

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA

CATÁLISIS CON METALES DE TRANSICIÓN:
REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO DE
HALUROS α -FUNCIONALIZADOS Y DE ADICIÓN A
ALQUINOS DE HETERONUCLEÓFILOS.

GISELA MANCHA SEGUÍ

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2010

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 29 de juliol de 2010 davant un tribunal format per:

- Dr. Víctor Sotero Martín García
- Dr. Max Malacria
- Dr. Miguel Angel Esteruelas
- Dra. Julia Pérez Prieto
- Dra. M^a Teresa Varea Muñoz

Va ser dirigida per:

Dr. Gregorio Asensio Aguilar

Dra. Mercedes Medio Simón

©Copyright: Servei de Publicacions
Gisela Mancha Seguí

Dipòsit legal: V-3439-2011

I.S.B.N.: 978-84-370-7986-8

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Arts Gràfiques, 13 baix

46010 València

Spain

Telèfon:(0034)963864115

VNIVERSITATĪ VALÈNCIA

FACULTAD DE QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



Catálisis con metales de transición: Reacciones de
acoplamiento cruzado de haluros α -funcionalizados y de
adición a alquinos de heteronucleófilos.

Tesis doctoral
Gisela Mancha Seguí
Valencia, 2010.

D. Gregorio Asensio Aguilar, Catedrático de Universidad adscrito al departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia y Dña. Mercedes Medio Simón, Profesora titular de Universidad adscrita al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN:

Que Dña. Gisela Mancha Seguí ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral, titulada:

Catálisis con metales de transición: Reacciones de acoplamiento cruzado de haluros α -funcionalizados y de adición a alquinos de heteronucleófilos.

y autorizamos la presentación de la correspondiente memoria en el departamento de Química Orgánica para que se cumplan los trámites reglamentarios.

A efectos oportunos, expiden y firman la presente autorización:

Fdo: Gregorio Asensio Aguilar

Fdo: Mercedes Medio Simón

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ac	Acetilo
acac	Acetilacetato
alk	Alquil
anh.	Anhidro
Ar	Aril
BHT	2,6-Di- <i>t</i> -butil- <i>p</i> -cresol
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo
bmim	Butilmetilimidazolio
BMTz	-Butil-4-metiltiazolium
Bn	Bencilo
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonilo
Bu	Butilo
Bz	Benzoilo
cat	Catalítico
Cnv	Conversión
Cy	Ciclohexilo
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
dba	Dibencilidenacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
disolv.	Disolvente
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPEphos	Bis(2-difenilfosfinofenil)éter

DPPBz 1,2-bis(difenilfosfino)benzeno

dppe 1,2-Bis(difenilfosfino)etano

dpph 1,6-bis(difenilfosfino)hexano

ee Exceso enantiomérico

eq Equivalente

Et Etilo

Het Heteroaromático

HMTA Hexametilentetramina

IPr Isopropilo

LDA Diisopropilamiduro de litio

***m*-CPBA** Ácido *m*-cloroperbenzoico

Me Metilo

Ms Mesitilo

Nf Nonaflato

NHC Carbenos N-heterociclicos

NIS N-Iodo succinimida

NMP N-Metil-2-pirrolidinona

Nu Nucleófilo

°C Grados centígrados

Oct Octilo

P(cy)₃ Triciclohexilfosfina

PEG: Polietilenglicol

Ph Fenilo

PMB *p*-Metoxibencil

RMN Resonancia Magnética Nuclear

rt Temperatura ambiente

Rto Rendimiento

salen Bis(salicideno)etilendiamina

TBAB Bromuro de tetrabutilamonio

TBS *t*-Butildimetilsililo

***t*-Bu** *t*-Butilo

Tf Triflato

TFA Ácido trifluoracético

THF Tetrahidrofurano

TMEDA: N, N, N',N'-Tetrametiletilendiamina

TMS Trimetilsilil

T_{reac} Temperatura reacción

t_{reacc} Tiempo de reacción

Ts Tosilo

xantPhos 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

ÍNDICE GENERAL

- INTRODUCCIÓN	1
- CAPÍTULO 1	
<i>Reacciones de acoplamiento cruzado</i>	
▪ Antecedentes bibliográficos	13
▪ Resultados y discusión	65
▪ Conclusiones	113
▪ Parte experimental	116
- CAPÍTULO 2	
<i>Reacciones de adición de sulfóxido a enlaces triples</i>	
▪ Antecedentes bibliográficos	168
▪ Resultados y discusión	201
▪ Conclusiones	226
▪ Parte experimental	228
- CAPÍTULO 3	
<i>Reacciones de acoplamiento cruzado e hidratación</i>	
▪ Antecedentes bibliográficos	262
▪ Resultados y discusión	286
▪ Conclusiones	309
▪ Parte experimental	312

- CHAPTER 4*Synthesis of ethers*

- Background 340
 - Results and discussion 377
 - Conclusions 402
 - Experimental section 404
-

INTRODUCCIÓN GENERAL Y OBJETIVOS

1. Introducción.

La catálisis con metales es un campo de investigación importante tanto en la química industrial como en el ámbito académico, debido a la necesidad de desarrollo de reacciones eficientes en términos de consumo de energía y producción de residuos. Generalmente, el proceso catalítico tiene lugar por incorporación del sustrato orgánico como ligando del metal. La formación del producto conlleva en la mayor parte de los casos la regeneración de la especie catalítica activa.

Dentro de este campo la presente memoria está dirigida al estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición (paladio y hierro), así como el estudio de las reacciones de adición de nucleófilos de oxígeno a enlaces triples catalizadas por oro. A modo de introducción se ha considerado interesante describir brevemente las líneas fundamentales de la evolución histórica de estas reacciones.

1.1.- Reacciones de acoplamiento cruzado.

Las reacciones de acoplamiento cruzado de reactivos organometálicos con electrófilos catalizadas por metales de transición, principalmente, por níquel y paladio y recientemente el hierro, constituyen una importante vía de acceso a la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.¹

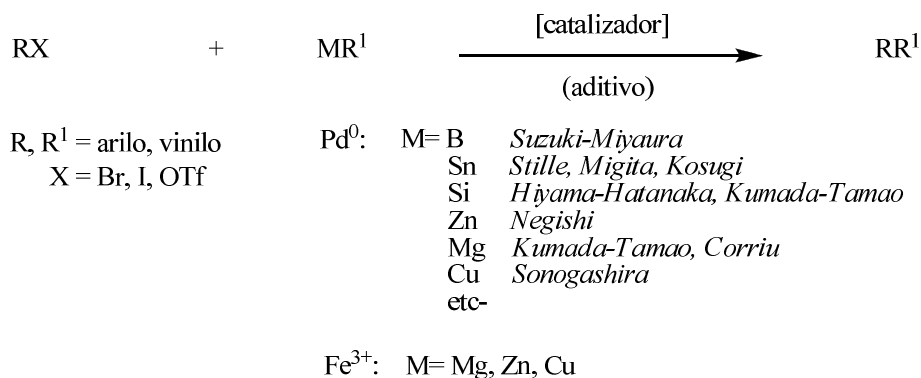
Actualmente, estas reacciones pueden llevarse a cabo con una amplia variedad de reactivos organometálicos y electrófilos, los cuales pueden agruparse en función del metal del compuesto organometálico y del catalizador empleado. Así pues, se

¹ a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* Diederich, F.; Stang, P.J.; Wiley-VCH, New York, **1998**.

b) *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*. Tsuji, J.; Wiley-VCH, New York, **1995**.

c) *Iron Catalysis in Organic Chemistry* Plietker, B.; Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

distinguen los siguientes tipos de reacciones de acoplamiento cruzado (**esquema 1**):



Esquema 1

En contraste con el desarrollo actual, hasta comienzos de 1960, los únicos metales para los que se conocían reacciones de formación de enlaces carbono-carbono eran el Li y el Mg.² La elevada reactividad que caracteriza a estos compuestos organometálicos, limitaba su utilidad sintética a reacciones de acoplamiento cruzado con sólo determinados haluros de alquilo no impedidos (como pueden ser los haluros de alquilo primarios, los de alilo y los de bencilo entre otros). Por otro lado, los organometálicos de litio y magnesio se caracterizan por su incompatibilidad con muchos grupos funcionales y por las reacciones competitivas de intercambio halógeno-metal dando lugar a productos de homoacoplamiento.

Por su parte, la reacción en carbonos de hibridación sp^2 o sp estuvo limitada hasta el descubrimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado con reactivos de Grignard. En 1971, Kochi describió la eficiencia del FeCl_3 como catalizador en las reacciones de acoplamiento cruzado entre 1-bromo alqueno y reactivos de

² a) Posner, G.H. *Org. React.* **1975**, 22, 253.

b) *Organometallics in Organic Synthesis* Lipshtz, B.H.; Sclosser, M. (eds), Wiley, New York, **1994**, p 283-382.

4 Introducción general y objetivos

Grignard³, así como LiCuCl_4 para las reacciones de acoplamiento cruzado con iodoalcanos⁴. Como curiosidad, destacar que la catálisis con hierro quedó en el olvido hasta la década pasada.

Posteriormente, en 1972, la reacción catalizada por níquel de reactivos de Grignard con bromuros o cloruros de 1-alqueno o arilo fue desarrollada de modo independiente por Kumada y Tamao⁵ así como por Corriu y Masse⁶. La simple extensión de la reacción de Kharasch utilizando haluros metálicos sin fosfina dio lugar a un homoacoplamiento arilo-arilo; pero la formación del enlace $\text{Csp}^2\text{-C}$ se logró finalmente utilizando un complejo de Ni-fosfina. Yamamoto contribuiría a ello con un estudio mecanístico de la secuencia de etapas del ciclo catalítico: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora. La comprensión mecanística del proceso propició la aplicación de esta nueva estrategia de formación de enlaces carbono-carbono a la química orgánica sintética.⁷

Tras estos avances, otros metales de transición y reactivos organometálicos han demostrado ser catalizadores o nucleófilos adecuados para estas reacciones. De entre los resultados que se obtuvieron, el descubrimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado por paladio resultó aun más atractivo que el desarrollo de la catálisis con níquel. En esta línea, tras la primera evidencia desarrollada por Murashi de una reacción de acoplamiento cruzada catalizada por paladio entre haluros de vinilo y aril litio⁸, Negishi⁹ desarrollaría las reacciones de

³ a) Tamura, M.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487.

b) Kochi, J.K. *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 351.

⁴ a) Tamura, M.; Kochi, J.K. *Synthesis* **1971**, 1971, 303.

⁵ a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374.

b) Kumada, M.; *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 669.

c) Tamao, K. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M.; Fleming, I.; Pattenden G.(eds), Pergamon, New York, Vol. 3, p 435.

⁶ Corriu, R.J.P.; Masse, J.P. *J. Chem. Soc. Commun.* **1972**, 144.

⁷ a) Uchino, M.; Yamamoto, A.; Ikeda, S. *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, C63.

b) Uchino, M.; Yamamoto, A.; Ikeda, S. *J. Organomet. Chem.* **1976**, 84, 93.

c) Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 159.

⁸ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murasahashi, S.I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 91, C39.

organometálicos de 1-alqueniil aluminio¹⁰, zinc¹¹ y circonio¹² con haluros de vinilo y arilo. Seguidamente, Normant desarrolló la reacción entre haluros de 1-alqueniilo y organometálicos de 1-alqueniil cobre(I)¹³. Migita y Kosugi¹⁴, utilizaron los organoestannanos, cuya utilidad en síntesis orgánica sería desarrollada posteriormente por Stille¹⁵. Suzuki y Miyaura ampliaron la gama de los organometálicos útiles en reacciones de acoplamiento cruzado al incorporar los compuestos de boro.¹⁶ El uso de los organopentafluorosilicatos en las reacciones de acoplamiento cruzado se produciría más tarde, primeramente desarrollado por Tamao y Kumada,¹⁷ y mejorado posteriormente por Hiyama y Hatanaka en lo que respecta a la utilización de los reactivos organometálicos de silicio en la formación de enlaces C-C.¹⁸ En resumen, toda una generación de metodologías cuyo rasgo común es el empleo de reactivos organometálicos con enlaces C-metal altamente covalentes y cuya utilidad se refleja en un amplio número de aplicaciones en la síntesis de productos naturales y en lo que a la química fina respecta. Este desarrollo se debe en parte a la simplicidad de síntesis de los reactivos organometálicos, a su fácil aislamiento y manipulación, así como a su compatibilidad con un amplio número de grupos funcionales.

Una aproximación complementaria consiste en la reacción de acoplamiento directo catalizada por paladio de haluros orgánicos con compuestos que pueden generar aniones o heteroaniones, en presencia de una base. La principal ventaja de esta

⁹ Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15, 340.

¹⁰ a) Negishi, E.; Baba, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596.

b) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729.

¹¹ Negishi, E.; King, A.O.; Okukado, N. *J. Org. Soc.* **1977**, 42, 1821.

¹² Negishi, E.; Van Horn, D.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3161.

¹³ Alexis, N.J.A.; Normant, J.F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 959.

¹⁴ a) Kosugi, M.; Simizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423.

b) Kosugi, M.; Hawigara, I.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 839.

¹⁵ Milstein, D.; Stille, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 20, 3437.

¹⁶ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437.

¹⁷ Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1982**, 1, 542.

¹⁸ Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Lett.* **1988**, 53, 918.

alternativa es que no es necesaria una preparación previa del reactivo organometálico. En esta línea, en 1975, Cassar¹⁹ y Heck²⁰ describieron la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un haluro de arilo y un acetiluro, generado in situ a partir de un alquino terminal y NaOMe o trietilamina. El proceso, conocido como la reacción de Sonogashira o Sonogashira-Hagihara, representa en la actualidad un método práctico de alquínación de haluros de arilo y alqueno. No obstante, a pesar de que los primeros estudios se centraron en reacciones con alquinos terminales, se han desarrollado otras reacciones de enlaces C-H ácidos como la alilación y alquínación de enolatos de cetona (reacción de Tsuji-Trost y Büchwald-Hartwig, respectivamente)²¹ y reacción de acoplamiento directa con enlaces C-H aromáticos²².

1.2.- Reacción de adición de nucleófilos a enlaces triples.

A diferencia de otros metales, el desarrollo de la química del oro ha sido más bien tardío. De hecho, hasta la década de los 70, el uso del oro estaba más extendido en la vida cotidiana que en el campo de la investigación. Una de las primeras aportaciones realizadas en este campo fue llevada a cabo en 1986. Ito y Hayashi observaron que el oro era capaz de catalizar la reacción entre un aldehído y un isocianato para dar oxazolininas (reacción aldólica asimétrica).²³

La mayoría de las reacciones catalizadas por oro están relacionadas con la capacidad de éste para activar enlaces múltiples. El oro ha demostrado ser un excelente ácido de Lewis carbofílico capaz de coordinar a alquenos, alquinos y alenos aumentando la electrofilia de estos compuestos. Asimismo, es capaz de activar los enlaces C-O en los grupos carbonilo.

¹⁹ Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259.

²⁰ Dieck, H.A.; Heck, F.R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 93, 259.

²¹ Trost, B. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 385.

²² Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nombra, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1740.

²³ a) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405.

b) Hayashi, T.; Sawamura, M.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1999.

Sin embargo, los sustratos más frecuentes son los alquinos, Thomas²⁴ describió la síntesis de cetonas mediante la reacción de hidratación de un alquino terminal catalizada por ácido tetracloroaurico. En 1985 Hutchings estudió la reacción de hidroclicación del etino catalizada por oro soportado²⁵, siendo éste un método alternativo al empleo de sales de mercurio. Estos estudios propiciaron el desarrollo de la química del oro. Entre los primeros nucleófilos empleados en las reacciones de adición a alquinos se encuentran las aminas²⁶ y los alcoholes²⁷, en estas reacciones los catalizadores de oro demostraron tener una eficacia superior al paladio, si bien, no ha sido hasta 1998 y 2003 cuando se han llevado a cabo las primeras reacciones de hidroalcoxilación²⁸ e hidroaminación²⁹ intermolecular, respectivamente. Asimismo, en los últimos años se han empleado alquenos³⁰, ácidos carboxílicos³¹, cetonas³², iminas³³ e incluso sulfóxidos³⁴ como nucleófilos tanto en reacciones de adición intramoleculares como intermoleculares.

Por otro lado, el primer ejemplo de formación de enlace C-C fue descrito en 1993 por Gasparrini.³⁵ Este autor describió la síntesis de oxazoles mediante reacción entre dos alquinos y óxido de nitrilo. Ya en el 2000 Hashmi describió las

²⁴ Norman, R.O.; Parr, W.J.E.; Thomas, C.B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1983.

²⁵ Hutchings, G.J. *J. Catal.* **1985**, 96, 292.

²⁶ a) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. *Heterocycles* **1987**, 25, 297.

b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Synthesis* **1991**, 975.

²⁷ a) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729.

b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2013.

²⁸ a) Teles, J.H.; Schulz, M. BASF AG, WO-A1 9721648, **1997**.

b) Teles, J.H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415.

²⁹ Mizusima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3349.

³⁰ a) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326.

³¹ a) Roembke, P.; Schmidbaur, H.; Cronje, S.; Raubenheimer, H. *J. Mol. Catal. A.* **2004**, 212, 35.

b) Genin, E.; Tullec, P.Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genêt, J.P.; Michlelet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3112.

³² Hashmi, A.S.K.; Schwarz, L.; Choi, J.H.; Frost, T.M. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2285.

³³ Seregin, I.V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12050.

³⁴ Shapiro, N.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4160.

³⁵ Gasparrini, F.; Giovannoli, M.; Misti, D.; Natalie, G.; Palmieri, G.; Maresca, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4401.

reacciones de isomerización de furanos a fenoles con sales de oro(III)³⁶. La importancia de esta reacción reside en la formación de hasta cinco enlaces nuevos y de la elevada selectividad observada, en comparación con otros metales. Además, en los últimos años se ha extrapolado esta metodología a las reacciones de isomerización de eninos³⁷ y reacciones en cascada³⁸.

2.- **Objetivos generales.**

Como ya se ha comentado anteriormente, los objetivos generales de la presente memoria están dirigidos al estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, así como al estudio de las reacciones de adición intermolecular de nucleófilos de oxígeno a enlaces triples. En los objetivos se incluyen tanto reacciones de acoplamiento cruzado (formación de enlaces C-C), reacciones de adición de nucleófilos a alquinos (formación de enlaces C-O) como síntesis de éteres.

Por tanto, los objetivos planteados se concretan en los siguientes puntos:

- **Reacciones de acoplamiento cruzado:**
 - *Reacciones de Suzuki-Miyaura dirigidas a la arilación en α a un grupo sulfinilo, sulfuro y sulfona.*
 - *Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro dirigidas a la arilación en α a un grupo sulfinilo, sulfuro y sulfona.*
 - *Reacciones de Sonogashira dirigidas a la alquilación en α a un grupo éter de oxima*

³⁶ a) Hashmi, A.S.K.; Frost, T.M.; Bats, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11553.

b) Hashmi, A.S.K.; Frost, T.M.; Bats, J.W. *Catal. Today* **2002**, 72, 19.

³⁷ Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M.P.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 11, 1694.

³⁸ Marion, N.; Carlqvist, G.; Correa, A.; Costabile, C.; Ramón, R.S.; Moreau, X.; de Frémont, P.; Dahmane, R.; Hours, A.; Lesage, D.; Tabet, J.C.; Goddard, J.P.; Gandon, V.; Cavallo, L.; Fensterbank, K.; Malacria, M.; Nolan, S.P. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3243.

- **Reacciones de adición de nucleófilos a alquinos:**
 - *Reacciones de hidratación de éteres de oxima propargílicos catalizadas por oro(III) y ácido p-toluensulfónico.*
 - *Reacciones de adición de sulfóxidos a enlaces triples terminales catalizadas por oro(I).*
- **Síntesis de éteres catalizada por oro(III)**

2.1.- Contexto de los objetivos planteados.

La aplicación de los metales de transición en Síntesis Orgánica ha experimentado un gran desarrollo en las últimas décadas, dado que estos metales proveen métodos simples para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo. Su desarrollo abarca, desde la síntesis de productos naturales complejos a la preparación de compuestos biológicamente activos, incluyendo fármacos y macromoléculas.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, o níquel entre un haluro orgánico o pseudohaluro (electrófilo) y un reactivo organometálico (nucleófilo) se emplean frecuentemente en las reacciones de formación de enlace C-C. Una característica importante de estas reacciones es la diversidad de combinaciones posible en la hibridación de los átomos de carbono implicados. No obstante, la mayoría de las contribuciones en esta línea están centradas en la síntesis de biarilos, es decir, acoplamientos Csp^2-Csp^2 . Por otro lado, en el grupo de investigación los objetivos se han dirigido a las reacciones de acoplamiento con electrófilos funcionalizados, tanto de alquilo como de alqueno. Así, previamente se ha estudiado la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre un α -haloalquil sulfóxido y un ácido borónico. En consecuencia, se consideró interesante extrapolar esta metodología a la *reacción catalizada por paladio de α -*

arilación de vinil sulfóxidos por reacción de un α -halo vinil sulfóxido con un ácido borónico como uno de los objetivos del primer capítulo.

Asimismo, en los últimos años la química del hierro ha experimentado un gran avance en el campo de las reacciones de acoplamiento cruzado. Por este motivo se planteó como *segundo objetivo* del primer capítulo la *reacción de α -arilación de alquil sulfonas mediante reacciones de acoplamiento cruzado entre una α -halo alquil sulfona y un reactivo de Grignard*. Destacar que, uno de los aspectos más interesantes es el *estudio comparativo de distintos tipos de catalizadores* en sulfuros, sulfóxidos y sulfonas. Ambos métodos presentan sus ventajas e inconvenientes, por ejemplo, los organometálicos de boro empleados en las reacciones de Suzuki-Miyaura son comerciales y se manipulan fácilmente, pero los catalizadores de paladio empleados en estas reacciones son más caros que los de hierro. Por otro lado, los reactivos de hierro se engloban en el área de química verde por su baja toxicidad, aunque su compatibilidad química queda restringida a determinados compuestos organometálicos, como magnesianos y cincatos.

Las reacciones de adición de nucleófilos a enlaces múltiples catalizadas por oro son también un método útil para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo, debido a su simplicidad experimental. Dentro de este campo, son muy frecuentes las reacciones de adición intramolecular a alquinos de alquenos y carbonilos, por el contrario las reacciones intermoleculares son todavía un campo en desarrollo. Por ello, se consideró interesante *estudiar las reacciones de adición intermolecular de sulfóxidos a alquinos* como objetivo del *segundo capítulo*.

Por otro lado, se planteó como *objetivo* del *tercer capítulo* una *combinación de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y de las reacciones de adición de nucleófilos a un enlace múltiple en moléculas con un grupo éter de oxima*. Señalar que esta ruta sintética presenta una serie de ventajas; en primer lugar, el éter de oxima propargílico obtenido a través de una reacción acoplamiento cruzado de Sonogashira da entrada a la obtención de aminas homopropargílicas. En

segundo lugar, las cetonas obtenidas en las reacciones de hidratación de los éteres de oxima propargílicos (alquino interno) presentan una regioquímica bien definida, a diferencia de las mezclas de regioisómeros obtenidas habitualmente.

Por último, en el *cuarto capítulo* siguiendo con las reacciones de adición de nucleófilos a alquinos se planteó el *estudio de las reacciones de adición a alcoholes*. No obstante, estas reacciones dieron un giro inesperado dando lugar a la *síntesis de éteres asimétricos*.



CAPÍTULO 1:

Reacciones de acoplamiento cruzado

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

ÍNDICE

1.- Introducción.

2.- Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

2.1- Consideraciones generales.

2.2- Aplicaciones de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

2.2.1.- Reacciones de acoplamiento cruzado con sulfóxidos.

2.2.1.1.- *Reacciones con electrófilos de hibridación sp^3 .*

2.2.1.2.- *Reacciones con electrófilos de hibridación sp^2 .*

2.2.2.- Reacciones de acoplamiento cruzado con sulfonas.

2.2.2.1.- *Reacciones de α -arilación de sulfonas.*

2.2.2.2.- *Reacciones con sulfinatos.*

2.2.3.- Reacciones de acoplamiento cruzado con sulfuros.

3.- Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro.

3.1- Consideraciones generales.

3.2- Aplicaciones de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro.

3.2.1.- Haluros de arilo y alqueno.

3.2.1.1.- *Arilos.*

3.2.1.1.1.- Reacciones con alquilmagnesianos.

3.2.1.1.2.- Reacciones con arilmagnesianos.

3.2.1.2.- Alquenos.

3.2.1.2.1.- Reacciones con alquilmagnesianos.

3.2.1.2.2.- Reacciones con arilmagnesianos.

