y su generalización.***

Con el fin de demostrar la versatilidad de esta nueva metodología decidimos estudiar el empleo de bromuros de arilo como electrófilos en la reacción de acoplamiento frente a  $\alpha$ -*N*-azolacetofenonas.

Efectivamente, cuando la  $\alpha$ -*N*-indoloacetofenona **50a** se enfrentó al 1,2-dibromobenceno **54a** bajo las condiciones de reacción típicas del acoplamiento entre halogenuros de arilo y *N*-tosilhidrazonas,<sup>249</sup> la olefina **55a** pudo ser aislada con buen rendimiento. Las únicas modificaciones necesarias fueron un ligero aumento de la carga de catalizador y el empleo de la base *t*BuOLi como único aditivo (Esquema 3.25).

---

<sup>249</sup> Referencia cruzada del paper de Moriel

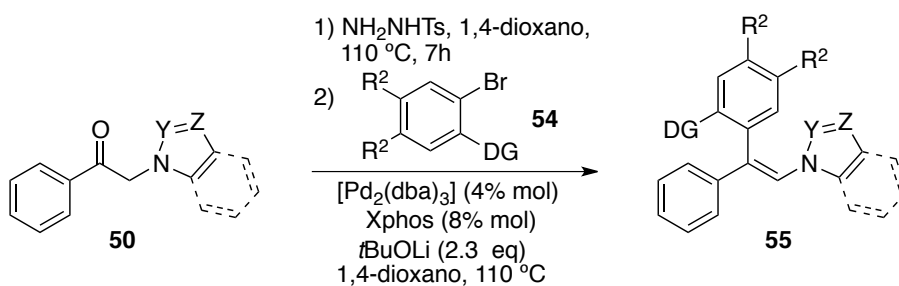


**Esquema 3.25.** Condiciones optimizadas para el acoplamiento a través de un proceso *one-pot* entre la  $\alpha$ -*N*-indoloacetofenona **50a** y el 1,2-dibromobenceno **54a**.

Además, al ser un arilo 1,2-disustituído permite generar de nuevo la olefina *Z* de forma estereoselectiva, ya que el segundo átomo de bromo actúa de nuevo como grupo director.

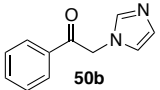

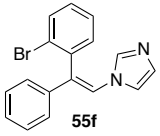
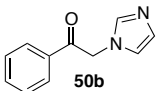

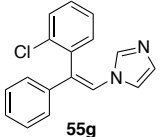
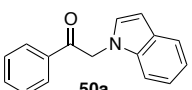

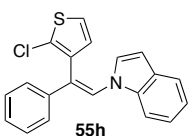
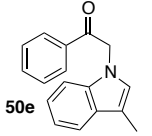

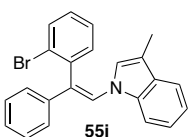
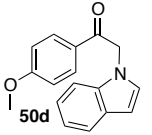

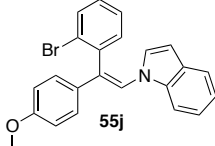
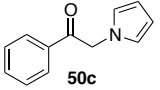
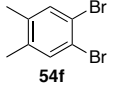
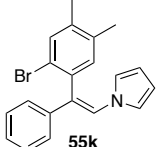
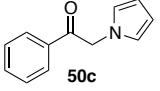
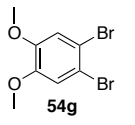
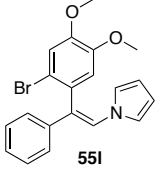
Nos pareció interesante estudiar la generalidad de este proceso. Así, cuando se enfrentaron diferentes bromobencenos 2-sustituídos **54** a diversas  $\alpha$ -*N*-azolacetofenonas **50** se obtuvieron estereoselectivamente las olefinas **55** con rendimientos elevados en la mayoría de los casos (Tabla 3.5).

**Tabla 3.5.** Generalización de la reacción de acoplamiento de  $\alpha$ -N-azolacetofenonas **50** y o-bromobencenos **54**.<sup>[a]</sup>



Entrada	Azolacetofenona <b>5</b>	Bromobenceno <b>8</b>	Compuesto <b>9</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup> Z:E (%) <sup>[c]</sup>
1	<b>50a</b>	<b>54a</b>	<b>55a</b>	74 98:2
2	<b>50a</b>	<b>54b</b>	<b>55b</b>	85 96:4
3	<b>50a</b>	<b>54c</b>	<b>55c</b>	76 84:16
4	<b>50g</b>	<b>54a</b>	<b>55d</b>	87 100:0
5	<b>50h</b>	<b>54a</b>	<b>55e</b>	95 100:0

**Tabla 3.5 cont.** Generalización de la reacción de acoplamiento de  $\alpha$ -*N*-azolacetofenonas **50** y *o*-bromobencenos **54**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Azolacetofenona <b>5</b>	Bromobenceno <b>8</b>	Compuesto <b>9</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup> Z:E (%) <sup>[c]</sup>
6 <sup>[d]</sup>	 <b>50b</b>	 <b>54a</b>	 <b>55f</b>	46 100:0
7 <sup>[d]</sup>	 <b>50b</b>	 <b>54d</b>	 <b>55g</b>	58 100:0
8	 <b>50a</b>	 <b>54e</b>	 <b>55h</b>	55 100:0
9 <sup>[e]</sup>	 <b>50e</b>	 <b>54a</b>	 <b>55i</b>	67 91:9
10 <sup>[e]</sup>	 <b>50d</b>	 <b>54a</b>	 <b>55j</b>	49 95:5
11 <sup>[e],[f]</sup>	 <b>50c</b>	 <b>54f</b>	 <b>55k</b>	65 98:2
12 <sup>[e]</sup>	 <b>50c</b>	 <b>54g</b>	 <b>55l</b>	79 98:2

**Tabla 3.5 cont.** Generalización de la reacción de acoplamiento de  $\alpha$ -*N*-azolacetofenonas **50** y *o*-bromobencenos **54**.<sup>[a]</sup>

Entrada	Azolacetofenona <b>5</b>	Bromobenceno <b>8</b>	Compuesto <b>9</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup> Z:E (%) <sup>[c]</sup>
13 <sup>[e]</sup>				55 80:20

[a] Condiciones de reacción para el paso 1: Indoloacetofenona **5** (0.45mmol, 1.5 equiv.); tosilhidrazida (0.5 mmol, 1.65 equiv.); 2.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C, 7h. Paso 2: bromobenceno **8** (0.3 mmol, 1 equiv.); *t*BuOLi (2.3 equiv.); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4% mol), Xphos (8% mol); adición de 1.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C. Nota: tiempo de calefacción del segundo paso sin optimizar. [b] Rendimiento aislado global para el proceso *one-pot* después de columna cromatográfica. [c] Proporción de ambos isómeros determinada por GC-MS o por RMN en su defecto. [d] Reacción llevada a cabo empleando la *N*-tosilhidrazona preformada y mediante radiación microondas a 150 °C (ver parte experimental). [e] Reacciones llevadas a cabo con *t*BuOLi (4.0 equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8% mol), Xphos (16% mol). Nota: carga de catalizador y tiempo de calefacción del segundo paso sin optimizar. [f] En esta reacción se forma la pirroloisoquinolina **56g** junto con la olefina **55k** aunque en bajo rendimiento (esto se discutirá en el siguiente apartado).

Como se observa en la tabla, la reacción funciona para diversas acetofenonas que contienen distintos azoles en posición  $\alpha$ , tales como el indol (entradas **1-3**, **8** y **10**), imidazol (entradas **6** y **7**), pirrol (entradas **11** y **12**), triazol (entrada **13**) e incluso el indazol unido a la estructura por cualquiera de sus dos átomos de nitrógeno (entradas **4** y **5**).

En cuanto al bromobenceno, tanto el sustituyente *o*-bromo como *o*-cloro (entrada **7**) son compatibles con el acoplamiento, permitiendo así posteriores modificaciones del grupo director. Se observa además que ambos sustituyentes inducen la formación de los correspondientes (*Z*)-*N*-alquenilazoles con muy elevada estereoselectividad. Cabe destacar que el empleo de bromo como grupo *o*-director aumenta la estereoselectividad del proceso, posiblemente debido a su mayor volumen.

Para comprobar la tolerancia de grupos funcionales sensibles en la reacción, el proceso también se llevó a cabo con el *o*-bromobenzoato de etilo **54c** dando lugar al correspondiente alqueno con buen rendimiento y estereoselectividad *Z* (entrada **3**). Así mismo, la reacción con el 1,2-dibromo-4,5-difluorobenceno **54b** condujo igualmente a un excelente resultado (entrada **2**). Para los pirroloalquenos *Z* **55k** y **55l** también se observa una elevada estereoselectividad y el dibromobenceno permite la introducción de los grupos alquilo y alcoxi en la molécula (entradas **11** y **12**).

Cuando se emplea la indoloacetofenona **50e**, que presenta un metilo en la posición  $\beta$  al nitrógeno, en la reacción de acoplamiento, se obtiene mayoritariamente el alqueno *Z* **55i** con rendimiento moderado (entrada **9**). Se pudieron detectar como subproductos la olefina procedente de la descomposición de la hidrazona y el dibromobenceno sin reaccionar, probablemente debido al impedimento estérico que genera el sustituyente del indol.

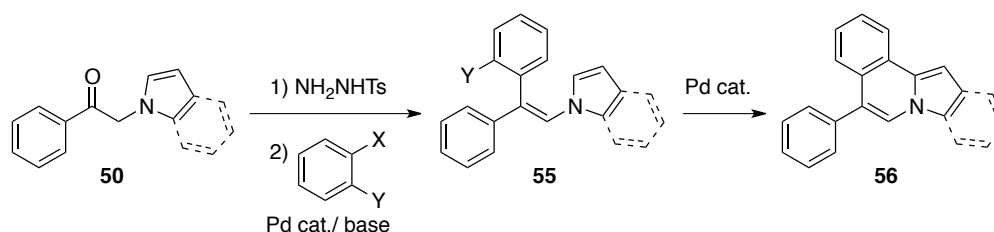
En el caso de la acetofenona alcoxisustituída en el anillo aromático **50d**, sólo se observa la formación del producto de acoplamiento **55j** con un rendimiento moderado, aunque elevada estereoselectividad (entrada **10**).

Por último, el empleo del 2-bromo-3-clorotiofeno **54e** como electrófilo del acoplamiento también condujo al correspondiente alqueno trisustituído **55h** con total estereoselectividad *Z* (entrada **8**). Este ejemplo es particularmente interesante, ya que es el primer caso en el que el grupo estereodirector se encuentra en un heterociclo, lo cual expande el rango de aplicación del método.



### 3.2.4.B. Síntesis de (Z)-N-Alquenilazoles y su ciclación para generar pirroloisoquinolinas mediante un proceso auto-tándem C-C/C-C.

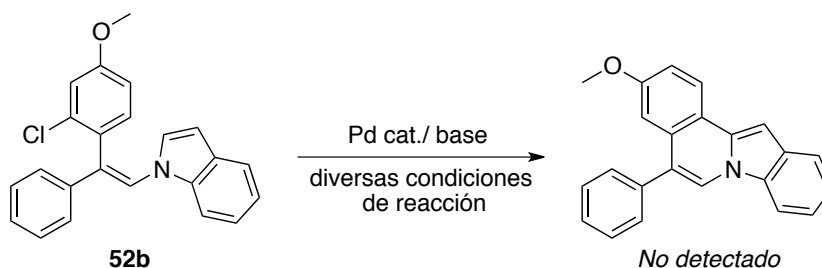
Como resultado de la estereoselectividad Z de la reacción de acoplamiento, aquellas olefinas **55** que presentan un sustituyente halógeno como grupo director presentan una conformación adecuada para participar en un ciclación intramolecular catalizada por paladio, tal y como se ha comentado en los objetivos. Con el fin de dar un paso más en la aplicabilidad de esta metodología nos pareció interesante comprobar si sería posible promover la ciclación de estos sistemas mediante una reacción de arilación C-H en el anillo heterocíclico. De este modo, partiendo de las  $\alpha$ -N-azolacetofenonas **50** y empleando como grupo director un halogenuro, podríamos acceder a los derivados de pirroloisoquinolina **56** de forma muy sencilla (Esquema 3.26). Se trataría por tanto de un proceso “auto-tándem”, donde el mismo catalizador de paladio debería promover tanto la reacción de acoplamiento para dar lugar a la olefina **55**, como la arilación intramolecular del heterociclo. Estos derivados de pirrolo[2,1-a]isoquinolina son fragmentos heterocíclicos presentes en un elevado número de productos naturales con actividad biológica, tal y como se comentó en el apartado 3.1.1 de este capítulo de la Memoria.



**Esquema 3.26.** Estrategia para la ciclación intramolecular de las olefinas Z partiendo de las  $\alpha$ -N-indoloacetofenonas **50**.

Es importante señalar que, si bien ya se han desarrollado procesos auto-tándem involucrando el acoplamiento de tosilhidrazonas en secuencias C-C/C-N<sup>250</sup>, hasta la fecha, no existe ningún ejemplo análogo combinando dos reacciones consecutivas de creación de enlace C-C.

En la búsqueda de condiciones de reacción para el proceso auto-tándem se estudió en primer lugar la reacción de ciclación intramolecular del alqueno **52b**, el derivado de indol que contiene un átomo de cloro en posición orto (Esquema 3.27). En este estudio se llevó a cabo la reacción en presencia de diferentes catalizadores de paladio y bases, y en condiciones de reacción muy enérgicas, con calefacción clásica y de microondas. Sin embargo, este compuesto resultó ser extremadamente poco reactivo ya que, en todos los casos, el material de partida se recuperó intacto.<sup>251</sup> Probablemente, una combinación de los elevados requerimientos estéricos y la relativamente baja reactividad del cloro en el proceso de adición oxidante, son los responsables de la nula reactividad de este sistema.

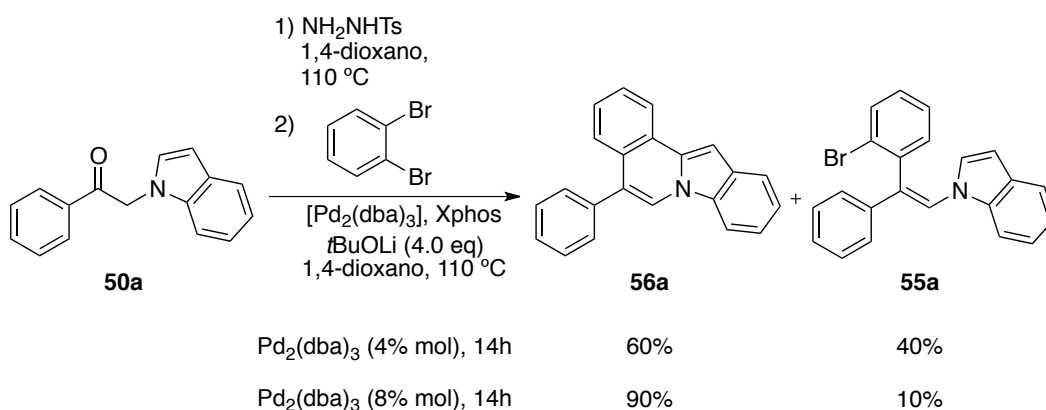


**Esquema 3.27.** Primeros ensayos de ciclación intramolecular empleando la olefina cloro-sustituída **52b**.

<sup>250</sup> Véase apartado 3.1.5. de este capítulo, pág. 181.

<sup>251</sup> Ejemplos de arilación C-H intramolecular: a) M. Lafrance, N. Blaquiere, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2004**, 2874; b) L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *128*, 581; c) I. Cerna, R. Phol, B. Klepetárová, M. Hocek, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2302; d) C. S. Nervig, P. J. Waller, D. Kalyani, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4838; e) Para arilaciones C-H intermoleculares de indoles ver: E. T. Nades, A. Lazareva, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 471; e) Es de destacar que, incluso tras calentamiento por radiación microondas a elevada temperatura, no se llega a observar ni siquiera el producto de deshalogenación.

Focalizamos entonces nuestra atención en los derivados bromados que deberían ser más reactivos, y más concretamente en el (*Z*)-alquenilazol **55a** (Tabla 3.5, entrada **1**). Se llevó a cabo un ensayo preliminar partiendo directamente del carbonilo **50a**, tosilhidrazida y 1,2-dibromobenceno bajo unas condiciones similares a las anteriormente descritas pero empleando un mayor exceso de base. Afortunadamente, el producto de ciclación **56a** se obtenía en una proporción del 60 % de frente a un 40 % del producto de acoplamiento **55a**, tras 14 horas de reacción (Esquema 3.28).



**Esquema 3.28.** Optimización de las condiciones para la ciclación intramolecular auto-tándem partiendo directamente del carbonilo **50a**.

