



UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E
INORGÁNICA

*Síntesis de poliolefinas mediante acoplamientos cruzados
quimioselectivos con tosilhidrazonas catalizados por
paladio.*

Miguel Paraja Ramos

Memoria de investigación

Master en Química y Desarrollo sostenible.

2013-2014

Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

Trabajo Fin de Máster

Curso 2013-2014

D. Miguel Paraja Ramos, Graduado en Química, ha realizado la Memoria titulada “**SÍNTESIS DE POLIOLEFINAS MEDIANTE ACOPLAMIENTOS CRUZADOS QUIMIOSELECTIVOS CON TOSILHIDRAZONAS CATALIZADOS POR PALADIO**” bajo la dirección del Dr. Alfonso Carlos Valdés Gómez, Profesor titular de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

El director certifica que la citada memoria ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo. Autorizando su presentación para que sea calificada como **Trabajo Fin de Máster del Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible** correspondiente al Curso Académico 2013-2014.

En Oviedo, a 12 de Junio de 2014,

Fdo. Miguel Paraja Ramos



Fdo. Alfonso Carlos Valdés Gómez



Abreviaturas

δ : desplazamiento químico

AcOEt: acetato de etilo

Ar: arilo

Bn: bencilo

BQ: benzoquinona

tB: tertbutilo

cat: catalizador

d: doblete

dd: doble doblete

dba: dibencilidenacetona

E: electrofilo

EMAR: Espectrometría de Masas de Alta Resolución

eq: equivalente

GC/Ms: Cromatografía de Gases Masas

h: horas

Hz: hertzios

J: constante de acoplamiento

L: ligando

M: metal

m: multiplete o señal sin resolver

Me: metilo

mg: miligramos

min: minutos

mL: mililitros

nm: nanometros

Nu: nucleofilo

OAc: acetato

Ph: fenilo

ppm: partes por millón

Rf: factor de retención

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

Rto: rendimiento

s: singulete

t: tiempo, triplete

T: temperatura

TMS: trimetilsililo

THF: tetrahidrofurano

TLC: Thin Layer Chromatography

X: halógeno

XPhos: 2-(diciclohexilfosfino)-2'-4'-6'-tris-isopropil-1,1'-bifenilo

Índice.

Introducción.

I.1. Reacciones de acoplamiento cruzado.

I.1.1. Aspectos generales. Pág 1.

I.1.2. Clasificación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Pág 2.

I.2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con diazocompuestos y *N*-tosilhidrazonas.

I.2.1. Primeras reacciones de acoplamiento cruzado que involucran un proceso de inserción migratoria de un carbeno. Pág 6.

I.2.2. Introducción a las *N*-tosilhidrazonas como precursores de carbenos de paladio en reacciones de acoplamiento cruzado. Pág 7.

I.2.3 Clasificación de las reacciones de acoplamiento con *N*-tosilhidrazonas en las que se utilizan otros sustratos electrófilos. Pág 9.

I.3. Reacciones de auto-tándem con *N*-tosilhidrazonas.

I.3.1. Introducción de las reacciones auto-tándem. Pág 13.

I.3.2. Reacciones de auto-tándem catalizadas por paladio con *N*-tosilhidrazonas descritas en la literatura. Pág 15.

1. Resultados y discusión.

1.1. Objetivo. Pág 18.

1.2. Reacción auto-tándem con bromuro de 2-bromobenzoilo como sistema difuncional. Pág 19.

1.3. Optimización de la reacción auto-tándem con bromuro de 2-bromobenzoilo. Pág 23.

1.4. Generalización de la reacción auto-tándem con bromuro de 2-bromobenzoilo. Pág 27.

1.5. Ampliación de estudios realizados a reacción multicomponente. Pág 29.

2. Conclusiones. Pág 31.

3. Parte experimental.

3.1. Aspectos generales. Pág 32.

Condiciones de trabajo y disolventes.

Técnicas analíticas e instrumentales.

Reactivos comerciales y sustratos de partida.

3.2. Procedimiento experimental. Pág 34.

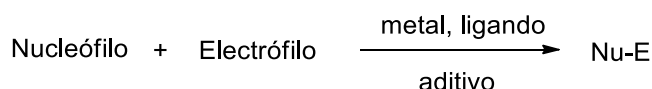
4. Referencias. Pág 42.

Introducción.

I.1 Reacciones de acoplamiento cruzado.

I.1.1. Aspectos generales.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición se basan en la combinación de una especie nucleófila con otra electrófila en presencia de un catalizador metálico, dando lugar a la formación de un nuevo enlace C-C o C-heteroátomo.



Esquema 1. Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición.

Los complejos metálicos que catalizan estas reacciones pueden ser diversos metales de transición, destacando principalmente Ni, Cu, Fe y Pd.¹ Los catalizadores basados en complejos de paladio son los más utilizados, siendo las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio una herramienta muy importante para la formación de enlaces C-C o C-Heteroátomo.² Dados los resultados obtenidos en este trabajo se tratará únicamente los procesos de acoplamiento cruzado catalizados por Pd.

Las fuentes de paladio que se usan son de dos tipos:

- Complejos de Pd(0) como [Pd(PPh₃)₄], [Pd(dba)₂], [Pd₂(dba)₃] siendo este último el que se utiliza como catalizador en este trabajo.
- Complejos de Pd(II) como [Pd(OAc)₂], [PdCl₂(PPh₃)₂]. En este caso la especie de paladio debe de reducirse antes de iniciar el ciclo catalítico.

Normalmente se emplean complejos de Pd(0) como iniciadores en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Se pueden utilizar una amplia gama de compuestos que actúen como electrófilos o nucleófilos en estas reacciones. En el caso de los electrófilos se suelen usar halogenuros de arilo, alquenilo o alquilo. Con el tiempo se han empleado también pseudo-halogenuros del tipo sulfonato o fosfato. Por otro lado los compuestos que actúan como nucleófilos pueden ser tanto especies organometálicas derivadas de una amplia variedad de metales, siendo los más utilizados Sn, Si, B, Mg o Zn, así como enlaces múltiples y

más recientemente diazocompuestos. Es también de suma importancia en la mayoría de los casos la presencia de ligandos y aditivos. Los ligandos tienen un papel clave en la estabilidad y en la reactividad que presenta el catalizador. En cuanto a los aditivos suelen emplearse para activar al sustrato nucleófilo y generalmente son de naturaleza básica.

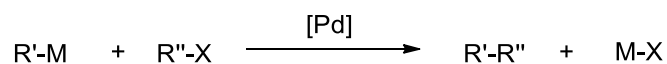
I.1.2. Clasificación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con creación de enlaces C-C.

La clasificación más común de las reacciones de acoplamiento cruzado se basa en la naturaleza del agente nucleófilo, pudiendo ser de tres tipos:

- i. Un reactivo organometálico.
- ii. Un enlace múltiple.
- iii. Un diazocompuesto.

i. Reacciones en las que el agente nucleófilo es un reactivo organometálico.

A lo largo de los años se han ido descubriendo un elevado número de reactivos organometálicos capaces de actuar como agentes nucleófilos en reacciones de acoplamiento cruzado. La siguiente ecuación se puede utilizar para resumir de manera general este tipo de reacciones,³ siendo R'-M la especie nucleófila, donde M pueden ser diferentes metales, y R''-X la especie electrófila, donde X puede ser diferentes halógenos o pseudo-halógenos orgánicos.



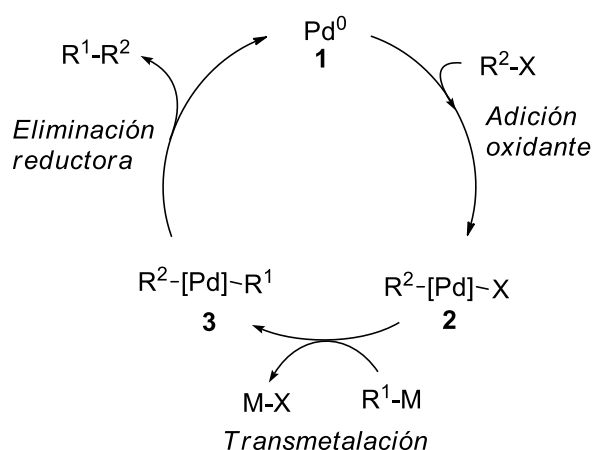
Esquema 2. Reacción de acoplamiento cruzado que emplea reactivos organometálicos como nucleófilos.

Se puede hacer una clasificación de estas reacciones en función de las especies organometálicas que se usen.

Reacción	Especie Organometálica
Kumada-Corriu	R-MgX, R-Li
Negishi	R-ZnX, RAIR'2, R-ZrR'2X
Stille	R-SnR'3
Suzuki-Miyaura	R-BR'2, R-B(OH)2, R-B(OR)2, R-BF3X
Hiyama	R-SiR'3

Figura 1. Tipos de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en función de la especie organometálica.

De forma simplificada el mecanismo que presentan las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio que emplean reactivos organometálicos como nucleófilos consta de tres etapas.

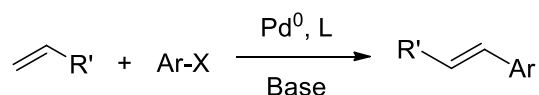


Esquema 3. Ciclo catalítico para reacciones de acoplamiento cruzado con nucleófilos organometálicos.

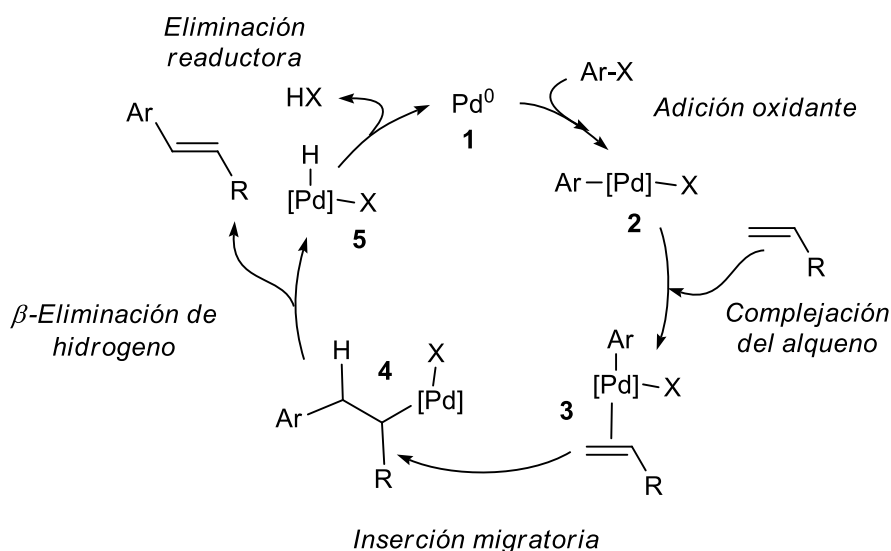
- La primera de las etapas consiste en una adición oxidante del halogenuro orgánico generándose el complejo de Pd^{II} **2**.
- La segunda etapa es la transmetalación en donde se incorpora el nucleófilo a la esfera de coordinación del Pd dando lugar al complejo **3**.
- La última etapa consiste en una eliminación reductora en la que se obtiene el producto del acoplamiento y se regenera el catalizador de Pd⁰ **1**.

ii. Reacciones donde el agente nucleófilo es un enlace múltiple. Reacciones de tipo Heck.

En las reacciones de Heck se hace reaccionar un halogenuro orgánico con un alqueno o en general una especie que presente un enlace múltiple. El primero actúa como electrófilo mientras el segundo es el agente nucleófilo de la reacción.⁴



Esquema 4. Reacción de acoplamiento cruzado que acopla emplea alquenos como nucleófilos.

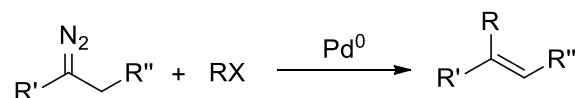


Esquema 5. Ciclo catalítico para la reacción de Heck.