3.2.2.- Haluros de alquilo.

3.2.2.1.- *Reacciones con arilmagnesianos.*

3.2.2.1.1.- Reacciones en ausencia de aditivos.

3.2.2.1.2.- Reacciones con ligandos de tipo amina.

3.2.2.1.3.- Reacciones con ligandos de fósforo y arsénio.

3.2.2.1.4.- Reacciones con complejos de hierro.

3.2.2.1.5.- Reacciones en líquidos iónicos.

3.2.2.1.6.- Reacciones con nanopartículas.

3.2.2.2.- *Reacciones con vinilmagnesianos.*

3.2.2.3.- *Reacciones con alquilmagnesianos.*

1.- Introducción.

Las reacciones de acoplamiento cruzado representan en la actualidad un método útil para la formación de enlaces C-C.¹ En las últimas décadas se han hecho grandes avances en las metodologías para las reacciones de acoplamiento entre nucleófilos de carbono, con hibridación sp, sp² y sp³, y haluros de alqueno o arilo como electrófilos. Metales como el paladio han jugado un papel relevante en el desarrollo de este tipo de reacciones, demostrando así su aplicabilidad en la industria química y farmacéutica. De hecho, avances importantes basados en el diseño de los ligandos y la generalidad de la metodología ha permitido su aplicación tanto a cloruros de arilo (sustratos poco reactivos) como a moléculas con grupos funcionales sensibles.²

No obstante, las necesidades actuales por la utilización de procesos limpios, rápidos, eficientes y selectivos han aumentado la demanda por la utilización de aquellos metales que pueden ser usados en cantidades catalíticas y que además sean reciclables. En este contexto, la química del hierro ha experimentado en los últimos años un gran desarrollo; puesto que se trata de uno de los catalizadores más baratos e inoocuos. Asimismo, esta metodología se ha extendido incluso a la formación de enlaces Csp²-Csp, mediante lo que formalmente sería una reacción de Sonogashira³; así como también a reacciones de acoplamiento cruzado con nucleófilos de oxígeno⁴, nitrógeno⁵ y azufre⁶.

¹ Ver como ejemplo: a) Meijere, A.; Diederich, F., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

² Grushin, V.V.; Alper, H. *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*; Springer, Berlin, **1999**, pp.203.

³ a) Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4862.

b) Huang, H.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9061.

⁴ a) Bonnamour, J.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2665.

b) Bistri, O.; Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 586.

⁵ a) Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8862.

b) Guo, D.; Huang, H.; Xu, J.; Jiang, H.; Liu, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4513.

2.- Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

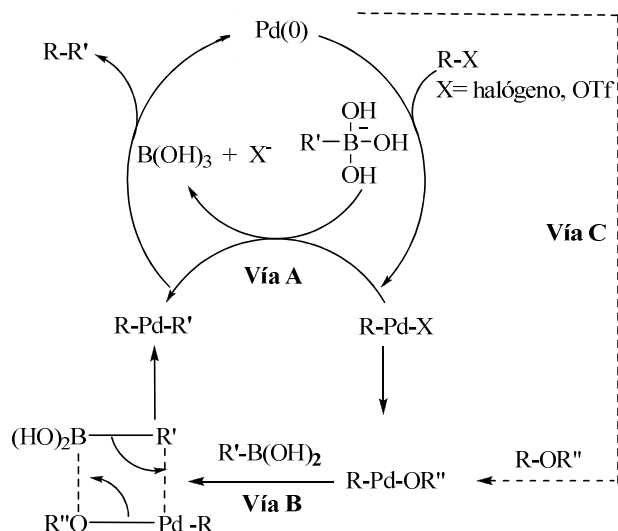
2.1- Consideraciones generales.

Las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura catalizadas por paladio entre electrófilos orgánicos y reactivos organometálicos son un método útil para la formación de enlaces C-C. Las reacciones tienen lugar siempre entre un haluro o pseudohaluro (electrófilo) y un compuesto de boro (nucleófilo). Mediante este procedimiento pueden generarse enlaces entre átomos de carbono de hibridaciones distintas, si bien existen limitaciones relacionadas con el tipo enlace. En este sentido el tipo de enlace cuya formación resulta más favorable es el Csp^2-Csp^2 , mientras que el menos favorable es el Csp^3-Csp^3 .

El ciclo catalítico postulado para explicar la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre compuestos de boro y haluros orgánicos supone una primera etapa de adición oxidante de un complejo de Pd(0) a un haluro orgánico, seguida por la transmetalación del haluro por el compuesto de boro y la eliminación reductora a partir del complejo de paladio(II) que conduce al compuesto arilado. En esta última etapa se regenera además el complejo de Pd(0) y puede reiniciarse un nuevo ciclo catalítico (**esquema 1.1**).

c) Teo, Y.C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 720.

⁶ Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2880.

**Esquema 1.1**

La eficacia en el acoplamiento de arilos y/o alquilos con haluros orgánicos mediante este procedimiento depende de una serie de factores:

- Un factor importante es la presencia de hidrógenos en β en los haluros de alquilo. Estos sustratos se caracterizan porque la etapa de eliminación reductora es muy lenta, y por tanto la reacción competitiva de β -eliminación a partir de las especies R-Pd-X adquiere especial importancia.
- La reactividad relativa de los compuestos halogenados frente a la adición oxidante del metal decrece en el orden de $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} >> \text{Cl}$. Cabe señalar que este comportamiento no es igual para todos los metales de transición, pudiendo llegar a invertirse el orden en el caso de metales como el hierro.⁷
- Mientras que los complejos de paladio que contienen menos de cuatro ligandos o fosfinas básicas e impedidas presentan una mayor actividad

⁷ Una información más detallada se encuentra descrita en el **apartado 3** de este capítulo.

catalítica en la etapa de adición oxidante, en la etapa de eliminación reductora el efecto es inverso.

- Dada la baja nucleofilia del grupo orgánico unido al átomo de boro la transmetalación no ocurre con facilidad. Sin embargo, la adición de base (NaOH, CsF, K₂CO₃, etc) aumenta la nucleofilia de dicho grupo orgánico provocando una aceleración de la etapa de transmetalación.

2.2- Aplicaciones de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio han sido extensamente estudiadas y por tanto su bibliografía es muy amplia. Sin embargo, este capítulo está centrado en las reacciones donde están implicados los grupos funcionales sulfóxido, sulfona y sulfuro, objeto de estudio en este trabajo.

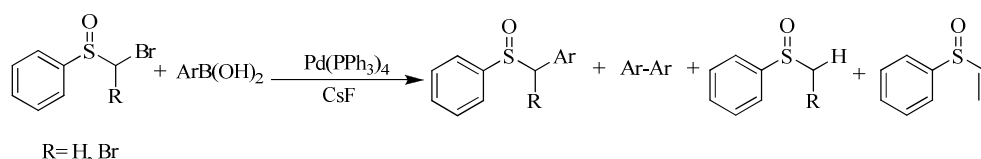
Por otro lado, la hibridación de los átomos de carbono implicados en la reacción es importante para el curso de la misma. Por estas dos razones, se ha elegido tanto el tipo de sustrato como el tipo de hibridación de los átomos de carbono que intervienen en la formación del nuevo enlace como criterios para la elaboración de los distintos apartados.

2.2.1.- Reacciones de acoplamiento cruzado con sulfóxidos.

Como ya se ha comentado anteriormente, los sulfóxidos son grupos funcionales importantes debido entre otras razones a su aplicación como auxiliares quirales en la síntesis asimétrica. La versatilidad de la química del sulfóxido conjugada con el potencial sintético de las reacciones de acoplamiento cruzado hace que la aplicación de este tipo de reacciones a sulfóxidos represente un tema de interés en catálisis con metales de transición, sobre todo con el paladio, dado que a diferencia de otros metales no produce la reducción del sulfóxido a sulfuro.

2.2.1.1.- Reacciones con electrófilos de hibridación sp^3 .

En 2003 en el grupo de investigación se describió la primera reacción de C_{α} -arilación de un sulfóxido mediante una reacción entre un α -bromo sulfóxido y un ácido aril borónico catalizada por paladio, para dar el correspondiente producto de acoplamiento cruzado (**esquema 1.2**).⁸ Sin embargo, además del producto buscado, se obtuvieron diferentes productos secundarios minoritarios como el de homoacoplamiento del ácido borónico, deshalogenación del α -bromo sulfóxido de partida y β -eliminación, este último se forma únicamente cuando el bromosulfóxido posee hidrógenos en posición β .

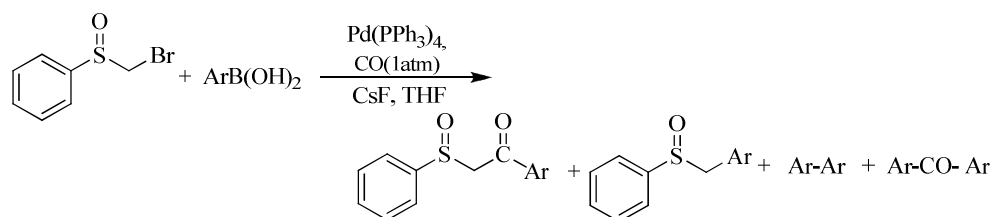
**Esquema 1.2**

En las condiciones de reacción se toleraron gran variedad de grupos funcionales, obteniéndose los mejores resultados cuando los arilos tenían sustituyentes dadores de electrones. Por otra parte, se observó que el éxito de la reacción dependía de la presencia o ausencia de oxígeno en el medio de reacción. En presencia de oxígeno existía una mayor presencia de reacción de homoacoplamiento debido a que la destrucción del catalizador y la degradación de los ligandos estabilizadores de la especie catalítica (fosfinas) afectan en mayor medida a la formación del producto de acoplamiento cruzado.

⁸ a) Rodríguez, N.; Cuenca, A.; Ramirez de Arellano, C.; Medio-Simón, M.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1705.

b) Rodríguez, N.; Cuenca, A.; Ramirez de Arellano, C.; Medio-Simón, M.; Peine, D.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **2004**, 59, 8071.

En 2005, esta reacción se extendió a la síntesis de β -cetossulfóxidos⁹, cuya obtención por métodos tradicionales presentaba una serie de limitaciones, como son la incompatibilidad de los reactivos organolíticos con numerosos grupos funcionales y la baja conversión de la reacción. Los β -cetossulfóxidos se obtienen a través de una reacción de tres componentes entre un α -bromo sulfóxido primario, un ácido aril borónico en atmósfera de CO (**esquema 1.3**). Sin embargo, también se forman otros productos secundarios en menor proporción.



Esquema 1.3

Aunque la reacción tiene lugar con variedad de ácidos borónicos, los mejores resultados se obtienen cuando éstos poseen sustituyentes dadores de electrones en el anillo aromático. De hecho, sustituyentes con átomos de oxígeno o flúor en posición *orto*, es decir, con una elevada capacidad de coordinación en la esfera del metal ralentizan la etapa de eliminación reductora. Por otro lado, la selectividad observada en la reacción de carbonilación frente al acoplamiento cruzado directo no podía explicarse admitiendo que la reacción transcurría a través de un ciclo catalítico convencional. Por el contrario si era coherente si se admite que la inserción del monóxido de carbono tiene lugar tras la etapa de transmetalación.

2.2.1.2.- Reacciones con electrófilos de hibridación sp^2 .

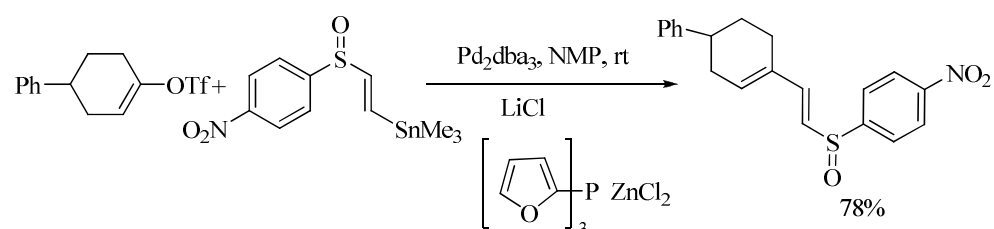
Los haluros de vinil sulfóxido pueden considerarse sustratos de partida adecuados para la síntesis de alquencil sulfóxidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado. Sin embargo, los ejemplos que se recogen en la literatura de reacciones de

⁹ Medio-Simón, M.; Mollar, C.; Rodríguez, N.; Asensio, G. *Org.Lett.* **2005**, 7, 4669.

acoplamiento cruzado con este grupo de sustratos son escasos. A continuación se describe la síntesis de alquénil sulfóxidos a partir de 1-halo y 2-halo vinil sulfóxidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con diferentes reactivos organometálicos.

- *Síntesis de 2-alquénil sulfóxidos.*

Los estannanos olefínicos son intermedios sintéticos importantes dada la versatilidad de su química, la cual incluye las reacciones catalizadas por paladio. Una aplicación de estos sintones la proporcionó Farina¹⁰ con la reacción de acoplamiento cruzado de un estannano de vinil sulfóxido y un triflato de vinilo catalizada por paladio para dar un dieno funcionalizado con un buen rendimiento (**esquema 1.4**).



Esquema 1.4

Por otro lado, Farina ha aplicado las reacciones de acoplamiento cruzado de Stille entre un alquénil estannano y un alquénil triflato a la síntesis de inhibidores de β -lactamasa (**esquema 1.5**).¹¹ Estas estructuras, de acuerdo con el concepto introducido por Firestone y Walsh¹², debían de generar un sulfóxido alílico en el

¹⁰ a) Farina, V.; Hauck, S. I. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4317.

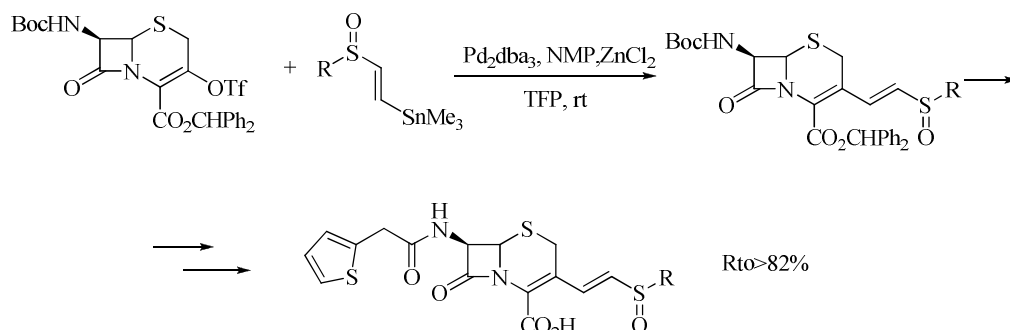
b) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9585.

¹¹ a) Farina, V.; Baker, S. R.; Benigni, D. A.; Hauck, S. I.; Sapino, C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5833.

b) Farina, V.; Hauck, S. I.; Firestone, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1613.

¹² Johnston, M.; Raines, R.; Walsh, C.; Firestone, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 4241.

centro activo de la enzima que tras una reacción sigmatrópica daría el correspondiente sulfenato alílico, siendo éste quien inactivaría el centro activo de la enzima.

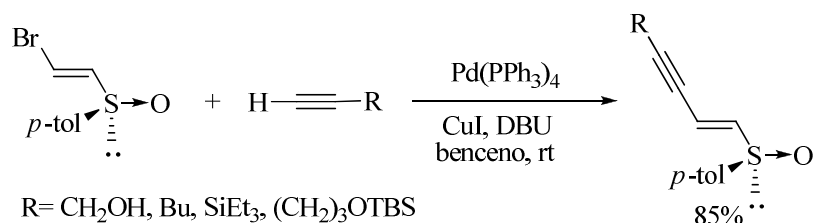


Esquema 1.5

Aunque los rendimientos fueron elevados, el ZnCl_2 era necesario para acelerar las reacciones. En lo que se refiere a la estereoquímica de la reacción, únicamente en el caso de que R sea un grupo *p*-tolil se obtuvo un único diastereoisómero, con el resto de los sustratos se produjo la racemización del producto de reacción en todos los casos.

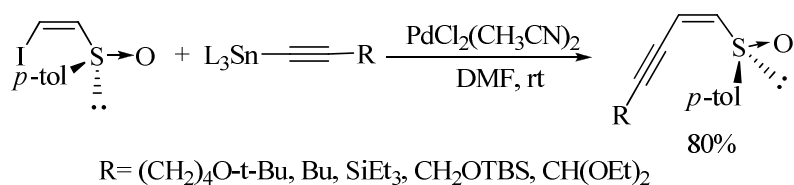
En 1995 Paley¹³ utilizó los 2-halo vinil sulfóxidos para la síntesis de eninos, a través de reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira. Siendo ésta una metodología bastante general para alquinos funcionalizados (**esquema 1.6**). La presencia de una base, como la DBU, era necesaria para suprimir la reacción secundaria de adición-eliminación al doble enlace.

¹³ Paley, R. S.; Lafontaine, J. A.; Ventura, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 34, 3663.



Esquema 1.6

Sin embargo, al aplicar esta metodología al (*Z*)-yodovinil sulfóxido únicamente se obtuvieron productos de descomposición, encontrándose como solución la utilización de condiciones de Stille en ausencia de ligando (**esquema 1.7**).



Esquema 1.7

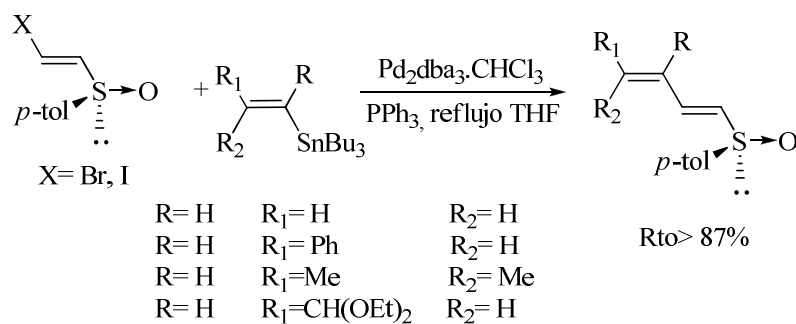
Años más tarde, Paley y Fernández de la Pradilla¹⁴ desarrollaron un método para la preparación de 1-sulfinil dienos en condiciones suaves, basado en las reacciones de acoplamiento cruzado de halo vinil sulfóxidos con vinil estannanos catalizadas por paladio. La elección por estos autores de los derivados de estaño como reactivos organometálicos frente a los de boro, aluminio o circonio se basaba en que la elevada oxofilia de estos últimos, los hacía, en principio incompatibles con el grupo sulfóxido. No obstante, como se verá más adelante los estudios desarrollados por otros autores y los llevados a cabo en nuestro grupo de investigación demuestran que el grupo sulfóxido es compatible con los reactivos organobóricos,

¹⁴ a) Paley, R. S.; Alfonso de Dios, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326.

b) Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2429.

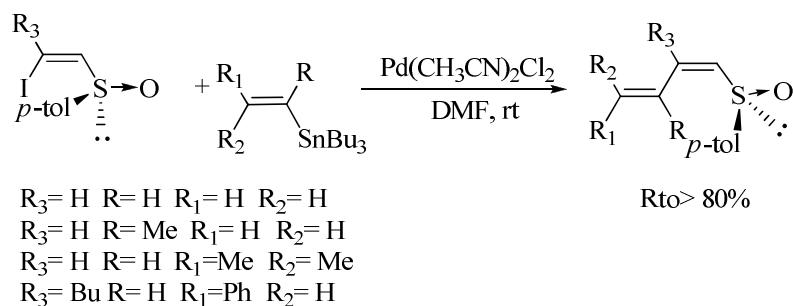
pudiendo llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado con rendimientos elevados.

Los primeros ensayos realizados fueron con el isómero *trans* del sulfóxido. Esta reacción demostró tener un carácter general, debido a los buenos rendimientos obtenidos (mezclas racémicas *Z/E*: 80/20) con distintos vinil estannanos y vinil sulfóxidos utilizados (**esquema 1.8**).



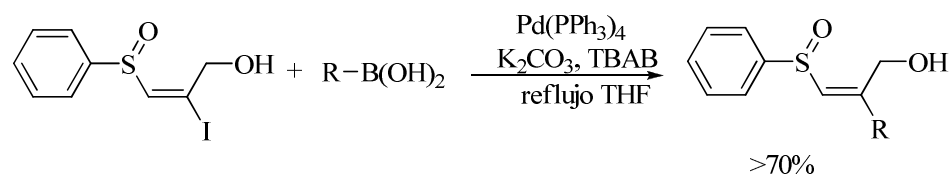
Esquema 1.8

Sin embargo, esta metodología no era útil con el isómero *cis* del sulfóxido, debido a una isomerización del doble enlace. Esta isomerización era resultado de la adición conjugada de PPh₃ proveniente del sistema catalizador al vinil sulfóxido, seguida de una rotación de este intermedio y salida de PPh₃. Posiblemente, el paladio coordinaba al oxígeno del sulfóxido facilitando el ataque nucleofílico. Para evitar este inconveniente la reacción debía llevarse a cabo en ausencia de ligando (**esquema 1.9**).

**Esquema 1.9**

Por otra parte y dada la toxicidad de los reactivos de estaño, otros autores han utilizado otros reactivos organometálicos como ácidos borónicos, derivados de cinc y alquinos terminales para la síntesis de dienil sulfóxidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

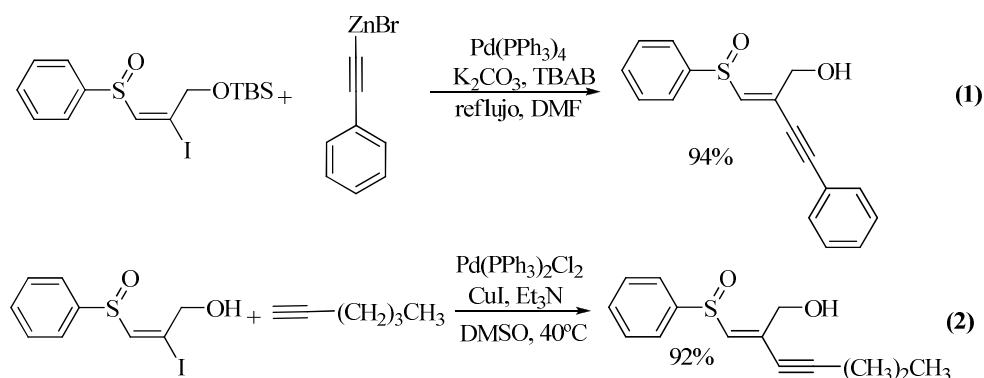
En 2003, Ma y col.¹⁵ Describieron la síntesis de 2-alquenil sulfóxidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado entre un 2-iodovinil sulfóxido y un ácido borónico (**esquema 1.10**).

**Esquema 1.10**

La reacción transcurría con rendimientos moderados (70%). No obstante, no eran útiles sintéticamente debido a la isomerización parcial del doble enlace producida durante la reacción. Para solucionar este problema es necesaria la adición de TBAB, aumentando de este modo el rendimiento de la reacción y la ratio *E/Z*.

¹⁵ Ma, S.; Ren, H.; Wei, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4817.

En sus estudios Ma demostró que los 2-alquénil sulfóxidos también podían sufrir reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Negishi o Sonogashira para la obtención de eninos.¹⁵ En el primer caso, se hacía reaccionar el sulfóxido con PhZnBr en presencia de DMF (**ecuación 1, esquema 1.11**). Mientras que en el segundo caso, las reacciones tenían lugar con alquinos terminales catalizadas por Pd(PPh₃)₂Cl₂ y CuI en presencia de Et₃N y DMSO como co-disolvente (**ecuación 2, esquema 1.11**).



Esquema 1.11

- *Síntesis de 1-alquénil sulfóxidos.*

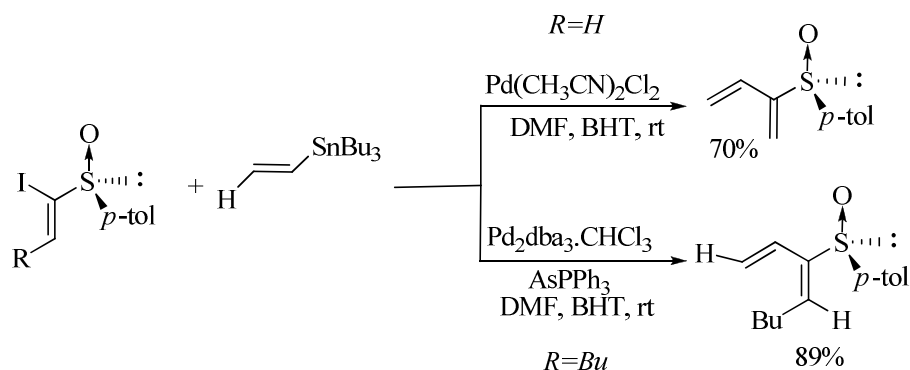
Los grupos de investigación de Paley y de Fernández de la Pradilla¹⁶ en colaboración ya habían desarrollado una metodología que permitía la síntesis de alquénil sulfóxidos sustituidos en posición 2, mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Stille.¹⁷ Dado el éxito obtenido, extrapolaron esta metodología a la síntesis de 1-dienil sulfóxidos. Sin embargo, para que la reacción tuviese lugar fue necesario partir del 1-iodo vinil sulfóxido, puesto que el correspondiente derivado

¹⁶a) Paley, R. S.; Alfonso de Dios, L. A.; Lafontaine, J. A.; Montero, C.; McCulley, D. J.; Rubio, M. B.; Ventura, P.; Weers, H. L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6326.

b) Paley, R. S.; Weers, H. L.; Fernández, P.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3605.