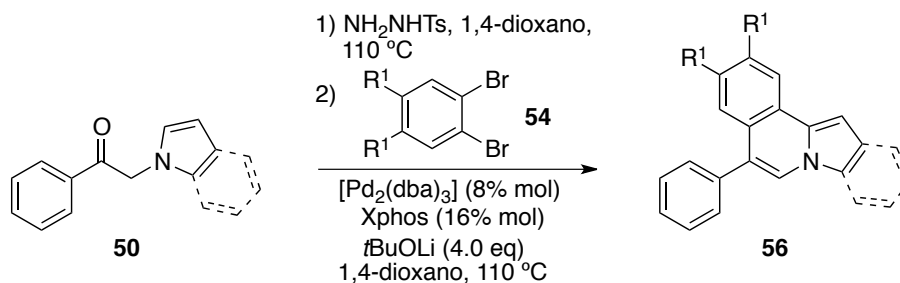
Este prometedor resultado ponía de manifiesto la viabilidad del proceso auto-tándem C-C/C-C. Continuando con el estudio de esta reacción se observó que, al duplicar la carga de catalizador, el proceso en cascada tenía lugar con una conversión prácticamente cuantitativa. Bajo las condiciones de reacción adecuadas, la pirroloisoquinolina **56a** se formaba en una proporción del 90 % frente a la olefina **55a**.

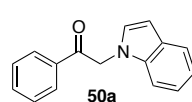
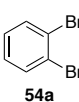
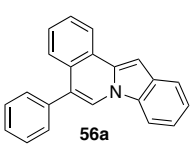
Las mismas condiciones de reacción fueron aplicadas a un conjunto de  $\alpha$ -*N*-azolacetofenonas **50** y distintos 1,2-dibromoarenos **54** con el fin de promover este proceso en cascada y sintetizar otros poliheterociclos similares que contuviesen el motivo pirroloisoquinolina. La reacción fue llevada a cabo de forma *one-pot* en todos

los casos conduciendo de este modo a las estructuras policíclicas **56**, a partir directamente del carbonilo (Tabla 3.6).

En aquellos casos en los que el proceso auto-tándem no tuvo lugar, o no fue completo, se pudieron aislar los correspondientes (*Z*)-*N*-alquenilazoles con rendimientos de moderados a buenos y muy elevada estereoselectividad (Tabla 3.5, entradas **9** - **13**). Es de destacar que cuando se emplea el 1,2-dibromo-4,5-dimetilbenceno **54f** sí se observa la formación de la pirroloisoquinolina **56g**, ya que es capaz de promover en cierta medida la reacción auto-tándem bajo las nuevas condiciones de reacción.<sup>252</sup> Como era de esperar, el empleo de la indoloacetofenona **50e**, que presenta un metilo en la posición β al nitrógeno, conduce únicamente el alqueno **55i**, mientras que no se observa la formación del producto ciclado, presumiblemente debido a la gran demanda estérica que genera el sustituyente del indol.

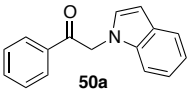
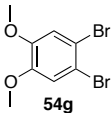
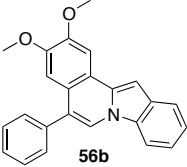
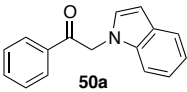
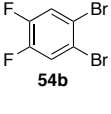
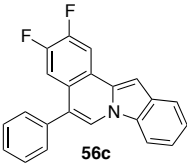
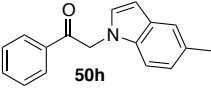
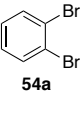
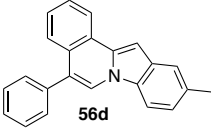
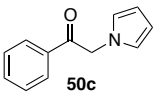
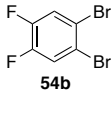
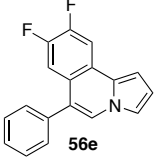
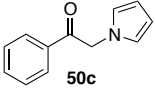
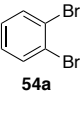
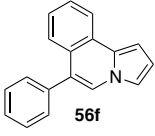
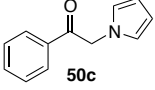
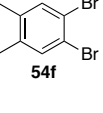
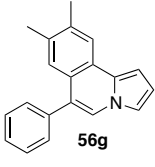
**Tabla 3.6.** Reacción auto-tándem C-C/C-C partiendo de α-*N*-azolacetofenonas **50** y *o*-bromobencenos **54** a través de un proceso en cascada.<sup>[a]</sup>



Entrada	Azolacetofenona <b>5</b>	Bromobenceno <b>8</b>	Compuesto <b>10</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
1	 <b>50a</b>	 <b>54a</b>	 <b>56a</b>	83

<sup>252</sup> Este producto de reacción aparece incorporado en la tabla 3.7.

**Tabla 3.6 cont.** Reacción auto-tándem C-C/C-C partiendo de  $\alpha$ -N-azolacetofenonas **50** y *o*-bromobencenos **54** a través de un proceso en cascada.<sup>[a]</sup>

Entrada	Azolacetofenona <b>5</b>	Bromobenceno <b>8</b>	Compuesto <b>10</b>	Rto. (%) <sup>[b]</sup>
2				93
3 <sup>[d]</sup>				92
4				58
5				96
6				52
7				20 <sup>[c]</sup>

[a] Condiciones de reacción para el paso 1: Indoloacetofenona **50** (0.45mmol, 1.5 equiv.); tosilhidrazida (0.5 mmol, 1.65 equiv.); 2.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C, 7h. Paso 2: bromobenceno **54** (0.3 mmol, 1 equiv.); *t*BuOLi (4.0 equiv.); Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8% mol), Xphos (16% mol); adición de 1.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C. Nota: carga de catalizador y tiempo de calefacción del segundo paso sin optimizar. [b] Rendimiento aislado global para el proceso en cascada después de columna

---

cromatográfica. [c] Producto minoritario obtenido en la reacción de acoplamiento donde se forma la olefina **55k** (véase Tabla 3.5, entrada **11**).

---

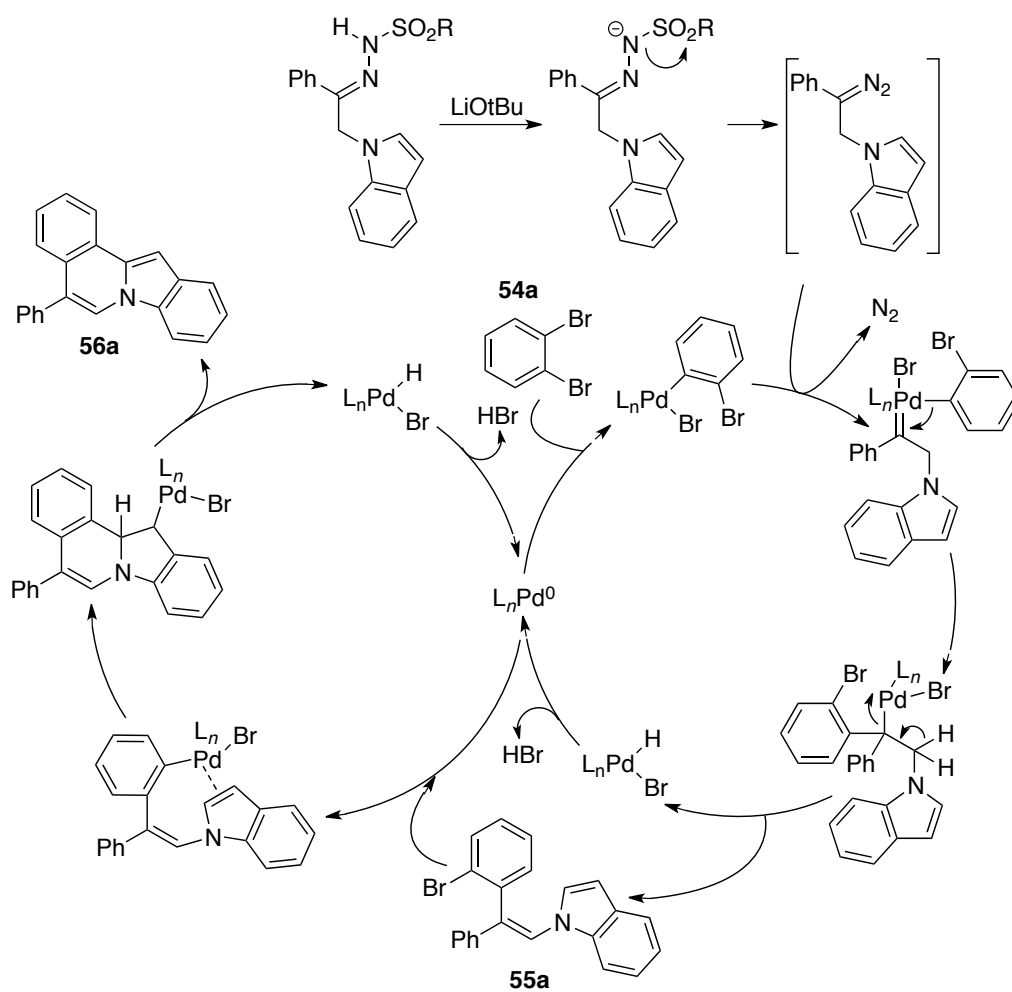
Tal y como se observa en la tabla, las nuevas condiciones de reacción pudieron ser aplicadas a la síntesis de un conjunto de moléculas que contienen el motivo pirroloisoquinolina.

La secuencia se llevó a cabo en todo los casos de forma *one-pot* para dar lugar a las estructuras policíclicas **56** partiendo directamente de los compuestos carbonílicos. Esta reacción auto-tándem es compatible con acetofenonas  $\alpha$ -*N*-indol y  $\alpha$ -*N*-pirrol sustituidas conduciendo a los correspondientes derivados indolo[2,1-*a*]isoquinolina y pirrolo[2,1-*a*]isoquinolina respectivamente, con rendimientos que van de moderados a muy buenos.

Teniendo en cuenta que las cetonas de partida **50** se pueden preparar fácilmente a partir de los correspondientes N-H azoles y bromoacetofenonas, esta metodología representa una aproximación altamente modular a esta clase de heterociclos, cuya estructura está presente en un gran número de moléculas con actividad biológica.

### 3.2.5. Mecanismo.

La formación de las indolo[2,1-a]isoquinolinas puede explicarse efectivamente considerando un proceso auto-tándem en el que el catalizador de paladio participa en la formación de dos enlaces C-C con ciclos catalíticos independientes (Esquema 3.29).



**Esquema 3.29.** Mecanismo propuesto para la reacción auto-tándem de doble formación de enlace C-C.

Así, en un primer ciclo catalítico tiene lugar la formación del alqueno **55a**, mediante la reacción de acoplamiento entre el dibromuro y la tosilhidrazona. Seguidamente tiene lugar la reacción de arilación tipo Heck intramolecular facilitada por la estereoquímica *Z* del doble enlace formado, para generar el compuesto final **56a**.



### 3.3. CONCLUSIONES.

En este capítulo se ha presentado un nuevo método para la síntesis estereoselectiva de (Z)-N-alquencilazoles mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, asistidas por el efecto *orto*-director que ejerce el sustrato electrófilo del acoplamiento.

El proceso es general para un gran número de tosilhidrazonas permitiendo la participación de cualquier tipo de azol en su estructura. Además, es posible llevar a cabo el acoplamiento tanto con nonaflatos como con halogenuros de arilo como reactivo electrófilo. Esta estrategia permite acceder de manera sencilla a moléculas de gran importancia biológica, que contienen estructuras privilegiadas heterocíclicas. Teniendo en cuenta que se trata de procesos *one-pot* donde se parte directamente del compuesto carbonílico, y el fácil acceso a los materiales de partida, se trata de un método que aporta una gran versatilidad estructural.

La preorganización de los alquenos trisustituídos ha permitido desarrollar a su vez un nuevo proceso auto-tándem de formación de enlaces C-C/C-C, dando lugar a compuestos que contienen subestructuras de gran relevancia biológica, como son las pirrolo e indolo[2,1-a]isoquinolinas. Se trata del primer proceso auto-tándem C-C/C-C con participación de tosilhidrazonas, lo que abre la puerta al desarrollo de nuevas transformaciones basadas en este mismo principio.







**Parte Experimental.**



## ASPECTOS GENERALES.

### Condiciones de trabajo y disolventes.

Todas las reacciones se han llevado a cabo en atmósfera de nitrógeno en tubos de reacción de un carrusel de 12 plazas con un sistema refrigerante integrado y control digital de la temperatura, modelo RR98030 Carousel Reaction Station™ de Radleys Discovery Technologies. Estos tubos poseen una válvula que permite la entrada y salida de gases. El material de vidrio se ha secado, evacuado y purgado con nitrógeno antes de su utilización.

Las reacciones llevadas a cabo bajo radiación microondas se han realizado en tubos de reacción sellados, en un horno de microondas monomodo *Biotage Initiator™* equipado con un sensor de temperatura óptico (IR) y un sensor de presión por contacto. El rango de potencia al que opera varía de 0 a 400 Watios. En todos los casos se trabaja a temperatura fija, regulada de forma automática por el aparato mediante variación de la potencia.

Los disolventes empleados en las reacciones en atmósfera inerte se han secado y destilado antes de su uso según las técnicas habituales<sup>253</sup> o bien a través de columnas rellenas de alúmina activada Innovative Technology, Pure Solv. Modelo PS-400-7 (sistema adaptado para tolueno, dimetilformamida, diclorometano, hexano y tetrahidrofurano). Los disolventes empleados en procesos de extracción y en cromatografía de columna se han utilizado con el grado de pureza adecuado y sin previa purificación. Las fracciones orgánicas procedentes de extracciones acuosas se han secado con sulfato sódico anhidro.

Las purificaciones cromatográficas se han llevado a cabo empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-240 mesh), alúmina neutra activada (50-200 micron) o sílica 60 (230-400 mesh) desactivada. La desactivación del gel de sílice se realiza por el siguiente procedimiento: se adicionan 500 mL de una disolución de

---

<sup>253</sup> W. L. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5<sup>th</sup> Ed., Butterwoth-Heinemann, 2003.

## *Parte experimental*

$K_2HSO_4$  en agua (4% en peso) sobre gel de sílice (125 g). La mezcla se agita durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, el gel de sílice se filtra y se seca durante 48 horas a 120 °C.

La cromatografía de capa fina (TLC) se ha realizado en gel de sílice 60, con indicador  $F_{254}$ , y alúmina, sobre soporte de aluminio y se revela mediante exposición a la luz ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm) o utilizando disoluciones colorantes de permanganato potásico o Ce/Mo y posterior calefacción. Los factores de retención ( $R_f$ ) descritos se han obtenido sobre gel de sílice.

### **Técnicas analíticas e instrumentales**

#### *1. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear*

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han realizado en los espectrómetros Bruker AV-300, Bruker DPX-300, Bruker AV-400 y Bruker AV-600. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm), y se encuentran referidos a la señal residual del disolvente,  $^1H$  (7.26 ppm) y  $^{13}C$  (76.95). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hertzios (Hz). Las multiplicidades en los espectros de  $^{13}C$  se han asignado mediante técnicas DEPT. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes:

$^1H$ : (s) = singulete, (d) = doblete, (dd) = doble doblete, (dt) = doble triplete, (tp) = triple doblete, (t) = triplete, (c) = cuadruplete, (q) = quintuplete y (m) = multiplete o señal sin resolver.

#### *2. Espectroscopía de masas (EMAR)*

Los experimentos de espectrometría de masa de alta resolución (EMAR) se han realizado en espectrómetros Finnigan-Mat 95 (Universidad de Oviedo) y Micromass AutoSpec (Universidad de Burgos), empleándose métodos de fragmentación por impacto electrónico (IE).



### 3. Cromatografía de gases-masas

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por cromatografía de gases-masas utilizando el cromatógrafo de gases equipado con un detector de masas Shimadzu Corporation GCMS-QP2010 con autoinyector AOC-20i.

### 4. Puntos de fusión

Los puntos de fusión se han adquirido en un aparato Gallenkamp y no han sido corregidos.

### **Reactivos comerciales y sustratos de partida.**

Los reactivos comerciales, como  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , ligandos, fenoles y compuestos carbonílicos, se han adquirido con el mayor grado de pureza accesible y se han empleado sin previa purificación.

Las bases, adquiridas con el mayor grado de pureza accesible, se han deshidratado y almacenado bajo atmósfera inerte de nitrógeno.

Las *N*-tosilhidrazonas empleadas a lo largo de esta Memoria se han preparado según el procedimiento descrito en V. A. Aggarwal, E. Alonso, I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926.

*Parte experimental*

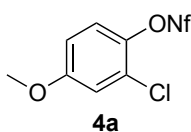
**CAPÍTULO 1. Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas y nonaflatos de arilo catalizadas por paladio.**

**1.1. Procedimiento general para la preparación de los nonaflatos de arilo 4.**

***Datos espectroscópicos de los compuestos 4a-g.***

A una disolución del correspondiente fenol (25 mmol) en diclorometano (50 mL) se añade el fluoruro de nonabutananosulfonilo (27.5 mmol) y la DMAP como catalizador (1.25 mmol). Se enfría la disolución a 0 °C en baño de hielo agua y se añade lentamente la etildiisopropilamina (30 mmol). Se deja que alcance temperatura ambiente y se agita hasta conversión completa. La reacción se monitoriza por GC-MS. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el crudo se filtra en placa con una capa de sílica gel corta utilizando una mezcla hexano/acetato de etilo 4:1 como eluyente, para eliminar la etildiisopropilamina sobrante. Tras eliminar los disolventes a presión reducida el crudo se purifica mediante recristalización o por cromatografía flash sobre sílica gel.