En el mecanismo de las reacciones de tipo Heck después del primer paso de adición oxidante tiene lugar la etapa del complejación del alqueno para dar el complejo de paladio 3. La siguiente etapa consiste en una inserción migratoria para obtener la especie de paladio 4 en donde se ha formado un nuevo enlace C-C. Las dos últimas etapas consisten en una β -eliminación de hidrogeno que dará lugar a la olefina producto y en una eliminación reductora que regenerara el catalizador de Pd^0 .

iii. Reacciones donde el nucleófilo es un diazocompuesto.

Dentro de estos tres tipos de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio las reacciones que utilizan como nucleófilos diazocompuestos para la formación de enlaces C-C han sido las últimas en descubrirse.⁵



Esquema 6. Reacción de acoplamiento cruzado que emplea diazocompuestos como nucleófilos.

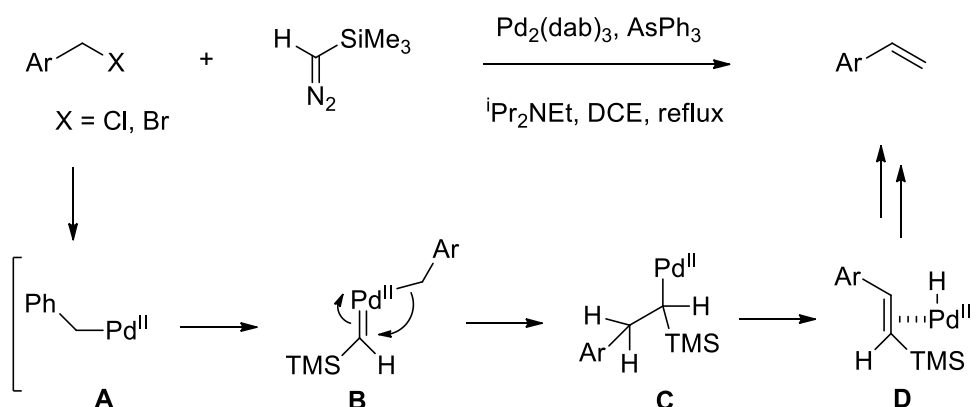
Estas reacciones que emplean diazocompuestos guardan ciertas similitudes con las reacciones de tipo Heck, en el aspecto en que no utilizan reactivos organometálicos. Sin embargo, los diazocompuestos no presentan enlaces C-C insaturados y además, su mecanismo difiere de los dos casos anteriores como se verá más adelante. Los resultados obtenidos en este trabajo se basan en el empleo de este tipo de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, por lo que a continuación se discutirán con mayor detalle.

I.2 Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con diazocompuestos y *N*-tosilhidrazonas.

Las reacciones de acoplamiento que emplean diazocompuestos como agente nucleófilo constituyen un tercer tipo de procesos que difieren de los descritos anteriormente tanto por naturaleza de la especie nucleófila como por el mecanismo del proceso.⁶ Si bien las reacciones utilizando diazocompuestos aislados tienen grandes limitaciones, la incorporación de tosilhidrazonas como método de generación de los diazocompuestos *in situ* ha desencadenado un notable desarrollo de estos procesos en los últimos años. El contenido de esta memoria está precisamente enfocado al desarrollo de nuevas aplicaciones de la reacción de acoplamiento empleando tosilhidrazonas.

I.2.1. Primeras reacciones de acoplamiento cruzado que involucran un proceso de inserción migratoria de un carbeno.

Las primeras reacciones de acoplamiento involucrando diazocompuestos se deben al grupo de Van Vranken, que en el año 2001 descubrió el primer proceso de acoplamiento cruzado catalítico que involucra una reacción de inserción migratoria de un carbeno de paladio.⁷ En esta reacción se usaron haluros de bencilo como electrófilos y (trimetilsilil)diazometano (TMSCHN₂) como el precursor del carbeno. Se obtiene estireno con un rendimiento moderado.

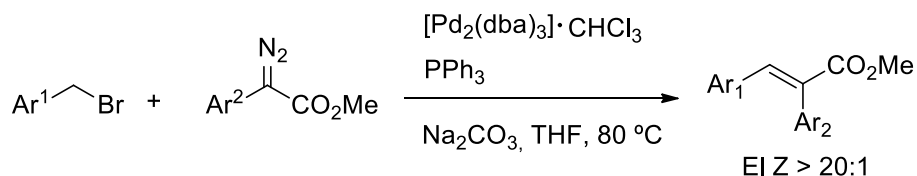


Esquema 7. Reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd entre halogenuros de bencilo y TMSCHN₂.

En el mecanismo de la reacción (Esquema 8) la especie de Pd(II) **A** es la primera en generarse a través de un paso de adición oxidante del haluro de bencilo. A continuación, la especie **A** reacciona con el TMSCHN₂ generándose la especie de carbeno Pd(II) **B** vía extrusión de dinitrógeno. La etapa de inserción migratoria da lugar a la formación del alquilcomplejo de Pd(II) **C**, que experimenta β-eliminación de hidrógeno resultando **D**. Finalmente la secuencia de inserción/β-eliminación de silicio/eliminación reductora lleva al producto final y a la regeneración del catalizador de Pd(0).

En un trabajo posterior de los mismos autores se utiliza diazoacetato de etilo como precursor del carbeno de paladio, obteniéndose los cinamatos correspondientes con un moderado rendimiento.⁸

Más adelante, la reacción también se extendió a otros diazocompuestos, como los α -arildiazoésteres.⁹



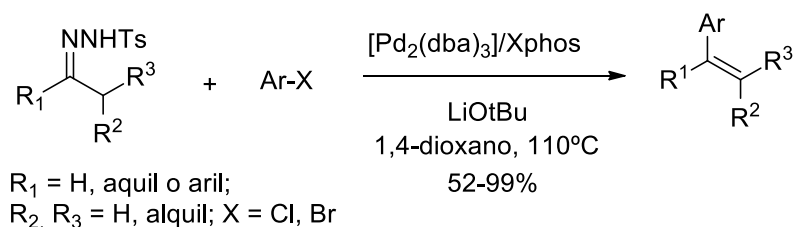
Esquema 8. Síntesis de α,β -diariacrilatos a partir de α -arildiazoésteres y bromuros de bencilo.

El grupo de investigación de Van Vranken ha continuado sus investigaciones en este campo realizando interesantes contribuciones, en particular en reacciones tipo dominó catalizadas por Pd, empleando diazocompuestos y reacciones de inserción migratoria como reacciones clave en los procesos.¹⁰

I.2.2. Introducción a las *N*-tosilhidrazonas como precursores de carbenos de paladio en reacciones de acoplamiento cruzado.

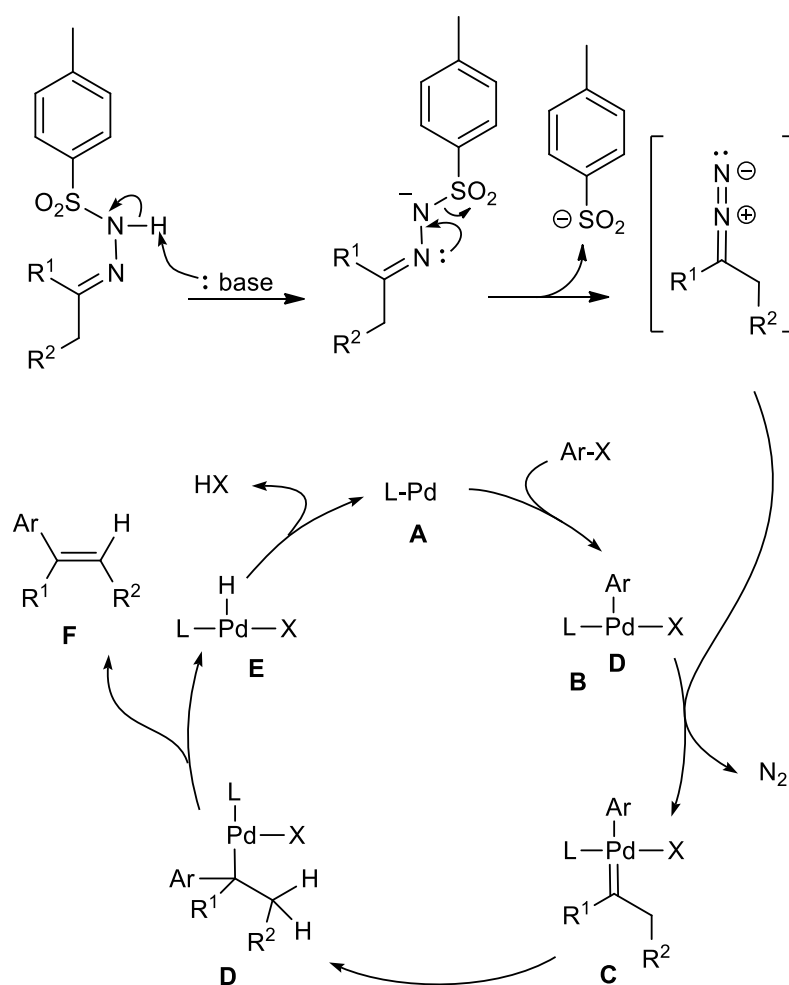
El descubrimiento de las *N*-tosilhidrazonas como agentes de acoplamiento en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio fue realizado por nuestro grupo de investigación en el año 2007.¹¹

Al hacerlas reaccionar con halogenuros de arilo y cantidades catalíticas de Pd se obtienen las correspondientes olefinas di- o trisustituidas con elevados rendimientos en la mayoría de los casos.



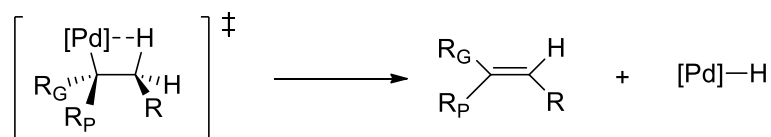
Esquema 9. Primer ejemplo de *N*-tosilhidrazonas en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

En el Esquema 10 se representa el mecanismo propuesto para las reacciones de acoplamiento cruzado con *N*-tosilhidrazonas. Para que tenga lugar la inserción del carbeno es necesaria una etapa previa en el que la *N*-tosilhidrazona da lugar al diazocompuesto en presencia de una base. En esta etapa previa la base desprotona la *N*-tosilhidrazona, lo que da lugar a la pérdida del fragmento tosilo para generar el diazocompuesto. En la primera etapa del ciclo catalítico tiene lugar una adición oxidante que genera la especie de organopaladio **B**. En el segundo paso la especie de organopaladio **B** reacciona con el diazocompuesto generándose la especie de carbeno paladio **C**. Después tiene lugar la etapa más característica en este tipo de reacciones, la inserción migratoria de la especie carbeno de paladio para formar el alquil complejo de Pd **D**. El complejo de Pd **D** experimenta una reacción de β -eliminación de hidruro para dar la olefina producto **F**. El último paso consiste en una eliminación reductora para regenerar el catalizador de Pd⁰ **A**.



Esquema 10. Mecanismo propuesto para la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de arilo.

La configuración de la olefina que se obtiene viene determinada por el paso de β -eliminación *sin* de hidruro. En el estado de transición que se puede ver en el Esquema 12, para la formación de olefinas 1,2-disustituidas y trisustituidas, el grupo más voluminoso (R_G) se colocará eclipsado con el sustituyente más pequeño del átomo de carbono vecinal, minimizando así los impedimentos estéricos y dando lugar exclusivamente a la olefina *trans*.