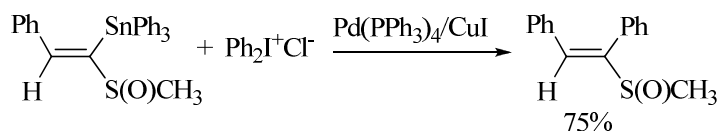
¹⁷ Véase apartado anterior del presente capítulo.

bromado no fue reactivo en las condiciones ensayadas. Además, se observó que dependiendo de los sustituyentes del sulfóxido de partida y del estannano, las condiciones de reacción diferían (**esquema 1.12**). Sin embargo, ambos procedimientos requerían BHT como inhibidor de radicales, pues en ausencia de éste el rendimiento de la reacción disminuía hasta el 25%.



Esquema 1.12

En el 2000, Huang y col.¹⁸ desarrollaron una metodología alternativa para la síntesis de 1-alkenil sulfóxidos con rendimientos elevados y en condiciones suaves a partir de (*Z*)- α -estannil sulfóxidos α,β -insaturados y cloruro de difeniliodonio en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y CuI (**esquema 1.13**).



Esquema 1.13

2.2.2.- Reacciones de acoplamiento cruzado con sulfonas.

Como ya se ha comentado las sulfonas son importantes sintones ampliamente utilizados en química orgánica. Por ello, no es de extrañar su síntesis mediante

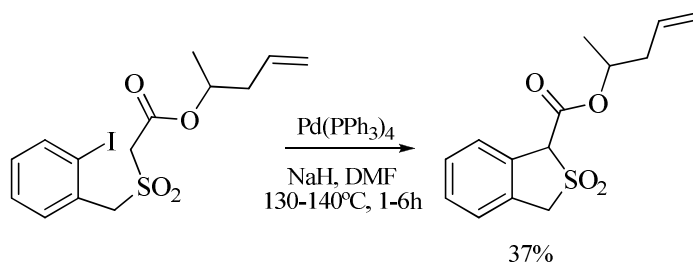
¹⁸ Huang, X.; Zhong, P.; Guo, M-P. *J. Organomet. Chem.* 2000, 603, 249.

reacciones de acoplamiento cruzado partiendo de distintas aproximaciones. En función de la aproximación utilizada, podemos hacer la siguiente clasificación: α -arilación de sulfonas y acoplamiento de sales de sulfinato.

2.2.2.1.- Reacciones de α -arilación/alquilación de sulfonas.

En 1997 Hartwig¹⁹, Buchwald²⁰ y Miura²¹ describieron de forma independiente las reacciones de α -arilación de cetonas catalizadas por paladio. La arilación directa de enolatos de cetona es un método poco habitual para la preparación de este tipo de compuestos con excepción de la introducción de grupos arilo con grupos fuertemente aceptores de electrones y por tanto el procedimiento supera una limitación sintética.

En 1988 Soai y col.²² describieron la arilación intramolecular catalizada por paladio de enolatos poco básicos. Estos autores estudiaron un número representativo de sistemas (β -cetoésteres, β -dicetonas, malonatos, malononitrilos, etc.), entre los que cabe destacar los α -sulfonil ésteres que dieron lugar a sulfonas del tipo Cava-Nicolaou (**esquema 1.14**).²³



Esquema 1.14

¹⁹ Hamann, B.C.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12382.

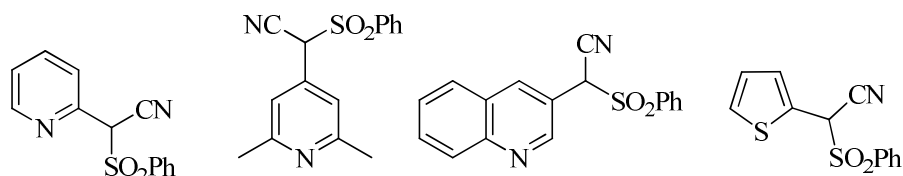
²⁰ Palucki, M.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 11108.

²¹ Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1740.

²² Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T.; Ebihara, K. *J. Am. Soc.* **1988**, 43, 4149.

²³ Nicolaou, K.C.; Barnette, W.E.; Ma, P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1463.

En 1990 Yamanaka²⁴ extendió esta metodología a la reacción intermolecular de condensación de haluros de arilo y compuestos con grupos metileno activados catalizadas por paladio (**esquema 1.15**). Este proceso incluía el estudio del efecto de los sustituyentes en el haluro de arilo, aunque no se observó gran cambio en el rendimiento de la reacción.



Esquema 1.15

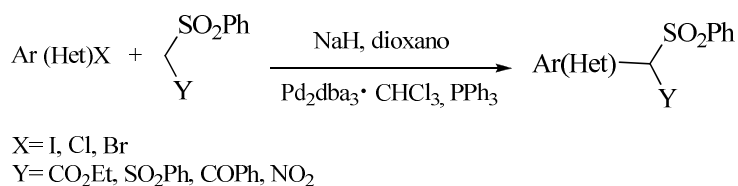
Por otro lado, el clásico haluro de arilo fue sustituido por halo-piridinas obteniéndose el correspondiente producto de condensación con rendimientos elevados. Ello sugería una elevada generalidad de método.

Desde el punto de vista puramente sintético es de destacar la importancia de la contribución de Beletskaya y col. en el desarrollo de las reacciones de α -arilación de sulfonas catalizadas por paladio.

Sus primeras aportaciones fueron la introducción de diferentes grupos aceptores de electrones (ésteres, sulfonas, carbonilos y nitrilos) en posición α al grupo sulfonilo y la utilización de cloruros de arilo y vinilo como electrófilos (**esquema 1.16**).²⁵ Cabe destacar que la elección de estas sulfonas no era al azar, pues los grupos atractores de electrones aumentaban la acidez del enlace C-H facilitando de este modo la desprotonación. Mientras los rendimientos obtenidos al emplear ioduros y bromuros eran elevados (70-90%), los cloruros de arilo daban una conversión incompleta, obteniéndose rendimiento del 25%.

²⁴ Sakamoto, T.; Katoh, E.; Kondo, Y.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 1513.

²⁵ Kashin, A.N.; Mitin, A.V.; Beletskaya, I.P.; Wife, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2539.



Esquema 1.16

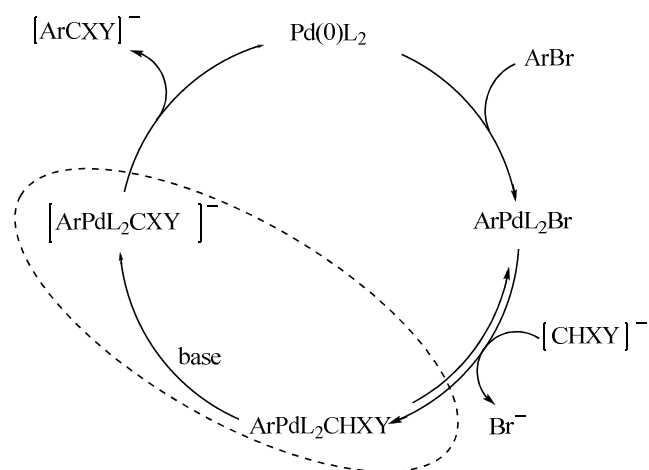
Sin embargo, su aportación más relevante está ligada al estudio del mecanismo de la reacción.²⁶ En sus primeros ensayos observó que la reacción sólo tenía lugar cuando se empleaba una base fuerte como el hidruro sódico y que como mínimo eran necesarios dos equivalentes de base. Todo esto indicaba que la base no sólo desprotonaba la sulfona para convertirla en su base conjugada que se incorpora al ciclo catalítico en la etapa de transmetalación, sino que estaba también implicada en alguna de las etapas posteriores del ciclo catalítico. Tras numerosos estudios determinó que tras la etapa de transmetalación, el complejo de paladio resultante sufría una desprotonación, la cual se veía más favorecida cuando la sulfona tenía sustituyentes electrón aceptores (**esquema 1.17**). Además, estos resultados permitieron explicar por qué se producía exclusivamente la monoarilación de la sulfona de partida, es decir, la necesidad de una segunda desprotonación.²⁷

²⁶ pKa<13 en DMSO

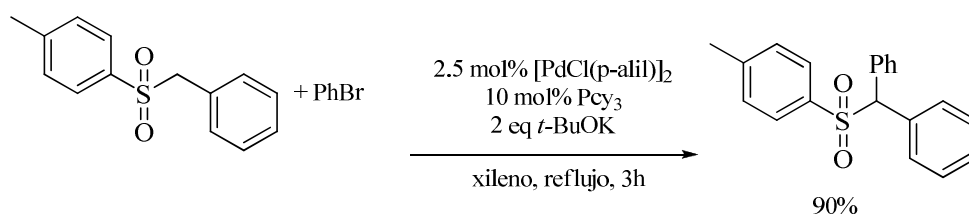
- a) Mitin, A.V.; Kashin, A.N.; Beletskaya, I.P. *J. Organom. Chem.* **2004**, 689, 1085.
b) Mitin, A.V.; Kashin, A.N.; Beletskaya, I.P. *Russian J. Org. Chem.* **2004**, 40, 802.

²⁷ Resultados similares se han obtenido cuando se han empleado sulfoximas y sulfonamidas, con grupos aceptores de electrones en su estructura.

- a) Cho, G.Y.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1351.
b) Zeevaart, J.G.; Parkinson, C.J.; Koning, C.B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1597.
c) Grimm, J.B.; Katcher, D.W.; Northup, A.B. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8135.

**Esquema 1.17**

Recientemente, Niwa y col. han superado una de las limitaciones más importantes al conseguir la α -arilación de la bencil sulfona (pK_a de 23.4²⁸) en presencia de *t*-butóxido de potasio y catalizada por paladio (**esquema 1.18**).²⁹ Aunque no aportaban ninguna hipótesis sobre el mecanismo de reacción, sí que observaron la necesidad de dos hidrógenos ácidos en la sulfona y la ausencia de producto de diarilación.

**Esquema 1.18**

²⁸ $\text{pK}_a=23.4$ en DMSO. Bordwell, F.G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 1, 456.

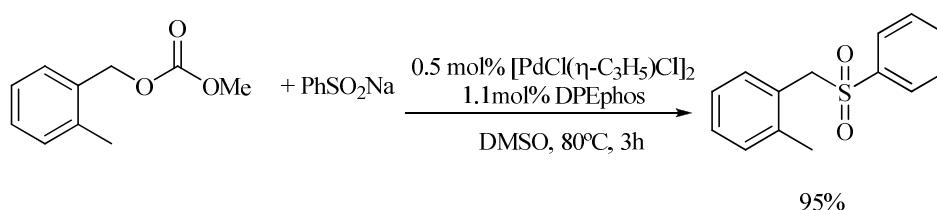
²⁹ Niwa, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1971.

2.2.2.2.- Reacciones con sulfinatos.

Aunque las reacciones con sales de sulfinatos no son una metodología muy extendida sí que se han aplicado puntualmente para la síntesis de sustratos como las bencil sulfonas y vinil sulfonas.

- *Síntesis de bencil sulfonas*

En 2005 Kuwano describió la sustitución nucleofílica de carbonatos bencílicos con arenosulfinatos de sodio catalizada por paladio (**esquema 1.19**).³⁰ Se observó que el ángulo de mordisco de las fosfinas bidentadas empleadas como ligandos afectaba el rendimiento de los productos de bencilación. Por otro lado, la reacción se ensayó modificando tanto el grado de sustitución en el anillo aromático del carbonato (un grupo *o*-metilo, dos grupos *o*-metilo), así como el carácter aceptor/donor de los sustituyentes (Cl, CO₂Me, MeO, NH₂) obteniéndose en todos los casos las correspondientes sulfonas con rendimientos superiores al 70%.

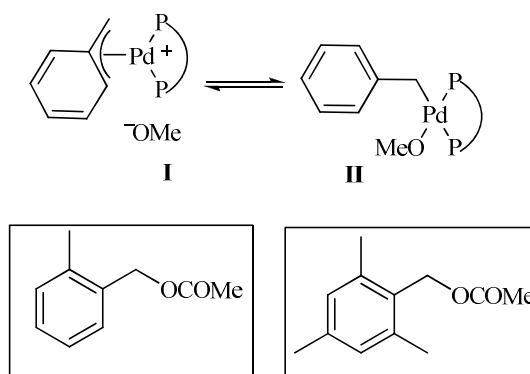


Esquema 1.19

Por lo que se refiere al mecanismo de reacción, Kuwano postuló que la rotura del enlace C-O tenía lugar a través de la formación de un intermedio de paladio bencílico (**I**, **esquema 1.20**). Un equilibrio entre los intermedios **I** y **II** permitiría explicar la diferente grado de reactividad de los sustratos con impedimento estérico, es decir, para los sustratos con un sustituyente en orto el intermedio catiónico **I** (**esquema 1.20**) estaría más favorecido mientras que para los sustratos

³⁰ Kuwano, R.; Kondo, Y.; Shirahama, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2973.

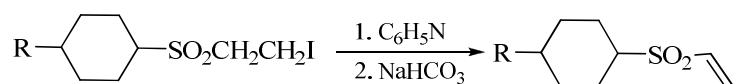
con dos sustituyentes en posición orto la reacción transcurriría a través del intermedio neutro **II** (esquema 1.20).



Esquema 1.20

- *Síntesis de vinil sulfonas*

En 1950 Baker describió la síntesis de vinil sulfonas a partir de reacciones de desplazamiento de β -bromoestireno con una sal de sodio de aril sulfonato (Esquema 1.21).



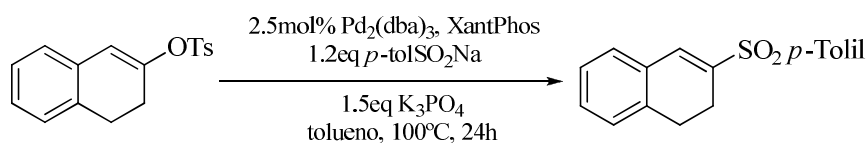
Esquema 1.21

La preparación de estos compuestos mediante reacciones de acoplamiento cruzado entre un haluro de vinilo y un sulfonato de sodio catalizadas por cobre³¹ o paladio³² se ha descrito recientemente (esquema 1.22).

³¹ Bian, M.; Ma, C. *Synthesis* **2007**, 2951.

³² a) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A.; Parisi, L.; Bernini, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5608.

b) Reeves, D.C.; Rodriguez, S.; Lee, H.; Haddad, N.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, H.C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2870.



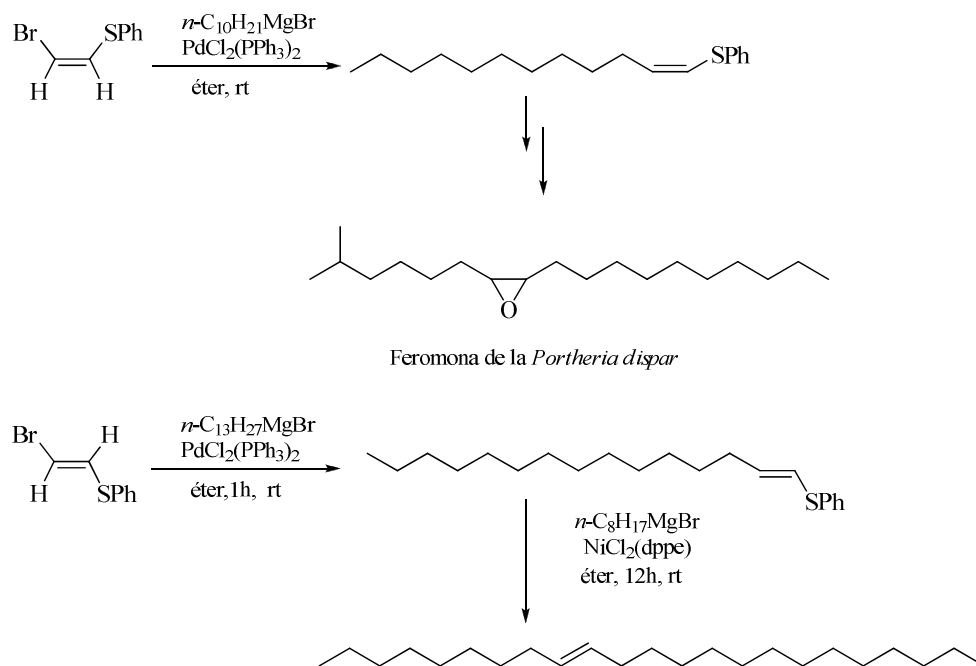
Esquema 1.22

2.2.3.- Reacciones de acoplamiento cruzado con sulfuros.

En la literatura son pocos los casos en los que se ha estudiado la reactividad de sulfuros bromados en reacciones de acoplamiento cruzado. Sin embargo, tal como demostró Naso³³ en 1982, los 1-bromo-2-feniltioetenos eran sustratos adecuados para la síntesis de dobles enlaces con una estereoquímica bien definida. Estos productos se obtuvieron a partir de reacciones de acoplamiento cruzado secuenciales con reactivos de Grignard catalizados por paladio y níquel. Estas reacciones se caracterizaban por la retención de la configuración observada tanto al partir del isómero *E* como del isómero *Z* (esquema 1.23).

³³a) Fiandanese, E.; Marchese, G.; Naso, F.; Ronzini, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 647.

b) Fiandanese, E.; Marchese, G.; Naso, F.; Ronzini, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1115.



Esquema 1.23

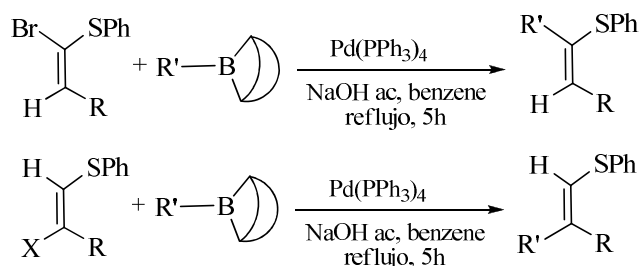
Una de las ventajas de estos sustratos es su equivalencia sintética a grupos carbonilos.³⁴ Por este motivo y basándose en los resultados obtenidos por Naso, ocho años más tarde Hoshino³⁵ describió la reacción entre bromo vinil sulfuros y boranos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio para dar los correspondientes alqueniil sulfuros (**esquema 1.24**).

³⁴ a) Corey, E.J.; Erickson, B.W.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 93, 1724.

b) Takahashi, K.; Oshima, H.; Yamamoto, H.; Nokazi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5803.

c) Trost, B.M.; Hiroi, K.; Kurozumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 438

³⁵ Hoshino, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3983.



Esquema 1.24

A pesar de que éste método presentaba una serie de ventajas como son la regioselectividad de la reacción (no se obtuvieron productos de acoplamiento cruzado en el azufre) y la retención de la configuración, el procedimiento estaba limitado a alquilboranos primarios.

3.- Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro.

3.1- Consideraciones generales.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro entre un haluro o pseudohaluro y un organomagnesiano (con menor frecuencia derivados de cobre o cinc) son un método útil para la formación de enlaces C-C. Sin embargo, a diferencia de las reacciones catalizadas por paladio su desarrollo ha sido más tardío, por eso no es de extrañar que la química desarrollada hasta el momento no sea tan amplia como la del paladio.

Aunque los primeros estudios fueron llevados a cabo por Kochi³⁶ en 1971, ha sido en el siglo XXI cuando se ha profundizado en el estudio del mecanismo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro. A partir de estos estudios se ha podido establecer ciertas diferencias respecto a un ciclo catalítico convencional propuesto para el paladio:

³⁶ Tamura, M.; Kochi, J.K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487.

- La reacción de la especie $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$ con el haluro orgánico constituye una metátesis en un enlace σ más que una adición oxidante convencional.
- Se postula que la estructura de las especies $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$ consiste en pequeños clusters que incorporan los átomos de magnesio y de hierro, los cuales están interconectados a través de enlaces intermetálicos covalentes.³⁷
- Puesto que no se generan haluros orgánicos de hierro la siguiente etapa debe de ocurrir por alquilación del intermedio generado en vez de por transmetalación ($[\text{Fe}(\text{MgX})(\text{R}^1)] \rightarrow [\text{Fe}(\text{MgX})_2(\text{R}^1)(\text{R}^2)]$).

Además, los resultados obtenidos en las reacciones de acoplamiento cruzado entre un reactivo de Grignard y diferentes electrófilos sugieren que la reacción puede transcurrir a través de más de un mecanismo, siendo las parejas redox implicadas $\text{Fe}^{\text{I}}/\text{Fe}^{\text{III}}$, $\text{Fe}^0/\text{Fe}^{\text{II}}$, $\text{Fe}^{-\text{II}}/\text{Fe}^0$. Se cree que las diferentes posibilidades están interconectadas, lo cual hace más difícil determinar el ciclo redox dominante para una reacción determinada. Sin embargo, cualquiera de estas tres posibilidades debe comenzar con la reducción de las sales de Fe^{II} o Fe^{III} a especies de Fe^0 por reacción con el reactivo de Grignard. La especie de Fe^0 generada puede entrar en un ciclo $\text{Fe}^0/\text{Fe}^{\text{II}}$ (**ciclo A, esquema 1.25**) o puede ser reducida a especies con estado de oxidación más bajo ($\text{Fe}^{-\text{II}}$), por acción de dos equivalentes más de reactivo de Grignard, para reaccionar a través del par redox $\text{Fe}^{-\text{II}}/\text{Fe}^0$ (**ciclo B, esquema 1.25**).³⁸ Una tercera posibilidad es una transferencia electrónica de la especie de Fe^{II} ,

³⁷ a) Bogdanovic, B.; Schwickardi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4610.

b) Aleandri, L.E.; Bogdanovic, B.; Bons, P.; Dürr, C.; Gaidies, A.; Hartwig, T.; Hockett, S.C.; Lagarden, M.; Wilczok, U.; Brand, R.A. *Chem. Mater.* **1995**, 7, 1153.

³⁸ *Los complejos de Fe(-II) son capaces de dar las reacciones de acoplamiento cruzado de reactivos de Grignard y electrófilos orgánicos.*

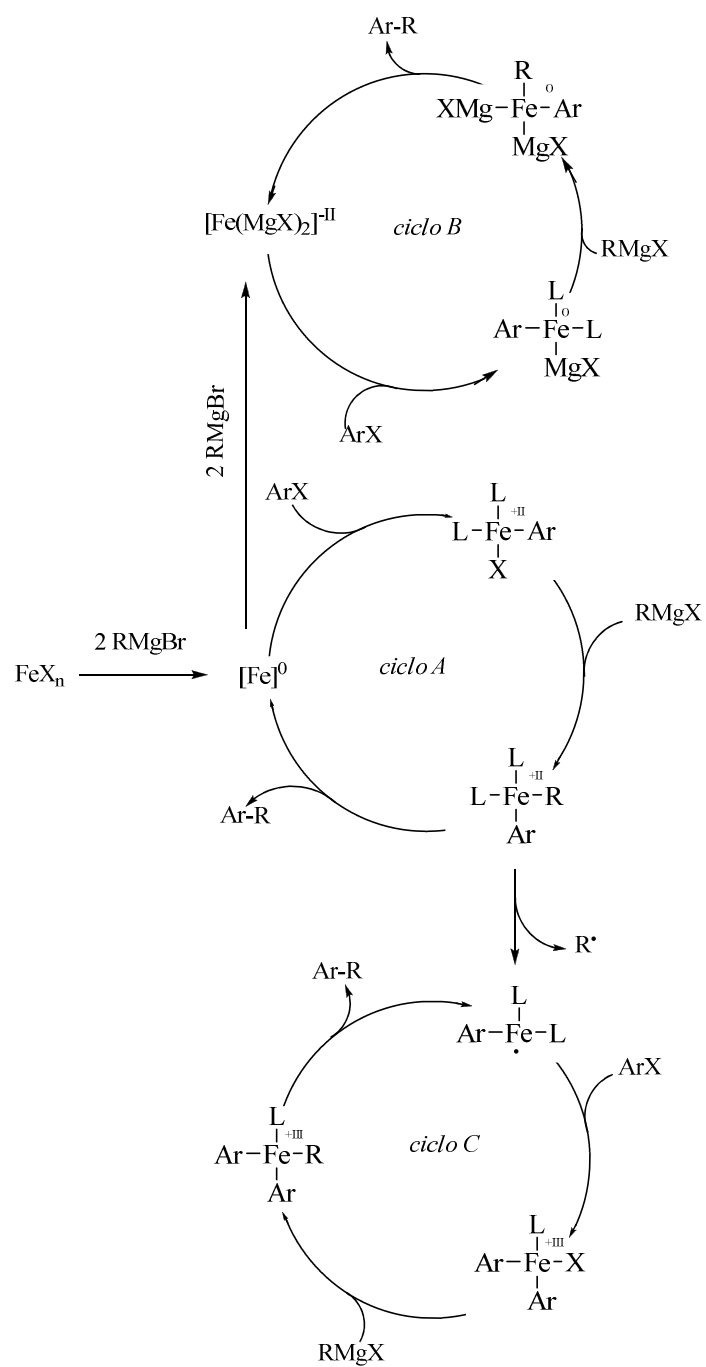
a) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12856.

b) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehman, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8773.

generada en el ciclo catalítico A, para dar la especie Fe^{I} , iniciándose así un proceso redox entre las especies Fe^{I} y Fe^{III} (**Ciclo C, esquema 1.25**).^{36b,39}

³⁹ Entre los ejemplos que confirman este ciclo cabe destacar la pérdida de la quiralidad, reacciones de apertura de ciclo radicalarias y el hecho de que dos diastereoisómeros den el mismo isómero tras reaccionar con un reactivo de Grignard.