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-cloro-4-metoxifenilo **4a**



*Rendimiento:* 82%

*Aspecto:* Sólido blanco

*P.f.:* 64-70 °C

*Fórmula empírica:* C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S

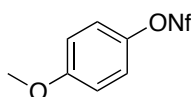
*Recristalizado en hexano*

<sup>1</sup>H-RMN

3.85 (s, 3H), 6.84-6.88 (dd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.04-7.05 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.26-7.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 55.9 (CH<sub>3</sub>), 113.7 (CH), 115.9 (CH), 123.4 (CH), 128.1 (C), 139.4 (C), 159.2 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 4-metoxifenilo **4c**



**4c**

Rendimiento: 69%

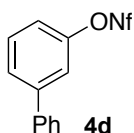
Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S

$^1\text{H}$ -RMN 3.83 (s, 3H), 6.93-6.96 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 7.21-7.25 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C}$ -RMN 55.5 (CH<sub>3</sub>), 105.0-119.0 (m, 4C), 114.9 (2xCH), 122.3 (2xCH),  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 143.3 (C), 159.1 (C)

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de [1,1'-bifenil]-3-ilo **4d**



**4d**

Rendimiento: 89%

Aspecto: Aceite incoloro

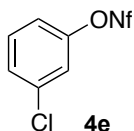
Fórmula empírica: C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>F<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S

$R_f$  = 0.33 (Hex:DCM 10:1)

$^1\text{H}$ -RMN 7.29-7.69 (m, 9H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C}$ -RMN 104.0-119.0 (m, 4C), 119.7 (CH), 119.9 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (2xCH), 128.3 (CH), 129.0 (2xCH), 130.4 (CH), 139.0 (C), 144.0 (C), 150.3 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 3-clorofenilo **4e**



Rendimiento: 88%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C<sub>10</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S

R<sub>f</sub> = 0.51 (Hex:DCM 10:1)

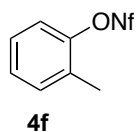
<sup>1</sup>H-RMN

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.20-7.25 (m, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-RMN

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 105.0-119.0 (m, 4C), 119.7 (CH), 122.0 (CH), 128.8 (CH), 130.9 (CH), 135.6 (C), 149.7 (C)

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de *o*-tolilo **4f**



Rendimiento: 72%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S

R<sub>f</sub> = 0.45 (Hex:DCM 10:1)

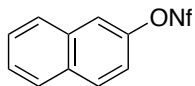
<sup>1</sup>H-RMN

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.42 (s, 3H), 7.28-7.36 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-RMN

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 16.3 (CH<sub>3</sub>), 105.0-119.0 (m, 4C), 121.3 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH), 131.0 (C), 132.1 (CH), 148.7 (C)

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de naftalen-2-ilo **4g**



**4g**

*Rendimiento:* 84%

*Aspecto:* Aceite incoloro

*Fórmula empírica:* C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>F<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S

*R<sub>f</sub>* = 0.40 (Hex:DCM 10:1)

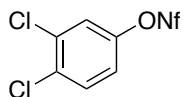
<sup>1</sup>H-RMN

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.41-7.44 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.87-7.94 (m, 4H)

<sup>13</sup>C-RMN

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 105.0-117.0 (m, 4C), 119.2 (CH), 119.5 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 130.5 (CH), 132.3 (C), 133.3 (C), 147.3 (C)

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 3,4-diclorofenilo **33**



**33**

*Rendimiento:* 81%

*Aspecto:* Aceite incoloro

*Fórmula empírica:* C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>F<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S

*R<sub>f</sub>* = 0.71 (Hex:DCM 8:1)

<sup>1</sup>H-RMN

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.18-7.20 (m, 1H), 7.44-7.45 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H)

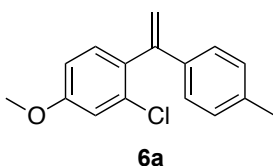
<sup>13</sup>C-RMN

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 103.0-119.0 (m, 4C), 120.8 (CH), 123.6 (CH), 131.4 (CH), 133.0 (C), 134.1 (C), 147.8 (C)

**1.2. Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de N-tosilhidrazonas 5 y nonaflatos de arilo 4. Síntesis de olefinas di- y trisustituidas (6a-e y 15h-i). Tabla 1.2 y Tabla 1.6.**

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (2.4 mg, 0.005 mmol, 1% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2.3 mg, 0.002 mmol, 0.5% mol), *tert*butóxido de litio (112.0 mg, 2.8 eq), la tosilhidrazona **5** (0.55 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL). Se adiciona el nonaflato **4** (0.5 mmol) seguido de adición de 5 equivalentes de agua (45µL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando el proceso finaliza (desaparición del nonaflato de partida), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (10 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

2-cloro-4-metoxi-1-(1-(*p*-tolil)vinil)benceno **6a**



Rendimiento: 99%

Aspecto: Aceite marrón

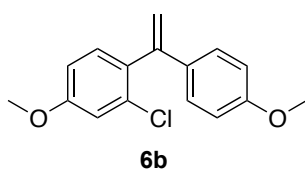
Fórmula empírica: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO

R<sub>f</sub> = 0.39 (Hex:AcOEt 10:1)

<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm):	2.36 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.23 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.83-6.87 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36-7.38 (m, 5H), 6.98-6.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11-7.21 (dd, J = 8.3, 20.0 Hz, 4H), 7.22-7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H)
<sup>13</sup> C-RMN (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm):	20.9 (CH <sub>3</sub> ), 55.4 (CH <sub>3</sub> ), 112.5 (CH), 114.7 (CH <sub>2</sub> ), 115.1 (CH), 126.1 (2xCH), 128.8 (2xCH), 131.9 (CH), 133.0 (C), 133.6 (C), 137.2 (2xC), 146.7 (C), 159.3 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO: 258.0811; encontrado: 258.0814.

2-cloro-4-metoxi-1-(1-(4metoxifenil)vinil)benceno **6b**



Rendimiento: 88%

Aspecto: Aceite marrón

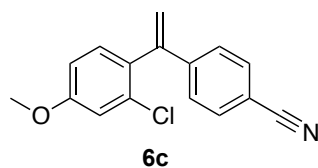
Fórmula empírica: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>

R<sub>f</sub> = 0.52 (Hex:AcOEt 10:1)

<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm):	3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.19 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.84-6.88 (m, 3H), 7.0 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H)
<sup>13</sup> C-RMN (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm):	55.1 (CH <sub>3</sub> ), 55.4 (CH <sub>3</sub> ), 112.6 (CH), 113.5 (2xCH), 114.2 (CH <sub>2</sub> ), 114.8 (CH), 127.5 (2xCH), 132.0 (CH), 132.7 (C), 133.1 (C), 133.7 (C), 146.4 (C), 159.1 (C), 159.4 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub>: 274.0761; encontrado: 274.0767.

4-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)vinil)benzonitrilo **6c**



Rendimiento: 80%

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClNO

R<sub>f</sub> = 0.37 (Hex:AcOEt 10:1)

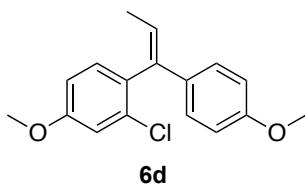
<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm):	3.85 (s, 3H), 5.42 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.86-6.90 (dd, J = 2.6 Hz, J = 8.3 Hz, 1H), 6.97-6.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23-7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36-7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58-7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H)
---	--



$^{13}\text{C}$ -RMN 55.5 (CH<sub>3</sub>), 110.9 (C), 112.9 (CH), 115.0 (CH), 118.9 (C), 119.1 (CH), 126.9 (2xCH), 131.3 (C), 132.0 (3xCH), 133.6 (C), 144.6 (C), 145.8 (C), 159.9 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClNO: 269.0607; encontrado: 269.0607.

1-cloro-3-(1-(*p*-tolil)vinil)benceno **6d**



Rendimiento: 99%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl

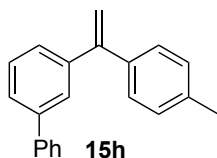
R<sub>f</sub> = 0.64 (Hex:DCM 10:1)

$^1\text{H}$ -RMN 2.42 (s, 3H), 5.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 7.18-7.39 (m, 8H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C}$ -RMN 21.1 (CH<sub>3</sub>), 114.5 (CH<sub>2</sub>), 126.4 (CH), 127.6 (CH), 128.0 (2xCH), 128.2 (CH), 128.9 (2xCH), 129.3 (CH), 134.0 (C), 137.7 (C), 137.8 (C), 143.5 (C), 148.7 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>Cl: 228.0706; encontrado: 228.0709.

3-(1-(*p*-tolil)vinil)-1,1'-bifenilo **15h**



Rendimiento: 88%

Aspecto: Aceite blanco

Fórmula empírica: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>

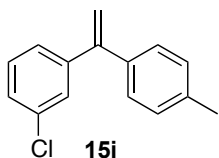
R<sub>f</sub> = 0.29 (Hex:DCM 10:1)

$^1\text{H-RMN}$  2.40 (s, 3H), 5.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H),  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.27-7.61 (m, 11H)

$^{13}\text{C-RMN}$  21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 113.8 ( $\text{CH}_2$ ), 126.5 (CH), 126.8 (C), 127.1 (CH),  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 127.2 (2xCH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.1 (2xCH), 128.6 (CH),  
128.7 (2xCH), 128.9 (2xCH), 137.6 (C), 138.5 (C), 141.1 (C),  
142.3 (C), 149.9 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}$ : 270.1409; encontrado: 270.1407.

1-cloro-3-(1-(*p*-tolil)vinil)-benceno **15i**



Rendimiento: 99%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}$

$R_f = 0.64$  (Hex:DCM 10:1)

$^1\text{H-RMN}$  2.42 (s, 3H), 5.48 (d,  $J = 16$  Hz, 2H), 7.18 - 7.39 (m, 8H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

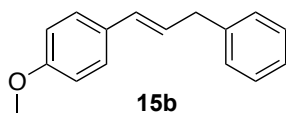
$^{13}\text{C-RMN}$  21.07 ( $\text{CH}_3$ ), 114.47 ( $\text{CH}_2$ ), 126.39 (CH), 127.60 (CH), 127.97  
(2xCH), 128.24 (CH), 128.91 (2xCH), 129.27 (CH), 134.00 (C),  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 137.72 (C), 137.83 (C), 143.52 (C), 148.69 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}$ : 228.0706; encontrado: 228.0709.

**1.3. Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de N-tosilhidrazonas 5 y nonaflatos de arilo 4. Síntesis de olefinas di, tri y tetrasustituidas (15b-g, 15j-p, 6f-m). Tabla 1.5, Tabla 1.6 y Tabla 1.7.**

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (2.4 mg, 0.005 mmol, 1% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2.3 mg, 0.002 mmol, 1% mol), *tert*butóxido de litio (112.0 mg, 2.8 eq), cloruro de litio (21.2 mg, 1.0 eq), la tosilhidrazona **5** (0.55 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL). Se adiciona el nonaflato **4** (0.5 mmol) seguido de adición de 5 equivalentes de agua (45 µL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando el proceso finaliza (desaparición del nonaflato de partida), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (10 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

**1-metoxi-4-(3-fenilprop-1-en-1-il)benceno **15b****



*Rendimiento:* 94%

*Aspecto:* Aceite amarillo

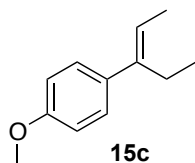
*Fórmula empírica:* C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O

*R<sub>f</sub>* = 0.24 (Hex:DCM 5:1)

<sup>1</sup> H-RMN (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm):	3.16-3.17 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 5.41 (dt, <i>J</i> = 5.5 Hz, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 5.54-5.59 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 5.91-5.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 6.24-6.34 (m, 7H)
<sup>13</sup> C-RMN (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ), δ (ppm):	39.2 (CH <sub>2</sub> ), 55.2 (CH <sub>3</sub> ), 113.8 (2xCH), 126.0 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.5 (2xCH), 130.2 (C), 130.4 (CH), 140.4 (C), 158.8 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O: 224.1201; encontrado: 224.1192.

1-metoxi-4-(pent-2-en-3-il)benceno **15c**



Rendimiento: 92%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O

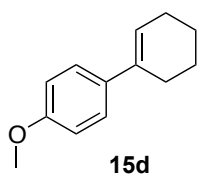
R<sub>f</sub> = 0.48 (Hex:DCM 5:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.01 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 2.49-2.56 (c, J = 6.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.65-5.72 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 6.86-6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29-7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 13.2 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 22.6 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 113.5 (2xCH), 120.6 (CH), 127.1 (2xCH), 135.7 (C), 141.7 (C), 158.3 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O: 176.1201; encontrado: 176.1206.

4'-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo **15d**



Rendimiento: 90%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O

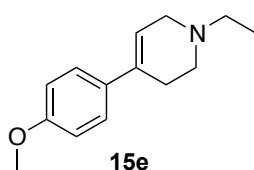
R<sub>f</sub> = 0.44 (Hex:DCM 5:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.64-1.72 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.04-6.08 (m, 1H), 6.86-6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.33-7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

$^{13}\text{C-RMN}$  22.2 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 113.6 (2xCH), 123.1 (CH), 125.9 (2xCH), 135.4 (C), 135.9 (C), 158.4 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub> ClO: 188.1201; encontrado: 188.1200.

1-etil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina **15e**



Rendimiento: 89%

Aspecto: Aceite marrón

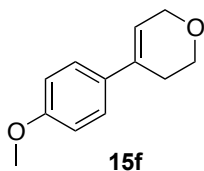
Fórmula empírica: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO

R<sub>f</sub> = 0.44 (Hex:DCM 5:1)

$^1\text{H-RMN}$  1.17 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 2.50-2.57 (m, 4H), 2.70 (t,  $J$  = 5.3 Hz 2H), 3.15 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.98 (m, 1H), 6.84-6.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.31-7.34 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  12.6 (CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 53.3 (CH<sub>2</sub>), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 114.0 (2xCH), 120.6 (CH), 126.4 (2xCH), 134.0 (C), 134.8 (C), 159.1 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

4-(4-metoxifenil)-3,6-dihidro-2H-pirano **15f**



Rendimiento: 89%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

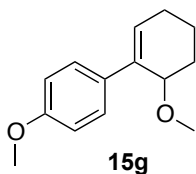
R<sub>f</sub> = 0.11 (Hex:DCM 2:1)

$^1\text{H-RMN}$  2.52 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.95 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.32-4.35 (m, 2H), 6.03-6.06 (m, 1H), 6.88-6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.34-7.37 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  27.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 64.3 ( $\text{CH}_2$ ), 65.7 ( $\text{CH}_2$ ), 113.6 (2xCH),  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 120.5 (CH), 125.6 (2xCH)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ : 190.0994; encontrado: 190.1000.

**2,4'-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo 15g**



Rendimiento: 94%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$

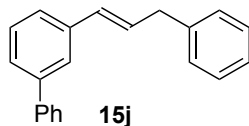
$R_f = 0.40$  (Hex:DCM 1:2)

$^1\text{H-RMN}$  1.57-1.68 (m, 2H), 1.73-1.90 (m, 1H), 2.15-2.33 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.16 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.13-6.15 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  16.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.1 ( $\text{CH}_3$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3$ ), 74.3 (CH), 113.5 (2xCH), 126.7 (2xCH), 127.9 (CH), 134.0 (C), 136.7 (C), 158.4 (C)  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ : 218.1307; encontrado: 218.1304.

3-(3-fenilprop-1-en-1-il)-1,1'-bifenilo **15j**



*Rendimiento:* 90%

*Aspecto:* Aceite incoloro

*Fórmula empírica:* C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>

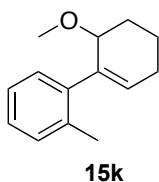
*R<sub>f</sub>* = 0.26 (Hex:DCM 10:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.45-6.62 (m, 2H), 7.25-7.55 (m, 11H), 7.60-7.70 (m, 3H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 39.3 (CH<sub>2</sub>), 124.9 (CH), 125.0 (CH), 125.9 (CH), 126.1 (CH), 127.0 (2xCH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 128.4 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.6 (2xCH), 128.8 (CH), 130.9 (CH), 137.9 (C), 140.0 (C), 141.1 (C), 141.4 (C)

*EMAR (IE):* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>: 270.1409; encontrado: 270.1405.