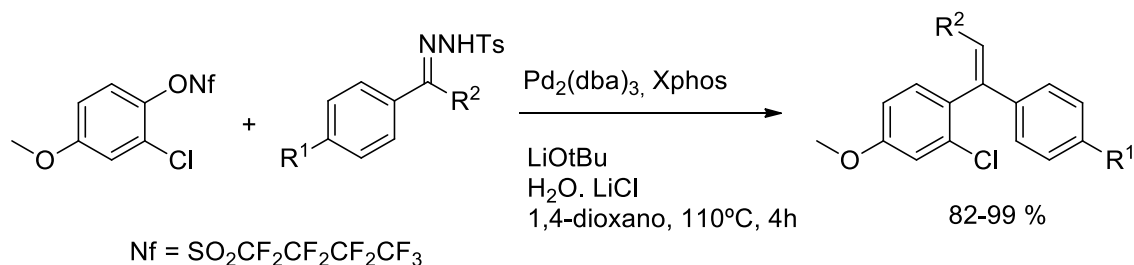


Esquema 11. Determinación de la estereoquímica de las olefinas finales.

I.2.3 Clasificación de las reacciones de acoplamiento con *N*-tosilhidrazonas en las que se utilizan otros sustratos electrófilos.

A. Sulfonatos.

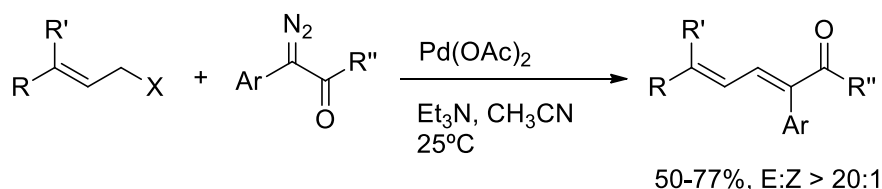
El profesor Alami en el año 2009 utilizando condiciones similares a descritas por nuestro grupo triflatos como sustrato electrófilo en reacciones de acoplamiento.¹² Este proceso está limitado al empleo de *N*-tosilhidrazonas derivadas de acetofenonas, generándose únicamente 1,1-diariletilenos. No obstante el empleo de nonaflatos (más robustos en las condiciones básicas de la reacción) en lugar de triflatos y unas condiciones modificadas, permite llevar a cabo la reacción de acoplamiento sin ningún tipo de restricción en la estructura de la hidrazona.¹³



Esquema 12. Reacciones de acoplamiento entre nanoflatos de arilo y *N*-tosilhidrazonas.

B. Halogenuros de alilo.

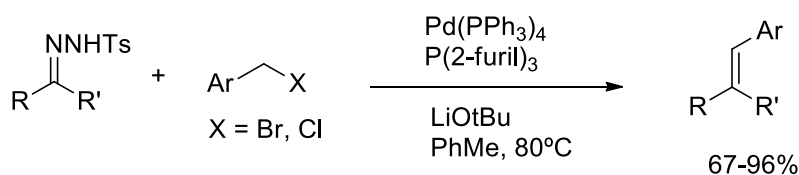
En el año 2008, Wang y su grupo de investigación encontró que los halogenuros de alilo reaccionaban eficientemente con derivados de arildiazoacetatos o arildiazoacetonas para formar 1,3-dienos con buenos rendimientos.¹⁴



Esquema 13. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio de diazocompuestos con halogenuros de alilo.

C. Halogenuros de bencilo.

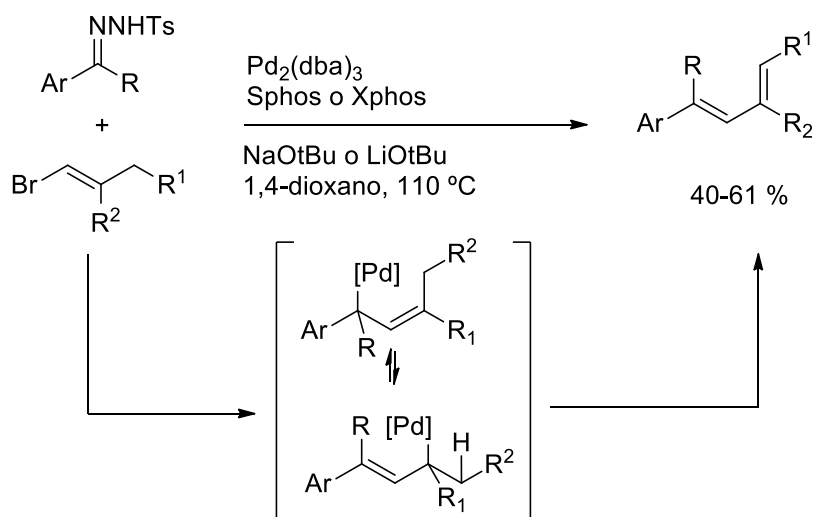
Un año después en 2009, Wang y su grupo de investigación describió la reacción de acoplamiento cruzado que involucraba *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de bencilo.¹⁵ Esta reacción de acoplamiento es eficiente tanto con bromuros de bencilo como con cloruros de bencilo. La principal diferencia que se encuentra en las condiciones de esta reacción y la descrita por nuestro grupo es el empleo de tris(2-furil)fosfina como ligando.



Esquema 14. Acoplamiento cruzado catalizado por paladio entre *N*-tosilhidrazonas y halogenuros de bencilo.

D. Halogenuros de alqueno.

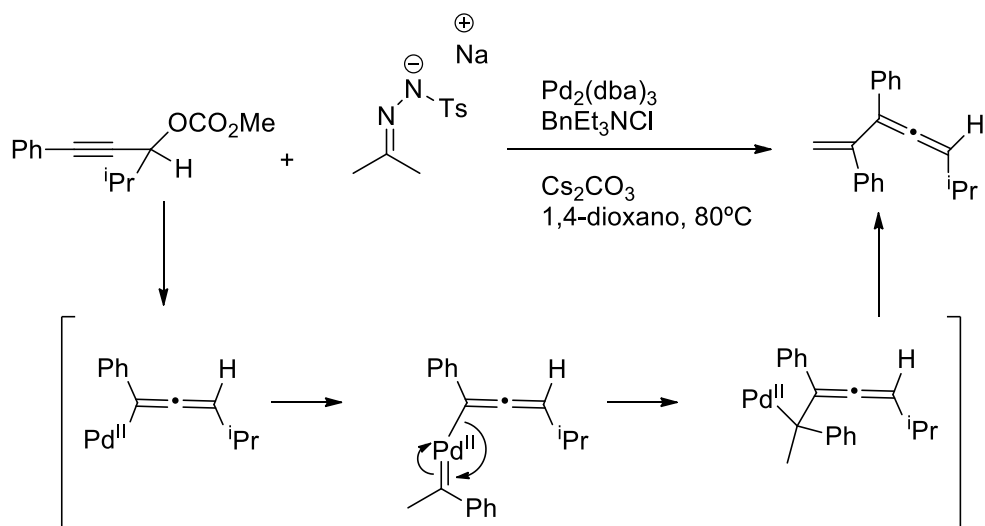
En el año 2010, nuestro grupo de investigación describió reacción de acoplamiento cruzado entre halogenuros de alqueno y *N*-tosilhidrazonas derivadas de aril aldehídos.¹⁶ Estas reacciones involucran un intermedio de π -alilpaladio, el cual experimenta una β -eliminación de hidrogeno a través de un reagrupamiento paladotropico para dar lugar al dieno final.



Esquema 15. Síntesis de dienos lineales por acoplamiento cruzado de tosilhidrazonas de arilo y bromoalquenos.

E. Carbonatos propargílicos como precursores de inserciones migratorias de alenos.

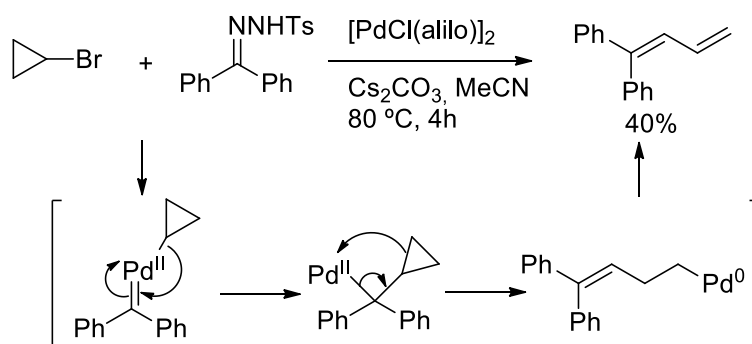
En 2011, Liang y sus colaboradores describieron una reacción de acoplamiento cruzado con *N*-tosilhidrazonas, que involucraba una inserción migratoria de alenilos en carbenos de Pd.¹⁷ Siguiendo el mecanismo habitual para las reacciones con tosilhidrazonas, tras la reacción de β-eliminación se obtienen alenos polisustituídos.



Esquema 16. Inserción migratoria del grupo alenilo en reacciones catalizadas por paladio.

F. Bromuros de ciclopropilo como precursores de inserciones migratorias con participación de un grupo ciclopropilo.

En el año 2012, el grupo de investigación de Wang describió la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre bromuros de ciclopropilo y *N*-tosilhidrazonas, para dar lugar a 1,3-butadienos.¹⁸ En este caso, tras el paso de inserción migratoria tiene lugar la apertura del ciclopropano con migración del resto metálico. La β -eliminación de hidrogeno final proporciona 1,3 dienos.

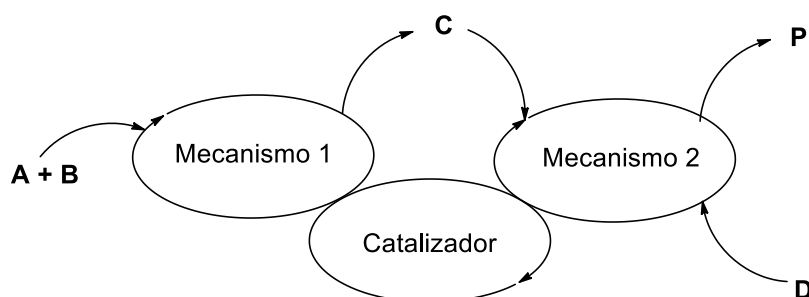


Esquema 17. Inserción migratoria de grupos ciclopropilos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

I.3. Reacciones auto-tándem con *N*-tosilhidrazonas.

I.3.1. Introducción de las reacciones auto-tándem.

Las reacciones auto-tándem son aquellas en las que un mismo catalizador promueve dos o más transformaciones mecanísticamente diferentes bajo las mismas condiciones de reacción.

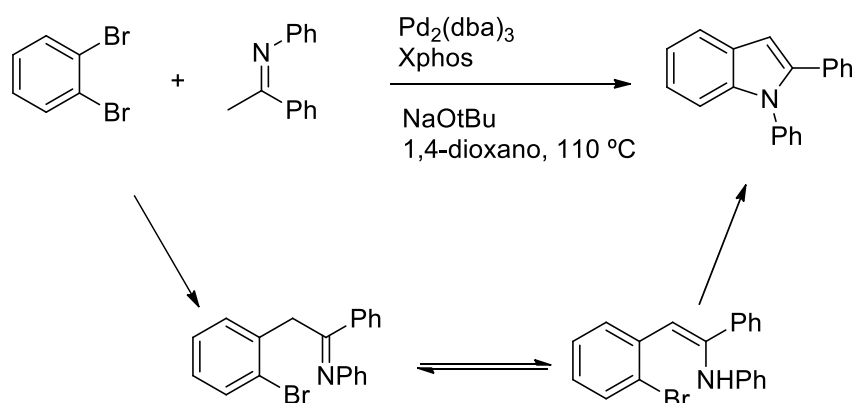


Esquema 18. Reacción auto-tándem.

Las principales ventajas que presentan las reacciones auto-tándem son que se reduce el número de pasos y residuos de la reacción y se aprovecha un único catalizador de alto coste para realizar varias funciones. Además, las reacciones auto-tándem permiten explotar los intermedios de reacción que no son fáciles de aislar. Por otra parte, las reacciones en auto-tándem son tremendamente eficientes para la construcción de moléculas complejas.¹⁹

El desarrollo de procesos auto-tándem ha experimentado un gran auge en la última década, facilitado por el desarrollo de sistemas catalíticos polifuncionales y muy robustos.