- a) Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3686.
- b) Jonas, K.; Schieferstein, L.; Krüger, C.; Tsay, Y.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 91, 590.
- c) Bedford, R.B.; Betham, M.; Bruce, D.W.; Danopoulos, A.A.; Frost, R.M.; Hird, M. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1104.
- d) Nakamura, M.; Ito, S.; Matsuo, K.; Nakamura, E. *Synlett* **2005**, 1794.



Esquema 1.25

Por otro lado, la eficacia en el acoplamiento de arilos y/o alquilos con haluros orgánicos mediante este procedimiento depende de una serie de factores:

- La elección del catalizador y de las condiciones de reacción (por ejemplo la adición lenta de uno de los reactivos) pueden aumentar la selectividad de la reacción de acoplamiento cruzado gracias a la eliminación de otras vías de reacción (por ejemplo, el homoacoplamiento).
- Entre los aditivos más frecuentes en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro se encuentran las aminas (TMEDA, NMP, DABCO, NEt_3) Estos ligandos se emplean para disminuir los productos de β -eliminación de hidruro.
- En algunos casos la inhibición de la formación del producto de homoacoplamiento del reactivo organometálico se consigue tanto mediante la utilización de reactivos de cobre⁴⁰ como mediante el uso del sistema catalítico FeF_3/NHC ⁴¹.
- Aunque es posible la utilización de organometálicos de zinc y cobre en las reacciones de acoplamiento cruzado es necesaria su preparación a partir de reactivos de Grignard porque la presencia de la sal de magnesio generada es necesaria para que tenga lugar la conversión.^{39d}

3.2- Aplicaciones de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro.

Como ya se ha comentado, el estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro ha sufrido un gran incremento en los últimos años. Sin

⁴⁰ Sapountzis, I.; Lin, W.; Kofink, C.C.; Despotopoulou, C.; Knochel, P. *Angew, Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1654.

⁴¹ Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9844.

embargo, esta química no se ha extendido todavía a reacciones de acoplamiento cruzado en las que intervengan grupos sulfona o sulfóxido como electrófilos.⁴²

Se ha elegido como criterio para la elaboración de los distintos apartados el tipo de hibridación de los átomos de carbono que intervienen en la formación del nuevo enlace.

3.2.1.- Haluros de arilo y alqueno.

Como se ha analizado en apartados anteriores, la aplicación de los metales de transición ha supuesto un avance e innovación importante en los métodos de síntesis de los compuestos aromáticos y de los alquenos. Prueba de ello son las reacciones de acoplamiento cruzado de haluros de arilo con reactivos organometálicos de diferente hibridación que se describen a continuación.

3.2.1.1.- Arilos.

3.2.1.1.1.- Reacciones con alquilmagnesianos.

Desde el punto de vista sintético es de destacar la importancia de la reciente contribución de Fürstner⁴³ en el desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado entre un haluro de arilo o heteroarilo y un reactivo de alquil magnesio.

Su primera aportación data de 2002, cuando encontró que entre los electrófilos empleados en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro, los correspondientes cloruros, tosilatos y triflatos dan mejores resultados que ioduros y bromuros, éstos últimos presentaban una conversión parcial con competencia de los productos de deshalogenación. Señalar que estos resultados contrastaban con la

⁴² Destacar que son varios los ejemplos en la literatura en la que el grupo sulfona actúa como grupo saliente en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro.

⁴³ a) Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 609.

b) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856.

c) Fürstner, A.; Krause, H.; Lehmann, C.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 440.

d) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8773.

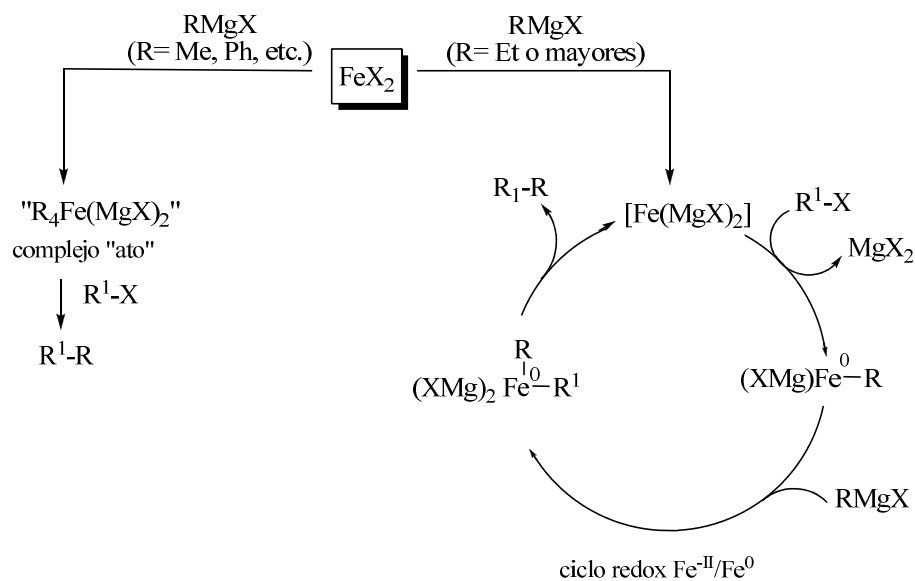
química habitual del paladio y del níquel, en la que tosilatos y triflatos son peores grupos salientes que yoduros y bromuros.

Además del efecto de los haluros, se ha estudiado la influencia del reactivo organometálico: magnesianos, derivados de cinc, manganeso, litio y aluminio. Entre los distintos nucleófilos ensayados los únicos que no reaccionaron fueron los derivados de litio y aluminio, debido posiblemente a la necesidad de la formación de enlaces hierro-metal de carácter mayormente covalente en las especies catalíticas activas.

Asimismo, la especie catalítica de hierro presente en el medio de reacción afecta al rendimiento. Mientras la especie $\text{Fe}(\text{acac})_3$ es la más apropiada desde el punto de vista económico y práctico (es barato y no higroscópico) sólo es adecuado para reactivos de Grignard primarios, mientras que el complejo $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$ lo es para los secundarios.

Anteriormente se ha comentado que el mecanismo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro no se conoce todavía bien. No obstante señalar que, la mayor parte de los estudios de elucidación del mecanismo han sido llevados a cabo por Fürstner y col. Tras aislar el complejo $[(\text{Me}_4\text{Fe})(\text{MeLi})][\text{Li}(\text{OEt}_2)_2]$ y utilizarlo como catalizador en reacciones con arilmagnesianos y etilmagnesianos, concluyó que las reacciones de acoplamiento cruzado con magnesianos con H en posición β , reducían el $\text{Fe}(\text{II o III})$ a $\text{Fe}(-\text{II})$, produciendo un ciclo catalítico redox $\text{Fe}^{-\text{II}}/\text{Fe}^0$ (**esquema 1.26**).⁴⁴ Sin embargo, los reactivos de arilmagnesio o de metil magnesio incapaces de dar reacciones de β -eliminación para reducir el hierro transcurrían a través de complejos de tipo “ato” (**esquema 1.26**).

⁴⁴ *Ciclo catalítico más aceptado en la actualidad. Aspectos relativos al ciclo catalítico se encuentran descritos en el apartado Consideraciones generales del hierro del presente capítulo.*



Esquema 1.26

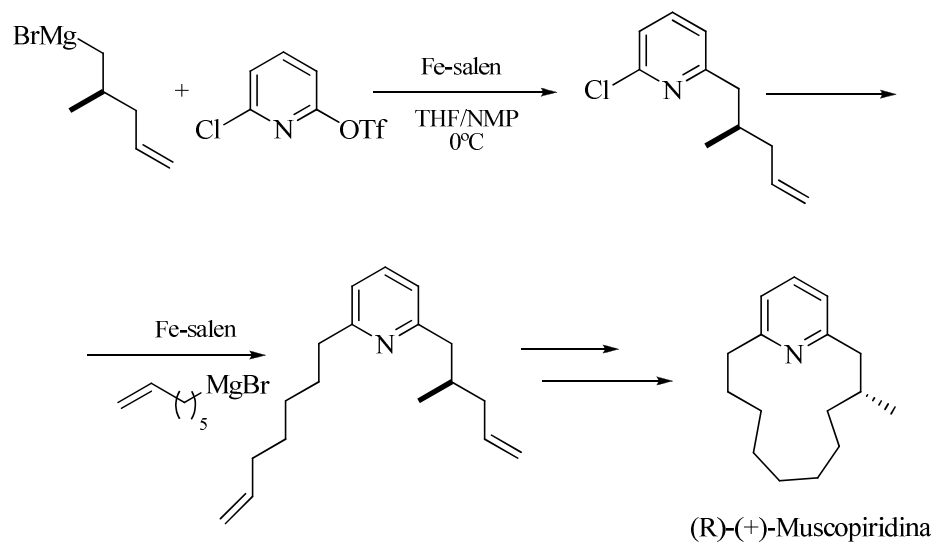
Por otro lado, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro se han extendido también a la síntesis de productos biológicos. Entre los ejemplos de síntesis de productos naturales, se puede citar la preparación de la (R)-(+)-Muscopiridina⁴⁵ (**esquema 1.27**), el agente inmunosupresivo FTY720⁴⁶ (**esquema 1.28**), la Latrunculina B⁴⁷ (**esquema 1.29**) y la montipiridina^{45a}. Además, se ha aplicado también esta metodología a la síntesis de bases 6-metil purinas sustituidas en posición 2, utilizadas como antitumorales.⁴⁸

⁴⁵ Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 308.

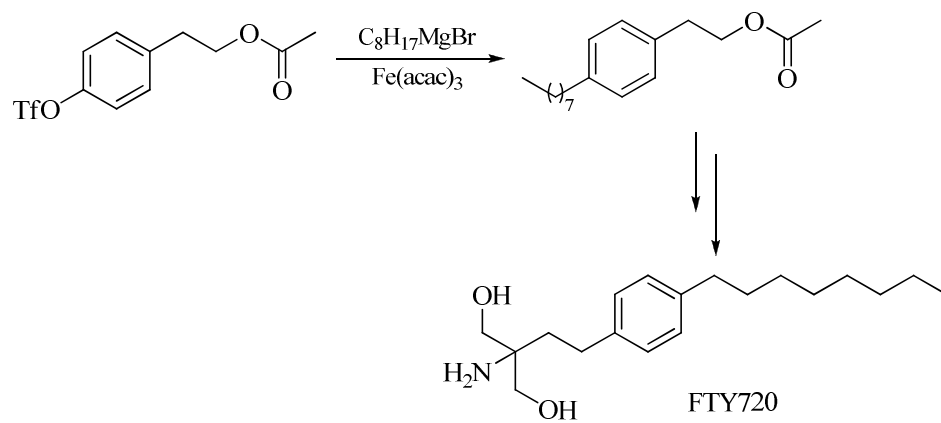
⁴⁶ Seidel, G.; Laurich, D.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3950.

⁴⁷ Fürstner, A.; De Souza, D.; Parra-Rapado, L.; Jensen, J.T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5358.

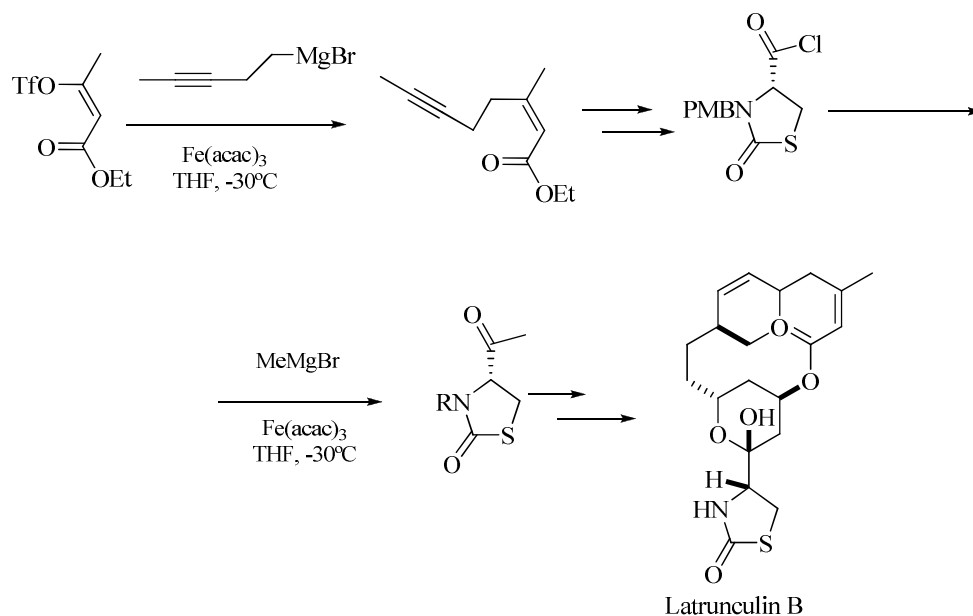
⁴⁸ Hocek, M.; Dvráková, H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5773.



Esquema 1.27



Esquema 1.28



Esquema 1.29

3.2.1.1.2.- Reacciones con arilmagnesianos.

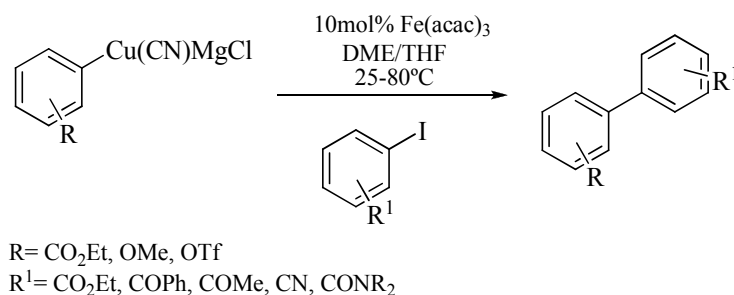
A diferencia de los haluros de alquil magnesio, las reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros de arilo y haluros de aril magnesio, y de acuerdo con lo descrito por Fürstner^{43a}, tienen lugar con bajos rendimientos. La explicación de estos resultados se basó en los estudios de Kharasch⁴⁹, según los cuales los haluros de aril magnesio en presencia de sales de metales de transición descomponían formando biarilos homoacoplados a través de un ciclo catalítico competitivo.

No obstante, el desarrollo de una serie de condiciones especiales ha permitido emplear como electrófilos a haluros de arilo. Así pues, entre los escasos ejemplos que se recogen en la bibliografía de formación de enlaces Csp^2-Csp^2 , se encuentra la reacción de acoplamiento cruzado de haluros de arilo con diversos organocupratos, descrita por Knochel y col (**esquema 1.30**).⁴⁰ Estos autores

⁴⁹ a) Kharasch, M.S.; Fields, E.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316.

b) Kharasch, M.S.; Nudenberg, W.; Archer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 495.

establecieron que la clave del éxito para esta reacción era la presencia de organometálicos de cobre, los cuales inhibían la formación de biarilos (homoacoplamiento).



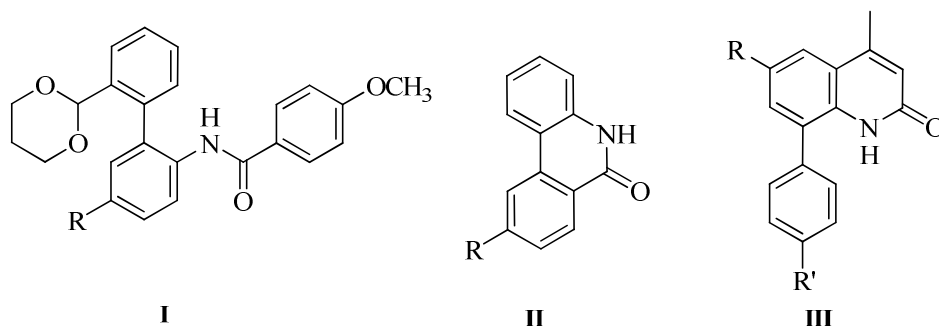
Esquema 1.30

En las condiciones de reacción se observó que la naturaleza del grupo saliente del electrófilo presentaba una gran influencia sobre el producto de acoplamiento cruzado. Así pues, la reactividad de estos compuestos frente a los organocupratos ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{OTf} > \text{OTs}$) presentaba un orden inverso a la reactividad observada frente a haluros de alquil magnesio.

Las condiciones de reacción relativamente suaves, resultaban compatibles con diferentes grupos funcionales como ésteres, cetonas y nitrilos. Además, la quimioselectividad observada era elevada y la presencia de grupos atractores de electrones en el electrófilo aceleraba la reacción de acoplamiento cruzado.

Por tanto, dado el éxito de la reacción no es de extrañar que esta metodología se extendiera a arilos con funciones amida o quinolinonas no protegidas, para dar los correspondientes bifenilos polifuncionales (**I**, **II** **esquema 1.31**) o quinolinonas funcionalizadas (**III**, **esquema 1.31**) con una función amida secundaria.⁵⁰

⁵⁰ Kofink, C.C.; Blank, B.; Pagano, S.; Götz, N.; Knochel, P. *Chem Commun.* **2007**, 1954.



Esquema 1.31

Recientemente, Hatekayama y col.⁵¹ han descrito la síntesis de biarilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizada por FeCl_3 o FeF_3 y un ligando de tipo carbeno entre un haluro de arilo y un aril magnesiano. Estudios teóricos han demostrado que el ion fluoruro influye en la selectividad de la reacción hacia la formación del producto de acoplamiento cruzado.

3.2.1.2.- Alquenilos.

3.2.1.2.1.- Reacciones con alquilmagnesianos.

Son numerosos los ejemplos descritos en la literatura en los que describen reacciones de acoplamiento cruzado entre un haluro de alquenilo y un organometálico alquílico. No obstante, todos ellos presentaban algunas características comunes, las cuales se describen a continuación:

-Las reacciones de los alquenos con derivados de alquil magnesio⁵², litio⁵³, manganeso⁵⁴, bien sea primarios, secundarios o terciarios (se observaron importantes cantidades de producto de β -eliminación), conservaban la

⁵¹ Hatekayama, T.; Hashimoto, S.; Ishizuka, K.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11949.

⁵² a) Tamura, M.; Kochi, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487.

b) Tamura, M.; Kochi, J.K. *Synthesis* **1971**, 303.

c) Neumann, S.M.; Kochi, J.K. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 599.

⁵³ Walborsky, H.M.; Banks, R.B. *J. Org. Chem. Soc.* **1981**, 46, 5074.

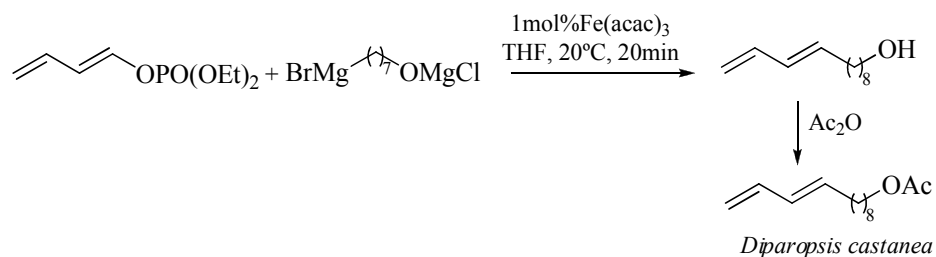
⁵⁴ Cahiez, G.; Marquais, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1773.

estereoquímica del producto de partida. Por otro lado, los estudios cinéticos llevados a cabo por Kochi determinaron que los isómeros *trans* reaccionaban ocho veces más rápido que los correspondientes isómeros *cis*. A diferencia de Kochi el resto de autores observaron que no era necesaria la utilización de un exceso de alqueno para la obtención del correspondiente producto de acoplamiento cruzado.

-En el estudio de la reacción se concluyó que la conversión en el producto de acoplamiento cruzado estaba altamente influenciada por la estructura del catalizador de hierro(III). Así pues, complejos de hierro (III) con ligandos del tipo β -dicetonas eran los más efectivos, encontrándose entre los más habituales el $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ^{53,55}, el $\text{Fe}(\text{DBM})_3$ ^{52c}. Por otro lado, algunos autores emplean el FeCl_3 ^{56a} como catalizador en las reacciones de acoplamiento cruzado.

-En algunos casos se observaba la desactivación del catalizador debido a la formación de agregados de hierro. Este proceso podía retardarse mediante la adición de ligandos (NMP ^{53,56}, fosfinas^{52c}) que modificarían la esfera de coordinación del hierro impidiendo la formación de dichos agregados.

Asimismo, esta metodología se ha extendido a la síntesis de productos naturales como el dieno aislado de la *Diparopsis castanea* (**Esquema 1.32**)^{55b} o como precursores (**Esquema 1.33**)^{55c}.



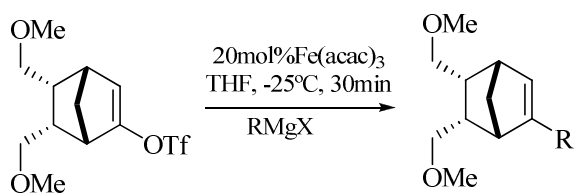
Esquema 1.32

⁵⁵ a) Hölzer, B.; Hoffmann, R.W. *Chem. Commun.*, **2003**, 732.

b) Cahiez, G.; Habiak, Gager, O. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2389.

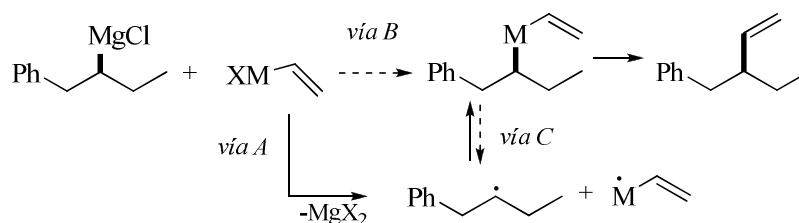
c) Le Marquand, P.; Tsui, G.C.; Whitney, J.C.C. Tam, W. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7829.

⁵⁶ Cahiez, G.; Avedissian, H. *Synthesis* **1998**, 1199.



Esquema 1.33

Aunque, se han llevado a cabo diferentes estudios para determinar el mecanismo de reacción⁵⁷ cabe destacar la propuesta realizada por Hölzer y col.^{56a} en la que se empleó un reactivo de Grignard quiral secundario. Al llevar a cabo la reacción con bromuro de vinilo se observó un exceso enantiomérico del 53% lo cual sugería un mecanismo de reacción radicalario. Una de las posibilidades de reacción sería una transmetalación del organometálico en que se vería implicado un proceso de transferencia electrónica (*Vía A*, **esquema 1.34**) que produciría una recombinación de los fragmentos para dar una mezcla racémica. Otra posibilidad sería una transmetalación con retención de la configuración (*Vía B*, **esquema 1.34**). Sin embargo, la debilidad del enlace Fe-alquilo formado provocaría la rotura homolítica del enlace que daría lugar a la racemización observada (*Vía C*, **esquema 1.34**).