2-metoxi-2'-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo **15k**



*Rendimiento:* 95%

*Aspecto:* Aceite amarillo

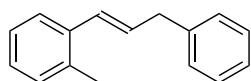
*Fórmula empírica:* C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O

*R<sub>f</sub>* = 0.36 (Hex:DCM 1:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.60-1.89 (m, 3H), 2.00-2.29 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.87-3.93 (m, 1H), 5.70-5.72 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 4H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 17.6 (CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH<sub>3</sub>), 76.7 (CH), 125.3 (CH), 126.6 (CH), 129.1 (CH), 129.9 (CH), 130.2 (CH), 135.6 (C), 139.0 (C), 142.5 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

1-metil-2-(3-fenilprop-1-en-1-il)benceno **15l**



**15l**

Rendimiento: 98%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>

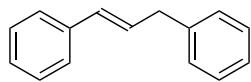
R<sub>f</sub> = 0.71 (Hex:AcOEt 10:1)

$^1\text{H}$ -RMN 2.47 (s, 3H), 3.70 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 6.32-6.40 (dt,  $J$  = 16.2 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.25-7.54 (m, 8H), 7.54-7.55 (m, 1H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C}$ -RMN 19.9 (CH<sub>3</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 125.7 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 127.2 (CH), 128.6 (2xCH), 128.7 (2xCH), 129.1 (CH), 130.3 (CH), 130.6 (CH), 135.2 (C), 136.7 (C), 140.4 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>: 208.1252; encontrado: 208.1254.

2-(3-fenilprop-1-en-1-il)naftaleno **15m**



**15m**

Rendimiento: 93%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>

R<sub>f</sub> = 0.38 (Hex:DCM 10:1)

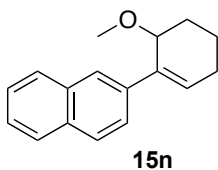


$^1\text{H-RMN}$   
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.66 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 6.51-6.58 (dt,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H)

$^{13}\text{C-RMN}$   
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 39.4 ( $\text{CH}_2$ ), 123.5 (CH), 125.5 (CH), 125.7 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (2xCH), 128.7 (2xCH), 129.7 (CH), 131.1 (CH), 132.7 (C), 133.6 (C), 134.8 (C), 140.1 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}$ : 244.1252; encontrado: 244.1258.

2-(6-metoxiciclohex-1-en-1-il)naftaleno **15n**



Rendimiento: 83%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$

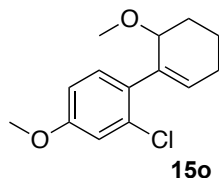
$R_f = 0.36$  (Hex:DCM 1:1)

$^1\text{H-RMN}$   
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.64-1.75 (m, 2H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 2H), 2.32-2.42 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 6.35-6.37 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 4H)

$^{13}\text{C-RMN}$   
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 17.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ), 74.4 (CH), 124.3 (CH), 124.6 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (CH), 130.3 (CH), 132.6 (C), 133.6 (C), 137.6 (C), 139.0 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$ : 238.1358; encontrado: 238.1356.

2'-cloro-2,4'-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo **15o**



Rendimiento: 76%

Aspecto: Aceite marrón

Fórmula empírica: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>

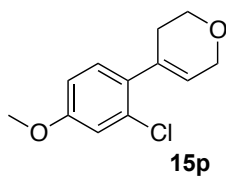
R<sub>f</sub> = 0.50 (Hex:DCM 1:2)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.62-1.90 (m, 3H), 1.93-2.31 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 5.80 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 1H), 7.18-7.21 (d, J = 3.3 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 17.5 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 57.0 (CH<sub>3</sub>), 75.6 (CH), 112.5 (CH), 114.6 (CH), 131.8 (CH), 133.0 (C), 133.6 (C), 133.7 (C), 137.6 (C), 158.9 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>2</sub>: 252.0917; encontrado: 252.0914.

4-(2-cloro-4-metoxifenil)-3,6-dihidro-2H-pirano **15p**



Rendimiento: 89%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>

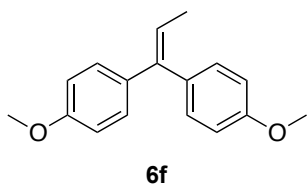
R<sub>f</sub> = 0.22 (Hex:DCM 1:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.93 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.10-7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$  29.3 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 64.4 (CH<sub>2</sub>), 65.5 (CH<sub>2</sub>), 112.8 (CH), 115.0 (CH), 125.7 (CH), 130.5 (CH), 132.9 (C), 133.6 (C), 134.7 (C), 159.2 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>: 224.0604; encontrado: 224.0609.

4,4'-(prop-1-eno-1,1-diil)bis(metoxibenceno) **6f**



Rendimiento: 90%

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

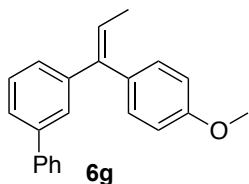
R<sub>f</sub> = 0.78 (Hex:AcOEt 4:1)

$^1\text{H-RMN}$  1.81 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.05-6.12 (c,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.83-6.86 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.95-6.97 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.15-7.17 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.19-7.21 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  15.7 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 113.4 (2xCH), 113.5 (2xCH), 122.1 (CH), 128.4 (2xCH), 131.2 (2xCH), 132.6 (C), 136.2 (C), 141.5 (C), 158.4 (C), 158.6 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: 254.1307; encontrado: 254.1309.

3-(1-(4-metoxifenil)prop-1-en-1-il)-1,1'-bifenilo **6g**



Rendimiento: 87%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O

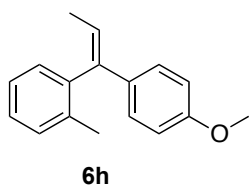
R<sub>f</sub> = 0.28 (Hex:DCM 5:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.81-1.85 (m, 3H), 3.82-3.87 (m, 3H), 6.11-6.26 (m, 1H), 6.80-6.98 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.52-7.69 (m, 3H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 15.7 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 113.4 (2xCH), 122.6 (CH), 125.4 (CH), 126.1 (C), 127.1 (2xCH), 127.2 (CH), 128.2 (2xCH), 128.5 (CH), 128.7 (2xCH), 129.0 (CH), 130.4 (C), 131.2 (CH), 135.6 (C), 140.9 (C), 141.7 (C), 158.6 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O: 300.1514; encontrado: 300.1510.

(Z)-1-(1-(4-metoxifenil)prop-1-en-1-il)-2-metilbenceno **6h**



Rendimiento: 95%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O

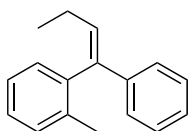
R<sub>f</sub> = 0.37 (Hex:DCM 5:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.59-1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.20-6.25 (c, J = 6.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 3H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 15.2 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 113.5 (2xCH), 121.7 (CH), 125.6 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (2xCH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 134.1 (C), 136.5 (C), 139.4 (C), 140.7 (C), 158.4 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O: 238.1358; encontrado: 238.1350.

(Z)-1-metil-2-(1-fenilbut-1-en-1-il)benceno **6i**



**6i**

Rendimiento: 94%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>

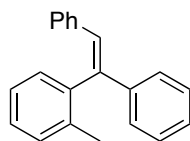
R<sub>f</sub> = 0.71 (Hex:AcOEt 4:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 6.26-6.32 (td, J = 7.5 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 8H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 125.6 (CH), 126.1 (2xCH), 126.6 (CH), 127.0 (CH), 128.1 (2xCH), 130.0 (CH), 130.1 (CH), 131.1 (CH), 136.5 (C), 139.4 (C), 140.0 (C), 141.2 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>: 222.1409; encontrado: 222.1412.

(Z)-(1-(o-tolyl)ethene-1,2-diil)dibencene **6j**



**6j**

Rendimiento: 75%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>

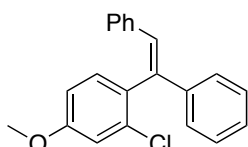
R<sub>f</sub> = 0.68 (Hex:DCM 5:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.10 (s, 3H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 4H),  
7.22-7.30 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 6H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 19.7 (CH<sub>3</sub>), 126.4 (CH), 126.6 (2xCH), 126.9 (CH), 127.4 (CH),  
127.7 (CH), 128.1 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.7 (CH), 129.1  
(2xCH), 130.2 (CH), 130.6 (CH), 136.7 (C), 137.4 (C), 139.7 (C),  
141.4(C), 142.4 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O: 270.1409; encontrado: 270.1413.

(Z)-(1-(2-cloro-4-metoxifenil)eteno-1,2-diil)dibenceno **6k**



**6k**

Rendimiento: 70%

Aspecto: Aceite blanco

Fórmula empírica: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClO

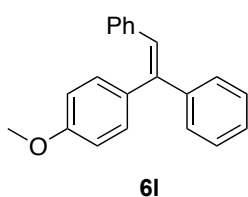
R<sub>f</sub> = 0.33 (Hex:DCM 5:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.88 (s, 3H), 6.85-6.88 (dd, J = 2.5 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07-7.09  
(m, 3H), 7.14-7.24 (m, 5H), 7.29-7.39 (m, 5H)

$^{13}\text{C-RMN}$  55.5 (CH<sub>3</sub>), 113.6 (CH), 115.3 (CH), 126.6 (2xCH), 127.1 (CH),  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 127.5 (CH), 128.2 (2xCH), 128.4 (2xCH), 129.1 (2xCH), 129.8  
(CH), 131.2 (C), 132.6 (C), 134.8 (C), 137.2 (C), 139.2 (C), 142.0  
(CH), 159.8 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClO: 320.0968; encontrado: 320.0956.

(Z)-(1-(4-metoxifenil)eteno-1,2-diil)dibenceno **6I**



Rendimiento: 92%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O

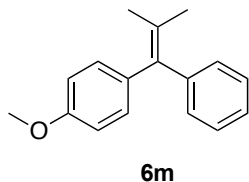
R<sub>f</sub> = 0.30 (Hex:DCM 5:1)

$^1\text{H-RMN}$  3.87 y 3.89 (s, 3H, mezcla de isómeros), 6.92-6.96 (m, 2H),  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 6.98-6.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.12-7.26 (m,  
5H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H)

$^{13}\text{C-RMN}$  55.2 (CH<sub>3</sub>), 113.5 (2xCH), 113.9 (CH), 126.4 (2xCH), 127.9  
(2xCH), 129.3 (2xCH), 130.3 (CH), 131.6 (CH), 132.4 (C), 136.0  
(CH), 137.5 (CH), 140.5 (CH), 142.0 (CH), 142.2 (C), 143.7 (C),  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 158.9 (C), 159.9 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O: 286.1358; encontrado: 286.1346.

1-metoxi-4-(2-metil-1-fenilprop-1-en-1-il)benceno **6m**



*Rendimiento:* 98%

*Aspecto:* Aceite incoloro

*Fórmula empírica:* C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O

*R<sub>f</sub>* = 0.32 (Hex:DCM 5:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.83 (s, 3H), 8.86-8.89 (m, 2H), 9.11-9.13 (m, 2H), 9.18-9.25 (m, 3H), 9.31-9.34 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 22.6 (2xCH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>3</sub>), 113.3 (2xCH), 126.0 (CH), 127.9 (2xCH), 129.9 (2xCH), 130.5 (C), 131.0 (2xCH), 135.9 (C), 136.6 (C), 143.7 (C), 157.9 (C)

*EMAR (IE):* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O: 238.1358; encontrado: 238.1355.

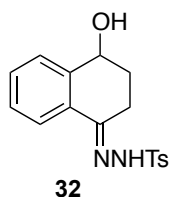
**1.4. Síntesis del dihidronaftaleno 22 mediante acoplamiento cruzado de la N-tosilhidrazona 32 con el nonaflato 33 (compuestos 32 y 22). Esquema 1.32.**

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel en atmósfera de nitrógeno 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (7.2 mg, 0.015 mmol, 3% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6.9 mg, 0.006 mmol, 1.5% mol), *tert*butóxido de litio (112.0 mg, 2.8 eq), la tosilhidrazona **32** (0.55 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL). Se adiciona el nonaflato **33** (0.5 mmol) seguido de adición de 5 equivalentes de agua (45 μL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando el proceso finaliza (75 min), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (15 mL) y se filtra



a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

***N'*-(4-hidroxi-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ilideno)-4-metilbencenosulfono-hidrazida **32****



*Rendimiento:* 88%

*Aspecto:* Sólido banco-rosado

*P.f.:* 134 °C

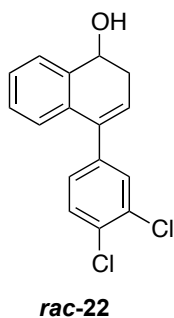
*Fórmula empírica:* C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.67-1.76 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 4H), 7.67-7.73 (m, 3H)

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 24.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>3</sub>), 70.7 (CH), 128.2 (CH), 130.8 (CH), 131.3 (CH), 131.7 (2xCH), 133.0 (2xCH), 133.3 (CH), 134.8 (C), 140.1 (C), 145.2 (C), 147.8 (C), 156.2 (C)

*EMAR (IE):* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 330.1038; encontrado: 330.1037.

**4-(3,4-diclorofenil)-1,2-dihidronaftalen-1-ol **22****



*Rendimiento:* 87%

*Aspecto:* Sólido blanco

*P.f.:* 120 °C

*Fórmula empírica:* C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>O

*R<sub>f</sub>* = 0.27 (Hex:AcOEt 4:1)

Capítulo 1. Parte experimental

$^1\text{H-RMN}$  1.87 (sa, 1H), 2.70-2.74 (m, 2H), 4.86-4.90 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H),  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\square$  (ppm): 6.03-6.06 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.04-7.07 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.20-  
7.36 (m, 3H), 7.47-7.52 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-RMN}$  32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 67.8 (CH), 125.3 (CH), 125.7 (CH), 126.7 (CH), 128.2  
(2xCH), 128.3 (CH), 130.3 (CH), 130.7 (CH), 131.4 (C), 132.4 (C),  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\square$  (ppm): 132.8 (C), 137.6 (2xC), 140.2 (C)

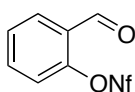
EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}$ : 290.0265; encontrado: 290.0268.

**CAPÍTULO 2. Reacciones de acoplamiento cruzado de *N*-tosilhidrazonas  $\alpha$ -alcoxisustituídas y nonaflatos de arilo derivados de salicilaldehído catalizadas por paladio. Síntesis de isoquinolinas polisustituídas.**

**2.1. Procedimiento general para la preparación de los nonaflatos de arilo 34a-f y 4h. Tablas 2.3 y 2.4. Esquema 2.28.**

A una disolución del correspondiente fenol (25 mmol) en diclorometano (50 mL) se añade el fluoruro de nonabutanosulfonilo (27.5 mmol) y la DMAP como catalizador (1.25 mmol). Se enfría la disolución a 0 °C en baño de hielo agua y se añade lentamente la etildiisopropilamina (30 mmol). Se deja que alcance temperatura ambiente y se agita hasta conversión completa. La reacción se monitoriza por GC-MS. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el crudo se filtra en placa con una capa de sílica gel corta utilizando una mezcla hexano/acetato de etilo 4:1 como eluyente, para eliminar la etildiisopropilamina sobrante. Tras eliminar los disolventes a presión reducida el crudo se disuelve en diclorometano (30 mL) y se lava dos veces con una disolución de NaOH 1M (20 mL). A continuación se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se elimina el disolvente a presión reducida dando lugar al nonaflato puro.