Para ilustrar este concepto se muestra una síntesis de indoles, desarrollada en nuestro grupo de investigación, en la que el mismo catalizador promueve dos reacciones distintas: la reacción de α -arilación de una imina y seguidamente una reacción de aminación intramolecular.²⁰

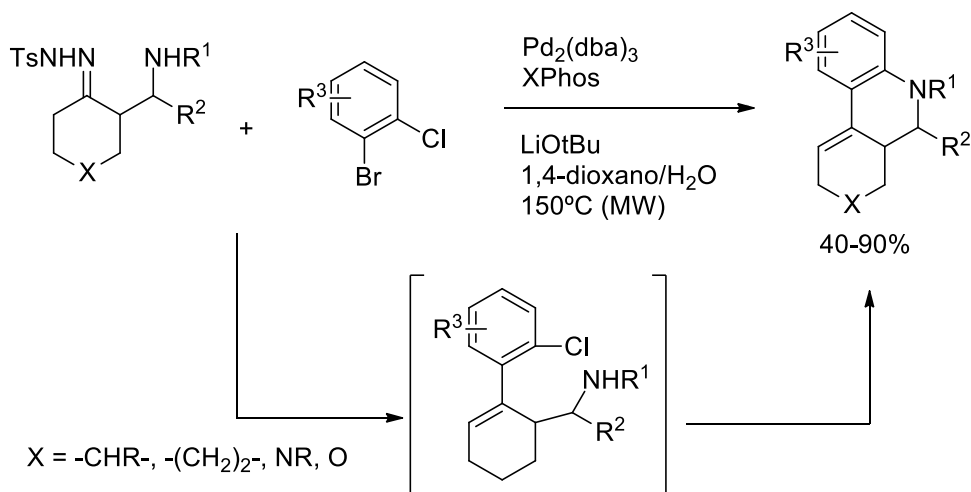


Esquema 19. Reacción auto-tándem para la síntesis de indoles a partir de dibromobenceno.

I.3.2. Reacciones auto-tándem catalizadas por paladio con *N*-tosilhidrazonas descritas en la literatura.

A. Reacciones auto-tándem catalizadas por Pd que transcurren a través de una secuencia de formación de enlaces C-C/C-N.

En el año 2011, nuestro grupo de investigación describió la primera reacción auto-tándem catalizada por paladio que involucraba el empleo de una tosilhidrazona como agente en la reacción de acoplamiento.²² En esta reacción utilizan *N*-tosilhidrazonas derivadas de β -aminocetonas con derivados de *o*-bromo-clorobenceno, para formar derivados de quinolinas como productos con buenos rendimientos. El mecanismo propuesto para esta reacción consiste en la formación del enlace C-C por reacción del bromuro de arilo con la hidrazona para dar lugar al producto intermedio, seguido de la formación del enlace C-N a través de reacción de tipo Buchwald-Hartwig intramolecular. Es importante señalar que ambos procesos son promovidos por el mismo catalizador, por lo que se trata de un típico proceso auto-tándem.

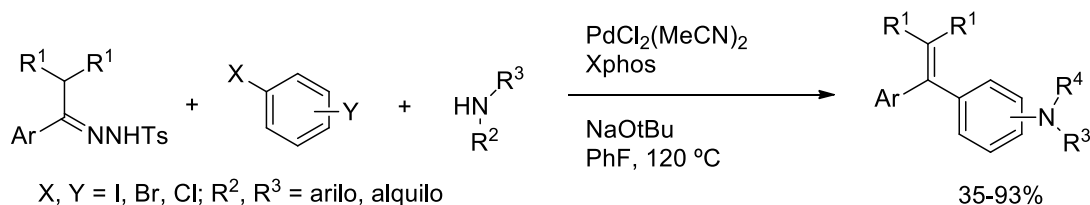


Esquema 21. Síntesis de derivados de isoquinolina a través de reacciones auto-tándem catalizadas por paladio.

Utilizando el mismo principio, Wang sintetizó posteriormente acridinas a partir de hidrazonas derivadas de *o*-aminofenonas y *o*-dihalobencenos.²³

Las reacciones auto-tándem en las que se forman sucesivamente enlaces C-C y C-N se han aplicado con éxito a procesos intermoleculares de tres componentes. En estas

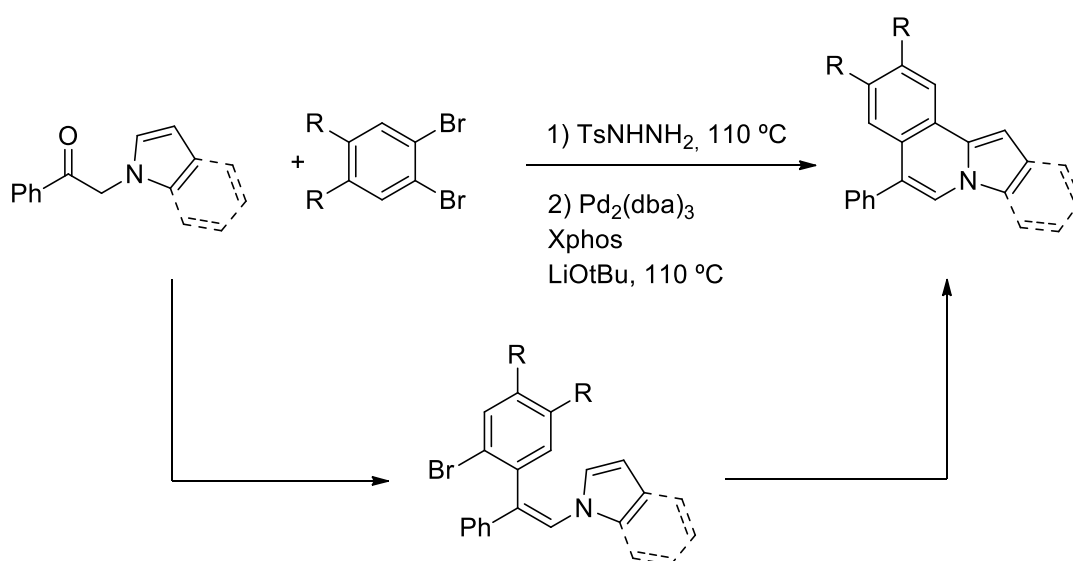
reacciones se hace reaccionar *N*-tosilhidrazonas, dihaloarenos y aminas para formar derivados de 1,1-diariletilenos que presentan una función nitrogenada.²⁴



Esquema 22. Reacción en tándem para la síntesis de 1,1-diariletilenos.

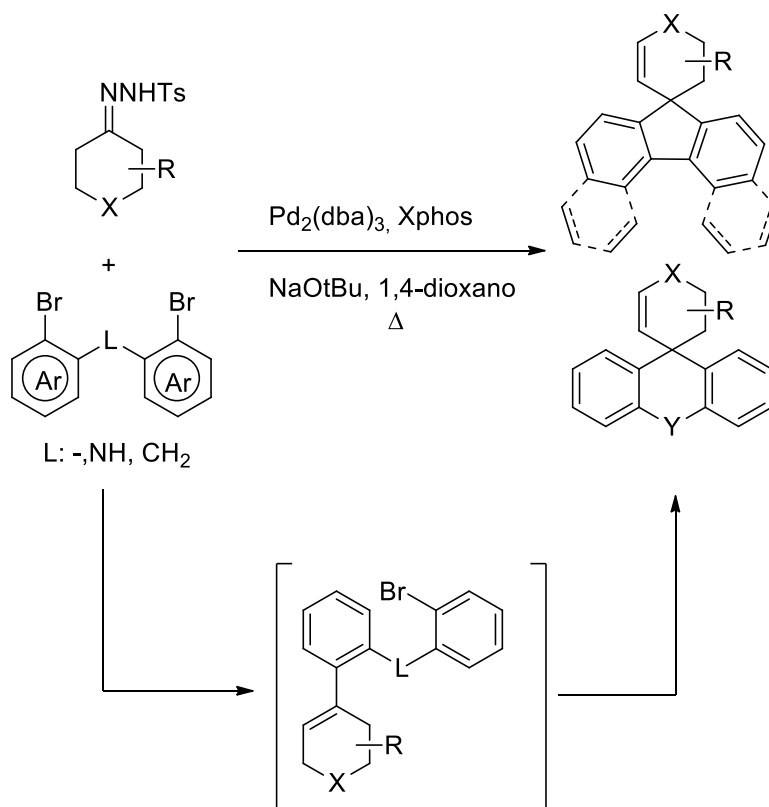
B. Reacciones auto-tándem catalizadas por Pd que transcurren a través de una secuencia de formación de dos enlaces C-C.

Recientemente, nuestro grupo de investigación desarrollo una nueva reacción auto-tándem catalizada por paladio orientada a la síntesis de derivados de pirroloisoquinolinas utilizando como sustratos de partida α -*N*-azolcetonas y 1,2-dibromobencenos.²⁵ Esta reacción es el primer ejemplo de un proceso auto-tándem con participación de sulfonilhidrazonas en que se forman dos enlaces C-C consecutivos. En este caso, de nuevo, en primer lugar se produce la reacción de acoplamiento entre la hidrazona y el halogenuro, para dar lugar al *N*-alquenilazol intermedio. A continuación se produce la reacción de arilación C-H intramolecular, que proporciona el producto final. La configuración *Z* del *N*-alquenilazol es necesaria para que seguidamente tenga lugar el proceso de arilación del enlace C-H, se atribuye al efecto orto-estereodirector.²⁶



Esquema 23. Reacción de auto-tándem para la síntesis de pirroloisoquinolinas.

En este mismo año, nuestro grupo de investigación ha presentado un nuevo proceso auto-tándem catalizado por paladio en el que reaccionan tosilhidrazonas de cetonas cíclicas y 2,2'-dibromobifenilos y sistemas relacionados.²⁷ El proceso involucra un acoplamiento cruzado con tosilhidrazonas seguido por una reacción intramolecular de Heck dando lugar a estructuras de espirociclos. Nótese que se forman dos enlaces C-C_{Ar} en el carbono hidrazónico durante el proceso. En función del dibromuro que se utilice se pueden formar diferentes espirociclos.



Esquema 24. Síntesis de espirociclos con conjugación π extendida a través de reacciones auto-tándem con tosilhidrazonas.

1. Resultados y discusión.

1.1. Objetivo.

Teniendo en cuenta los antecedentes más recientes de nuestro grupo en reacciones auto-tándem empleando tosilhidrazonas, el trabajo que se presenta en esta memoria está enmarcado dentro de esta línea. En particular, en el estudio de reacciones de tosilhidrazonas con electrófilos ambidentados.

Como se ha visto anteriormente, todas las reacciones auto-tándem que involucran tosilhidrazonas, emplean un dihalogenuro, en la mayor parte de ejemplos un dibromuro, como reactivo electrófilo difuncionalizado. En todos los casos se trata de sistemas donde los dos halógenos se encuentran directamente unidos a C sp^2 , y en particular a anillos aromáticos.



Figura 2. Dihalogenuro empleado habitualmente en reacciones auto-tándem (izquierda) y bromuro de 2-bromobencilo seleccionado para llevar a cabo reacciones one-pot con tosilhidrazonas (derecha).

Se propuso como objetivo de esta memoria buscar un tipo diferente de sistemas dihalogenados que pudieran participar en reacciones de acoplamiento con sulfonilhidrazonas de forma quimioselectiva, con idea de poder diseñar nuevos procesos one-pot y auto-tándem.

Teniendo en cuenta este objetivo se seleccionó como sistema dihalogenado el bromuro de 2-bromobencilo (Figura 2).