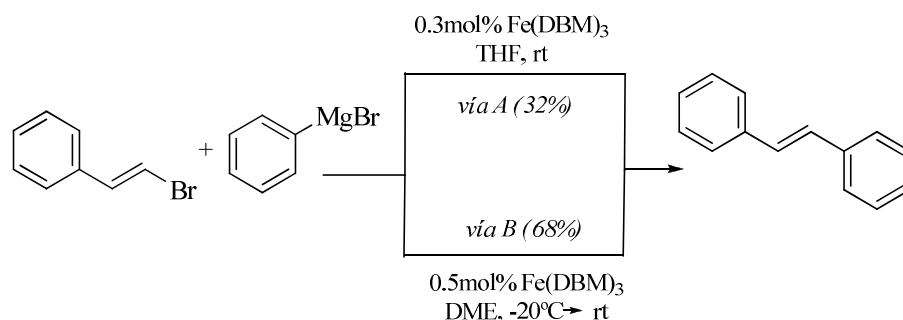
M= Fe en estado de oxidación desconocido

Esquema 1.34

⁵⁷ Señalar que los mecanismos de reacción propuestos coinciden con los diferentes ciclos descritos en el apartado *Consideraciones generales* del hierro. Véase referencias 53c y 54.

3.2.1.2.2.- Reacciones con arilmagnesianos.

En 1975 Kochi describió por primera vez la reacción de acoplamiento cruzado entre 1-bromo estireno y un bromuro de fenil magnesio catalizada por $\text{Fe}(\text{DBM})_3$ en THF para dar el correspondiente producto de acoplamiento cruzado en un 32% (vía A, esquema 1.35).^{52c}



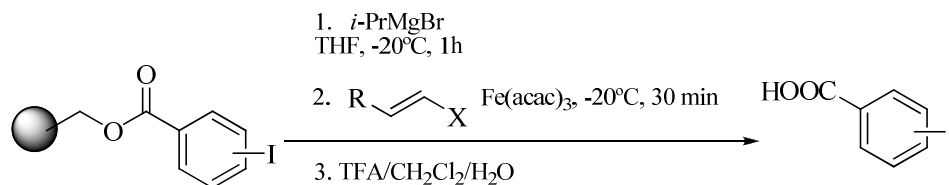
Esquema 1.35

Sin embargo, una década más tarde Molander y col. tras ensayar distintos disolventes (éter, THF, DME y dioxano), así como distintas cantidades de alqueno, obtuvieron el correspondiente estireno con rendimientos del 68% (vía B, esquema 1.35).⁵⁸ A diferencia de Kochi, observó que el producto de acoplamiento cruzado se obtenía a partir de mezclas equimolares del alqueno y del magnesiano. Por otro lado, mientras alquenos con geometría *E* daban el correspondiente producto de acoplamiento cruzado con retención de la configuración, los isómeros *Z* daban mezclas. Aunque no se postuló ninguna hipótesis, sí que se observó que cuanto mayor era el impedimento estérico del aril magnesiano empleado en las reacciones de acoplamiento cruzado con el isómero *Z*, mayor era la proporción de isómeros del producto de acoplamiento cruzado.

En 2001 Knochel amplió esta metodología a reactivos de aril magnesio sustituidos con grupos funcionales sensibles, como son ésteres, ciano, trialkilsiloxi o

⁵⁸ Molander, G.A.; Rahn, B.J.; Shubert, D.C.; Bonde, S.E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5449.

nonaflato (ONf), y utilizando como catalizador la especie $\text{Fe}(\text{acac})_3$.⁵⁹ En este caso también se observó retención de la configuración en los isómeros *E*. Sin embargo, su aportación más relevante fue la reacción de acoplamiento cruzado en fase sólida, sobre la cual se generaban los reactivos de Grignard (**esquema 1.36**).



Esquema 1.36

Por otra parte, Fürstner aplicó las reacciones de acoplamiento cruzado entre alquénil triflatos derivados de cetonas, β -ésteres o 1,3-dicetonas cíclicas y aril magnesianos funcionalizados en el anillo aromático (éster, acetal, alquino, trimetilsililo, cloros).⁶⁰

3.2.2.- Haluros de alquilo.

Aunque la mayoría de las reacciones de acoplamiento cruzado de electrófilos con hibridación sp^3 catalizadas por hierro tienen lugar con haluros de aril magnesio, recientemente se ha descrito las primeras reacciones con haluros de alquilo y vinil magnesio. Por este motivo, este apartado se encuentra dividido teniendo en cuenta la hibridación y características del nucleófilo empleado.

3.2.2.1.- Reacciones con arilmagnesianos.

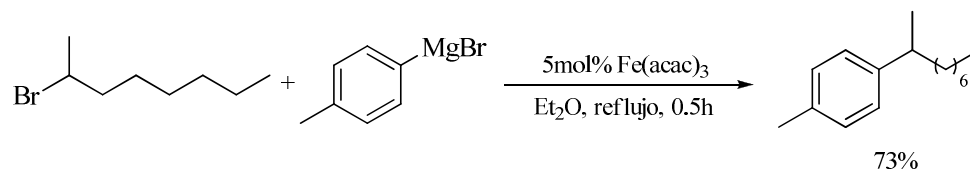
3.2.2.1.1.- Reacciones en ausencia de aditivos.

En 2004 Hayashi describió la primera reacción de acoplamiento cruzado entre un bromuro de aril magnesio y un haluro de alquilo primario o secundario catalizada por hierro, en la cual, junto con el producto de acoplamiento cruzado se obtuvo un

⁵⁹ Dohle, W.; Kopp, F.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett* **2001**, 12, 1901.

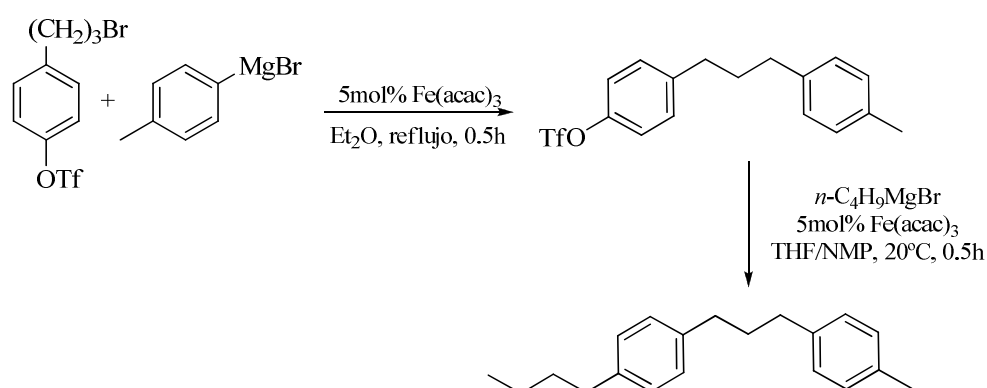
⁶⁰ Scheiper, B.; Bonnekessel, M.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3943.

20% de β -eliminación (**esquema 1.37**).⁶¹ A diferencia de lo que ocurría habitualmente, el empleo de la N-metil pirrolidina como ligando y THF como disolvente producía un aumento de los productos secundarios de homoacoplamiento del magnesiano y de deshalogenación del alquilo de partida.



Esquema 1.37

Esta reacción presentaba una serie de limitaciones en cuanto a generalidad de los alquilos de partida, la reactividad de los correspondientes cloruros, ioduros o tosilatos de alquilo era inferior a la del correspondiente derivado bromado. Por otra parte, el sistema catalítico era sensible al impedimento estérico tanto del magnesiano (los sustituyentes en posición orto disminuían el rendimiento) como del alquilo (los haluros de alquilo terciario no reaccionaban).



Esquema 1.38

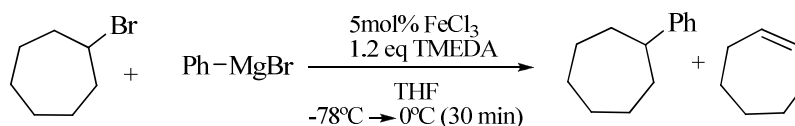
Cabe señalar que, al intentar demostrar la selectividad del haluro de alquilo con hibridación sp^3 frente al de hibridación sp^2 con este sistema catalítico, se observó

⁶¹ Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1297.

que para que la reacción tuviera lugar en el carbono sp^2 era necesario el empleo de las condiciones de reacción establecidas por Fürstner (THF, NMP)⁴³ si no la reacción no tenía lugar (**esquema 1.38**).

3.2.2.1.2.- Reacciones con ligandos de tipo amina.

Nakamura y col. obtuvieron resultados similares con el empleo de $FeCl_3$ y un aditivo como catalizador (**esquema 1.39**).⁶² Entre los ensayos realizados se observó que la TMEDA inhibía la formación del producto de β -eliminación, mientras que otras aminas como la DABCO, NMP o Et_3N favorecían el producto de β -eliminación frente al de acoplamiento cruzado. Además, a diferencia de los resultados obtenidos por Hayashi, el empleo de derivados iodados o clorados no afectaba al rendimiento de la reacción.



Esquema 1.39

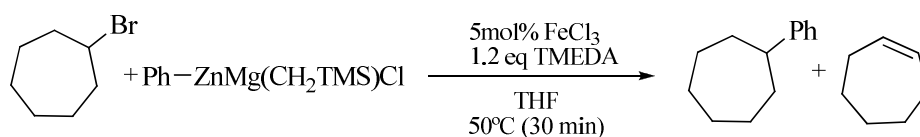
También observaron que los haluros primarios eran menos reactivos que los secundarios y que los haluros terciarios daban mezclas de productos de eliminación y reducción. La pérdida de quiralidad observada al emplear un bromuro de alquilo quiral aportaba indicios sobre el mecanismo de reacción indicando la formación de un intermedio radicalario.

Sin embargo, habría que esperar un año más para que Nakamura utilizase los reactivos de cinc como nucleófilos en las reacciones de acoplamiento cruzado de haluros de alquilo catalizadas por hierro (**esquema 1.40**).⁶³ El objetivo era superar la limitación impuesta por los reactivos de Grignard, es decir, su incompatibilidad

⁶² Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3686.

⁶³ Nakamura, M.; Ito, S.; Matsuo, K.; Nakamura, E. *Synlett* **2005**, 11, 1794.

con numerosos grupos funcionales, aunque como se ha comentado anteriormente, Fürstner ya había demostrado que los magnesianos eran compatibles con determinados grupos funcionales en este tipo de reacciones.



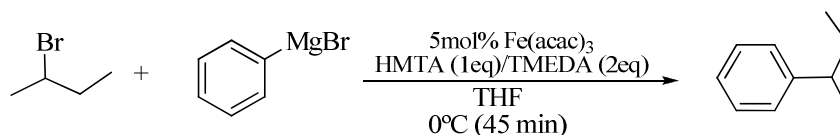
Esquema 1.40

En un comienzo se emplearon diaril cincatos como nucleófilos, sin embargo esto suponía una limitación, dado que únicamente uno de los dos arilos podía utilizarse en la reacción de acoplamiento cruzado. Por ello, decidieron sustituir un arilo por un ligando no transferible como el Me_3SiCH_2 . Otro problema que surgió era la necesidad de preparar los reactivos de cinc, en este caso, por transmetalación de reactivos de Grignard, ya que en ausencia de la sal de magnesio la reacción de acoplamiento cruzado no funcionaba.

Una vez superados los problemas iniciales encontraron que la reacción funcionaba con derivados bromados y iodados (los clorados reaccionaban peor), el sistema era compatible con numerosos grupos funcionales (alquenil, TMS, alquinil, ésteres y nitrilos). No obstante, al igual que ocurría con los magnesianos en los alquilos quirales se observó la pérdida de la quiralidad.

En 2007 Cahiez y col. intentaron mejorar los resultados descritos hasta el momento en la literatura utilizando $\text{Fe}(\text{acac})_3$ como catalizador y una mezcla TMEDA/HMTA como ligando (**esquema 1.41**).⁶⁴

⁶⁴ Cahiez, G.; Habiak, V.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4364.

**Esquema 1.41**

Mientras que la reacción con bromuros y ioduros de alquilo secundarios tenía lugar con rendimientos elevados, el correspondiente derivado clorado no reaccionaba. Por otro lado, este sistema catalítico permitió que la reacción de haluros de alquilo primarios tuviese lugar con rendimientos elevados (70%).⁶⁵

3.2.2.1.3.- Reacciones con ligandos de fósforo y arsénio.

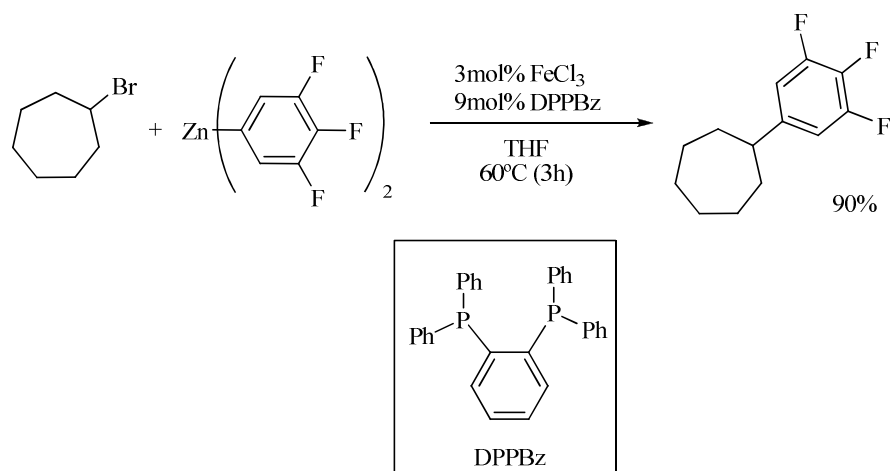
Bedford utilizó tanto ligandos fosfina, fosfito, arsina como carbenos para la especie de hierro(III) en reacciones de acoplamiento cruzado con haluros de alquilo primarios y secundarios con hidrógenos en posición β .⁶⁶ Aunque se abría la puerta a un nuevo tipo de ligandos, los resultados obtenidos no diferían mucho de los obtenidos con TMEDA o con complejos de hierro en bajo estado de oxidación, llegando a ser en algunos casos inferiores (el magnesiano con dos sustituyentes orto en el anillo aromático no reaccionaban).

La aplicación de los avances en las reacciones de acoplamiento cruzado desarrollados en los últimos años no se puede extrapolar a reactivos organometálicos perfluorados debido a su elevada labilidad y baja reactividad. Con el fin de superar esta limitación, Hatekeyama y col. han descrito las reacciones de

⁶⁵ Tal como se puede ver en otros epígrafes, parece que la reactividad de los haluros primarios es inferior a la de los haluros secundarios.

⁶⁶ Bedford, R.B.; Betham, M.; Bruce, D.W.; Danapoulos, A.A.; Frost, R.M.; Hird, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1104.

acoplamiento cruzado entre un haluro de alquilo y un organometálico de cinc perfluorado catalizado por hierro y un ligando fosfina (DPPBz) (**esquema 1.42**).⁶⁷



Esquema 1.42

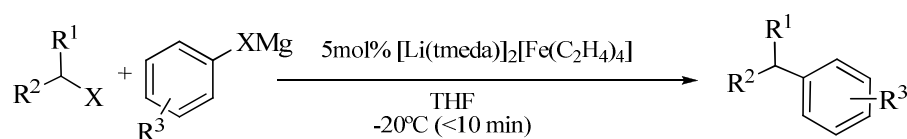
Cabe señalar que, en los primeros ensayos se utilizó TMEDA como ligando, pero su carácter donador de electrones aumentaba la capacidad reductora del hierro lo cual facilitaba la rotura del enlace C-F. Sin embargo, los ligandos fosfinas aumentaron la selectividad y reactividad de estos compuestos hacia el producto de acoplamiento cruzado.

A diferencia de los derivados bromados y iodados que reaccionaban fácilmente con una gran variedad de producto mono, di y trifluorados, los correspondientes cloroalcanos primarios eran inertes en estas condiciones de reacción. Por otro lado, la pérdida de quiralidad observada en ensayos con haluros de alquilo quirales y la apertura de los anillos de ciclopropanos presentes en algunos sustratos sugieren la existencia de un intermedio radicalario.

⁶⁷ Hatakeyama, T.; Kondo, Y.; Fujiwara, Y.; Takaya, H.; Ito, S.; Nakamura, E.; Nakamura, M. *Chem. Commun.*, **2009**, 1216.

3.2.2.1.4.- Reacciones con complejos de hierro.

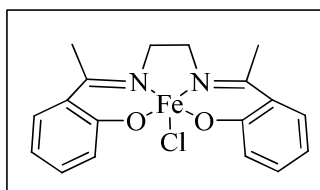
Fürstner⁶⁸ hizo extensiva a haluros de alquilo la utilización de los catalizadores con estado de oxidación bajo previamente desarrollados para los haluros de arilo (**esquema 1.43**). Sin embargo, su aportación más importante fue la demostración de la compatibilidad de los reactivos de Grignard con numerosos grupos funcionales (cetonas, ésteres, cloruros, nitrilos, isocianatos, éteres, acetales y grupos trimetilsililo) en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por complejos de hierro.

**Esquema 1.43**

Bedford y col. basándose en los resultados obtenidos por Fürstner en las reacciones de acoplamiento cruzado de haluros de arilo con bromuros de alquil magnesio, catalizadas por complejos de Fe(III) con ligandos de tipo salen⁴³, emplearon dichos complejos (**esquema 1.44**) para reacciones con haluros de alquilo con hidrógenos en β .⁶⁹ Demostraron que era un método apropiado para las reacciones con bromuros de alquilo primarios y secundarios con H en β . Pero, estos complejos manifestaron tener un bajo control estereoquímico, puesto que en mezclas iniciales no racémicas la proporción de cada isómero no se mantenía.

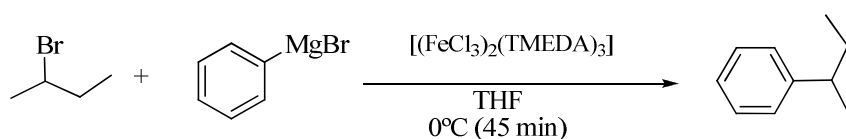
⁶⁸ Martín, R.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3955.

⁶⁹ Bedford, R.B.; Bruce, D.W.; Frost, R.M.; Goodby, J.W.; Hird, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2822.



Esquema 1.44

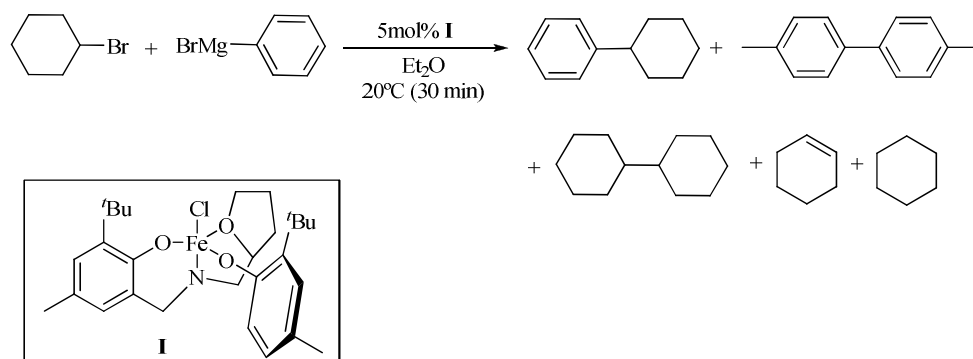
Cahiez observó que utilizar el complejo $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{TMEDA})_3]^{65}$ permitía reducir la cantidad de amina necesaria, así como trabajar a temperatura ambiente y no a temperaturas inferiores a 0°C . Además demostró ser un método adecuado para las reacciones de acoplamiento cruzado de bromuros de alquilo primarios y secundarios (**esquema 1.45**).



Esquema 1.45

Por otro lado, Kovak ha sintetizado una serie de complejos de hierro con ligandos fenol que han demostrado ser catalizadores adecuados para las reacciones de acoplamiento cruzado de haluros de alquilo primarios con aril magnesianos (**esquema 1.46**).⁷⁰ Aunque se han obtenido varios productos secundarios (β -eliminación, deshalogenación, y homoacoplamiento), éstos sólo se han detectado en trazas. Mientras ioduros y bromuros de alquilo daban el correspondiente producto de acoplamiento cruzado con buenos rendimientos, la utilización de los correspondientes derivados clorados producía una disminución del producto de acoplamiento cruzado y un aumento de la proporción de biarilos.

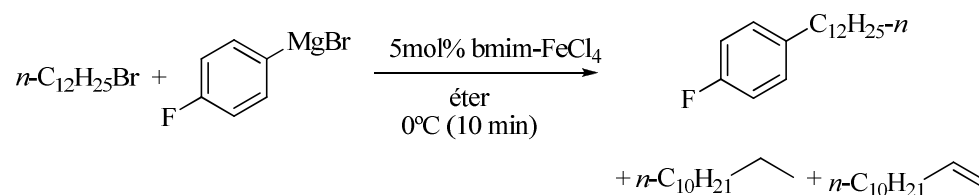
⁷⁰ Chowdhury, R. R.; Crane, A. K.; Fowler, C.; Kwong, P.; Kozak, C. M. *Chem. Commun.* **2008**, 94.



Esquema 1.46

3.2.2.1.5.- Reacciones en líquidos iónicos.

Gaertner y col. desarrollaron un líquido iónico que contenía hierro (tetracloroferrato de butilmetilimidazolio, bmim-FeCl₄) como catalizador para las reacciones de acoplamiento cruzado entre un reactivo de Grignard y un haluro de alquilo. Junto con el producto de acoplamiento cruzado deseado se obtenían trazas de los productos de β-eliminación y de eliminación reductora del alquilo. (esquema 1.47).⁷¹



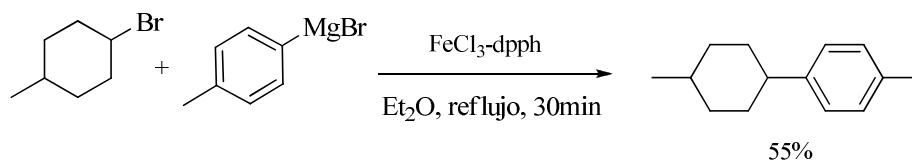
Esquema 1.47

La ventaja de este sistema era que los productos se podían separar por decantación y que el catalizador, el cual estaba inmovilizado, se podía reutilizar. Con todo, los mejores resultados se obtuvieron con magnesianos pobres en electrones.

⁷¹ Bica, K.; Gaertner, P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 734.

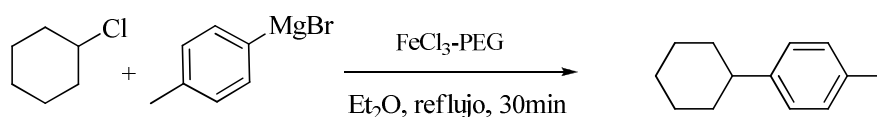
3.2.2.1.6.- Reacciones con nanopartículas.

En 2006 Bedford⁷² describió la primera reacción de acoplamiento cruzado entre un haluro de alquilo y un derivado de aril magnesio catalizada por nanopartículas de hierro, bien formadas *in situ* bien preformadas.



Esquema 1.48

En los primeros ensayos con el precatalizador FeCl₃-dpph se observó la formación de un precipitado negro, lo cual sugirió la formación de nanopartículas de hierro⁷³ (**esquema 1.48**). Un análisis de TEM confirmó la existencia de nanopartículas de hierro (5-12nm) asociadas a partículas de MgX₂. Puesto que estas nanopartículas estaban estabilizadas por ligandos fosfina, se decidió la utilización de un estabilizante más simple, el polietilenglicol (**esquema 1.49**). En este caso, las nanopartículas eran generadas *in situ*. Esta metodología permitía la utilización de derivados clorados, bromados y iodados en alquilos secundarios y de derivados bromados en alquilos primarios.



Esquema 1.49

⁷² Bedford, R.B.; Betham, M.; Bruce, D.W.; Davis, S.A.; Frost, R.M.; Hird, M. *Chem. Commun.* **2006**, 1398.

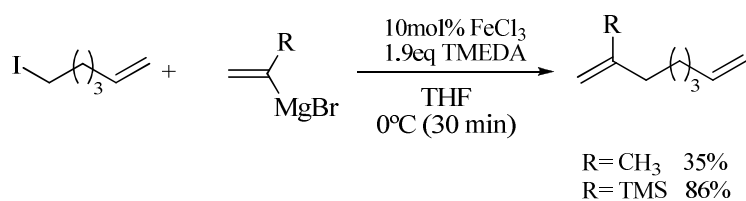
⁷³ Las suspensiones de nanopartículas de hierro son generalmente negras. Por ejemplo ver: Koltypin, Y.; Perkas, N.; Gedanken, A. *J. Mat. Chem.* **2004**, 14, 2975.