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato 2-formilfenilo **34a**



**34a**

*Rendimiento:* 90%

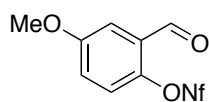
*Aspecto:* Aceite incoloro

*Fórmula empírica:* C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>F<sub>9</sub>O<sub>4</sub>S

$^1\text{H-RMN}$  7.44-7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.56-7.61 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 8.02-8.05 (dd,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 10.32 (s, 1H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  105.0-119.0 (m, 4C), 122.4 (CH), 128.6 (C), 128.9 (CH), 130.8 (CH), 135.9 (CH), 150.0 (C), 186.6 (CH)  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-formil-4-metoxifenilo **34b**



**34b**

Rendimiento: 80%

Aspecto: Sólido blanco

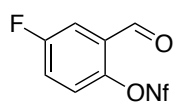
P.f.: 44-47 °C

Fórmula empírica:  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_9\text{O}_5\text{S}$

$^1\text{H-RMN}$  3.91 (s, 3H), 7.20-7.24 (dd,  $J = 3.1$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.34-7.37 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.45-7.46 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 10.27 (s, 1H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 112.8 (CH), 122.2 (CH), 123.7 (CH), 129.3 (C), 143.7 (C), 159.3 (C), 186.3 (CH)  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 4-fluoro-2-formilfenilo **34c**



**34c**

Rendimiento: 75%

Aspecto: Sólido amarillo

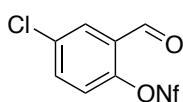
P.f.: 93-97 °C

Fórmula empírica:  $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{F}_{10}\text{O}_4\text{S}$

$^1\text{H-RMN}$  7.41-7.51 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 1H), 10.28 (s, 1H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C}$ -RMN 104.0-120.0 (m, 4C), 117.5-117.6 (d, CH), 122.5-122.8 (d, CH),  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 124.5-124.6 (d, CH), 130.2-130.3 (d, C), 145.8 (C), 159.9-163.3  
(d, C), 185.1 (CH)

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 4-cloro-2-formilfenilo **34d**



**34d**

Rendimiento: 85%

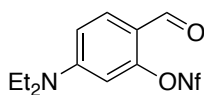
Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{ClF}_9\text{O}_4\text{S}$

$^1\text{H}$ -RMN 7.40-7.43 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.67-7.71 (ddd,  $J = 0.5$  Hz,  $J = 2.6$   
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): Hz,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.97-7.98 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 10.25 (s, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 119.4 (CH), 121.1 (C), 124.7 (C), 132.5 (CH), 136.9 (CH), 160.1  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): (C), 195.5 (CH)

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 5-(dietilamino)-2-formilfenilo **34e**



**34e**

Rendimiento: 75%

Aspecto: Sólido amarillo

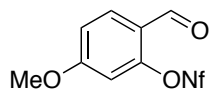
P.f.: 54-63 °C

Fórmula empírica:  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_9\text{NO}_4\text{S}$

$^1\text{H}$ -RMN 1.22-1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 3.42-3.49 (c,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 6.47-  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6.48 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.64-6.68 (dd,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 9.0$  Hz,  
1H), 7.79-7.82 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 9.98 (s, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 12.2 (2xCH<sub>3</sub>), 45.1 (2xCH<sub>2</sub>), 103.1 (CH), 110.4 (CH), 116.1 (C),  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 132.0 (CH), 152.7 (C), 153.1 (C), 184.7 (CH)

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-formil-5-metoxifenilo **34f**



**34f**

Rendimiento: 64%

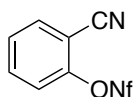
Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>9</sub>O<sub>5</sub>S

$^1\text{H}$ -RMN 3.91 (s, 3H), 6.88 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.04-7.01 (dd,  $J$  = 2.1 Hz,  $J$   
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): = 8.7 Hz, 1H), 7.92-7.94 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 10.11 (s, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 53.1 (CH<sub>3</sub>), 106.0-120.0 (m, 4C), 108.3 (CH), 114.0 (CH), 121.8  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): (C), 132.3 (CH), 151.3 (C), 165.4 (C), 185.5 (CH)

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 2-cianofenilo **4h**



**4h**

Rendimiento: 84%

Aspecto: Sólido blanco

P.f.: 33-37 °C

Fórmula empírica: C<sub>11</sub>H<sub>4</sub>F<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S

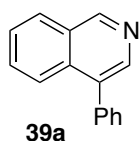
$^1\text{H}$ -RMN 7.53-7.58 (m, 2H), 7.73-7.83 (m, 2H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C}$ -RMN 107.4 (C), 113.5 (C), 122.6 (CH), 128.7 (CH), 134.5 (CH), 134.7  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): (CH), 149.8 (C)

**2.2. Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de N-tosilhidrazonas **35** y nonaflatos de arilo **34**. Síntesis de isoquinolinas **39**. Tablas 2.3 y 2.4.**

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (Xphos) (8.6 mg, 0.018 mmol, 6% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (8.2 mg, 0.009 mmol, 3% mol), hidróxido de litio (10.7 mg, 1.5 eq),<sup>254,255</sup> cloruro de litio (38.1 mg, 3.0 eq), la tosilhidrazona **35** (0.33 mmol), el nonaflato **34** (0.3 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando la reacción de acoplamiento finaliza (desaparición del nonaflato de partida), se añaden 2 mL de disolución acuosa saturada de hidróxido amónico. Una vez que se ha completado la ciclación (desaparición del compuesto 1,5 dicarbonílico que proviene del acoplamiento, según GC-MS) la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (10 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

4-fenilisoquinolina **39a**



*Rendimiento:* 81%

*Aspecto:* Aceite amarillo

*Fórmula empírica:* C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N

R<sub>f</sub> = 0.50 (Hex:AcOEt 1:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.49-7.56 (m, 5H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H), 8.52 (sa, 1H), 9.29 (sa, 1H)

<sup>254</sup> Para los compuestos **9b**, **9d**, **9h** y **9i** se añaden 3.0 equivalentes de LiOH (21.4 mg).

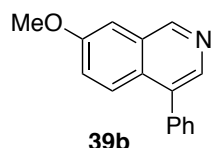
<sup>255</sup> Para los compuestos **9e** y **9g** se emplea LiOtBu como base (67.2 mg, 2.8 eq), LiCl (13.2 mg, 1.0 eq) y se añade H<sub>2</sub>O (0.027 mL, 5 eq).

$^{13}\text{C}$ -RMN 124.7 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (C), 128.5 (2xCH), 130.0 (2xCH), 130.5 (CH), 133.2 (C), 134.2 (C), 137.0 (C), 142.8 (CH), 151.9 (CH)  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}$ : 205.0891; encontrado: 205.0892.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por A. Gordillo, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3517.

7-metoxi-4-fenilisoquinolina **39b**



Rendimiento: 75%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$

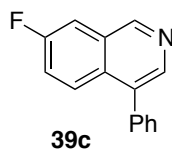
$R_f$  = 0.35 (Hex:AcOEt 1:1)

$^1\text{H}$ -RMN 3.98 (s, 3H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 5H), 7.82-7.85 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 8.41 (sa, 1H), 9.21 (sa, 1H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C}$ -RMN 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 104.0 (CH), 123.5 (CH), 126.5 (CH), 127.8 (CH), 128.5 (2xCH), 129.7 (C), 130.0 (2xCH), 137.1 (C), 141.1 (C), 150.4 (C), 158.3 (C)  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$ : 235.0997; encontrado: 235.0996.

7-fluoro-4-fenilisoquinolina **39c**



Rendimiento: 80%

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica:  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}$

$R_f$  = 0.33 (Hex:AcOEt 1:1)

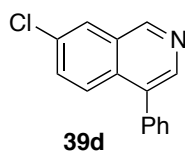


$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.43-7.58 (m, 6H), 7.65-7.68 (dd,  $J_1 = 2.5$  Hz,  $J_2 = 8.6$  Hz, 1H), 7.93-7.98 (dd,  $J_1 = 5.2$  Hz,  $J_2 = 9.2$  Hz, 1H), 8.50 (sa, 1H), 9.25 (sa, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 110.6-110.9 (CH,  $J = 20.4$  Hz), 120.8-121.2 (CH,  $J = 25.1$  Hz), 127.8-127.9 (CH,  $J = 8.3$  Hz), 128.1 (CH), 128.7 (2xCH), 130.0 (2xCH), 131.3 (C), 136.7 (C), 142.3 (CH), 151.1 (CH), 159.2 (C), 162.5 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}$ : 223.0797; encontrado: 223.0791.

7-cloro-4-fenilisoquinolina **39d**



Rendimiento: 90%

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica:  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}$

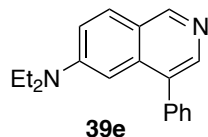
$R_f = 0.59$  (Hex:AcOEt 8:1)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.48-7.59 (m, 5H), 7.61-7.65 (dd,  $J_1 = 1.9$  Hz,  $J_2 = 9.1$  Hz, 1H), 7.88-7.91 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.53 (sa, 1H), 9.23 (sa, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 126.5 (CH), 126.8 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (2xCH), 130.0 (C), 130.0 (2xCH), 131.4 (CH), 132.5 (C), 132.9 (C), 136.4 (CH), 136.4 (C), 143.2 (C), 150.9 (CH)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}$ : 239.0502; encontrado: 239.0506.

***N,N*-dietil-4-fenilisoquinolin-6-amina **39e****



*Rendimiento:* 82%

*Aspecto:* Aceite marrón

*Fórmula empírica:* C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>

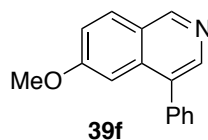
R<sub>f</sub> = 0.24 (Hex:AcOEt 1:1.5)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.16-1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 3.37-3.44 (c, *J* = 7.1 Hz, 4H), 6.81-6.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.14-7.17 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2.5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 9.2 Hz, 1H), 7.52-7.54 (m, 5H), 7.83-7.86 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.26 (sa, 1H), 8.95 (sa, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 12.5 (2xCH<sub>3</sub>), 44.6 (2xCH<sub>2</sub>), 100.7 (CH), 115.9 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (2xCH), 129.4 (CH), 129.9 (C), 129.9 (2xCH), 136.4 (C), 138.1 (C), 142.9 (C), 142.9 (CH), 148.9 (C), 150.7 (CH)

*EMAR (IE):* calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>: 276.1626; encontrado: 276.1626.

**6-metoxi-4-fenilisoquinolina **39f****



*Rendimiento:* 82%

*Aspecto:* Aceite marrón

*Fórmula empírica:* C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO

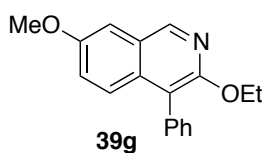
R<sub>f</sub> = 0.37 (Hex:AcOEt 1:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.82 (s, 3H), 7.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 5H), 7.92-7.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.41 (sa, 1H), 9.12 (sa, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 55.4 (CH<sub>3</sub>), 102.7 (CH), 119.9 (CH), 127.8 (CH), 128.7 (2xCH),  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 129.7 (CH), 129.9 (C), 129.9 (2xCH), 136.1 (C), 137.4 (C), 143.5  
(C), 143.5 (CH), 151.1 (CH), 161.2 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO: 235.0997; encontrado: 235.1004.

3-etoxi-7-metoxi-4-fenilisoquinolina **39g**



Rendimiento: 76%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

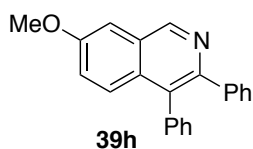
R<sub>f</sub> = 0.27 (Hex:AcOEt 8:1)

$^1\text{H}$ -RMN 1.29-1.33 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.43-4.49 (c,  $J$  = 7.0  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): Hz, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.39-7.51 (m, 6H), 8.85 (sa, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 14.9 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 62.3 (CH<sub>2</sub>), 103.9 (CH), 123.9 (CH), 125.8  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): (C), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 128.1 (2xCH), 130.9 (2xCH), 133.8  
(C), 134.9 (C), 147.4 (CH), 156.0 (C), 156.1 (C), 196.1 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 279.1259; encontrado: 279.1255.

7-metoxi-3,4-fenilisoquinolina **39h**



Rendimiento: 53%

Aspecto: Sólido amarillo

Fórmula empírica: C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>NO

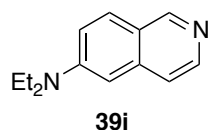
R<sub>f</sub> = 0.40 (Hex:AcOEt 3:1)

$^1\text{H-RMN}$  3.75 (s, 3H), 6.94-6.95 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 6H),  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.37-7.39 (m, 5H), 7.94-7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 9.25 (sa, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$  55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 103.7 (CH), 119.5 (CH), 123.3 (C), 127.0 (CH), 127.3  
(CH), 127.6 (2xCH), 128.4 (2xCH), 129.3 (CH), 129.8 (C), 130.2  
(2xCH), 131.1 (2xCH), 137.5 (C), 137.9 (C), 141.0 (C), 150.8  
(CH), 151.1 (C), 161.2 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{NO}$ : 311.1310; encontrado: 311.1310.

***N,N*-dietilisoquinolin-6-amina 39i**



Rendimiento: 83%

Aspecto: Aceite amarillo

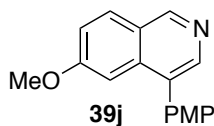
Fórmula empírica:  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$

$R_f = 0.12$  (Hex:AcOEt 1:1.5)

$^1\text{H-RMN}$  1.26-1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H), 3.50-3.57 (c,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 6.73-  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6.74 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.16-7.20 (dd,  $J_1 = 2.5$  Hz,  $J_2 = 9.2$  Hz,  
1H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.82-7.85 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.24 (sa,  
1H), 8.99 (sa, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$  12.5 (2x $\text{CH}_3$ ), 44.7 (2x $\text{CH}_2$ ), 101.9 (CH), 116.8 (CH), 129.9 (CH),  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 139.0 (CH), 139.5 (CH), 129.9 (C), 148.8 (2xC), 149.8 (CH),  
175.3 (C)

6-metoxi-4-(4-metoxifenil)isoquinolina **39j**



Rendimiento: 74%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

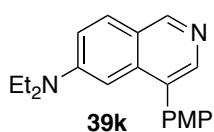
R<sub>f</sub> = 0.50 (Hex:AcOEt 1:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.84 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.07-7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19-7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.46-7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92-7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.40 (sa, 1H), 9.11 (sa, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 55.4 (2xCH<sub>3</sub>), 102.7 (CH), 114.1 (2xCH), 119.9 (CH), 124.3 (C), 129.6 (CH), 130.9 (2xCH), 132.1 (C), 136.3 (C), 143.4 (CH), 150.8 (CH), 159.3 (C), 161.1 (2xC)

EMAR (IE): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 265.1103; encontrado: 265.1098.

N,N-dietil-4-(4-metoxifenil)isoquinolin-6-amina **39k**



Rendimiento: 66%

Aspecto: Aceite marrón

Fórmula empírica: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O

R<sub>f</sub> = 0.14 (Hex:AcOEt 1:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.16-1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 3.37-3.45 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 3.91 (s, 3H), 6.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05-7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.12-7.16 (dd, J<sub>1</sub> = 2.4 Hz, J<sub>2</sub> = 9.1 Hz, 1H), 7.46-7.49 (d, J = 8.9

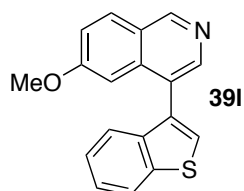
Hz, 2H), 7.82-7.85 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.23 (sa, 1H), 8.92 (sa, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$  12.5 (2xCH<sub>3</sub>), 44.7 (2xCH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 100.7 (CH), 113.9 (2xCH), 115.9 (CH), 129.5 (CH), 130.3 (C), 130.9 (2xCH), 136.7 (C), 142.4 (CH), 149.0 (2xC), 150.1 (CH), 159.1 (2xC)

(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O: 306.1732; encontrado: 306.1747.

4-(benzo[*b*]tiofen-3-il)-6-metoxiisquinolina **391**



Rendimiento: 70%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NOS

R<sub>f</sub> = 0.44 (Hex:AcOEt 1:1)

$^1\text{H-RMN}$  3.69 (s, 3H), 6.96-6.97 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.55 (sa, 1H), 9.22 (sa, 1H)

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  55.4 (CH<sub>3</sub>), 103.1 (CH), 120.2 (C), 120.5 (CH), 122.9 (CH), 123.3 (CH), 124.3 (CH), 124.7 (CH), 125.9 (CH), 129.8 (CH), 132.9 (C), 137.0 (C), 138.8 (C), 140.2 (C), 143.9 (CH), 145.8 (C), 151.3 (CH), 161.3 (C)

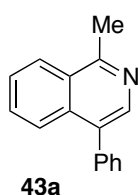
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>NOS: 293.0710; encontrado: 293.0710.

**2.3. Procedimiento general para el acoplamiento cruzado de N-tosilhidrazonas **35** y el nonaflato de arilo **4h**. Síntesis de isoquinolinas 1-sustituídas **43**. Esquema 2.28.**

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (8.6 mg, 0.018 mmol, 6% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (8.2 mg, 0.009 mmol, 3% mol), hidróxido de litio (21.5 mg, 3.0 eq), cloruro de litio (38.1 mg, 3.0 eq), la tosilhidrazona **35** (0.33 mmol), el nonaflato de arilo **4h** (0.3 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando la reacción de acoplamiento se ha completado (desaparición del nonaflato de partida) se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se disuelve de nuevo en 1 mL de THF anhidro bajo atmósfera de argón. Se adicionan a continuación 1.1 equivalentes del reactivo organolítico a -78 °C y se agita durante 2 horas. Se deja enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agita durante otras 12 horas. Se añade 1 mL de metanol anhidro. Se diluye en diclorometano (4 mL) y se lava dos veces con agua (4 mL). La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

1-metil-4-fenilisoquinolina **43a**



*Rendimiento:* 99%

*Aspecto:* Aceite marrón

*Fórmula empírica:* C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N

R<sub>f</sub> = 0.46 (Hex:AcOEt 3:1)

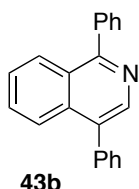
<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.04 (s, 3H), 7.45-7.56 (m, 5H), 7.60-7.69 (m, 2H), 5.91-5.94 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.38 (sa, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 22.5 (CH<sub>3</sub>), 125.5 (CH), 125.8 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (C), 127.7 (CH), 128.5 (2xCH), 130.0 (CH), 130.2 (2xCH), 132.0 (C), 134.3 (C), 137.3 (C), 141.5 (CH), 157.9 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N: 219.1048; encontrado: 219.1037.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Kanniyappan Parthasarathy y Chieng-Hong Cheng, *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (24), 9359.

1,4-difenilisoquinolina **43b**



Rendimiento: 83%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N

R<sub>f</sub> = 0.47 (Hex:AcOEt 10:1)

$^1\text{H}$ -RMN 7.52-7.62 (m, 9H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.76-7.78 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.99-8.02 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.19-8.22 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.60 (sa, 1H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

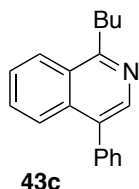
$^{13}\text{C}$ -RMN 125.3 (CH), 127.0 (CH), 127.9 (2xCH), 128.4 (2xCH), 128.7 (3xCH), 130.0 (2xCH), 130.2 (C), 130.3 (2xCH), 132.6 (C), 135.2 (C), 137.2 (C), 139.6 (C), 142.0 (2xCH), 160.2 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N: 281.1204; encontrado: 281.1199.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos en: K. Kobayashi, K. Hayashi, K. Miyamoto, O. Morikawa, H. Konishi, *Synthesis* **2006**, 2934.