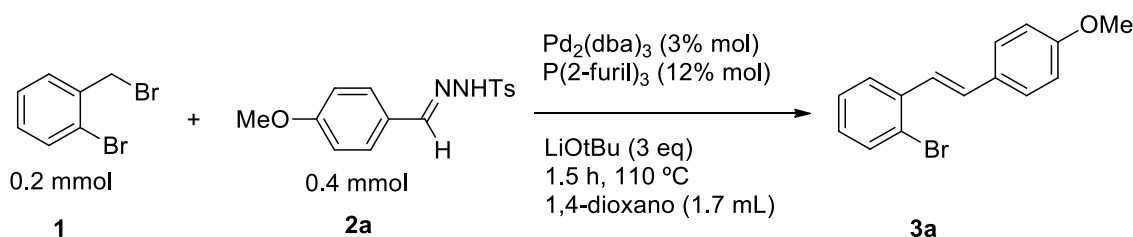
Aunque en un primer momento el sistema puede parecer similar a los empleados habitualmente, esto no es así, pues este nuevo sistema difuncional implica cambios importantes en el procedimiento de reacción.

1.2. Reacción one-pot con bromuro de 2-bromobencilo como sistema difuncional.

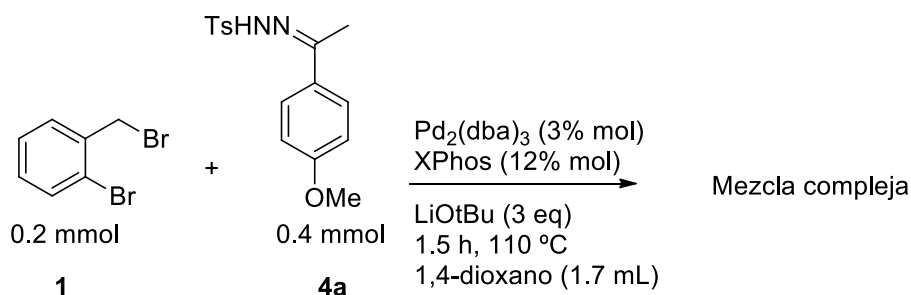
Estudios preliminares.

Para saber si se podían llevar a cabo reacciones de acoplamiento secuenciales sobre este sistema, resultaba crucial conocer en primera instancia cuál de las dos posiciones halogenadas era más reactiva, así como si era posible llevar a cabo la reacción sobre uno de los bromuros de forma quimioselectiva.

Para responder a estas preguntas, se seleccionaron unas condiciones de reacción que se consideraron adecuadas para que tuviera lugar el acoplamiento por cada una de las posiciones de manera selectiva y así, poder estudiar la reactividad que mostraban. Se comprobó mediante estudios de RMN y GC/MS que la posición más reactiva era la del bromuro unido al CH₂ y que la reacción en esta posición tiene lugar de manera selectiva.



Esquema 25. Estudio de reactividad presentada por bromuro unido al CH₂.



Esquema 26. Estudio de reactividad presentada por bromuro unido directamente al anillo aromático.

Así, se realizaron dos experimentos diferentes, empleando en cada caso las condiciones optimizadas descritas para las reacciones con bromuros de bencilo y bromuros de arilo respectivamente. La reacción empleando las condiciones adecuadas para bromuros de

bencilo, que emplea tri-2-furilfosfina como ligando, condujo al producto de acoplamiento por la posición bencílica con rendimiento cuantitativo (Esquema 25).

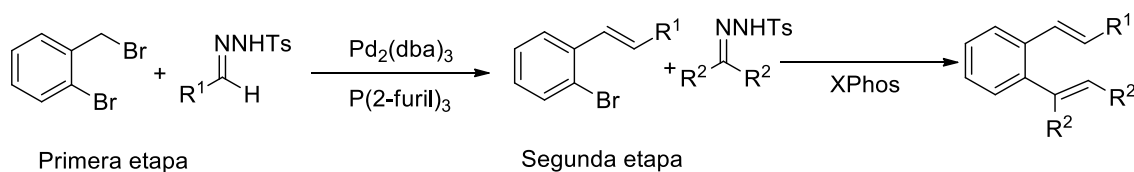
Por el contrario, la reacción empleando las condiciones descritas para acoplamientos con bromuros de arilo, que utiliza como ligando XPhos, no proporciono el producto esperado, sino una mezcla compleja de reacción (Esquema 26).

Estos experimentos pusieron de manifiesto la posibilidad de llevar a cabo de manera selectiva la reacción por la posición bencílica en presencia del bromuro de arilo.

A la vista de estos resultados, se propuso una reacción one-pot con tosilhidrazonas en la que se formasen dos nuevos enlaces C-C de acuerdo con el siguiente proceso en dos etapas:

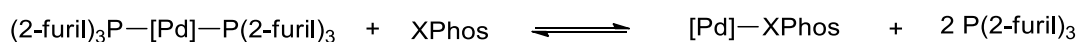
- En una primera etapa se pretende realizar una reacción de acoplamiento con tosilhidrazonas por la posición del bromo unido al CH₂. Basándose en las reacciones de acoplamiento con tosilhidrazonas y halogenuros de bencilo descrita por el profesor Wang¹⁵, para realizar esta etapa se entiende como requisito indispensable el empleo de tris(2-furil)fosfina como ligando.
- En la segunda etapa se pretende hacer una reacción de acoplamiento con tosilhidrazonas por la posición del bromo unido directamente al anillo aromático. Teniendo en cuenta los estudios realizados por nuestro grupo de investigación en reacciones de acoplamiento con tosilhidrazonas y halogenuros de arilo, así como la amplia mayoría de reacciones de auto-tándem que emplean las mismas condiciones, en este segundo paso es indispensable el empleo de Xphos como ligando.

Una estrategia probablemente exitosa sería añadir una nueva carga de catalizador a la mezcla de reacción, es decir, una nueva porción de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como fuente de Pd y Xphos como ligando una vez completado el primer paso. No obstante, teniendo en cuenta que en el medio de reacción se encuentra presente Pd(0) que todavía podría ser activo, se planteó la posibilidad de añadir únicamente el ligando Xphos, con la idea de que pudiese formarse el catalizador activo y promover la siguiente reacción.



Esquema 27. Propuesta de proceso one-pot con bromuro de 2-bromobenzoilo y diferentes hidrazonas de acetofenonas.

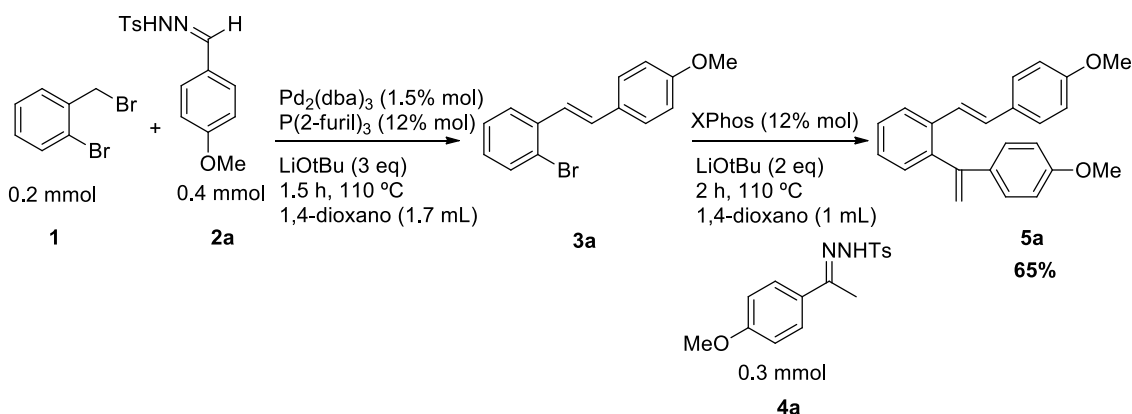
Por tanto, para que tenga lugar la segunda reacción sería necesario que se estableciese un equilibrio entre la especie de Pd que presenta el ligando tris(2-furil)fosfina coordinado y la especie de paladio que presenta el ligando Xphos coordinado. De esta forma sería posible catalizar los dos pasos de reacción en los que es necesario utilizar diferentes ligandos con una única fuente de paladio añadida al principio de la reacción.^{28, 29}



Esquema 28. Propuesta de equilibrio en la coordinación al paladio de los ligandos tris(2-furil)fosfina y Xphos.

La diferente selectividad que se espera proporcionen los ligandos permitirá realizar los acoplamientos de forma secuencial sin ninguna interferencia en cuanto a las posiciones de reacción.

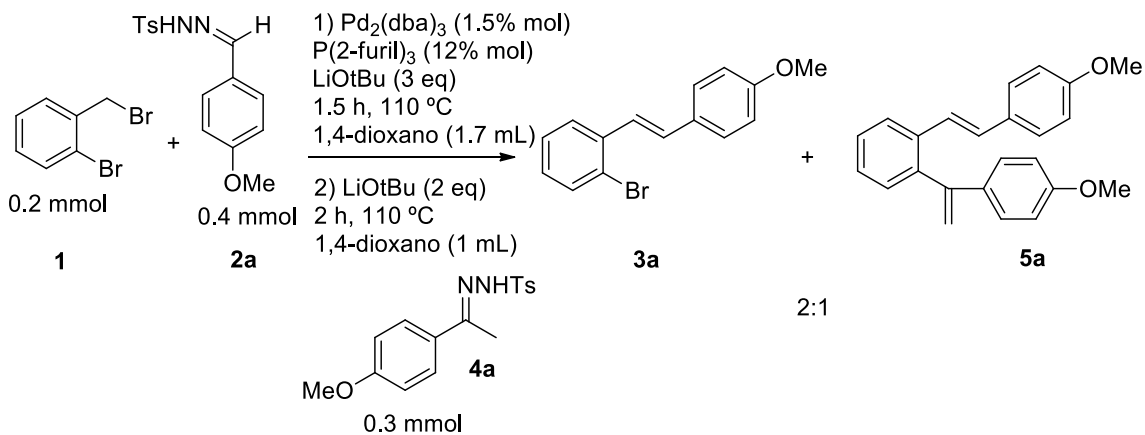
Una vez demostrado que reacción transcurría en su primer paso de manera quimioselectiva por la posición del bromuro unido al CH₂, se comprobó que acto seguido podía tener lugar el segundo paso propuesto para la reacción one-pot bajo las condiciones propuestas. Se comprobó que la reacción transcurría produciéndose los dos acoplamientos de manera secuencial y obteniéndose el producto deseado con un buen rendimiento.



Esquema 29. Reacción one-pot empleando P(2-furil)₃ y XPhos como ligandos.

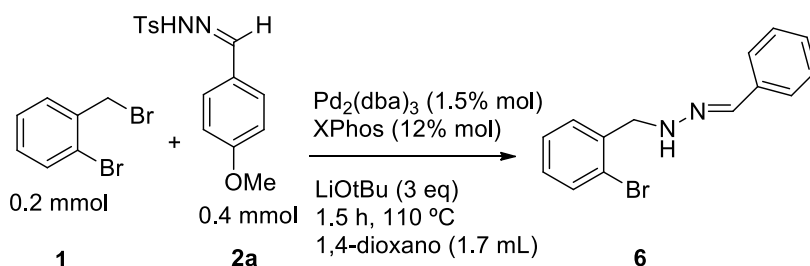
Para comprobar la importancia de los dos ligandos en los dos pasos de la reacción one-pot, se realizaron dos pruebas en las que se realizaba el proceso complejo de reacción pero utilizando únicamente uno de los dos ligando en cada caso.

Así, para la primera prueba se realizaron los dos pasos de reacción y se utilizó únicamente como ligando P(2-furil)₃. Mediante estudios de GC/MS se determinó que la reacción daba lugar a una mezcla del producto intermedio **3** y el producto final **5** con relación 2:1 respectivamente.



Esquema 30. Reacción one-pot utilizando únicamente P(2-furil)₃ como ligando.