3.2.2.2- Reacciones con vinilmagnesianos.

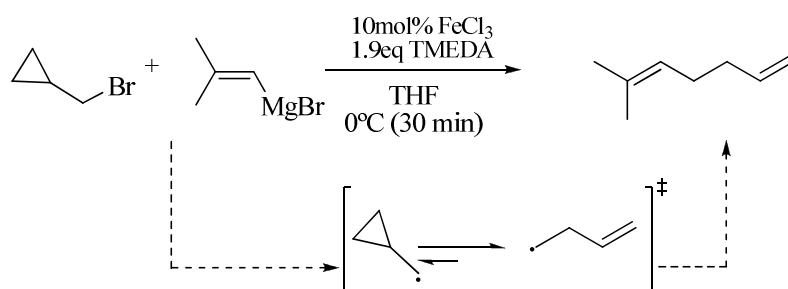
A pesar que las reacciones de acoplamiento cruzado entre un bromuro de vinilo y un bromuro de alquil magnesio catalizadas por hierro se describieron en 1997⁵², no ha sido hasta 2007 cuando se ha descrito la aproximación inversa.

Cossy y col.⁷⁴ han demostrado que el FeCl₃ en presencia de TMEDA cataliza de modo eficiente las reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros de alquilo y varios bromuros de vinil magnesio. Además, demostraron que las condiciones de reacción eran compatibles con distintas funciones polares como son bromoacetales y bromoésteres.

Con el fin de determinar si la reacción transcurría a través de un intermedio radicalario se ensayó la reacción de acoplamiento cruzado entre un haluro orgánico y diferentes magnesianos. Sorprendentemente, se observó que dependiendo de la estructura del magnesiano empleado se producía la reacción de acoplamiento cruzado (**esquema 1.50**) o bien se obtenía un producto cuya formación sugería la existencia de un intermedio radicalario (**esquema 1.51**).

**Esquema 1.50**

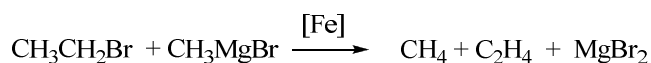
⁷⁴ Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6521.



Esquema 1.51

3.2.2.3- Reacciones con alquilmagnesianos.

Como ya se ha comentado anteriormente, son escasas las reacciones de acoplamiento cruzado descritas en la literatura en las que se forman enlaces Csp^3-Csp^3 . Los primeros estudios fueron llevados a cabo por Kochi en 1971, no obstante la formación de enlaces Csp^3-Csp^3 a través de reacciones de acoplamiento cruzado entre alquilos no activados y alquilmagnesianos no tuvo lugar, obteniéndose los productos de deshalogenación y reducción (**esquema 1.52**).^{36,75}

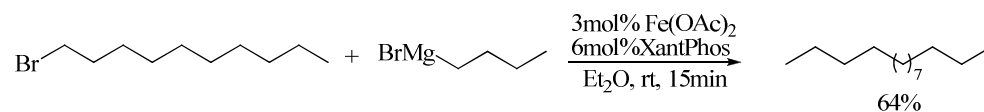


Esquema 1.52

En 2007 se describió la reacción de acoplamiento cruzado con haluros de alquilo no activados. Chai i col. observaron tras numerosos ensayos, en los que se probaron distintas fosfinas (PPh_3 , triciclohexilfosfina, etc.) y varios disolventes (THF, diclorometano y 1, 4 dioxano), que el sistema $Fe(OAc)_2/xantPhos$ en dietil éter catalizaba con rendimientos moderados las reacciones de acoplamiento cruzado entre un bromuro de alquilo primario y un reactivo de Grignard primario

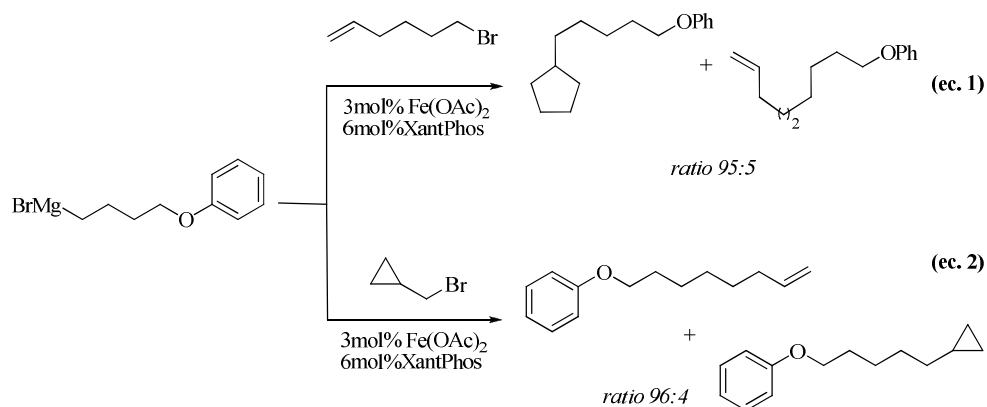
⁷⁵ Tamura, M.; Kochi, J. J. *Organomet. Chem.* **1971**, 31, 289.

(**esquema 1.53**).⁷⁶ Sin embargo, los bromuros de alquilo secundarios reaccionaban mal en estas condiciones de reacción.



Esquema 1.53

Aunque no establecieron un mecanismo de reacción claro, sí que determinaron la posibilidad de intermedios de reacción radicalarios, mediante reacciones de acoplamiento cruzado en las que se observó la formación (**ec.1, esquema 1.54**) y la apertura de ciclos (**ec.2, esquema 1.54**).



Esquema 1.54

⁷⁶ Dongol, K.G.; Koh, H.; Sau, M.; Chai, C.L.L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1015.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ÍNDICE

1.- α -Halo vinil sulfóxidos.

1.1.- Empleo del 1-bromo vinil sulfóxido racémico.

1.1.1.- Empleo de las condiciones de Suzuki- Miyaura.

1.1.2.- Empleo de distintos sistemas catalíticos en la reacción de Suzuki-Miyaura.

1.2.- Reacción de acoplamiento cruzado del 1-bromo-2-(1-(fenilsulfinil)vinil)benceno con un ácido borónico catalizada por paladio.

1.3.- Empleo del bromo vinil sulfóxido quiral. Iodación y arilación de sulfóxidos quirales.

1.3.1.-Yodación de sulfóxidos quirales.

1.3.2.-Arlación de α -yodo vinil sulfóxidos quirales.

2.- α -Halo sulfonas primarias.

2.1.- Ensayos iniciales.

2.2.-Optimización de las condiciones de reacción.

2.3.-Determinación del alcance de la metodología.

2.4.-Mecanismo de reacción.

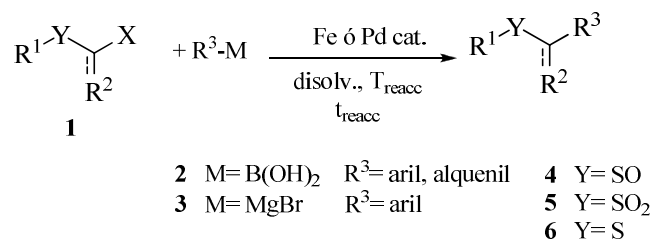
- *Ensayos para la determinación del ciclo catalítico.*
- *Ciclo catalítico propuesto.*

3.-Estudio comparativo de la reactividad de sulfóxidos, sulfonas y sulfuros en reacciones de acoplamiento cruzadas catalizadas por paladio y hierro.

3.1.-Reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos de hibridación sp^3 .

3.2.-Reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos de hibridación sp^2 .

Este capítulo se centra en el estudio de la formación de enlaces C-C por medio de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio o hierro entre un haluro de alquilo o vinilo y un compuesto organometálico de arilo, bien sea de boro o de magnesio (**esquema 1.55**).



1	Y	X	R¹	R²
a	SO	Br	C ₆ H ₅	CH ₂
b	SO	I	4-CH ₃ C ₆ H ₅	CH ₂
c	SO ₂	Br	C ₆ H ₅	H,H
d	SO ₂	Cl	C ₆ H ₅	H,H
e	SO ₂	Br	C ₆ H ₅	CH ₃
f	SO	Br	C ₆ H ₅	H,H
g	SO	Cl	C ₆ H ₅	H,H
h	SO	Br	C ₆ H ₅	CH ₃
i	S	Cl	4-ClC ₆ H ₅	H,H
j	SO ₂	Br	C ₆ H ₅	CH ₂
k	S	Br	C ₆ H ₅	CH ₂

Esquema 1.55

Las reacciones de acoplamiento cruzado más frecuentes tienen lugar entre un haluro de arilo o pseudohaluro (reactivo electrófilo) y un compuesto organometálico (reactivo nucleófilo). Sin embargo, son pocos los ejemplos en la literatura en los que se describen el uso de sulfóxidos⁸⁻¹⁸, sulfuros³³⁻³⁵ o sulfonas¹⁹⁻³² en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.

Puesto que los sulfóxidos y las sulfonas son compuestos que se emplean frecuentemente en síntesis orgánica, el estudio de su reactividad en reacciones con metales de transición ofrece un campo de trabajo interesante

1.- α -Halo vinil sulfóxidos.

A pesar de que en la actualidad, la reacción de Suzuki-Miyaura es un campo de investigación muy activo, hasta la fecha las reacciones de acoplamiento cruzado de 1-halo vinil sulfóxidos catalizadas por paladio descritas emplean básicamente organometálicos de estaño, los cuales se caracterizan por su toxicidad. Puesto que, los alquénil sulfóxidos resultantes de las reacciones de acoplamiento cruzado son sustratos adecuados para reacciones de adición conjugadas a α -sulfinil enonas⁷⁷, reacciones Diels-Alder⁷⁸, aceptores de Michael⁷⁹, reacciones de Pummerer⁸⁰ y reducciones de β -cetosulfóxidos⁸¹. Se consideró interesante estudiar la aplicabilidad de los ácidos borónicos dirigidos a la síntesis de alquénilsulfóxidos (esquema 1.56).

⁷⁷ Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 72.

⁷⁸ a) Ronan, B.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 115.

b) Carreño, M. C.; García-Ruano, J. L.; Urbano, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4003.

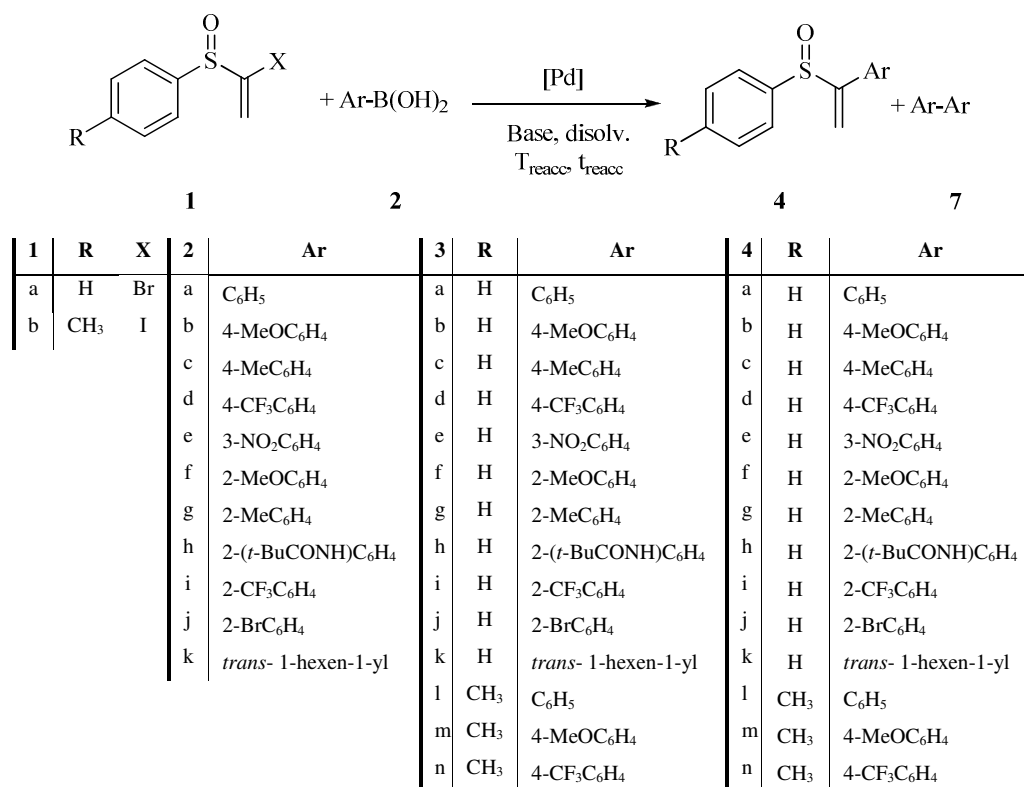
⁷⁹ a) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez Cruz, L.A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6536.

b) Loughlin, W. A.; McCleary, M. A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2003**, 1, 1347.

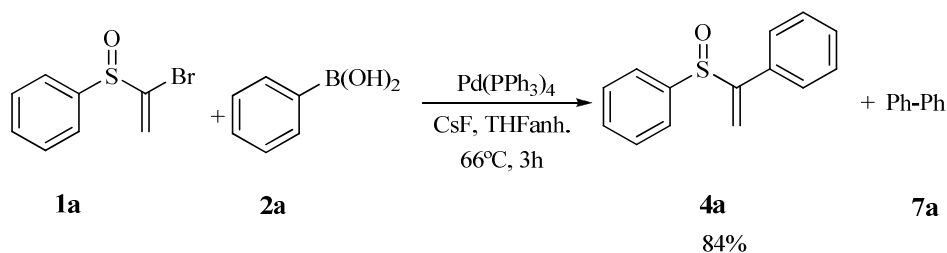
⁸⁰ a) Marino, J. P.; Fernández de la Pradilla, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 25, 5381.

b) Marino, L.; Laborde, E.; Paley, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 966.

⁸¹ Hegedus, L. S. *Transition Metals in the Síntesis of Complex Organic Molecules*; University Science Books: Mill Valley, CA, **1994**.

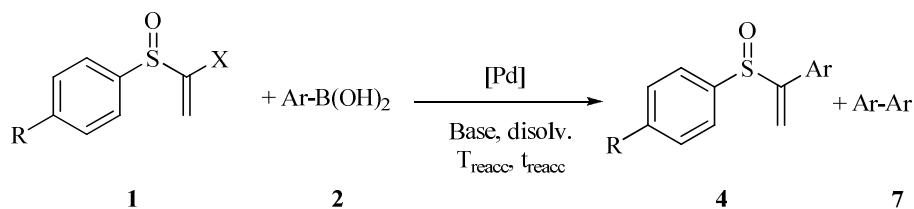
**Esquema 1.56****1.1.- Empleo del 1-bromo vinil sulfóxido racémico.****1.1.1.- Empleo de las condiciones de Suzuki- Miyaura.**

En un primer experimento se llevó a cabo la reacción de 1-bromovinil sulfóxido con ácido fenilbórico utilizando como catalizador Pd(PPh₃)₄ (10mol%) y CsF en THF a 66°C (**esquema 1.57**). Las condiciones aplicadas eran análogas a las determinadas previamente en nuestro grupo de investigación con el sustrato análogo, α -bromometil sulfóxido⁸. En estas condiciones se obtuvo el correspondiente producto de acoplamiento cruzado con un rendimiento del 84%. La quimioselectividad por el producto de acoplamiento cruzado fue elevada y el porcentaje de la reacción competitiva de homoacoplamiento del ácido borónico fue minoritaria.

**Esquema 1.57**

Aunque el CsF no es una de las bases empleadas con más frecuencia para promover la transmetalación del ácido borónico, su elección no fue al azar, puesto que, bases más fuertes como NaOH, NaHCO_3 , K_3PO_4 en medios acuosos son incompatibles con el vinil sulfóxido **1a** debido a sus características como aceptor de Michael y a la posibilidad de eliminación de HBr para dar alquínil sulfóxidos. Por otro lado, el CsCO_3 promueve la descomposición de **1a** con formación de ácidos sulfénicos.

En ensayos posteriores y con objeto de establecer la generalidad de la reacción de acoplamiento cruzado $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$, se utilizaron condiciones similares a las empleadas para la reacción entre **1a** y **2a** con otros ácidos aril borónicos sustituidos **2b-2k** (esquema 1.58).



1	R	X	2	Ar	3	R	Ar	4	R	Ar
a	H	Br	a	C ₆ H ₅	a	H	C ₆ H ₅	a	H	C ₆ H ₅
			b	4-MeOC ₆ H ₄	b	H	4-MeOC ₆ H ₄	b	H	4-MeOC ₆ H ₄
			c	4-MeC ₆ H ₄	c	H	4-MeC ₆ H ₄	c	H	4-MeC ₆ H ₄
			d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	d	H	4-CF ₃ C ₆ H ₄	d	H	4-CF ₃ C ₆ H ₄
			e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	e	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	e	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄
			f	2-MeOC ₆ H ₄	f	H	2-MeOC ₆ H ₄	f	H	2-MeOC ₆ H ₄
			g	2-MeC ₆ H ₄	g	H	2-MeC ₆ H ₄	g	H	2-MeC ₆ H ₄
			h	2-(<i>t</i> BuCONH)C ₆ H ₄	h	H	2-(<i>t</i> BuCONH)C ₆ H ₄	h	H	2-(<i>t</i> BuCONH)C ₆ H ₄
			i	2-CF ₃ C ₆ H ₄	i	H	2-CF ₃ C ₆ H ₄	i	H	2-CF ₃ C ₆ H ₄
			j	2-BrC ₆ H ₄	j	H	2-BrC ₆ H ₄	j	H	2-BrC ₆ H ₄
			k	<i>trans</i> - 1-hexen-1-yl	k	H	<i>trans</i> - 1-hexen-1-yl	k	H	<i>trans</i> - 1-hexen-1-yl

Esquema 1.58

La reacción de **1a** con ácidos aril borónicos ricos en electrones, **2b** y **2c**, condujo a la formación de los productos de acoplamiento cruzado, **3b** y **3c** respectivamente (**entradas 2 y 3, tabla 1.1**), con rendimientos muy similares al ensayo inicial con **2a**.

Por lo que respecta al efecto de sustituyentes electrón-atradores en el arilo del ácido borónico, la conversión del α -bromovinil sulfóxido en el producto de acoplamiento cruzado fue más baja. El ácido *p*-trifluorometilfenil borónico **2d** reaccionó con **1a**, pero el rendimiento de la reacción de acoplamiento cruzado **3d** fue sólo del 75% (**entrada 4, tabla 1.12**). Esta disminución es debido a que la etapa de transmetalación no se ve favorecida. Sin embargo, el efecto es más acusado cuando el sustituyente es un grupo nitro en meta, **2e**, debido a que se trata de un potente grupo electrón-aceptor. Pero, aún así el rendimiento es del 53% (**entrada 5, tabla 1.1**).

Para determinar el efecto del impedimento estérico en la etapa de eliminación reductora se emplearon ácidos aril borónicos con sustituyentes en posición *orto*, esperando observar una disminución del rendimiento de producto de acoplamiento cruzado, aspecto muy común en las reacciones de Suzuki-Miyaura. No obstante, en

el *o*-metoxifenil borónico **2f** no se observó tal disminución (**entrada 6, tabla 1.1**). Pero, variaciones pequeñas en el tamaño del sustituyente como es la diferencia entre un grupo metoxi (**2f**) y un grupo metilo (**2g**) conduce a una ligera disminución del rendimiento (**entrada 7, tabla 1.1**). El *o*-trifluorometil fenil borónico, **2h**, pese a su mayor tamaño da resultados moderados en la reacción de acoplamiento cruzado (**entrada 8, tabla 1.1**). Esta disminución es debido a su carácter aceptor de electrones, tal como ya se ha comentado. Por el contrario, cuando el ácido aril borónico presenta un grupo bromo en posición *orto*, **2i** se observa un aumento del producto de acoplamiento cruzado debido a que el enlace C-Br es más largo (**entrada 9, tabla 1.1**). Ahora bien, el resultado fue distinto cuando el sustituyente en *orto* es una amida impedida, **2j**, en este caso se produce una disminución en la formación del producto de reacción **3j** (**entrada 10, tabla 1.1**).

También se ha empleado un ácido alquenil borónico, cuyo correspondiente producto de acoplamiento cruzado (**3k**) se ha obtenido en un 85% (**entrada 11, tabla 1.1**), abriendo las puertas a las síntesis de dienos aplicables a reacciones Diels-Alder.

En un intento de obtener los acoplamientos con rendimientos del orden del 80% también con los borónicos electrón-atractores, se ensayó la reacción de acoplamiento cruzado del ácido trifluorometil fenil borónico, **2d**, con ligandos de fosfina bidentados, como la XanthPhos. Destacar que la XanthPhos es una fosfina que presenta unas características especiales:

- a) Es la única fosfina bidentada que puede formar complejos *trans*, lo que facilita la isomerización del complejo de Pd *cis* (procedente de la etapa de adición oxidante y requerido para que tenga lugar la eliminación reductora) a *trans* (más estable).

b) Al ser una fosfina bidentada no se puede disociar, por tanto, la etapa de transmetalación es más lenta pero la isomerización al complejo *cis* previa a la eliminación reductora es más rápida.

Al ensayar la reacción del sulfóxido **1a** con el ácido borónico **2d** el rendimiento del producto de acoplamiento cruzado **3d** fue moderado (**entrada 5, tabla 1.2**), aunque ligeramente inferior que al emplear Pd(PPh₃)₄.

En los ensayos realizados, además del producto de acoplamiento cruzado también se observa la formación en cantidades no significativas del correspondiente bifenilo resultado de la reacción de homoacoplamiento entre dos moléculas de ácido borónico.

Entrada	1	2	R	Método	4(%)
1	a	a	C ₆ H ₅	A	a (84)
2	a	b	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	A	b (89)
3	a	c	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	A	c (85)
4	a	d	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	A	d (75)
5	a	e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	A	e (53)
6	a	f	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	A	f (90)
7	a	g	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	A	g (87)
8	a	h	<i>o</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	A	h (68)
9	a	i	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	A	i (80)
10	a	j	2-(<i>t</i> -BuCONH)C ₆ H ₄	A	j (68)
11	a	k	<i>trans</i> - 1-hexen-1-ilo	A	k (85)
12	a	d	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	B	d (68)

Método A: **1a** (1eq), **2** (2eq), Pd(PPh₃)₄ (10mol%), CsF (4eq), THF, 66°C.
Método B: **1a** (1eq), **2** (2eq), Pd(OAc)₂ (10mmol%), xantPhos (10mmol%), 80°C, 48h.

Tabla 1.1

En definitiva, la reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura catalizada por paladio entre el 1-bromo vinil sulfóxido con ácidos borónicos,

condure a los correspondientes productos α -arilados con rendimientos de moderados a altos sin necesidad de aplicar condiciones especiales, contrariamente a lo descrito previamente en la literatura. Además las reacciones tienen lugar en condiciones suaves y utilizando el catalizador de paladio más simple y económico ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Método A, **tabla 1.1**).

1.1.2.- Empleo de distintos sistemas catalíticos en la reacción de Suzuki-Miyaura.

Los ligandos de fosfina son los más eficaces para estabilizar las especies de paladio(0), siendo muy común el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Sin embargo, estos sistemas presentan una serie de problemas asociados a la incompatibilidad de las fosfinas con el aire y el medio acuoso así como problemas asociados a los ligandos⁸², es decir, las reacciones secundarias de intercambio arilo-arilo y la formación de sales de fosfonio. Como alternativa, se planteó el uso de otros sistemas catalíticos con el fin de determinar la reactividad de este sulfóxido con otros catalizadores.

Entre otras posibilidades, los ligandos nitrogenados representan una alternativa debido a su economía y disponibilidad.⁸³ No obstante, son menos efectivos tanto en la estabilización de las especies de $\text{Pd}(0)$, favoreciendo así la formación de especies inactivas de paladio negro, como en la activación del $\text{Pd}(0)$ en los procesos de adición oxidante y eliminación reductora. Pero, aún así son ligandos adecuados para aquellos sustratos que reaccionan en condiciones suaves.⁸⁴

⁸² Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5034.

⁸³ (a) Grasa, G. A.; Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1077.

(b) Grasa, G. A.; Singh, R.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 269.

⁸⁴ (a) Li, J.-H.; Liang, Y.; Wang, D.-P.; Liu, W.-J.; Xie, Y.-X.; Yin, D.-L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2832.

(b) Li, J.-H.; Zhu, Q.-M.; Xie, Y.-X. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10888. (c) Li, J.-H.; Zhang, X.-D.; Xie, Y.-X. *Synthesis* **2005**, 804.