1-butil-4-fenilisoquinolina **43c**



Rendimiento: 66%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N

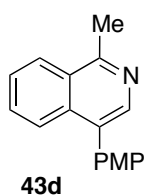
R<sub>f</sub> = 0.47 (Hex:AcOEt 5:1)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 1.01-1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.97-1.98 (m, 2H), 3.35-3.40 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 5H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H), 8.41 (sa, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 14.1 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 125.6 (2xCH), 126.5 (C), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (2xCH), 129.9 (CH), 130.2 (2xCH), 131.7 (C), 134.7 (C), 137.4 (C), 141.6 (CH), 161.8 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N: 261.1517; encontrado: 261.1514.

4-(4-metoxifenil)-1-metilisoquinolina **43d**



Rendimiento: 54%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO

R<sub>f</sub> = 0.40 (Hex:AcOEt 5:1)

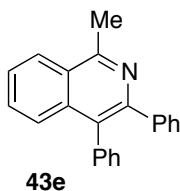
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.03 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.06-7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43-7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.35 (sa, 1H)

Capítulo 2. Parte experimental

$^{13}\text{C}$ -RMN 22.5 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 114.0 (2xCH), 125.5 (CH), 125.8 (CH),  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 126.8 (CH), 127.2 (C), 129.6 (C), 129.9 (CH), 131.3 (2xCH),  
131.6 (C), 134.6 (C), 141.5 (CH), 157.6 (C), 159.3 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO: 249.1154; encontrado: 249.1151.

1-metil-3,4-difenilisoquinolina **43e**



Rendimiento: 60%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N

R<sub>f</sub> = 0.34 (Hex:AcOEt 10:1)

$^1\text{H}$ -RMN 3.11 (s, 3H), 7.20-7.28 (m, 5H), 7.35-7.41 (m, 5H), 7.60-7.65  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 22.7 (CH<sub>3</sub>), 125.5 (CH), 126.2 (C), 126.2 (CH), 126.5 (CH), 126.9  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): (CH), 127.1 (CH), 127.6 (2xCH), 128.2 (2xCH), 129.2 (C), 129.9  
(CH), 130.3 (2xCH), 131.4 (2xCH), 136.0 (C), 137.6 (C), 141.0  
(C), 149.4 (C), 157.7 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N: 295.1361; encontrado: 295.1359.

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos por Kanniyappan Parthasarathy y Chieng-Hong Cheng, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9359.

### **CAPÍTULO 3. Reacciones de acoplamiento de *N*-tosilhidrazonas $\alpha$ -azolsustituídas y nonaflatos o bromuros de arilo catalizadas por paladio y su versión *one-pot*. Síntesis de pirrolo e indolo[2,1-*a*]isoquinolinas mediante reacción catalítica auto-tándem.**

#### **3.1. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos carbonílicos 50 y las tosilhidrazonas 51.**

##### ***Procedimiento para los compuestos 50a-d, 50g y 50h***

En un matraz de dos bocas se disuelve el azol correspondiente (25 mmol) en DMF (150 mL) bajo atmósfera de argón y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se enfría la disolución a 0 °C y con agitación fuerte se añade lentamente NaH (1.5 g, 60 mmol), se retira el baño de hielo y se deja agitando hasta que cesa la eliminación de hidrógeno. Se añade a continuación la 2-bromoacetofenona (4.9 g, 25 mmol) y se observa que la suspensión cambia de color blanco a color naranja oscuro. Se deja que alcance temperatura ambiente y se agita durante una noche. Posteriormente se extrae con Et<sub>2</sub>O y brine repetidas veces hasta que se obtiene una fase orgánica de color amarillo pálido. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

*Nota:* los compuestos **50g** y **50h** fueron obtenidos en la misma reacción como una mezcla de isómeros 1.7:1 y fueron separados y purificados por cromatografía flash sobre sílica gel. La identidad de cada regioisómero fue determinada por experimentos bidimensionales de resonancia magnética nuclear y experimentos NOESY selectivos.

### Procedimiento para el compuesto 50e

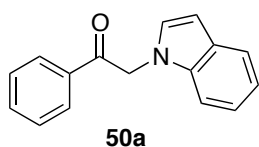
A una disolución de imidazol (8.6 g, 127 mmol) en diclorometano (100 mL) se añade en porciones la 2-bromoacetofenona (11.9 g, 59.7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas se añaden 100 mL de H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lava con brine y se observa la formación de un precipitado blanco que se elimina por filtración. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra. Los disolventes se eliminan a presión reducida, dando lugar a un sólido marrón que no requiere purificación adicional.

*Nota:* Procedimiento descrito en *Organic Process Research & Development* **2005**, *9*, 110.

### Procedimiento para el compuesto 50f

Se disuelven en un matraz de 50 mL la 2-bromoacetofenona (798 mg, 4 mmol), el fenilacetileno (439.3  $\mu$ L, 4 mmol) y la azida de sodio (273.0 mg, 4.2 mmol) en 12 mL de <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1). Se añaden a continuación secuencialmente ascorbato de sodio (79.2 mg, 10 mol %) y sulfato de cobre (II) pentahidratado 1M y la mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 5 horas. El crudo de reacción se añade sobre 40 mL de H<sub>2</sub>O con hielo, seguido de adición de 10 mL de amoníaco acuoso al 10 %. Después de agitar otros 5 minutos, el precipitado sólido que se forma se filtra en Buchner y se eliminan disolventes a presión reducida.

2-(1 <i>H</i> -indol-1-il)-1-feniletanona <b>50a</b>
--



*Rendimiento:* 43%

*Aspecto:* Sólido amarillo

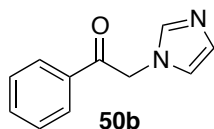
*Fórmula empírica:* C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO

*R<sub>f</sub>* = 0.26 (Hex:AcOEt 10:1)

$^1\text{H-RMN}$  5.54 (s, 2H), 6.64-6.65 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H),  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.20-7.24 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 8.03-  
8.06 (m, 2H)

$^{13}\text{C-RMN}$  52.3 ( $\text{CH}_2$ ), 102.5 (CH), 109.0 (CH), 119.8 (CH), 121.2 (CH),  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 122.0 (CH), 128.1 (2xCH), 128.8 (CH), 129.0 (2xCH), 134.0 (CH),  
134.8 (C), 136.7 (C), 193.2 (C)

2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanona **50b**



Rendimiento: 55%

Aspecto: Sólido marrón

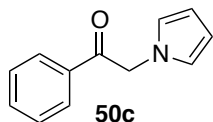
Fórmula empírica:  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$

$^1\text{H-RMN}$  5.43 (s, 2H), 6.98 (bs, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H),  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.66-7.72 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H)

$^{13}\text{C-RMN}$  52.5 ( $\text{CH}_2$ ), 120.3 (CH), 128.0 (2xCH), 129.1 (2xCH), 129.6 (CH),  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 134.2 (C), 134.4 (CH), 138.2 (CH), 191.7 (C)

Los datos espectroscópicos están de acuerdo con los descritos en *Organic Process Research & Development* **2005**, 9, 110.

1-fenil-2-(1H-pirrol-1-il)etanona **50c**



Rendimiento: 80%

Aspecto: Sólido amarillo

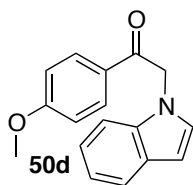
Fórmula empírica:  $C_{12}H_{11}NO$

$R_f = 0.17$  (Hex:DCM 3:2)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5.35 (s, 2H), 6.27-6.29 (t,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 6.69-6.71 (t,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 55.4 ( $CH_2$ ), 109.1 (2xCH), 121.9 (2xCH), 128.0 (2xCH), 128.9 (2xCH), 133.9 (CH), 134.7 (C), 193.3 (C)

2-(1H-indol-1-il)-1-(4-metoxifenil)etanona **50d**



Rendimiento: 40%

Aspecto: Sólido amarillo

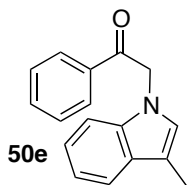
Fórmula empírica:  $C_{17}H_{15}NO_2$

$R_f = 0.15$  (Hex:AcOEt 5:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.92 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.63-6.64 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.99-7.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.13-7.23 (m, 4H), 7.68-7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.00-8.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 52.0 ( $CH_2$ ), 55.6 ( $CH_3$ ), 102.3 (CH), 109.0 (CH), 113.7 (C), 114.2 (2xCH), 119.7 (CH), 121.1 (CH), 121.9 (CH), 127.8 (C), 128.7 (CH), 130.4 (2xCH), 136.7 (C), 164.1 (C), 191.6 (C)

2-(3-metil-1*H*-indol-1-il)-1-feniletanona **50e**



Rendimiento: 45%

Aspecto: Sólido naranja

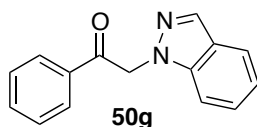
Fórmula empírica:  $C_{17}H_{15}NO$

$R_f = 0.29$  (Hex:AcOEt 10:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.37 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.13-7.23 (m, 3H), 7.52-7.55 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.61- 7.67 (m, 2H), 8.03-8.04 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9.7 (CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>2</sub>), 108.7 (CH), 111.7 (C), 119.1 (CH), 119.3 (CH), 121.9 (CH), 126.1 (CH), 128.0 (2xCH), 129.0 (2xCH+C), 134.0 (CH), 134.8 (C), 137.0 (C), 193.5 (C)

2-(1*H*-indazol-1-il)-1-feniletanona **50g**



Rendimiento: 50%

Aspecto: Sólido amarillo

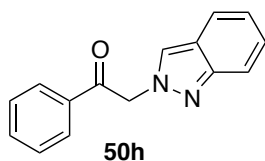
Fórmula empírica:  $C_{15}H_{12}N_2O$

$R_f = 0.34$  (Hex:AcOEt 5:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5.85 (s, 2H), 7.17-7.23 (ddd,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.77-7.81 (dt,  $J = 0.9$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H), 8.118-8.121 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 55.4 (CH<sub>2</sub>), 109.0 (CH), 121.0 (CH), 121.3 (CH), 124.4 (C), 126.8 (CH), 128.3 (2xCH), 129.0 (2xCH), 134.0 (CH), 134.3 (CH), 134.7 (C), 140.5 (C), 192.5 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

2-(2H-indazol-2-il)-1-feniletanona **50h**



Rendimiento: 30%

Aspecto: Sólido naranja

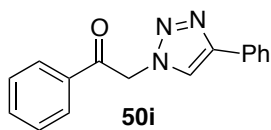
Fórmula empírica: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O

R<sub>f</sub> = 0.14 (Hex:AcOEt 5:1)

$^1\text{H}$ -RMN 5.91 (s, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 3H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C}$ -RMN 59.0 (CH<sub>2</sub>), 117.4 (CH), 120.5 (CH), 122.0 (CH), 122.4 (C), 125.0 (CH), 126.4 (CH), 128.2 (2xCH), 129.0 (2xCH), 134.3 (CH), 134.3 (C), 149.1 (C), 191.5 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

1-fenil-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanona **50i**



Rendimiento: 76%

Aspecto: Sólido marrón

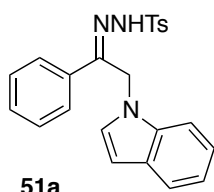
Fórmula empírica: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O



$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 5.93 (s, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H)

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 55.5 ( $\text{CH}_2$ ), 121.5 (CH), 125.8 (2xCH), 128.2 (3xCH), 128.8 (2xCH), 129.2 (2xCH), 130.5 (C), 133.9 (C), 134.7 (CH), 148.2 (C), 190.3 (C)

**$N'$ -(2-(1H-indol-1-il)-1-feniletilideno)-4-metilbencenosulfonohidrazida **51a****



Rendimiento: 60%

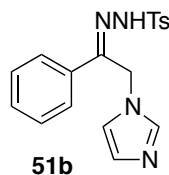
Aspecto: Sólido amarillo

Fórmula empírica:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.41-2.52 (s+s, rotameros, 3H), 5.04-5.20 (s+s, rotameros, 2H), 6.36-6.56 (d+d, rotameros,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.67-6.83 (m, 2H), 6.93-7.10 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.28-7.59 (m, 7H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.77-7.80 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 53.0 ( $\text{CH}_2$ ), 101.9 (CH), 109.6 (CH), 119.6 (CH), 120.9 (CH), 121.7 (CH), 126.7 (2xCH), 127.9 (2xCH), 128.3 (CH), 128.8 (C), 129.7 (2xCH), 129.8 (2xCH), 130.0 (C), 130.4 (CH), 135.1 (C), 136.1 (C), 144.3 (C), 152.2 (C)

***N*'-(2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletilideno)-4-metilbencenosulfonohidrazida **51b****



*Rendimiento: 80%*

*Aspecto: Sólido naranja higroscópico*

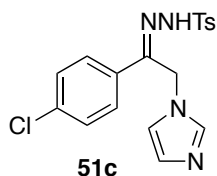
*Fórmula empírica: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S*

*Recristalizado en MeOH*

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.34 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.91 (bs, 1H), 7.00 (bs, 1H), 7.20-7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.67-7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 21.2 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 124.3 (CH), 125.9 (CH), 126.3 (2xCH), 128.1 (2xCH), 128.7 (2xCH), 128.9 (CH), 129.3 (CH), 129.5 (2xCH), 135.2 (C), 135.8 (C), 143.8 (C), 147.1 (C)

***N*'-(1-(4-clorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etilideno)-4-metilbencenosulfonohidrazida **51c****



*Rendimiento: 90%*

*Aspecto: Sólido amarillo higroscópico*

*Fórmula empírica: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S*

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.44 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 6.97 (bs, 1H), 7.12 (bs, 1H), 7.32-7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.63 (bs, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.90-7.95 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 21.6 (CH<sub>3</sub>), 52.6 (CH<sub>2</sub>), 127.9 (CH), 128.2 (2xCH), 128.8 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.5 (2xCH), 129.9 (2xCH), 132.4 (C), 133.3 (C), 141.0 (C), 144.4 (C), 190.6 (C)

### **3.2. Procedimientos generales para el acoplamiento cruzado de N-tosilhidrazonas **51** (o azolacetofenonas **50**) y nonaflatos de arilo **4**. Síntesis de olefinas **48** y **52**. Tablas 3.3 y 3.4.**

#### ***Procedimiento 1: acoplamiento cruzado clásico (para las olefinas **48**, **52e** y **52i**)***

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (8.6 mg, 0.018 mmol, 6% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (8.2 mg, 0.009 mmol, 3% mol), hidróxido de litio (21.6 mg, 3.0 eq), cloruro de litio (38.1 mg, 3.0 eq), la tosilhidrazona **51**<sup>256</sup> (0.33 mmol), el nonaflato **4** (0.3 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando la reacción de acoplamiento finaliza (desaparición del nonaflato de partida), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (5 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

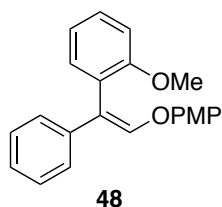
#### ***Procedimiento 2: acoplamiento cruzado one-pot (para las olefinas **52a-52d** y **52f-52h**)***

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel *p*-toluensulfonil hidracina (63.2 mg, 0.34 mmol), el compuesto carbonílico **50** (0.3 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Una vez que el compuesto carbonílico **50** se ha consumido, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. A continuación se añaden el resto de reactivos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (5.8 mg, 0.012 mmol, 6% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5.5 mg, 0.006 mmol, 3% mol), hidróxido de litio (14.5 mg, 3.0 eq, para el compuesto **52b**: 28.8 mg, 6.0 eq), cloruro de litio (25.4 mg, 3.0 eq), el nonaflato **1** (0.2 mmol) y 1,4-dioxano (1 mL). El

<sup>256</sup> Para el caso de la olefina **48** con la que se hicieron los estudios preliminares se emplea la tosilhidrazona **47**.

sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando la reacción de acoplamiento finaliza (desaparición del nonaflato de partida), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (5 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

(Z)-1-metoxi-2-(2-(4-metoxifenoxi)-1-fenilvinil)benceno **48**



*Rendimiento: 88%*

*Aspecto: Aceite naranja*

*Fórmula empírica: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>*

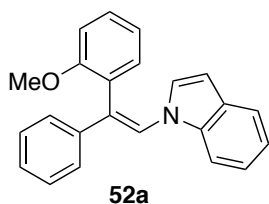
*R<sub>f</sub> = 0.42 (Hex:AcOEt 10:1)*

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.69 y 3.72 (ds, mezcla de isómeros, 3H), 3.81 y 3.82 (ds, mezcla de isómeros, 3H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.98-7.13 (m, 5H), 7.25-7.39 (m, 7H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 55.7 (2xCH<sub>3</sub>), 111.5 (CH), 114.6 (2xCH), 118.1 (2xCH), 120.6 (CH), 122.1 (C), 126.0 (C), 126.4 (2xCH), 126.6 (CH), 128.3 (2xCH), 128.8 (CH), 131.9 (CH), 139.5 (C), 141.2 (CH), 151.9 (C), 155.5 (C), 157.5 (C)

*EMAR (IE):* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>: 332.1412; encontrado: 332.1416.