En la segunda prueba se comprobó el resultado de la reacción one-pot utilizando únicamente XPhos como ligando. Los resultados para este experimento pusieron de manifiesto que el Xphos no es un ligando apropiado para el acoplamiento sobre la posición bencílica. En este caso no se obtuvo el producto de acoplamiento. El producto mayoritario detectado por GC/MS, que no fue caracterizado, es compatible con la estructura **6**, que provendría de una reacción de *N*-bencilación de la sal de la hidrazona o el dizaocompuesto.

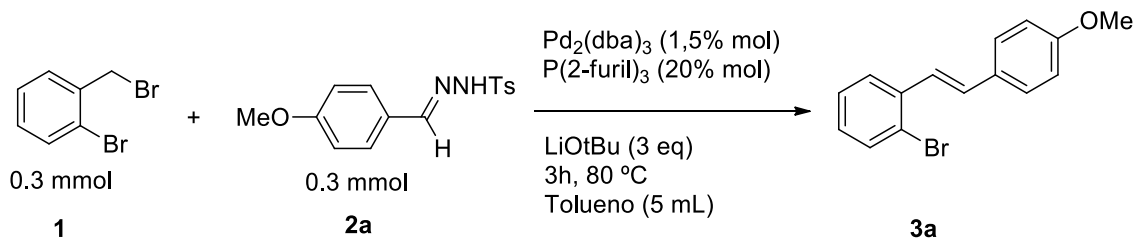


Esquema 31. Primer paso de la reacción one-pot empleando únicamente XPhos como ligando.

1.3. Optimización de la reacción one-pot.

A. Optimización de las condiciones de reacción para el primer paso de la reacción one-pot.

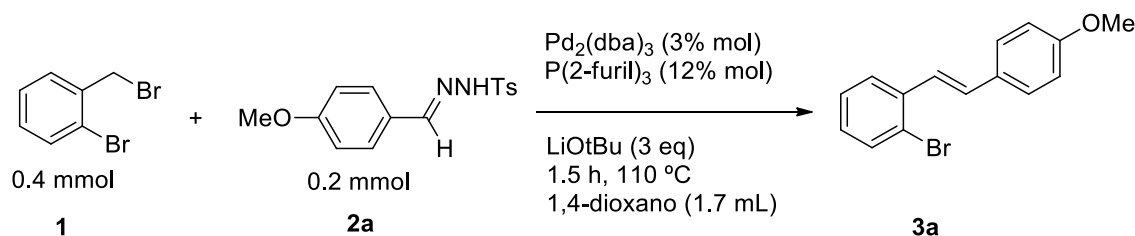
Teniendo en cuenta los dos pasos a realizar, la primera parte de la optimización de la reacción tomó como punto de partida las condiciones descritas por Wang para el acoplamiento de bromuros de bencilos con tosilhidrazonas derivadas de aldehídos. En este paso resulta fundamental el empleo del ligando $\text{P}(2\text{-furyl})_3$.



Esquema 32. Primer paso de la reacción one-pot realizada bajo las condiciones de Wang.

Teniendo en cuenta nuestra intención de llevar a cabo dos reacciones consecutivas con intercambio del ligando, decidimos intentar rebajar la cantidad de $\text{P}(2\text{-furyl})_3$ utilizada, para favorecer la formación de la segunda especie de Pd durante el segundo paso de la

reacción secuencial. Se comprobó que era suficiente una relación Pd:L 1:4 frente a la relación 1:10 descrita en el trabajo original de Wang. Además, hicieron cambios en la temperatura y el disolvente que resultaron significativos para el transcurso de la reacción.



Esquema 33. Primer paso de la reacción one-pot realizada bajo las nuevas condiciones propuestas.

Mediante estudios de RMN se demostró que el primer paso de la reacción no transcurre eficientemente bajo las condiciones de Wang, mientras que utilizando las nuevas condiciones propuestas en este trabajo la reacción transcurre con resultados mucho mejores que en el caso anterior.

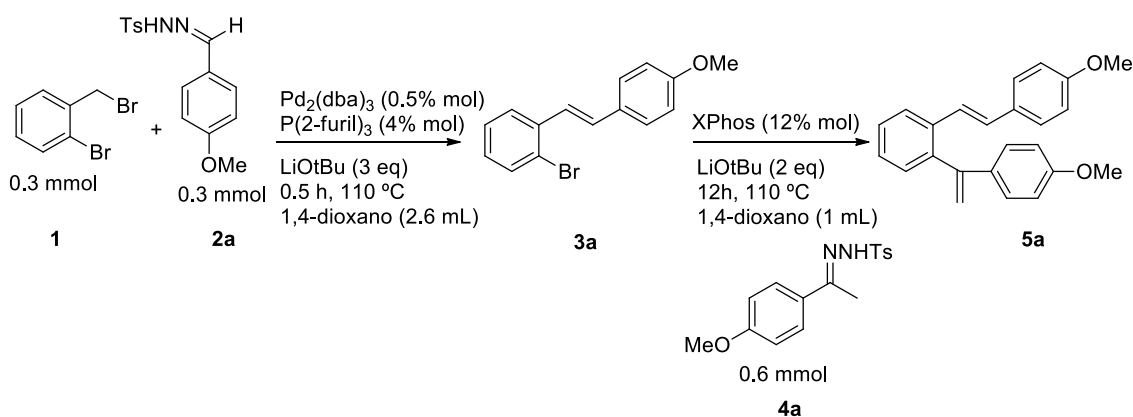
Tomando como referencia las condiciones iniciales seleccionadas en este trabajo (Esquema 33), se realizó una optimización de las mismas basándose en estudios de RMN y GC/MS. Para ello se variaron las proporciones de sustratos de partida, cantidad de Pd/P(2-furil)₃, equivalentes de base y volumen de disolvente. Además se realizó un seguimiento de la reacción para determinar el tiempo que tarda en completarse. El análisis de estos experimentos determinó que las condiciones óptimas para la realización de esta reacción son las que se pueden ver en la Tabla 4. En estas condiciones, la reacción modelo transcurría de forma prácticamente cuantitativa en tan solo 30 min.

Dibromuro	Hidrazona(1)	Pd ₂ (dba) ₃ /P(2-furil) ₃	LiOtBu	1,4-dioxano	Tiempo
0.3 mmol	0.3 mmol	0.5% mol/4% mol	3 eq	2.6 mL	0.5 h

Tabla 1. Condiciones de reacción optimizadas para el primer paso de la reacción one-pot.

B. Optimización de las condiciones de reacción para el segundo paso de la reacción auto-tándem.

Dos requisitos que se planteaban indispensables para que el segundo paso tuviese lugar de forma satisfactoria eran la utilización de una hidrazona derivada de cetonas y el empleo de XPhos como ligando. Una vez optimizado el primer paso de la secuencia, se realizó una prueba para comprobar si bajo las condiciones impuestas en el primer paso y teniendo en cuenta estos dos requisitos podía tener lugar el segundo acoplamiento. Para esta prueba lo que se hizo fue dejar que concluyera el primer paso de reacción y acto seguido añadir la segunda hidrazona (derivada de cetonas), Xphos, base y disolvente.



Esquema 34. Condiciones iniciales del segundo paso en la reacción auto-tándem.

Siguiendo esta secuencia de reacción se obtuvieron buenos resultados y por tanto se procedió a la optimización de este segundo paso.

La optimización del segundo paso se volvió a basar en estudios de RMN y GC/MS en los que se varió las cantidades de las especies añadidas. En las condiciones de reacción que se encontraron como las óptimas para que tuviese lugar la reacción, tras finalizar el primer paso, se añaden las cantidades indicadas en la tabla 2 de la segunda hidrazona, Xphos, base y disolvente en el segundo.

Hidrazona (2)	LiOtBu	XPhos	1,4-dioxano	Tiempo
0.6 mmol	2 eq	4% mol	1 mL	12 h

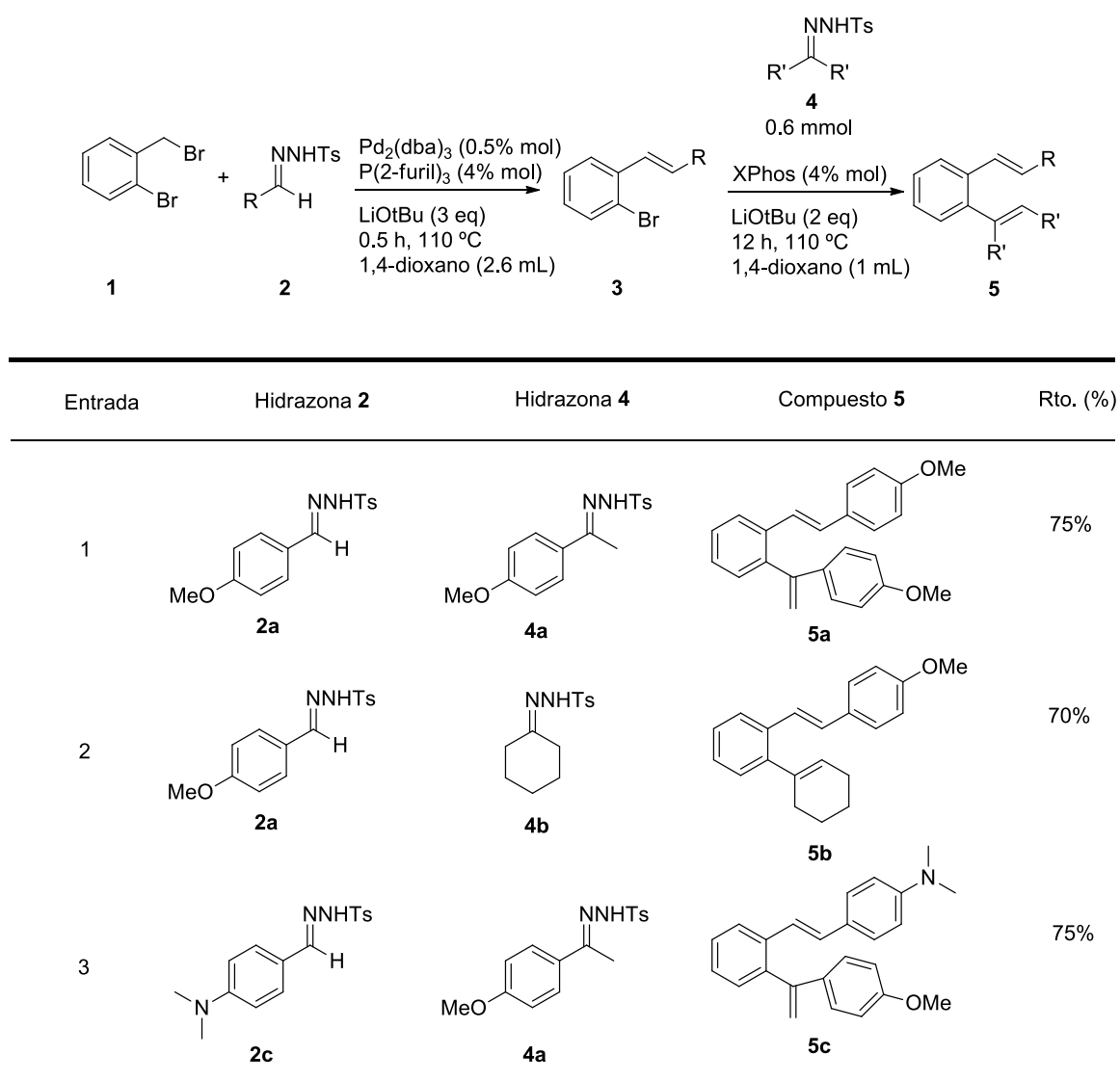
Tabla 2. Condiciones de reacción optimizadas para el segundo paso de la reacción one-pot.