Por otro lado, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por un metal en ausencia de ligando y la catálisis en fase heterogénea están adquiriendo cada vez más importancia, debido a la eliminación de las reacciones secundarias originadas por los ligandos fosfina y la posibilidad de reutilizar el catalizador, respectivamente.

La primera diferencia que encontramos en todos los casos con respecto al uso de la fosfina es la necesidad de tiempos de reacción más largos y de temperaturas mayores (**tabla 1.2**). Los resultados que se obtuvieron en la reacción entre el 1-bromovinil sulfóxido y los ácidos borónicos **2a**, **2b** y **2c** fueron satisfactorios (**entradas 1, 2 y 3, tabla 1.2**). No obstante, al emplear el ácido borónico **2d** el rendimiento de la reacción disminuye hasta el 23% (**entrada 4, tabla 1.2**).

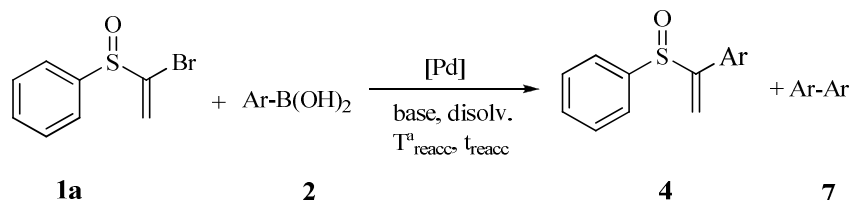
Por otro lado, se emplearon fuentes de paladio cuyos ligandos fuesen capaces de estabilizar el metal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**entradas 5, 6 y 7, tabla 1.2**). Sin embargo, la reacción principal fue el producto de homoacoplamiento, obteniéndose sólo un 35% del vinil sulfóxido α -arilado o bien el producto de partida junto con productos de descomposición.

En la búsqueda de un sistema catalítico capaz de reaccionar para dar los correspondientes productos de acoplamiento cruzado, se pensó en el PdEnCat®; puesto que por su empaquetado inhibe la deposición de paladio por formación de agregados.^{85,86} Cuando se empleó etanol como co-solvente se observó la formación del producto de adición del etanol al doble enlace del sulfóxido **1a** (**entrada 8, tabla 1.2**), mientras que al llevar a cabo la reacción en una mezcla tolueno:agua se recuperó el producto de partida **1a** inalterado (**entrada 9, tabla 1.2**).

⁸⁵ El PdEnCat® se encuentra formado por microcápsulas de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ encapsuladas en poliureas.

⁸⁶ Chandrashekar, R.; Ley, S. V.; Smith, S. C.; Shirley, I.M.; DeAlmeida, N. *Chem. Commun.* **2002**, 1132

Por otro lado, se pensó en la posibilidad de extrapolar las condiciones descritas por Felpin para α -arilación de yodoarenos al estudio de la reactividad⁸⁷ del bromo vinil sulfóxido **1a**. No obstante, la reacción de acoplamiento cruzado no tuvo lugar cuando una mezcla de sulfóxido **1a**, ácido *p*-metil fenil borónico, Pd/C, Na₂CO₃ en una mezcla DMF:H₂O se calentó a 25°C durante 24h; el producto de partida **1a** se recupera inalterado (**entrada 10, tabla 1.2**).



Entrada	1	2	R	Método	4(%)
1	a	a	C ₆ H ₅	C	a(43)
2	a	b	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	C	b(78)
3	a	c	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	C	c(70)
4	a	d	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	C	d(23)
5	a	b	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	D	b(35)
6	a	b	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	E	b(0)
7	a	b	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	F	b(0)
8	a	f	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	G	f(0)
9	a	c	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	c(0)
10	a	b	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	I	c(0)

Método C: Pd(OAc)₂ (10mmol%), DABCO (20mmol%), 80°C, 48h.

Método D: Pd₂(dba)₃ (10mmol%), THF, 66°C, 24h. *Método E:*

Pd(OAc)₂ (10mmol%), THF, 66°C, 24h. *Método F:* Pd(OAc)₂

(10mmol%), DMF, 66°C, 24h. *Método G:* K₂CO₃, tolueno:etanol:

agua. 80°C, 16h. *Método H:* CsF, tolueno:agua, 80°C, 16h. *Método*

I: Pd/C, Na₂CO₃, DMF:H₂O, 25°C, 24h.

Tabla 1.2.-

⁸⁷ Felpin, F.-X. *J.Org. Chem.* **2005** 70, 857.

1.2.- Reacción de acoplamiento cruzado del 1-bromo-2-(1-(fenilsulfinil)vinil)benceno con un ácido borónico catalizada por paladio.

En el apartado anterior se expuso el estudio dirigido a la formación de enlaces Csp^2-Csp^2 mediante la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un α -bromo vinil sulfóxido y un ácido borónico, para dar lugar a los correspondientes alquénil sulfóxidos.

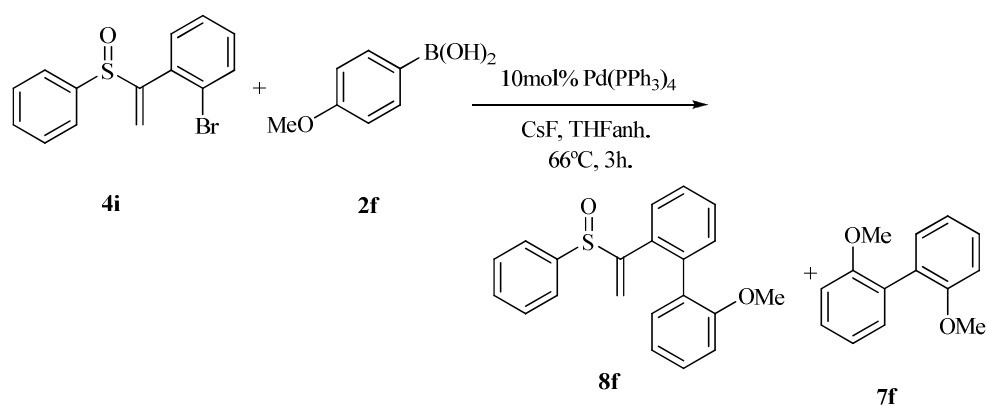
Señalar que los alquénil sulfóxidos obtenidos son compuestos muy interesantes, puesto que al escoger el ácido aril borónico sustituido adecuado nos permite la posibilidad de llevar a cabo reacciones de Suzuki-Miyaura secuenciales y acceder por este procedimiento a alquénil sulfóxidos complejos, **8** en los que es posible transferir la quiralidad del sulfóxido a la formación de un eje quiral en el biarilo.

Esta última etapa entre **4i** y un ácido aril borónico **2** sería formalmente la formación de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un bromuro de arilo y un ácido aril bórico; reacción ampliamente descrita en la literatura.⁸⁸ Por este motivo se han escogido ácidos aril borónicos estratégicos para esta segunda reacción de acoplamiento cruzado, es decir, ácidos aril borónicos con sustituyentes en posición *orto*. De acuerdo con ello, en un primer ensayo se escogieron las condiciones desarrolladas en el apartado anterior para la síntesis de alquénil sulfóxidos, puesto que en ninguno de los casos descritos en la literatura el haluro de arilo presenta un grupo sulfóxido como sustituyente. De acuerdo con ello, se calentó a reflujo de THF una mezcla de 1-bromo-2-(1-(fenilsulfinil)vinil)benceno **4i** (1eq), ácido *p*-metoxi fenil borónico **2f** (2eq), $Pd(PPh_3)_4$ (10mol%) y CsF (4eq), durante 16h (método A, **esquema 1.59**). En estas condiciones se obtuvo el correspondiente producto de acoplamiento cruzado con un rendimiento del 60%.

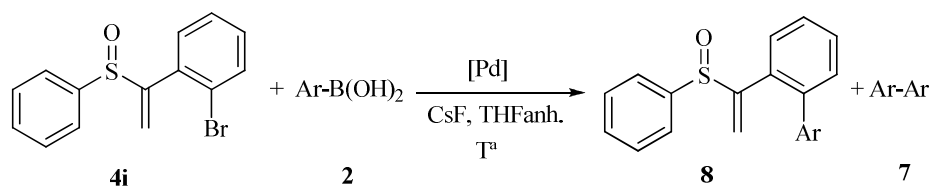
⁸⁸ a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.

b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.

c) Littke, A.; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4177.

**Esquema 1.59**

En ensayos posteriores y con objeto de establecer la generalidad de la reacción de acoplamiento cruzado Csp²-Csp², se utilizaron condiciones similares a las empleadas para la reacción entre **4i** y **2f** con otros ácidos aril borónicos sustituidos en posición *orto* (tabla 1.3)



Entrada	4	2	Ar	Método ^{a, 89}	8(%)
1	i	f	<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	A	a (60)
2	i	g	<i>o</i> -MeC ₆ H ₅	A	b (0)
3	i	l	<i>o</i> -Naftil	A	c (82)

^a Método A: Pd (PPh₃)₄ (5mmol%), THF, 66°C, 3h

Tabla 1.3.-

El resultado fue bien distinto cuando se hizo reaccionar **4i** con otro ácido aril borónico rico en electrones, **2g** (entrada 2, tabla 1.3). La reacción no funcionó,

⁸⁹ Las condiciones de reacción son las mismas que las empleadas para el sulfóxido **1a**, aunque en este caso con diferente sustrato. Por este motivo, se ha decidido utilizar la misma nomenclatura en este sustrato.

recuperándose el producto de partida. No es de extrañar el resultado obtenido puesto que el complejo de adición oxidante que contiene el sulfoxido **4i** está bastante impedido, por lo tanto la presencia un ácido aril borónico con un sustituyente metilo, ligeramente más voluminoso que el grupo metoxi, dificultaría más que en el caso anterior la etapa de transmetalación.

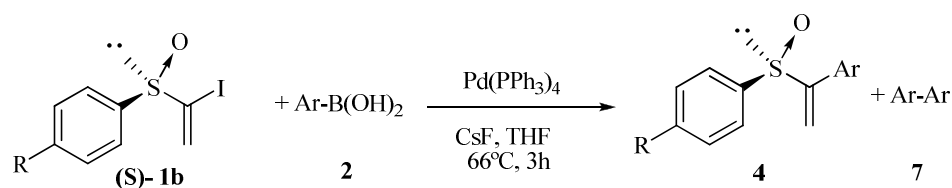
Por el contrario, el resultado fue más satisfactorio con el ácido *o*-naftil borónico **2l** (**entrada 3**, **tabla 1.3**) en el que la planaridad, característica del grupo naftilo debido a la existencia de dos anillos aromáticos conjugados favorecerían la reacción para dar el correspondiente producto de acoplamiento cruzado con un 82% de rendimiento. Ahora bien, tanto en el caso de los productos de acoplamiento cruzado **8af** como **8c** se obtuvieron una mezcla de atropisómeros; como se deduce de los espectros de resonancia magnética nuclear. En este caso se obtuvo una mezcla 66:33. Se están llevando a cabo diferentes ensayos de cristalización, pero hasta fecha de hoy no ha cristalizado ningún producto; no pudiéndose determinar la estructura de ninguno de los dos atropisómeros del producto **8c**.

Destacar que, aunque se haya obtenido una mezcla de atropisómeros estos productos presentan un gran interés debido a la existencia de un eje quiral cuya importancia ya se ha descrito en la literatura.⁹⁰

1.3.- Empleo del bromo vinil sulfóxido quiral. Iodación y arilación de sulfóxidos quirales.

Una vez optimizadas las condiciones de la reacción de acoplamiento cruzado entre α -bromo vinil sulfóxidos y ácidos aril borónicos, se planteó la posibilidad de realizar la versión quiral que condujera a alquenil sulfóxidos ópticamente activos (**esquema 1.60**).

⁹⁰ Mori, K.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48,5633.

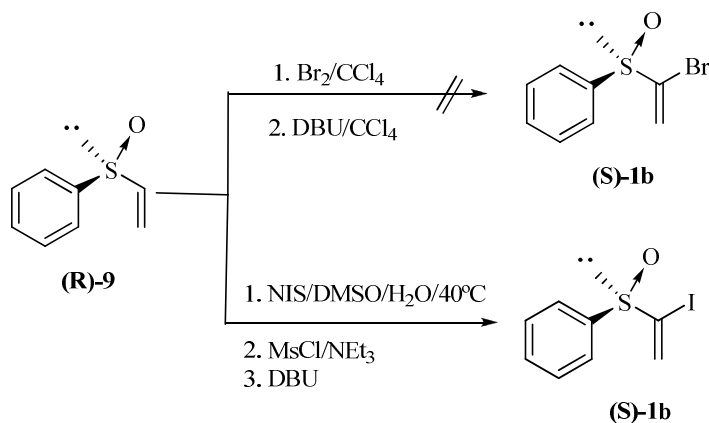


1	R	2	Ar	4	R	Ar	7	Ar
b	CH ₃	a	C ₆ H ₅	l	CH ₃	C ₆ H ₅	a	C ₆ H ₅
		b	4-MeOC ₆ H ₄	m	CH ₃	4-MeOC ₆ H ₄	b	4-MeOC ₆ H ₄
		d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	n	CH ₃	4-CF ₃ C ₆ H ₄	d	4-CF ₃ C ₆ H ₄

Esquema 1. 60**1.3.1.- Yodación de sulfóxidos quirales.**

Por lo que respecta a la posibilidad de aplicar la metodología del acoplamiento cruzado a la preparación de alquénil sulfóxidos quirales, el primer paso es la obtención del α -halo sulfóxido quiral.

La bromación de los vinil sulfóxidos racémicos se puede realizar de manera eficaz, utilizando Br₂ en CCl₄, seguido de DBU de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía.^{14a} Sin embargo, cuando el sulfóxido utilizado es quiral, la aplicación de este procedimiento conduce a la racemización del producto de partida (**esquema 1.61**).

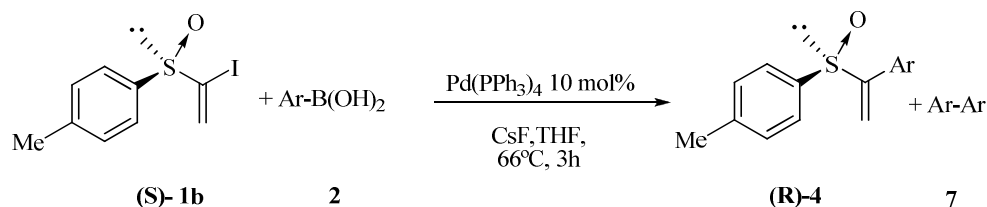
**Esquema 1.61**

Ante los resultados obtenidos, se optó por cambiar de halógeno e intentar la reacción de yodación del sulfóxido quiral descrita en la literatura.^{14a} Así pues, el vinil sulfóxido quiral se hizo reaccionar con NIS en DMSO y agua para dar la correspondiente yodohidrina, seguido de un tratamiento con MsCl en trietilamina para dar el derivado mesilado y finalmente tratamiento con DBU para dar el correspondiente α -yodo vinil sulfóxido buscado (**S**)-**1b** con completa inversión de la configuración (**esquema 1.61**) y en un 85% de rendimiento.

En la parte experimental se detallan las condiciones óptimas para obtener el sulfóxido quiral yodado.

1.3.2.- Arilación de α -yodo vinil sulfóxidos quirales.

Determinada la pureza óptica de (**S**)-**1b**, se inició el estudio de la versión asimétrica de nuestro sistema de reacción (**esquema 1.62**).



Esquema 1.62

Los resultados que se obtuvieron en la reacción entre el α -yodo vinil sulfóxido quiral (**S**)-**1b** y los ácidos aril borónicos **2a**, **2c** y **2d**, fueron totalmente satisfactorios. De hecho, los correspondientes alquénil sulfóxidos quirales, **4l**, **4m** y **4n** respectivamente, se obtuvieron con rendimientos elevados tanto con sustituyentes electrón-aceptores como electrón-donadores (**tabla 1.4**) y lo más importante, la quiralidad del átomo de azufre se preservó en las condiciones de reacción utilizadas.

Entrada	1	2	Ar	Método^{a,7}	4(%)
1	b	a	C ₆ H ₅	A	l(79)
2	b	c	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	A	m(73)
3	b	d	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	A	n(67)

^a *Método A*: Pd(PPh₃)₄(10mmol%), 66°C, 3h

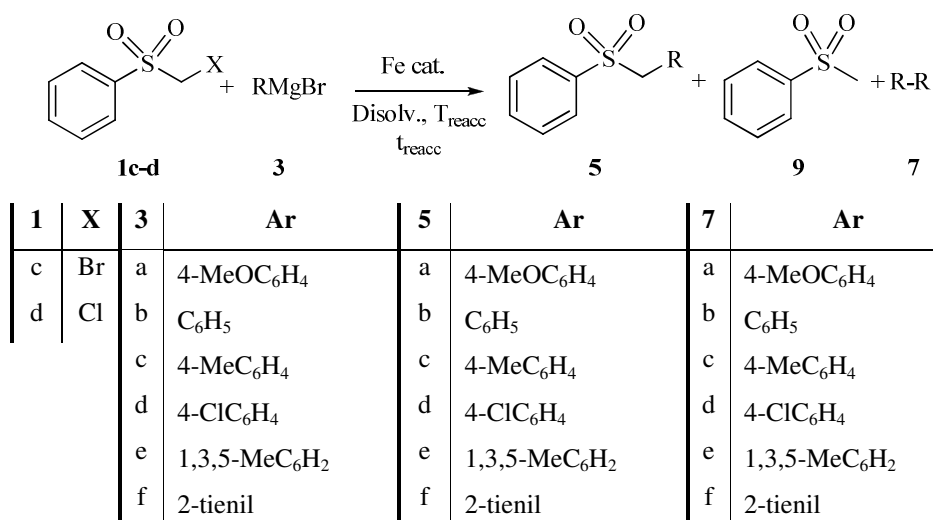
Tabla 1.4

2.- α -Halo sulfonas primarias.

Las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura catalizadas por paladio transcurren con buenos rendimientos tanto con α -bromometil sulfóxidos como con 1-bromo alquénil sulfóxidos. Sin embargo, el paladio no es eficaz en el caso de las α -bromo metil sulfonas. Por tanto el eventual acoplamiento suponía un cambio de catalizador.

Actualmente, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro entre un haluro de arilo/alquilo (electrófilo) y un reactivo organometálico, bien sea de magnesio o zinc (nucleófilo) es un campo de investigación muy activo, pero todavía en ciernes. Los precedentes relacionados con nuestro objetivo, hacen referencia a derivados halogenados alquílicos (clorados, bromados e incluso triflatos y tosilatos) con grupos cetona, éster o amida en su estructura.⁹¹ Como consecuencia, se consideró interesante estudiar la aplicabilidad de estos sustratos (**esquema 1.63**).

⁹¹ Véase apartado *Antecedentes bibliográficos*, apartado 3 del presente capítulo.

**Esquema 1.63**

Los métodos más habituales para la preparación de sulfonas consisten en reacciones de oxidación a partir de los correspondientes sulfuros y sulfóxidos. Se han empleado gran variedad de agentes oxidantes como ácido nítrico⁹², KMnO₄⁹³, MnO₂⁹⁴, NaClO₄⁹⁵, metaperiodato de sodio⁹⁶, bromo, tetraóxido de dinitrógeno⁹⁷ entre otros. Sin embargo, la mayoría de estos procesos no son aplicables a gran escala debido a la formación de productos contaminantes y/o a su elevado coste. Por ello, una alternativa ha sido el desarrollo de metodologías basadas en catalizadores derivados del tungsteno⁹⁸ o en el peróxido de hidrógeno como agente oxidante (debido a su bajo coste, fácil manejo y a la producción de agua como producto secundario) y a metales como Ti⁹⁹, Mo¹⁰⁰, Fe¹⁰¹, V¹⁰², W¹⁰³, Re¹⁰⁴, Cu¹⁰⁵,

⁹² Durst, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1034.

⁹³ Gokel, G.W.; Gerdes, H.M.; Dishong, D.M. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3634.

⁹⁴ Edwards, D.; Stenlake, J.B. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3272.

⁹⁵ Khuruna, J.M.; Panda, A.K.; Ray, A.; Gogia, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28,234.

⁹⁶ Leonard, N.J.; Johnson, C.R. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 282.

⁹⁷ Addison, C.C.; Sheldon, J. *J. Chem. Soc.* **1956**, 2705.

⁹⁸ a) Ishi, Y.; Tanaka, H.; Nisiyama, Y. *Chem. Lett.* **1994**, 1.

b) Yamazaki, S. *Bull. Chem. Jpn.* **1996**, 69, 2955.

⁹⁹ Mba, M.; Prins, L.J.; Licini, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 21.

¹⁰⁰ Jeyakumar, K.; Chand, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4573.

Mn¹⁰⁶ y Au¹⁰⁷ como catalizadores. Además, estos métodos basados en la oxidación de sulfuros y sulfóxidos, son en muchas ocasiones incompatibles con otros grupos funcionales como alcoholes u olefinas, que pueden reaccionar para dar productos no deseados.

Una alternativa es la reacción de α -arilación de sulfonas desarrollada por Belestkaya²⁵⁻²⁶, en la que el carácter electrón-aceptor de la sulfona sirve para promover la desprotonación del átomo de carbono contiguo; generándose un anión que reacciona con un haluro de arilo en presencia de paladio. Se requiere la presencia de un grupo carbonilo adicional para que se produzca el acoplamiento.

Sin embargo, no existe ningún precedente referido a la síntesis de sulfonas mediante reacciones de acoplamiento cruzado entre una α -halo sulfona y un reactivo organometálico catalizadas por metales de transición.

2.1.- Ensayos iniciales

Por lo que respecta a los objetivos propios de este trabajo, al no existir ningún precedente, en un primer ensayo se escogieron las condiciones típicas de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por hierro.

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro en su mayoría requieren de un aditivo, bien sea amina (las más utilizadas son el TMEDA y la NMP) o ligandos fosfina para aumentar la selectividad de la reacción de acoplamiento cruzado frente a reacciones secundarias. Por ello la elección del aditivo de la reacción está basada en los estudios del efecto del ligando descritos en la literatura

¹⁰¹ Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8940.

¹⁰² Blakemore, P.R.; Burge, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3068.

¹⁰³ Sato, K.; Hyodo, M.; Aoki, M.; Zheng, X.Q.; Noyori, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2469.

¹⁰⁴ Yamazaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 2955.

¹⁰⁵ Kelly, P.; Lawrence, S.E.; Maguire, A. *Synlett* **2007**, 1501.

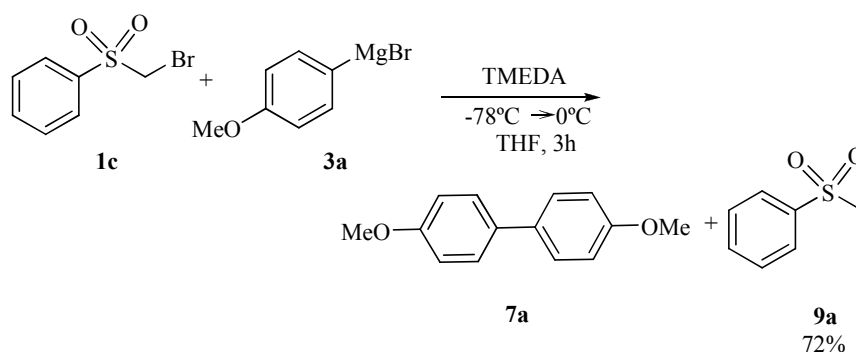
¹⁰⁶ Hosseinpoor, F.; Golchoubian, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5195.

¹⁰⁷ Yuan, Y.; Bian, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8518.

Noda y col.¹⁰⁸ en sus estudios del efecto del TMEDA en las reacciones de acoplamiento cruzado determinaron que el TMEDA jugaba dos papeles:

- En el ciclo catalítico propuesto, postulan que el TMEDA coordina al hierro siendo por tanto responsable de la estabilidad de los complejos de hierro.
- En reacciones con haluros de alquilo secundarios inhibe la formación de olefinas por reacciones de β -eliminación de hidrógenos.

Así pues teniendo en cuenta el primer factor, se escogió la TMEDA. En un primer ensayo se comprobó si se producía reacción entre la α -bromo metil fenil sulfona **1c** y el bromuro de *p*-metoxi fenil magnesio **3a** en presencia de TMEDA y ausencia del catalizador metálico. En estas condiciones no se obtuvo el producto de acoplamiento cruzado perseguido sino el producto de deshalogonación **9** derivado exclusivamente de la sulfona; un 72%, producto de homoacoplamiento procedente del reactivo de Grignard y se recuperó un 21% del producto de partida (Método J, **esquema 1.64**).