(Z)-1-(2-(2-metoxifenil)-2-fenilvinil)-1H-indol 52a



Rendimiento: 93%

Aspecto: Aceite marrón

Fórmula empírica: C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO

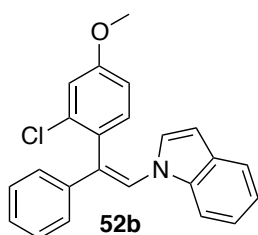
R<sub>f</sub> = 0.47 (Hex:AcOEt 20:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.51 (s, 3H), 6.38-6.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.74-6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 6H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.61-7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 55.3 (CH<sub>3</sub>), 103.7 (CH), 109.9 (CH), 111.5 (CH), 120.7 (CH), 120.8 (CH), 121.1 (CH), 122.3 (CH), 122.4 (CH), 126.5 (CH), 126.8 (2xCH), 126.9 (C), 127.2 (CH), 127.4 (C), 128.3 (C), 128.4 (2xCH), 129.5 (CH), 131.9 (CH), 136.7 (C), 141.1 (C), 157.6 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>NO: 325.1467; encontrado: 325.1467.

(Z)-1-(2-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-fenilvinil)-1H-indol 52b



Rendimiento: 98%

Aspecto: Aceite marrón

Fórmula empírica: C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>ClNO

R<sub>f</sub> = 0.41 (Hex:AcOEt 20:1)

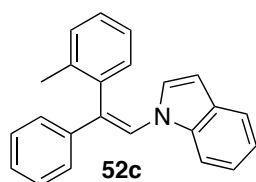
<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3.88 (s, 3H), 6.43-6.44 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.70-6.71 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.85-6.88 (dd, J = 2.6 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08-7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17-7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H),

7.28-7.32 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 4H), 7.54-7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.61-7.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):  
55.6 (CH<sub>3</sub>), 104.5 (CH), 109.8 (CH), 113.7 (CH), 115.4 (CH), 121.0 (2xCH), 122.6 (CH), 122.9 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (2xCH), 126.8 (C), 127.4 (CH), 128.3 (C), 128.6 (2xCH), 129.4 (C), 132.9 (CH), 135.4 (C), 136.7 (C), 140.4 (C), 160.0 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ : 359.1077; encontrado: 359.1071.

**(Z)-1-(2-fenil-2-(*o*-tolil)vinil)-1H-indol 52c**



Rendimiento: 82%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica:  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}$

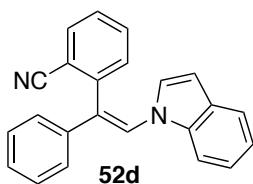
$R_f = 0.53$  (Hex:AcOEt 30:1)

$^1\text{H}$ -RMN  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):  
2.03 (s, 3H), 6.34-6.35 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.52-6.53 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 7H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 3H)

$^{13}\text{C}$ -RMN  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):  
19.7 (CH<sub>3</sub>), 104.3 (CH), 109.6 (CH), 120.9 (CH), 120.9 (C), 121.6 (CH), 122.5 (CH), 125.7 (CH), 126.1 (CH), 126.5 (CH), 126.6 (2xCH), 127.2 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (C), 128.6 (2xCH), 130.7 (2xCH), 136.6 (C), 137.3 (C), 137.9 (C), 140.8 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}$ : 309.1517; encontrado: 309.1528.

(Z)-2-(2-(1H-indol-1-il)-1-fenilvinil)benzoniitrilo **52d**



Rendimiento: 70%

Aspecto: Aceite amarillo

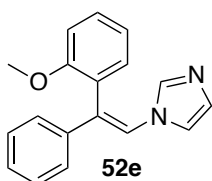
Fórmula empírica:  $C_{23}H_{16}N_2$

$R_f = 0.23$  (Hex:AcOEt 10:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6.40-6.41 + 6.43-6.45 (2xd,  $J = 3.4$  Hz, mezcla de isómeros, 1H), 6.48-6.49 + 6.78-6.79 (2xd,  $J = 3.4$  Hz, mezcla de isómeros, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.39-7.52 (m, 5H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.73-7.78 (m, 1H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 105.2 (CH), 110.0 (CH), 121.0 (CH), 121.4 (CH), 123.0 (CH), 124.3 (CH), 125.3 (C), 126.1 (CH), 127.3 (2xCH), 127.8 (C), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (2xCH), 128.9 (CH), 130.1 (CH), 131.0 (C), 131.7 (CH), 132.5 (C), 133.2 (CH), 133.7 (CH), 136.6 (C), 139.6 (C), 142.8 (C)

(Z)-1-(2-(2-metoxifenil)-2-fenilvinil)-1H-imidazol **52e**



Rendimiento: 84%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $C_{18}H_{16}N_2O$

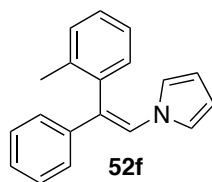
$R_f = 0.28$  (Hex:AcOEt 1:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.62 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.10-7.13 (dd,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.32-7.34 (m, 5H), 7.37-7.43 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 55.5 (CH<sub>3</sub>), 111.5 (CH), 121.1 (CH), 121.2 (CH), 125.9 (C), 126.9 (2xCH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (2xCH), 129.8 (CH), 130.2 (CH), 131.1 (C), 131.1 (CH), 139.6 (C), 157.0 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O: 276.1263; encontrado: 276.1265.

(Z)-1-(2-fenyl-2-(*o*-tolil)vinil)-1H-pirrol 52f



Rendimiento: 97%

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N

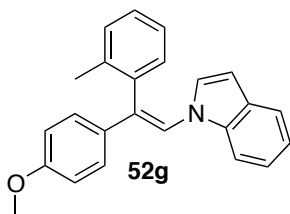
R<sub>f</sub> = 0.33 (Hex:DCM 10:1)

$^1\text{H}$ -RMN 2.09 (s, 3H), 6.08-6.10 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 6.45-6.46 (7,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 7.20-7.29 (m, 4H), 7.30-7.37 (m, 6H)  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C}$ -RMN 19.5 (CH<sub>3</sub>), 109.5 (2xCH), 121.2 (2xCH), 125.1 (CH), 126.4 (2xCH), 126.5 (CH), 127.0 (C), 127.1 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (2xCH), 130.5 (CH), 130.6 (CH), 137.2 (C), 137.8 (C), 140.5 (C)  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N: 259.1361; encontrado: 259.1360.

(Z)-1-(2-(4-metoxifenil)-2-(*o*-tolil)vinil)-1H-indol 52g



Rendimiento: 82%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO

R<sub>f</sub> = 0.54 (Hex:AcOEt 20:1)



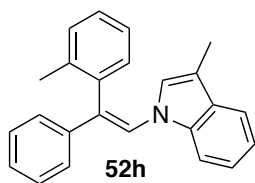
<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

2.02 + 2.11 (2xs, mezcla de isómeros, 3H), 3.79 + 3.86 (2xs, mezcla de isómeros, 3H), 6.32-6.33 + 6.47-6.48 (2xdd, J = 0.3 Hz, J = 3.4 Hz, mezcla de isómeros, 1H), 6.51-6.52 + 6.75-6.76 (2xd, J = 3.4 Hz, mezcla de isómeros, 1H), 6.89-7.01 (m, 3H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

19.7 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 104.0 (CH), 109.6 (CH), 114.0 (2xCH), 120.3 (CH), 120.8 (CH), 120.9 (CH), 122.3 (CH), 126.2 (CH), 126.5 (CH), 127.8 (2xCH), 128.0 (CH), 128.2 (C), 128.3 (C), 130.6 (CH), 130.7 (CH), 133.4 (C), 136.5 (C), 137.2 (C), 138.1 (C), 159.1 (C)

(Z)-3-metil-1-(2-fenil-2-(o-tolil)vinil)-1H-indol 52h



Rendimiento: 76%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N

R<sub>f</sub> = 0.41 (Hex:AcOEt 30:1)

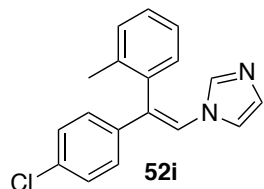
<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

2.06 + 2.11 (2xs, mezcla de isómeros, 3H), 2.125-2.129 + 2.22-2.23 (2xd, J = 1.1 Hz, mezcla de isómeros, 3H), 6.261-6.265 + 6.647-6.651 (2xd, J = 1.1 Hz, mezcla de isómeros, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 8H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.55 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

9.6 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>3</sub>), 109.5 (CH), 113.7 (C), 119.0 (CH), 120.5 (CH), 121.6 (CH), 122.5 (CH), 123.3 (CH), 126.1 (C), 126.5 (3xCH), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (2xCH), 128.8 (C), 130.6 (CH), 130.8 (CH), 137.0 (C), 137.4 (C), 138.1 (C), 141.2 (C)

(Z)-1-(2-(4-clorofenil)-2-(o-tolil)vinil)-1H-imidazol **52i**



Rendimiento: 57%

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica:  $C_{18}H_{15}ClN_2$

$R_f = 0.26$  (Hex:AcOEt 1:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz, $CDCl_3$ ), $\delta$ (ppm):	2.05 (s, 3H), 6.50 (bs, 1H), 6.90 (bs, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.30- 7.36 (m, 7H)
$^{13}C$ -RMN (75 MHz, $CDCl_3$ ), $\delta$ (ppm):	19.4 (CH <sub>3</sub> ), 110.0 (C), 118.4 (CH), 121.0 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (2xCH), 128.9 (2xCH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 129.8 (CH), 130.6 (C), 131.0 (CH), 133.9 (C), 136.2 (C), 136.6 (C), 137.7 (CH)

**3.3. Procedimiento general para la síntesis de (Z)-N-alquenilazoles 55 y de pirrolo e indolo[2,1-a]isoquinolinas 56 a partir del compuesto carbonílico 50 y bromuros de arilo 54. Tablas 3.5. y 3.6.**

**Procedimiento 3: acoplamiento cruzado one-pot (para las olefinas 55a-55e y 55h)**

Se introducen en un tubo de reacción de carrusel *p*-toluensulfonil hidracina (63.2 mg, 0.34 mmol), el compuesto carbonílico **50** (0.3 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Una vez que el compuesto carbonílico **50** se ha consumido, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. A continuación se añaden el resto de reactivos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (Xphos) (7.7 mg, 0.016

mmol, 8% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (7.4 mg, 0.008 mmol, 4% mol), *tert*butóxido de litio (36.8 mg, 2.3 eq), el bromuro de arilo **54** (0.2 mmol) y 1,4-dioxano (1 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando la reacción de acoplamiento finaliza (desaparición del halogenuro de partida), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (5 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

***Procedimiento 4: acoplamiento cruzado one-pot (para las olefinas 55i-55m y las pirrolo e indoloisoquinolinas 56)***

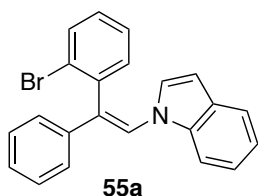
Se introducen en un tubo de reacción de carrusel *p*-toluensulfonil hidracina (63.2 mg, 0.34 mmol), el compuesto carbonílico **50** (0.3 mmol) y 1,4-dioxano (2 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Una vez que el compuesto carbonílico **50** se ha consumido, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. A continuación se añaden el resto de reactivos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (15.4 mg, 0.032 mmol, 16% mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (14.8 mg, 0.016 mmol, 8% mol), *tert*butóxido de litio (64.0 mg, 4.0 eq), el bromuro de arilo **54** (0.2 mmol) y 1,4-dioxano (1 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo. La reacción se monitoriza por GC-MS. Cuando la reacción de acoplamiento finaliza (desaparición del halogenuro de partida), la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (5 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

***Procedimiento 5: acoplamiento cruzado mediante radiación microondas (para las olefinas 55f y 55g)***

Se introducen en un vial de reacción 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (38.0 mg, 0.08 mmol, 16% mol),

tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (18.3 mg, 0.02 mmol, 4% mol), *tert*butóxido de litio (96.0 mg, 4.0 eq), la tosilhidrazona **51** (0.5 mmol), el halogenuro de arilo **54** (0.5 mmol), 1,4-dioxano (3 mL) y H<sub>2</sub>O (0.022 mL). El sistema se calienta a 150 °C durante tres horas. A continuación, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye en diclorometano (10 mL) y se filtra a través de celita. Los disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía flash sobre sílica gel.

(Z)-1-(2-(2-bromofenil)-2-fenilvinil)-1H-indol **55a**



Rendimiento: 74%

Aspecto: Aceite marrón-verdoso

Fórmula empírica: C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrN

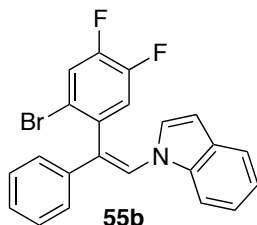
R<sub>f</sub> = 0.51 (Hex:AcOEt 10:1)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 6.39-6.41 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.62-6.63 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 6H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.71-7.74 (m, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 104.7 (CH), 109.8 (CH), 121.0 (CH), 121.1 (CH), 122.6 (CH), 122.7 (CH), 125.1 (C), 126.1 (CH), 126.7 (2xCH), 127.4 (CH), 128.1 (CH), 128.3 (C), 128.5 (C), 128.6 (2xCH), 129.6 (CH), 132.4 (CH), 133.6 (CH), 136.7 (C), 139.5 (C), 139.8 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>BrN: 373.0466; encontrado: 373.0468.

(Z)-1-(2-(2-bromo-4,5-difluorofenil)-2-fenilvinil)-1H-indol 55b



Rendimiento: 85%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica:  $C_{22}H_{14}BrF_2N$

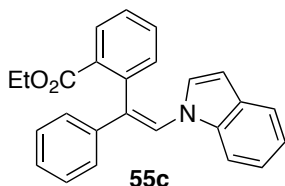
$R_f = 0.42$  (Hex:DCM 10:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6.46-6.47 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.60-6.62 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.10-7.16 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 4H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 105.4 (CH), 109.7 (CH), 120.5-120.8 (d, CH), 121.2 (CH), 121.4 (CH), 122.4-122.6 (d, CH), 122.7 (C), 122.9 (CH), 123.5 (CH), 125.6 (CH), 126.6 (2xCH), 126.7 (C), 127.8 (CH), 128.3 (C), 128.6 (C), 128.8 (2xCH), 136.7 (C), 139.1 (C), 148.2 (C), 151.6 (C)

EMAR (IE): calculado para  $C_{22}H_{14}BrF_2N$ : 409.0278; encontrado: 409.0270.

(Z)-2-(2-(1H-indol-1-il)-1-fenilvinil)benzoato de etilo 55c



Rendimiento: 76%

Aspecto: Aceite incoloro

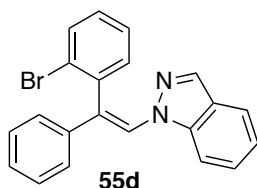
Fórmula empírica:  $C_{25}H_{21}NO_2$

$R_f = 0.29$  (Hex:AcOEt 15:1)

$^1\text{H-RMN}$   
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.03-1.08 + 1.14-1.19 (2xt,  $J = 7.1$  Hz, mezcla de isómeros, 3H), 3.87-3.95 + 4.04-4.11 (m + c,  $J = 7.1$  Hz, mezcla de isómeros, 2H), 6.34-6.36 + 6.43-6.45 (2xdd,  $J = 0.7$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, mezcla de isómeros, 1H), 6.70-6.71 + 6.82-6.83 (2xd,  $J = 3.4$  Hz, mezcla de isómeros, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.78-7.96 (m, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$   
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 61.0 ( $\text{CH}_2$ ), 103.9 (CH), 109.8 (CH), 120.9 (2xCH), 121.3 (CH), 122.4 (CH), 126.9 (2xCH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (C), 128.1 (CH), 128.4 (2xCH), 129.9 (C), 130.6 (CH), 131.8 (C), 132.0 (CH), 132.2 (CH), 136.7 (C), 139.2 (C), 140.6 (C), 167.1 (C)

(Z)-1-(2-(2-bromofenil)-2-fenilvinil)-1H-indazol **55d**



Rendimiento: 87%

Aspecto: Aceite incoloro

Fórmula empírica:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrN}_2$

$R_f = 0.28$  (Hex:AcOEt 15:1)

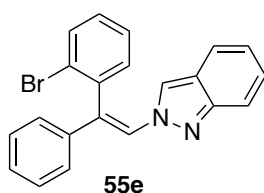
$^1\text{H-RMN}$   
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7.18-7.23 (m, 3H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 5H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.59-7.62 (dd,  $J = 1.1$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.68-7.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H)

$^{13}\text{C-RMN}$   
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 109.7 (CH), 121.1 (CH), 121.8 (CH), 122.9 (CH), 124.1 (C), 124.6 (C), 126.9 (CH), 127.2 (2xCH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.6

(2xCH), 128.9 (CH), 130.0 (C), 131.5 (C), 132.1 (CH), 132.9 (CH),  
135.9 (CH), 139.5 (C), 139.9 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>: 374.0419; encontrado: 374.0417.