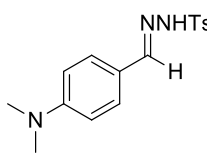
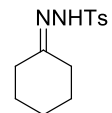
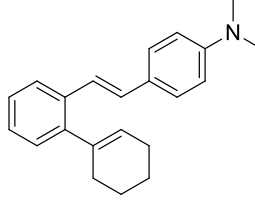
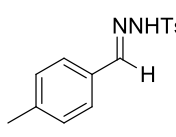
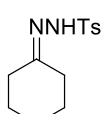
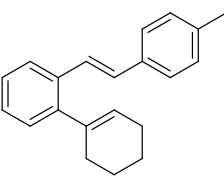
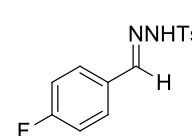
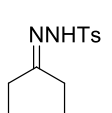
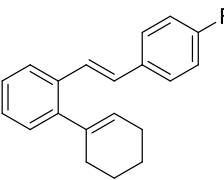
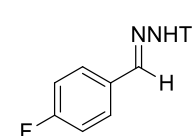
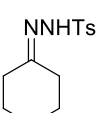
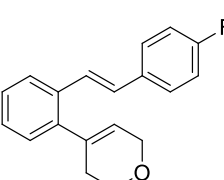
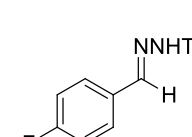
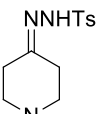
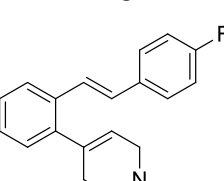
Una vez optimizado el segundo paso de reacción se comprobó, como se esperaba en un primer momento, que la reacción auto-tándem presentaba quimioselectividad en función de los ligandos empleados. No obstante, en el siguiente apartado se describen una serie de pruebas para garantizar la quimioselectividad que muestra la reacción gracias a los dos ligandos.

1.4. Generalización de la reacción one-pot con bromuro de 2-bromobencilo.

Para realizar la generalización de la reacción auto-tándem con bromuro de 2-bromobencilo se preparó una batería de reacciones utilizando diferentes hidrazonas derivadas de aldehído en el primer paso y de acetofenonas, cetonas cíclicas (hexanona) y heterocíclicas (piperidona) en el segundo paso. Se obtuvieron como productos las poliolefinas **11** esperadas con buenos rendimientos. Además, se observó que la reacción transcurría de manera estereoselectiva, dando lugar a la formación únicamente de dobles enlaces *trans*.

Tabla 3. Generalización de la reacción auto-tándem con bromuro de 2-bromobencilo **1** y tosilhidrazonas derivadas de aldehídos **8** y cetonas **10**.^[a]

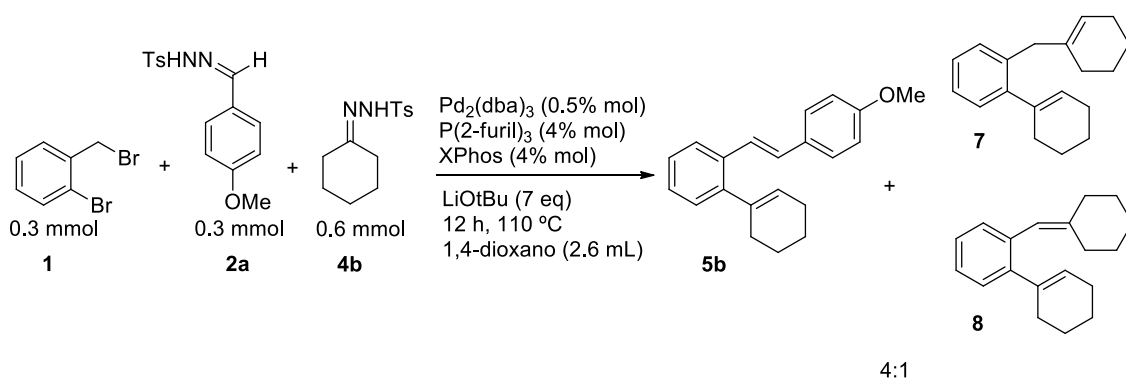


Entrada	Hidrazona 2	Hidrazona 4	Compuesto 5	Rto. (%) ^[b]
4	 2c	 4b	 5d	70%
5	 2d	 4b	 5e	73%
6	 2e	 4b	 5f	79%
7	 2e	 4c	 5g	89%
8	 2e	 4d	 5h	79%

[a] Condiciones de reacción para el paso 1: bromuro de 2-bromobenzoilo **1** (0.3 mmol, 1 equiv.); tosilihidrazona **2** (0.3 mmol, 1 equiv.); LiOtBu (3 equiv.); Pd₂(dba)₃ (0.5% mol), P(2-furil)₃ (4% mol); 2.6 mL de 1,4-dioxano, 110 °C, 0.5 h. Paso 2: tosilihidrazona **4** (0.6 mmol, 2 equiv.); LiOtBu (2 equiv.); Xphos (4% mol); adición de 1.0 mL de 1,4-dioxano, 110 °C, 12 h. [b] Rendimiento aislado global para el proceso one-pot después de columna cromatográfica.

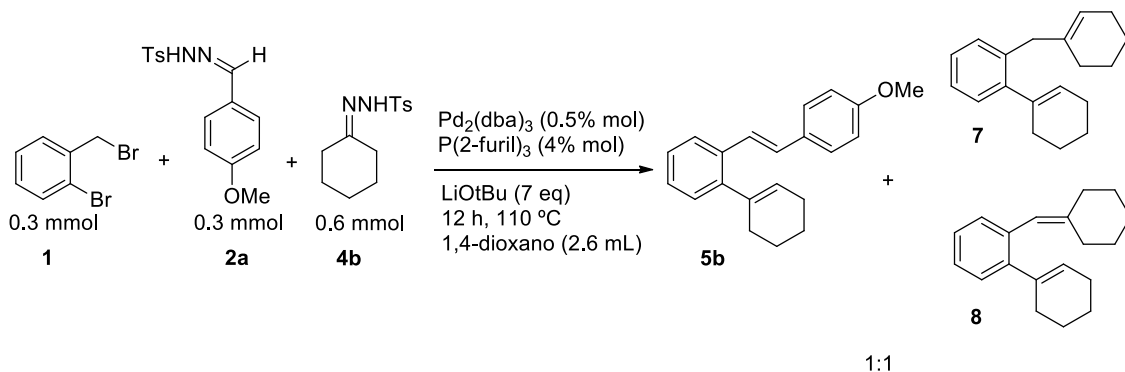
1.5. Ampliación de estudios realizados a reacción multicomponente.

Teniendo en cuenta toda la información aportada por la reacción one-pot sobre el sistema bromuro de 2-bromobencilo, se llevó a cabo la misma reacción one-pot pero en su versión multicomponentes, es decir, añadiendo todos los reactivos de una sola vez al inicio de la reacción. Nosotros planteamos que aunque el equilibrio que tiene lugar entre el paladio y los dos ligandos transcurra en el primer paso, la reacción sea capaz de avanzar igualmente a través de los dos acoplamientos. Teniendo en cuenta los experimentos anteriores, las condiciones de reacción y las dos hidrazonas presentes en el medio, se esperaba que la reacción diese lugar a una mezcla de poliolefinas con diferentes hidrazonas acopladas. Los resultados obtenidos determinaron que la reacción transcurría efectivamente dando lugar a una mezcla de productos, pero obteniéndose mayoritariamente, en una relación 4:1 el producto **5b**, el mismo que se obtenía en la reacción one-pot.



Esquema 35. Reacción multicomponente con bromuro de 2-bromobencilo empleando $\text{P}(\text{2-furil})_3$ y Xphos como ligandos.

Para comprobar si el resultado observado era debido a la presencia de los dos ligandos en el medio, originando el equilibrio que da lugar a las dos especies de catalizador activas, se decidió realizar la reacción multicomponente en ausencia de Xphos. En esta ocasión se observó que se producía nuevamente una mezcla de productos pero esta vez con una relación 1:1. Esto pone de manifiesto la importancia de los dos ligando en el medio de reacción para que la reacción de lugar al producto deseado con una buena conversión.



Esquema 36. Reacción multicomponente con bromuro de 2-bromobencilo empleando únicamente $\text{P}(\text{2-furyl})_3$ como ligando.

Viendo los prometedores resultados iniciales de esta reacción multicomponentes, los próximos estudios que se llevaran a cabo tendrán como base esta reacción con el fin de optimizarla e indagar más acerca de sus posibilidades.

Por otra parte, la quimioselectividad controlada por el ligando en las reacciones de tosilhidrazonas con el bromuro de o-bromobencilo permitirá en futuras investigaciones desarrollar nuevos procesos one-pot y auto-tándem empelando este sistema difuncionalizado como punto de partida.

2. Conclusiones.

En esta memoria se ha presentado un nuevo proceso one-pot de formación de enlaces C-C/C-C para la síntesis de poliolefinas mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Se ha demostrado que la quimioselectividad que presenta la reacción one-pot en sus dos pasos viene determinada por la presencia de los ligandos P(2-furil)₃ y Xphos.

El proceso es general para un elevado número de tosilhidrazonas derivadas de aldehídos o cetonas, consiguiéndose generalizar para un elevado número de poliolefinas complejas con buenos rendimientos, permitiendo así prepararlas de manera sencilla.

Así mismos, a partir de esta nueva reacción one-pot se ha conseguido desarrollar una nueva reacción multicomponente, con unos resultados iniciales prometedores.

3. Parte experimental.

3.1. 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 StationTM 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.

Los disolventes empleados en las reacciones en atmósfera inerte se han secado y destilado antes de su uso según las técnicas habituales³⁰ 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 purificaciones cromatográficas se han llevado a cabo empleando: como fase estacionaria gel de sílice 60 (230-240 mesh).

La cromatografía en capa fina (TLC) se ha realizado en gel de sílice 60, con indicador F₂₅₄, y alúmina, sobre soporte de aluminio y se revela mediante exposición a la luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) o utilizando disoluciones colorantes de permanganato de potasio o Ce/Mo y posteriormente 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. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm), y se encuentran referidos a la señal residual del disolvente, ^1H (7.26 ppm) y ^{13}C (76.95). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz). Las multiplicidades en los espectros de ^{13}C se han asignado mediante técnicas DEPT. Las abreviaturas utilizadas para indicar la multiplicidad de las señales son las siguientes:

^1H : (s) = singulete, (d) = doblete, (dd) = doble doblete, (t) = triplete 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 el espectrómetro 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.

Reactivos comerciales y sustratos de partida.

Los reactivos comerciales, como $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ y ligandos, 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.

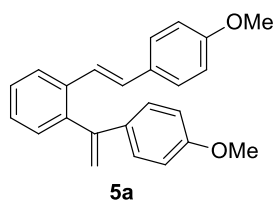
Las *N*-tosilhidrazonas empleadas a lo largo de esta memoria se han preparado según el procedimiento descrito en V. A Aggarwal, E. Alonso I. Bae, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Patel, M. Porcelloni, J. Richardson, R. A. Stenson, J. R. Studley, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10926.

3.2. Procedimiento experimental.

Procedimiento general para la reacción one-pot de acoplamiento cruzado entre el bromuro de 2-bromobenzoilo **1 y tosilhidrazonas derivadas de aldehídos **2** o cetonas **4**.**

Se introduce en un tubo de reacción de carrusel la tosilhidrazona **2** (0.3 mmol), el bromuro de 2-bromobenzoilo **1** (75 mg, 0.3 mmol), tertbutóxido de litio (72 mg, 3 eq), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1.4 mg, 0.0015 mmol, 0.5% mol), tris(2-furil)fosfina (2.8 mg, 0.012 mmol, 4% mol) y 1,4-dioxano (2.6 mL). El sistema se calienta a 110 °C con agitación y reflujo durante 0.5 h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se añaden la tosilhidrazona **4** (0.6 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (XPhos) (6 mg, 0.012 mmol, 4% mol), tertbutóxido de litio (96 mg, 2 eq) y 1,4-dioxano (1 mL). El sistema se vuelve a calentar a 110 °C con agitación y reflujo durante 12 h. Cuando la reacción ha terminado, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con 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.