(Z)-2-(2-(2-bromofenil)-2-fenilvinil)-2H-indazol 55e



Rendimiento: 87%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica: C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>

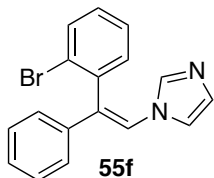
R<sub>f</sub> = 0.25 (Hex:AcOEt 10:1)

<sup>1</sup>H-RMN  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.00-7.05 (ddd, J = 0.7 Hz, J = 6.6 Hz, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.38 (s, 4H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.67-7.71 (dd, J = 0.9 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.96 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 117.5 (CH), 120.5 (CH), 122.1 (CH), 122.5 (CH), 122.6 (C), 124.3 (C), 126.8 (2xCH), 127.1 (2xCH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (2xCH), 130.2 (CH), 131.5 (CH), 132.6 (C), 133.8 (CH), 138.0 (C), 138.3 (C), 148.7 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>: 374.0374; encontrado: 374.0361.

(Z)-1-(2-(2-bromofenil)-2-fenilvinil)-1H-imidazol **55f**



Rendimiento: 46%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $C_{17}H_{13}BrN_2$

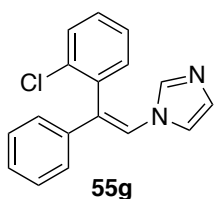
$R_f = 0.20$  (Hex:AcOEt 1:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6.59 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 7.69-7.72 (dd,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 118.5 (CH), 121.6 (CH), 124.2 (C), 126.7 (2xCH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.7 (2xCH), 129.0 (2xCH), 130.2 (CH), 131.5 (CH), 132.8 (C), 133.6 (CH), 137.5 (CH), 138.1 (C), 138.1 (C)

EMAR (IE): calculado para  $C_{17}H_{13}BrN_2$ : 324.0232; encontrado: 324.0266.

(Z)-1-(2-(2-clorofenil)-2-fenilvinil)-1H-imidazol **55g**



Rendimiento: 58%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $C_{17}H_{13}ClN_2$

$R_f = 0.25$  (Hex:AcOEt 1:1)

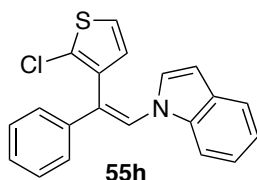
$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6.61 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.34-7.42 (m, 6H), 7.49-7.52 (m, 1H)



$^{13}\text{C}$ -RMN 118.5 (CH), 122.0 (CH), 126.6 (2xCH), 127.6 (CH), 128.3 (CH),  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 128.7 (2xCH), 129.3 (CH), 130.1 (CH), 130.4 (CH), 131.0 (C),  
131.4 (CH), 134.1 (C), 136.2 (C), 137.5 (CH), 138.3 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ : 280.0767; encontrado: 280.0764.

(Z)-1-(2-(2-clorotiofen-3-il)-2-fenilvinil)-1H-indol 55h



Rendimiento: 55%

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica:  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNS}$

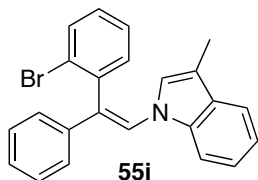
$R_f = 0.39$  (Hex:DCM 5:1)

$^1\text{H}$ -RMN 6.48-6.50 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.18-7.20 (d,  $J$   
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): = 5.7 Hz, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 5H), 7.49-7.54  
(m, 2H), 7.60-7.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$ -RMN 104.9 (CH), 109.7 (CH), 121.0 (CH), 121.1 (CH), 121.9 (C), 122.6  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): (CH), 123.8 (2xCH), 125.9 (CH), 126.8 (2xCH), 127.7 (CH), 128.4  
(C), 128.6 (2xCH), 129.1 (CH), 129.9 (C), 135.5 (C), 136.6 (C),  
139.4 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNS}$ : 335.0535; encontrado: 335.0535.

(Z)-1-(2-(2-bromofenil)-2-fenilvinil)-3-metil-1H-indol 55i



Rendimiento: 67%

Aspecto: Aceite amarillo

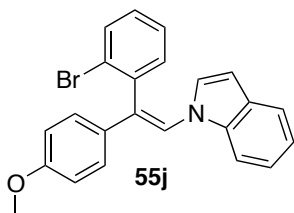
Fórmula empírica:  $C_{23}H_{18}BrN$

$R_f = 0.23$  (Hex:DCM 20:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 2.15-2.16 + 2.22-2.23 (2xd,  $J = 1.1$  Hz, mezcla de isómeros, 3H), 6.627-6.631 + 6.66-6.67 (2xd,  $J = 1.1$  Hz, mezcla de isómeros, 3H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.29-7.43 (m, 9H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.22-7.75 (m, 1H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9.7 ( $CH_3$ ), 109.6 (CH), 114.1 (C), 119.1 (CH), 120.7 (CH), 122.6 (2xCH), 123.2 (CH), 125.2 (C), 126.4 (C), 126.5 (2xCH), 127.1 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (2xCH), 128.9 (C), 129.5 (CH), 132.6 (CH), 133.5 (CH), 137.1 (C), 139.7 (C), 140.2 (C)

(Z)-1-(2-(2-bromofenil)-2-(4-metoxifenil)vinil)-1H-indol 55j



Rendimiento: 49%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $C_{23}H_{18}BrNO$

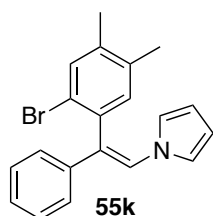
$R_f = 0.18$  (Hex:DCM 10:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.86 + 3.96 (2xs, mezcla de isómeros, 3H), 6.36-6.38 + 6.48-6.49 (2xd,  $J = 3.4$  Hz, mezcla de isómeros, 3H), 6.61-6.62 + 6.67-6.68 (2xd,  $J = 3.4$  Hz, mezcla de isómeros, 1H), 6.90-6.95

(m, 2H), 7.16-7.27 (m, 5H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.49 (s, 1H),  
7.52-7.60 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN 55.4 (CH<sub>3</sub>), 104.3 (CH), 109.8 (CH), 114.1 (2xCH), 120.9 (2xCH),  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 121.4 (CH), 122.5 (CH), 125.0 (C), 126.2 (CH), 127.3 (C), 127.9  
(2xCH), 128.0 (CH), 128.3 (C), 128.8 (C), 129.5 (CH), 132.3  
(CH+C), 133.5 (CH), 136.7 (C), 139.6 (C), 159.2 (C)

(Z)-1-(2-(2-bromo-4,5-dimetilfenil)-2-fenilvinil)-1H-pirrol **55k**



Rendimiento: 65%

Aspecto: Aceite marrón

Fórmula empírica: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrN

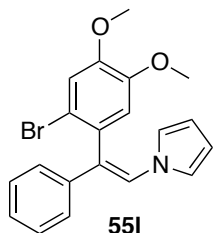
R<sub>f</sub> = 0.25 (Hex:DCM 10:1)

<sup>1</sup>H-RMN 2.22 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 6.10-6.12 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 6.50-6.51  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.30-7.37 (m,  
3H), 7.47 (s, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN 19.3 (CH<sub>3</sub>), 19.4 (CH<sub>3</sub>), 109.7 (2xCH), 121.3 (2xCH), 121.4 (C),  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 125.8 (CH), 126.5 (2xCH), 127.1 (CH), 128.5 (2xCH), 132.7 (CH),  
134.0 (CH), 136.4 (C), 136.8 (2xC), 138.6 (C), 140.0 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrN: 351.0623; encontrado: 351.0627.

(Z)-1-(2-(2-bromo-4,5-dimetoxifenil)-2-fenilvinil)-1H-pirrol 55l



Rendimiento: 79%

Aspecto: Aceite naranja

Fórmula empírica:  $C_{20}H_{18}BrNO_2$

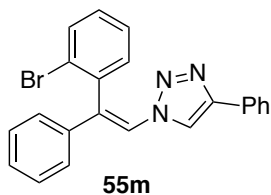
$R_f = 0.25$  (Hex:AcOEt 10:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.79 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.11-6.13 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.51-6.52 (t,  $J = 2.2$  Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.27-7.28 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 56.2 (2x $CH_3$ ), 109.8 (2xCH), 114.0 (CH), 115.0 (C), 115.8 (CH), 121.3 (2xCH), 126.1 (CH), 126.3 (2xCH), 126.5 (C), 127.2 (CH), 128.5 (2xCH), 131.0 (C), 139.7 (C), 149.0 (C), 149.3 (C)

EMAR (IE): calculado para  $C_{20}H_{18}BrNO_2$ : 383.0521; encontrado: 383.0523.

(Z)-1-(2-(2-bromofenil)-2-fenilvinil)-4-fenil-1H-1,2,3-triazol 55m



Rendimiento: 60%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $C_{22}H_{16}BrN_3$

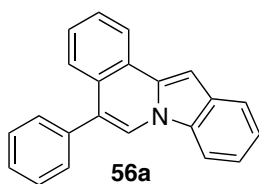
$R_f = 0.17$  (Hex:AcOEt 15:1)

$^1\text{H-RMN}$  6.98 (s, 1H), 7.32-7.42 (m, 8H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.78-7.81 (dd,  $J = 1.2$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  117.6 (CH), 122.6 (CH), 123.9 (C), 125.8 (2xCH), 126.8 (2xCH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 128.9 (3xCH), 128.9 (2xCH), 130.0 (C), 130.6 (CH), 131.3 (CH), 132.9 (C), 133.8 (CH), 137.2 (C), 137.7 (C), 147.4 (C)  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_3$ : 402.0606; encontrado: 402.0625.

5-fenilindolo[2,1-a]isoquinolina **56a**



Rendimiento: 83%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}$

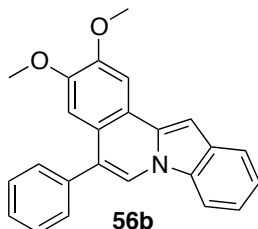
$R_f = 0.44$  (Hex:AcOEt 50:1)

$^1\text{H-RMN}$  2.34-7.61 (m, 10H), 7.63-7.66 (dd,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.27-8.30 (dd,  $J = 0.9$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  92.6 (CH), 109.7 (CH), 120.7 (CH), 120.9 (CH), 121.5 (CH), 121.9 (C), 122.4 (CH), 124.0 (CH), 125.6 (CH), 126.0 (C), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.7 (2xCH), 128.9 (C), 129.2 (C), 130.3 (2xCH), 131.4 (C), 134.6 (C), 137.3 (C)  
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}$ : 293.1204; encontrado: 293.1200.

2,3-dimetoxi-5-fenilindolo[2,1-a]isoquinolina **56b**



Rendimiento: 93%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $C_{24}H_{19}NO_2$

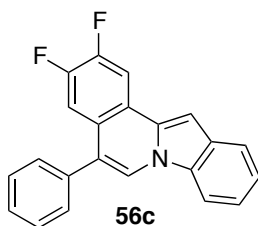
$R_f = 0.22$  (Hex:AcOEt 10:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3.84 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 8.02 (s, 1H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 56.1 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>), 104.8 (CH), 109.7 (CH), 114.2 (CH), 115.2 (C), 115.9 (CH), 121.0 (CH), 121.1 (CH), 122.6 (CH), 126.0 (CH), 126.6 (2xCH), 127.4 (CH), 127.8 (C), 128.3 (C), 128.4 (C), 128.6 (2xCH), 131.1 (C), 136.7 (C), 140.0 (C), 149.0 (C), 149.4 (C)

EMAR (IE): calculado para  $C_{24}H_{19}NO_2$ : 356.1416; encontrado: 356.1406.

2,3-difluoro-5-fenilindolo[2,1-a]isoquinolina **56c**



Rendimiento: 92%

Aspecto: Aceite marrón

Fórmula empírica:  $C_{22}H_{13}F_2N$

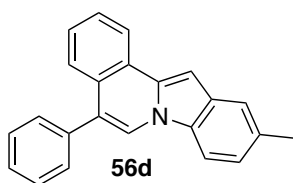
$R_f = 0.42$  (Hex:AcOEt 30:1)

$^1\text{H-RMN}$  7.34-7.43 (m, 3H), 7.49-7.59 (m, 6H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.96-8.03 (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  93.3 (CH), 109.8 (CH), 111.8-112.0 (d, CH), 113.7-113.9 (d, CH), 120.6 (C), 120.8 (CH), 121.3 (CH), 121.8 (CH), 122.7 (CH), 127.9 (C), 128.1 (CH), 128.6 (C), 128.7 (C), 128.9 (2xCH), 130.1 (2xCH), 131.4 (C), 132.9 (C), 136.6 (C), 148.5-148.8 (m, C), 151.1-151.4 (m, C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}$ : 329.1016; encontrado: 329.1014.

10-metil-5-fenilindolo[2,1-a]isoquinolina **56d**



Rendimiento: 58%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}$

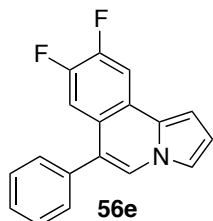
$R_f = 0.33$  (Hex:DCM 10:1)

$^1\text{H-RMN}$  2.57 (s, 3H), 7.16-7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 6H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.70-7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25-8.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H)  
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):

$^{13}\text{C-RMN}$  21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 92.3 (CH), 109.3 (CH), 120.2 (CH), 121.5 (CH), 121.5 (C), 122.5 (CH), 123.8 (CH), 125.6 (CH), 126.1 (C), 127.3 (2xCH), 127.6 (CH), 128.6 (2xCH), 129.1 (C), 129.8 (C), 130.3 (2xCH), 131.8 (C), 134.5 (C), 137.4 (C)

EMAR (IE): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}$ : 307.1361; encontrado: 307.1367.

8,9-difluoro-6-fenilpirrolo[2,1-a]isoquinolina **56e**



Rendimiento: 96%

Aspecto: Aceite amarillo

Fórmula empírica:  $C_{18}H_{11}F_2N$

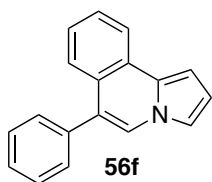
$R_f = 0.33$  (Hex:DCM 15:1)

$^1H$ -RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 6.77-6.79 (m, 1H), 6.88-6.90 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 7.79-7.85 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 11.0$  Hz, 1H)

$^{13}C$ -RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 100.2 (CH), 109.9-110.2 (d, CH), 112.5 (CH), 113.4-113.7 (d, CH), 115.5 (CH), 122.9 (C), 124.0 (CH), 127.4 (C), 128.0 (CH), 128.8 (2xCH), 130.0 (2xCH), 136.6 (C), 147.1-147.3 (d, C), 148.3-148.5 (d, C), 150.3-150.5 (d, C), 151.6-151.8 (d, C)

EMAR (IE): calculado para  $C_{18}H_{11}F_2N$ : 279.0860; encontrado: 279.0856.

6-fenilpirrolo[2,1-a]isoquinolina **56f**



Rendimiento: 52%

Aspecto: Aceite marrón

Fórmula empírica:  $C_{18}H_{13}N$

$R_f = 0.28$  (Hex:DCM 10:1)



<sup>1</sup>H-RMN 6.77-6.79 (m, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.47-  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7.57 (m, 7H), 7.73 (s, 1H), 8.11-8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H)

<sup>13</sup>C-RMN 99.7 (CH), 109.3 (C), 112.1 (CH), 115.0 (CH), 122.3 (CH), 123.7  
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): (CH), 124.0 (C), 125.4 (CH), 125.6 (CH), 126.4 (C), 126.7 (C),  
127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.5 (2xCH), 130.2 (2xCH), 137.3 (C)

EMAR (IE): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N: 243.1048; encontrado: 243.1045.



***APÉNDICE:***  
***PUBLICACIONES***



La mayor parte de los resultados recogidos en esta Memoria se encuentran publicados en los siguientes artículos:

- **Synthesis of Polysubstituted Olefins by Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Tosylhydrazones and Aryl Nonaflates.**

Authors: J. Barluenga, L. Florentino, F. Aznar and C. Valdés.

*Org. Lett.* **2011**, *13*, 510-513.

Seleccionado por los editores de la ACS para el CROSS COUPLING VIRTUAL ISSUE.

- **Synthesis of Polysubstituted Isoquinolines through Cross-Coupling Reactions with Alcoxytosylhydrazones.**

Authors: L. Florentino, F. Aznar and C. Valdés.

*Org. Lett.* **2012**, *14*, 2323-2325.

- **Synthesis of (*Z*)-*N*-Alquenylazoles and Pyrroloisoquinolines from  $\alpha$ -*N*-Azoleketones through Pd-Catalyzed Tosylhydrazone Cross-Couplings.**

Authors: L. Florentino, F. Aznar and C. Valdés.

*Chem. Eur. J.* Publicado el 20 de Junio de **2013**, DOI:10.1002/chem.201301057