(E)-1-(1-(4-metoxifenil)vinil)-2-(4-metoxiestiril)benceno 5a



Rendimiento: 75%

Aspecto: Aceite anaranjado.

Fórmula empírica: C₂₄H₂₂O₂

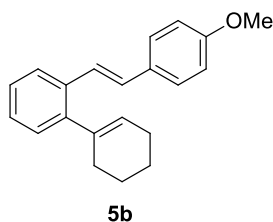
R_f: 0.35 (Hex:AcOEt 10:1)

¹H-RMN(300 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 3.82 (s, 3H), 3.83(s, 3H), 5.19 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.84-6.89 (m, 4H), 7.01-7.03 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H), 7.27-7.32 (d, *J* = 16.33 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 5H), 7.36-7.42(m, 1H), 7.76-7.78 (d, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 55.2 (2xCH₃), 113.7 (2xCH), 113.9 (2xCH), 114.4 (CH₂), 124.7 (CH), 125.3 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (2xCH), 128.0 (2xCH), 128.3 (CH), 130.4 (CH), 130.4 (C), 132.0 (CH), 133.7 (C), 136.0 (C), 141.0 (C), 147.8 (C), 159.1 (C), 159.2(C).

EMAR (IE): calculado para C₂₄H₂₂O₂: 342.1620; encontrado: 342.1620.

(E)-2'-(4-metosiestiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo **5b**



Rendimiento: 70%

Aspecto: Aceite amarillento.

Fórmula empírica: C₂₁H₂₂O

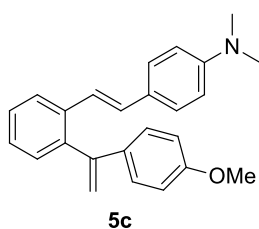
Rf: 0.42 (Hex:AcOEt 10:1)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.78-1.87 (m, 4H), 2.30-2.32 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 5.72 (m, 1H), 6.96-6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.01-7.06 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.19-7.24 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.47-7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.67-7.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 22.3 (CH₂), 23.2 (CH₂), 25.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 55.3 (CH₃), 114.2 (2xCH), 125.1 (CH), 125.7 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (2xCH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 130.7 (C), 135.0 (C), 138.3 (C), 143.9 (C), 159.1 (C).

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₂O: 290.1671; encontrado: 290.1671.

(E)-4-(2-(1-(4-metoxifenil)vinil)estiril)-N,N-dimetilanilina 5c



Rendimiento: 75%

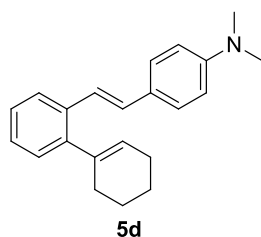
Aspecto: Aceite anaranjado.

Fórmula empírica: C₂₅H₂₅NO

Rf: 0.21 (Hex:AcOEt 15:1)

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 2.55 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 6.55-6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.78-6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.21-7.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 7H), 7.85-7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H).

(E)-N,N-dimetil-4-(2-(2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'bifenilo]-2-il)vinil)anilina 5d



Rendimiento: 70%

Aspecto: Aceite anaranjado.

Fórmula empírica: C₂₂H₂₅N

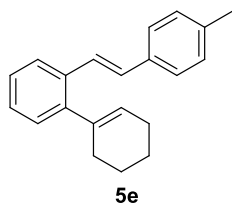
Rf: 0.33 (Hex:AcOEt 20:1)

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 1.67-1.70 (m, 2H), 1.75-1.78 (m, 2H), 2.17-2.20 (m, 2H), 2.42-2.43 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 5.87 (m, 1H), 6.67-6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.52-7.64 (m, 4H), 7.76-7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 22.4 (CH₂), 23.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 30.8 (CH₂), 39.8 (2xCH₃), 112.7 (2x CH), 123.6 (CH), 125.3 (CH), 126.6 (CH), 126.8 (C), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.7 (2xCH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 135.9 (C), 139.0 (C), 143.8 (C), 150.1 (C).

EMAR (IE): calculado para C₂₂H₂₅N: 303.1987; encontrado: 303.1984.

(E)-2'-(4-metilestiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo **5e**



Rendimiento: 73%

Aspecto: Aceite anaranjado.

Fórmula empírica: C₂₁H₂₂

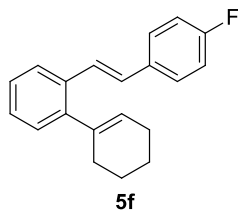
R_f: 0.22 (Hexano)

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 1.63-1.66 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.36-2.38 (m, 2H), 5.82-5.83 (m, 1H), 7.11-7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15-7.20 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.51-7.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.58-7.64 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 20.9 (CH₃), 22.3 (CH₂), 23.2 (CH₂), 25.2 (CH₂), 30.8 (CH₂), 125.7 (CH), 126.5 (2xCH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.5 (2xCH), 135.2 (C), 135.5 (C), 137.0 (C), 138.6 (C), 144.2 (C).

EMAR (IE): calculado para C₂₁H₂₂: 274.1722; encontrado: 274.1726.

(E)-2'-(4-fluoroestiril)-2,3,4,5-tetrahidro-1,1'-bifenilo **5f**



Rendimiento: 79%

Aspecto: Aceite amarillento.

Fórmula empírica: C₂₀H₂₉F

Rf: 0.32 (Hexano)

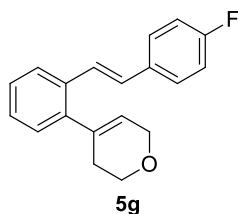
¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 1.59-1.68 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 5.80-5.82 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.96-7.01 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.23-7.31 (m, 5H), 7.41-7.47 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 22.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 25.5 (CH₂), 30.8 (CH₂), 115.4-115.7 (d, ²J_F = 21.6 Hz, 2xCH), 125.7 (CH), 126.9 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2xCH), 134.2, (d, ⁴J_F = 3.4 Hz, C), 134.9 (C), 138.5 (C), 144.3 (C), 160.8-164.0 (d, ¹J_F = 246.6 Hz, C).

¹⁹F-RMN (282 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 114.2 (s, 1F).

EMAR (IE): calculado para C₂₀H₁₉F: 278,1471; encontrado: 278,1470.

(E)-4-(2-(4-fluorostiril)fenil)-3,6-dihidro-2H-pirano5g****



Rendimiento: 89%

Aspecto: Aceite incoloro.

Fórmula empírica: C₁₉H₁₇FO

Rf: 0.42 (Hex:AcOEt 10:1)

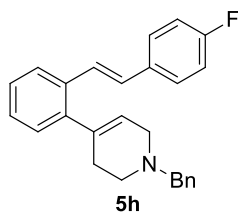
¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 2.31-2.33 (m, 2H), 3.78-3.81 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.19-4.21 (dd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.61-5.62 (m, 1H), 6.87-6.92 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.93-6.97 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 4H), 7.35-7.39 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 30.6 (CH₂), 64.1 (CH₂), 65.3 (CH₂), 115.5-115.7 (d, ²*J_F* = 21.6 Hz, 2xCH), 126.0 (CH), 126.6 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.0-128.1 (d, ³*J_F* = 7.5 Hz, 2xCH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 133.9 (d, ⁴*J_F* = 3.4 Hz, C), 135.0 (C), 135.8 (C), 142.1 (C), 161.2-163.7 (d, ¹*J_F* = 246.8 Hz, C).

¹⁹F-RMN (282 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 113.9 (s, 1F).

EMAR (IE): calculado para C₁₉H₁₇FO: 280.1263; encontrado: 280.1263.

(E)-4-(2-(4-fluorostiril)fenil)-3,6-dihidro-2H-pirano **5h**



Rendimiento: 79%

Aspecto: Aceite anaranjado.

Fórmula empírica: C₂₆H₂₄FN

Rf: 0.36 (Hex:AcOEt 10:1)

¹H-RMN (300 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 2.49-2.52 (m, 2H), 2.61-2.65 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.04-3.07 (dd, *J* = 2.9 Hz, *J* = 6 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 5.66-5.69 (m, 1H), 6.89-6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.94-6.99 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 9H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 1H).

¹³C-RMN (75 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 31.7 (CH₂), 50.1 (CH₂), 53.0 (CH₂), 62.7 (CH₂), 115.4-115.7 (d, ²*J*_F = 21.8 Hz, 2xCH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (2xCH), 128.1 (CH), 128.3 (2xCH), 128.6 (CH), 129.0 (2xCH), 134.1 (d, ⁴*J*_F = 135.0 (C), 136.5 (C), 138.8 (C), 142.7 (C), 160.8-164.0 (d, ¹*J*_F = 246.6 Hz, C)

¹⁹F-RMN (282 MHz, C₆D₆), δ (ppm): 114.1 (s, 1F).

EMAR (IE): calculado para C₁₉H₁₇FO: 369.1893; encontrado: 369.1885.

4. Referencias.

- 1-a) M. Kumada, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487; b) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; c) J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 11; d) A. de Mejeire, F. Diederich, *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reaction*; Wiley, Weinheim, **2004**.
- 2- E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry of Organic Synthesis*; Wiley, New York, **2002**.
- 3- Para una revisión reciente, ver: C. C. C. Johansson, T. J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676.
- 4- The Mirozoki-Heck Reaction, (Ed.: M. Oestrich), Wiley, **2009**.
- 5- J. Barluenga, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486.
- 6- T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.
- 7- K. L. Greenman, D. S. Carter, D. L. Van Vranken, *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 5219.
- 8- K. L. Greenman, D. L. V. Van Vranken, *Tetrahedron.* **2005**, *61*, 6438.
- 9- a) S. Chen, J. Wang, *Chem. Commun.* **2008**, 4198; b) W.-Y. Yu, Y.-T. Tsoi, Z. Zhou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 469.
- 10- a) S. K. J. Devine, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2047; b) S. K. J. Devine, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1909; c) R. Kudirka, D. L. Van Vranken, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3585; d) R. Kudirka, S. K. J. Devine, S. C. Adams, D. L. Van Vranken, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3677.
- 11- J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5587.
- 12- B. Tréguier, A. Hamza, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6549.
- 13- J. Barluenga, L. Florentino, A. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 510.
- 14- S. Chen, J. Wang, *Chem. Commun.* **2008**, 4198.
- 15- Q. Xiao, J. Ma, Y. Yang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4732.

- 16- J. Barluenga, M. Tomás-Gamasa, F. Aznar, C. Valdés, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3235.
- 17- Z. Chen, X. Duan, L. Wu, S. Ali, K. Ji, P. Zhou, X. Liu, Y. Liang, *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 6918.
- 18- L. Zhou, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 922.
- 19- Y. Xia, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *3*, 2586.
- 20- J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, F. Aznar, C. Valdés, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4031.
- 21- a) E. D. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365. b) J.-C. Wasike, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.
- 22- J. Barluenga, N. Quiñones, M.-P. Cabal, F. Aznar, C. Valdés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2350.
- 23- Z. Huang, Y. Yang, Q. Xiao, Y. Zhang, J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6586.
- 24- M. Roche, A. Hamze, J.-D. Brion, M. Alami, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 148.
- 25- L. Florentino, F. Aznar, C. Valdés, *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 10506.
- 26- J. Barluenga, L. Florentino, F. Aznar, C. Valdés, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 510.
- 27- R. Barroso, R. A. Valencia, P. Cabal, C. Valdés, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2264.
- 28- D. Maiti, B. P. Fors, J. L. Henderson, Y. Nakamura, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 57.
- 29- B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15914.
- 30- W. L. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th Ed., Butterworth-Heinemann, **2003**.