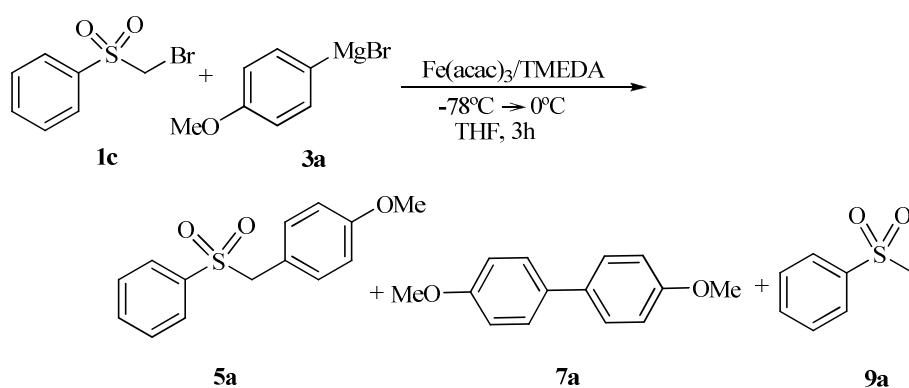


Esquema 1.64

De acuerdo con estos resultados, el siguiente experimento se realizó en presencia de una cantidad catalítica de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (Método K, **esquema 1.65**). De acuerdo con

¹⁰⁸ Noda, D.; Sunada, Y.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6078.

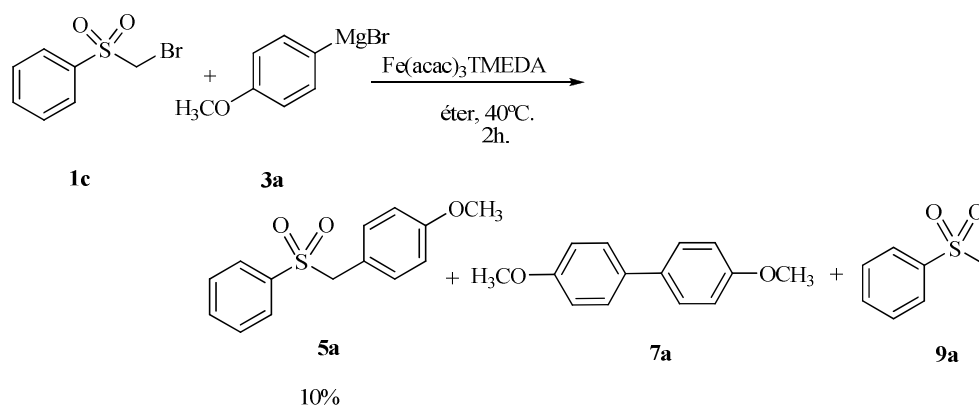
ello, a una mezcla de la α -bromo sulfona **1c** (1eq), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (5mol%) y TMEDA (1.2eq) en THF (6mL) a -78°C se adicionó una disolución bromuro de *p*-metoxi fenil magnesio **3c** (1eq, 1M en THF) se agitó durante 3h a 0°C . En estas condiciones, se obtuvo el correspondiente producto arilado **5a** con un rendimiento del 39%. La quimioselectividad por el producto de acoplamiento cruzado no fue elevada, puesto que se recuperó un 39% del producto de partida **1c** así como los productos resultantes de las reacciones competitivas de deshalogenación de la α -bromo sulfona **9** en un 21% y producto de homoacoplamiento oxidativo del reactivo de Grignard **7a**.

**Esquema 1.65**

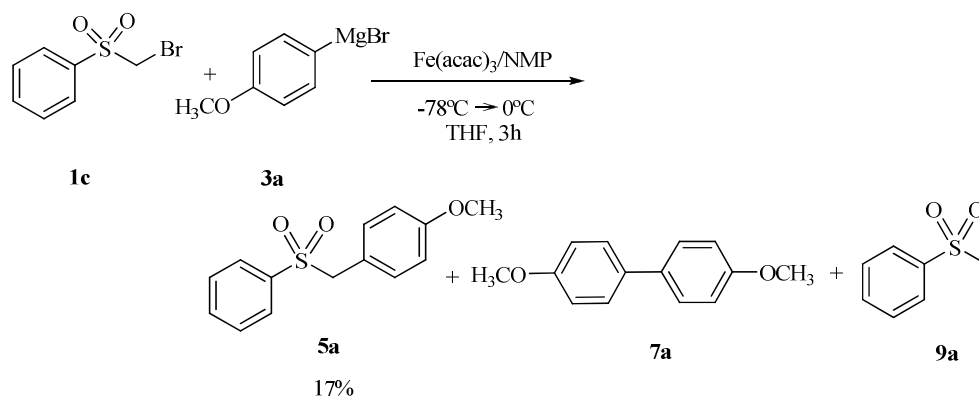
Este resultado es debido a que uno de los reactivos no es el adecuado o no se encuentra en la proporción adecuada. Por tanto, el siguiente paso fue reconsiderar las condiciones de reacción utilizadas ya que la conversión fue del 60%.

2.2.- Optimización de las condiciones de reacción

En una primera alternativa para mejorar el rendimiento y conversión de la reacción, se cambió el THF por el dietil éter a reflujo (Método L, **esquema 1.66**). En este caso la conversión de la reacción fue del 26%, obteniéndose el correspondiente producto de acoplamiento cruzado **5a** un 10% de rendimiento y el de deshalogenación del producto de partida **9** en un 16%.

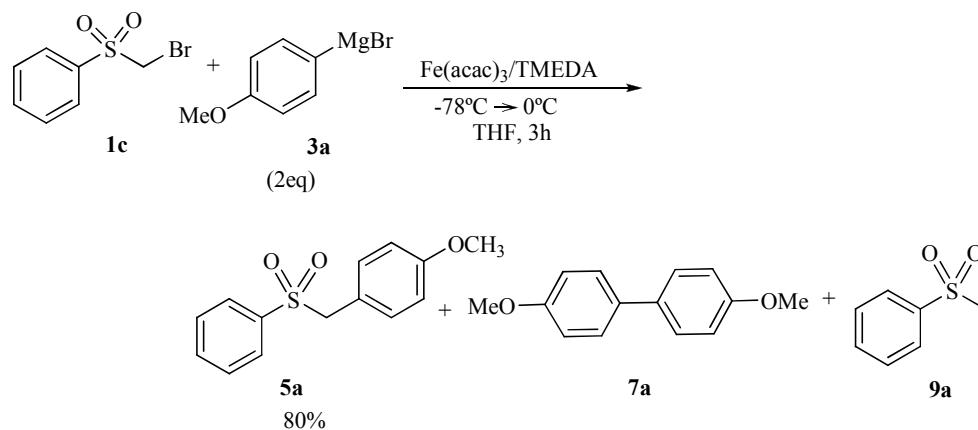
**Esquema 1.66**

Una vez establecido el disolvente de la reacción (THF), el siguiente paso fue reconsiderar el ligando utilizado. Con ello, el siguiente experimento se realizó en presencia de NMP como aditivo (Método M, **esquema 1.67**). No obstante, la reacción deseada tuvo lugar en un 17%, siendo el producto de deshalogenación **9** el producto mayoritario.

**Esquema 1.67**

Ya se ha comentado anteriormente que Kharasch⁵³ observó que los haluros de aril magnesio en presencia de metales de transición descomponían formando biarilos homoacoplados. En consecuencia, se consideró la posibilidad de aumentar la proporción de reactivo de Grignard. Así pues, a una mezcla de la α -bromo sulfona

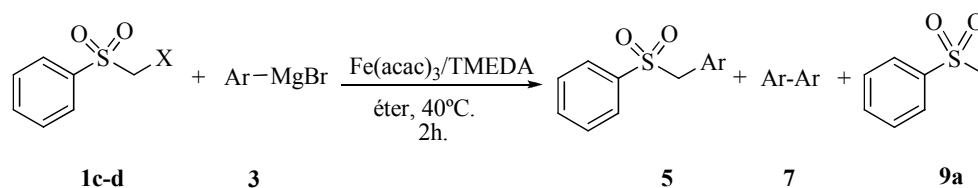
1c (1eq), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (5mol%) y TMEDA (1.2eq) en THF (6mL) a -78°C se adicionó una disolución bromuro de *p*-metoxi fenil magnesio **3c** (2eq, 1M en THF) se agitó durante 3h a 0°C (Método N, **esquema 1.68**). Así pues, se formaron dos productos: el producto de α -arilación buscado **5a** en un 80% y el producto de deshalogenación **9** con un 18% de rendimiento.



Por tanto, la reacción de acoplamiento cruzado entre una α -bromo metil sulfona primaria y un reactivo de Grignard se ve favorecida utilizando THF como disolvente, TMEDA como aditivo y dos equivalentes del reactivo de Grignard.

2.3.- Determinación del alcance de la metodología.

Con objeto de determinar el alcance de esta metodología, estas condiciones de reacción se emplearon en la reacción de acoplamiento cruzado entre la α -halo metil fenil sulfona **1c-d** y otros aril magnesianos **3** que presentaban distintas propiedades estéricas y electrónicas (**esquema 1.69**).

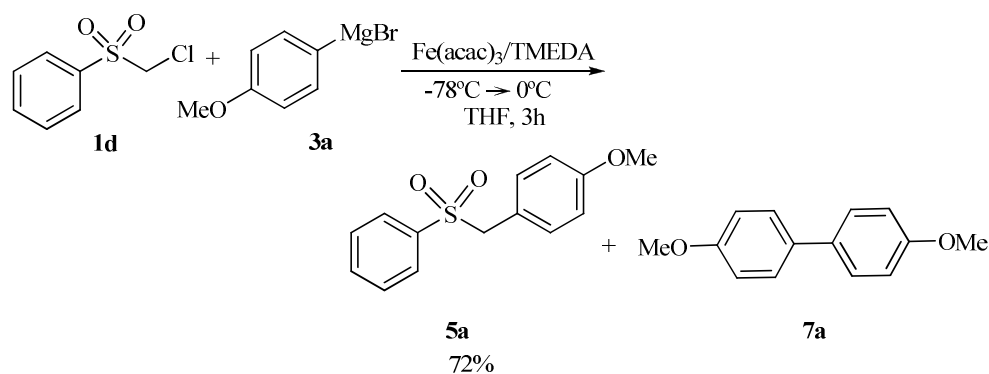


1	X	3	Ar	5	Ar	7	Ar
c	Br	a	4-MeOC ₆ H ₄	a	4-MeOC ₆ H ₄	a	4-MeOC ₆ H ₄
d	Cl	b	C ₆ H ₅	b	C ₆ H ₅	b	C ₆ H ₅
		c	4-MeC ₆ H ₄	c	4-MeC ₆ H ₄	c	4-MeC ₆ H ₄
		d	4-ClC ₆ H ₄	d	4-ClC ₆ H ₄	d	4-ClC ₆ H ₄
		e	1,3,5-MeC ₆ H ₂	e	1,3,5-MeC ₆ H ₂	e	1,3,5-MeC ₆ H ₂
		f	2-tienil	f	2-tienil	f	2-tienil

Esquema 1.69

Los precedentes relacionados con nuestro objetivo, hacen referencia en su mayoría a reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros de alquilo y aril magnesianos.⁶³⁻⁷⁷ La reacción de cloruros de alquilo con aril magnesianos catalizadas por Fe(acac)₃ en condiciones estándar de una reacción de acoplamiento cruzado, en la mayoría de casos conduce a la obtención del correspondiente producto arilado con rendimientos inferiores a los derivados bromados y iodados. Sólo en el caso de reacciones de cloruros de arilo con alquil magnesianos^{42a} se ha observado la formación del correspondiente producto alquilado con rendimientos cuantitativos y sin competencia de la reacción de deshalogenación.

A pesar de esta diferencia de comportamiento observada en los derivados clorados, se ensayó la reacción de acoplamiento cruzado con la α -cloro metil sulfona **1d** con el fin de extrapolar esta metodología. Así pues, a una mezcla de la α -cloro sulfona **1d** (1eq), Fe(acac)₃ (5mol%) y TMEDA (1.2eq) en THF (6mL) a -78°C se adicionó una disolución bromuro de *p*-metoxi fenil magnesio **3c** (2eq, 1M en THF) se agitó durante 3h a 0°C (Método N, **esquema 1.70**). En estas condiciones se obtuvo el correspondiente derivado arilado **5a** con un rendimiento del 72%. Además, no se observó la formación del producto de deshalogenación de la sulfona de partida.

**Esquema 1.70**

Esta diferencia de comportamiento respecto a las reacciones de formación de enlaces $\text{Csp}^3\text{-Csp}^2$ a partir de un derivado clorado citadas anteriormente podría deberse a la presencia del grupo sulfona en la molécula. Es decir, debido al carácter electrón-aceptor de la sulfona la etapa de adición oxidante está más favorecida que en el caso de otros haluros de alquilo no activados.

La reacción de **1c** con el bromuro de *p*-metoxi fenil magnesio **3a**, condujo a la formación del producto de acoplamiento cruzado **5a** y del producto de deshalogenación **9** con unos rendimientos del 80% y 20% respectivamente, así como producto de homoacoplamiento (**entrada 1, tabla 1.5**). Sin embargo, la misma reacción con el derivado clorado **1d** condujo a la formación del producto de acoplamiento cruzado **5a** con un 72% de rendimiento y producto de homoacoplamiento del reactivo de Grignard (**entrada 2, tabla 1.5**). Aunque en ambos casos se obtiene el producto de acoplamiento cruzado con rendimientos similares, la diferencia más importante es la ausencia de producto de deshalogenación **9** en el último caso. Este comportamiento indicaría que en el caso de los derivados clorados la reacción secundaria de deshalogenación está menos favorecida.

Asimismo, la reacción de **1c** y **1d** con aril magnesianos ricos en electrones **3c**, condujo a la formación del producto de acoplamiento cruzado **5c**, respectivamente, con un rendimiento similar al ensayo inicial con **3a** (**entradas 5 y 6, tabla 1.5**). Ahora bien, el resultado fue distinto al hacer reaccionar una α -halo sulfona con el magnesiano **3b** (**entradas 3 y 4, tabla 1.5**). De hecho, se observa una ligera disminución en el rendimiento del producto de acoplamiento cruzado frente a un aumento del producto de deshalogenación **9** en el caso del derivado bromado **1c**. En este caso, a diferencia del ensayo inicial de **1d** con **3a**, se forma el producto de deshalogenación **9**. Estos resultados podrían deberse a que en el caso de los grupos electrón-aceptores favorecen que la etapa de transmetalación debe ser más lenta y por tanto la reacción de deshalogenación adquiere importancia.

Los resultados obtenidos al reaccionar **1c** y **1d** con un aril magnesiano deficiente en electrones, **3d** conducen al correspondiente producto de acoplamiento cruzado **5d** con rendimientos inferiores (**entradas 7 y 8, tabla 1.5**), corroborando la hipótesis formulada anteriormente. Es más, en el caso de la α -bromo sulfona **1c** se recupera el producto de partida con un 24% de rendimiento.

Por otra parte, el rendimiento de la reacción de **1d** se vio sólo ligeramente disminuido por la presencia de sustituyentes electrón-dadores en posición orto, **3e** (**entrada 10, tabla 1.5**); un aspecto común en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro. No obstante, el resultado fue bien distinto al reaccionar **1c** y **3e**, en el que el producto de deshalogenación **9** se obtuvo con un 56% de rendimiento, mientras que el correspondiente producto α -arilado **5e** se obtuvo en un 43% (**entrada 9, tabla 1.5**).

Los resultados fueron satisfactorios al emplear el heteroarilmagnesiano **3f** (**entradas 11 y 12, tabla 1.5**), lográndose aislar en el caso de la α -halo sulfona **1d** el producto de acoplamiento cruzado exclusivamente con un 82% de rendimiento.

Entrada	1	3	Ar	Método ^a	5(%)	9a(%)
1	c	a	4-MeOC ₆ H ₄	N	a(80)	20
2	d	a	4-MeOC ₆ H ₄	N	a(72)	0
3	c	b	C ₆ H ₅	N	b(56)	32
4	d	b	C ₆ H ₅	N	b(64)	27
5	c	c	4-MeC ₆ H ₄	N	c(70)	28
6	d	c	4-MeC ₆ H ₄	N	c(80)	0
7	c	d	4-ClC ₆ H ₄ ^b	N	d(13)	35
8	d	d	4-ClC ₆ H ₄	N	d(58)	42
9	c	e	1,3,5-MeC ₆ H ₂	N	e(43)	56
10	d	e	1,3,5-MeC ₆ H ₂	N	e(70)	10
11	c	f	2-tienil	N	f(58)	26
12	d	f	2-tienil	N	f(82)	0

^aMétodo N: Las reacciones se llevaron a cabo en THF desgasificado entre -78°C y 0°C. Los equivalentes molares de los reactivos y catalizadores se detallan a continuación: Fe(acac)₃ (5mol%), **1c-d** (1eq), **3**(2eq), TMEDA (1.2eq).^b Se recupera un 24% de la sulfona **1c**.

Tabla 1.5

El éxito en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por hierro con la α -bromo y α -cloro metil sulfona, parece ser función del carácter donador o aceptor de electrones de los grupos presentes en el anillo aromático del reactivo de Grignard, más que función del impedimento estérico en el mismo magnesiano. Mientras que la quimioselectividad de la reacción depende del tipo de halógeno presente en la sulfona.

2.1.4.- Mecanismo de reacción.

Al no haberse descrito con anterioridad la reacción de α -halo sulfonas primarias con reactivos de Grignard catalizada por Fe(III), se consideró de interés aportar alguna evidencia sobre el mecanismo de reacción.

Como ya se ha comentado anteriormente, existe más de un ciclo catalítico propuesto para explicar el mecanismo de reacción (el mecanismo no se ha podido precisar con detalle debido al paramagnetismo e inestabilidad de los intermedios del tipo alquil-hierro), aunque todos parten de la reducción previa del catalizador de hierro por acción del reactivo organometálico para dar complejos de estructura $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$. Sin embargo, el ciclo catalítico más generalizado para las reacciones de acoplamiento consiste en:

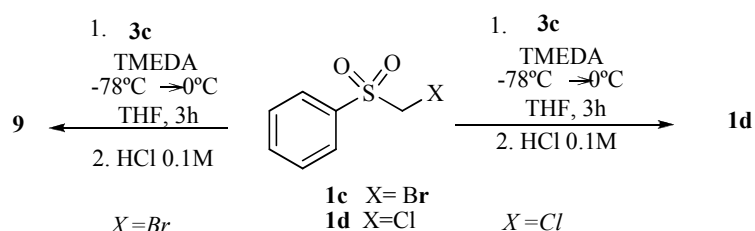
- i) Adición oxidante del haluro orgánico a la especie $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$.
- ii) Alquilación de los complejos de Fe(0) debido al exceso de reactivo de Grignard.
- iii) Eliminación reductora para dar el correspondiente producto de acoplamiento cruzado y regenerar la especie catalítica Fe(-II).

Destacar que en muchas ocasiones es la estructura del propio reactivo quien determina el ciclo catalítico a seguir⁸⁰.

- *Ensayos para la determinación del ciclo catalítico.*

En el apartado anterior se había observado que en las reacciones de acoplamiento cruzado con α -bromo sulfonas el porcentaje de producto de deshalogenación **9** era mayor que en el caso de la α -cloro sulfona. Así pues, se hizo reaccionar una mezcla de la bromosulfona **1c** y del organometálico **3c**, así como una mezcla de la clorosulfona **1d** y el organomagnesiano **3d** en ausencia de catalizador.

Transcurridas 3h se hidrolizaron las muestras con una disolución HCl 0.1M con el fin de comprobar de modo comparativo la velocidad de deshalogenación de ambos sustratos. En la muestra correspondiente a **1c**, se observa la formación del producto de deshalogenación **9** (**esquema 1.71**), con una conversión del 100%. Ahora bien, el resultado fue bien distinto en la muestra correspondiente a **1d**, en el que se recupera el correspondiente de producto de partida **1d** inalterado (**esquema 1.71**).

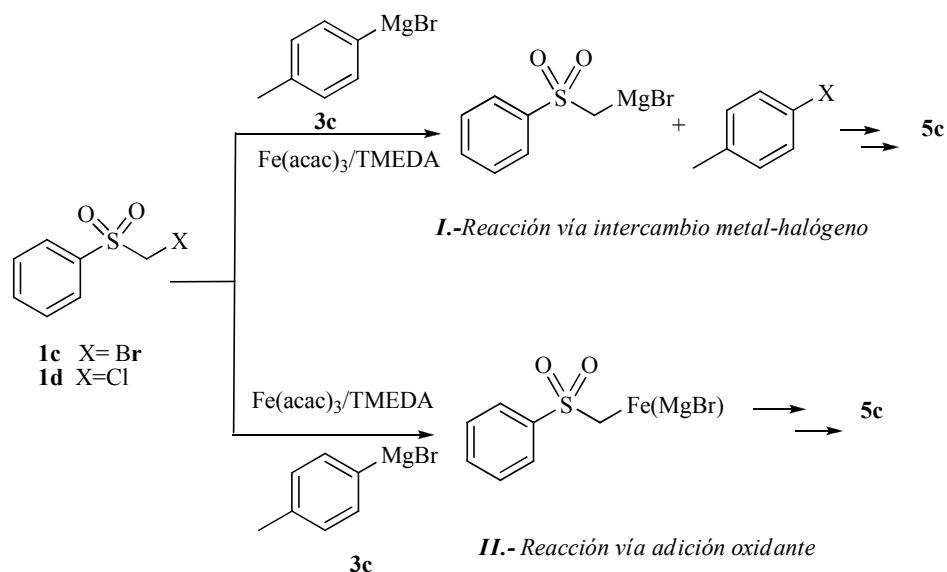


Esquema 1.71

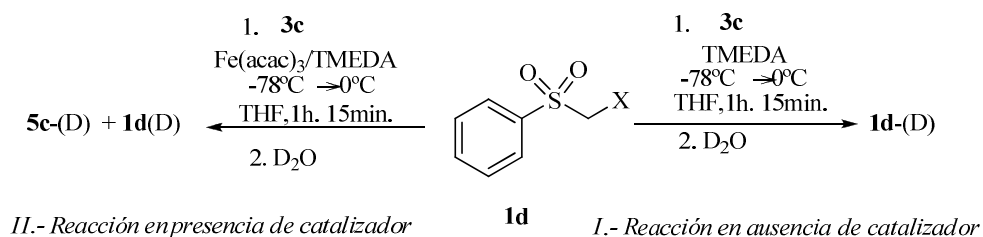
En definitiva, podemos decir que la velocidad de deshalogenación es mucho más rápida en el caso de la α -bromo sulfona, de modo que se convierte en un vía importante para la formación de productos secundarios, de acuerdo con los resultados obtenidos anteriormente.¹⁰⁹

Por otro lado, al comprobar si se producía reacción entre la α -bromo metil fenil sulfona **1c** y el bromuro de *p*-metoxi fenil magnesio **3a** en ausencia del catalizador se obtuvo el producto de deshalogenación **9** en un 72%, así como el correspondiente producto de homoacoplamiento del reactivo de Grignard **7a**. Este resultado nos sugirió la posibilidad de que un primer paso de la reacción fuese un intercambio metal-halógeno entre el magnesiano (**I**, **esquema 1.72**) y la α -halo sulfona en lugar de la adición oxidante de la α -halo sulfona al complejo de hierro en bajo estado de oxidación (**II**, **esquema 1.72**).

¹⁰⁹ Véase **tabla 1.8**

**Esquema 1.72**

Con el fin de obtener evidencia experimental sobre si la formación del producto de deshalogenación tenía lugar mediante un intercambio metal-halógeno, se hizo reaccionar una mezcla de la α -cloro sulfona **1d** con el magnesiano **3c** y TMEDA a -78°C tanto en ausencia como en presencia de catalizador y se mantuvo en un baño de hielo durante 1h. 15min. Transcurrido ese tiempo las mezclas de reacción se hidrolizaron con agua deuterada y se analizaron por $^1\text{H-RMN}$. En presencia de catalizador, se obtuvo el producto de acoplamiento cruzado **5c** deuterado, y se recuperó parte del producto de partida deuterado (**I**, **esquema 1.73**). Por el contrario, en ausencia de catalizador se recuperó el producto de partida **1d** deuterado, pero no deshalogenado.

**Esquema 1.73**

Destacar que se obtienen tanto el producto de acoplamiento cruzado **5c**, como el de deshalogenación **9** obtenidos están deuterados, lo cual no nos indica si hay intercambio metal-halógeno. Puesto que la comprobación requeriría que la deuteración transcurriera tras una metalación previa y únicamente se obtendría el producto de deshalogenación **9**. El hecho de que ambos productos se deuteran indica que los hidrógenos ácidos reaccionan con el magnesiano y la base conjugada de la sulfona se deuteran al reaccionar con el agua pesada.

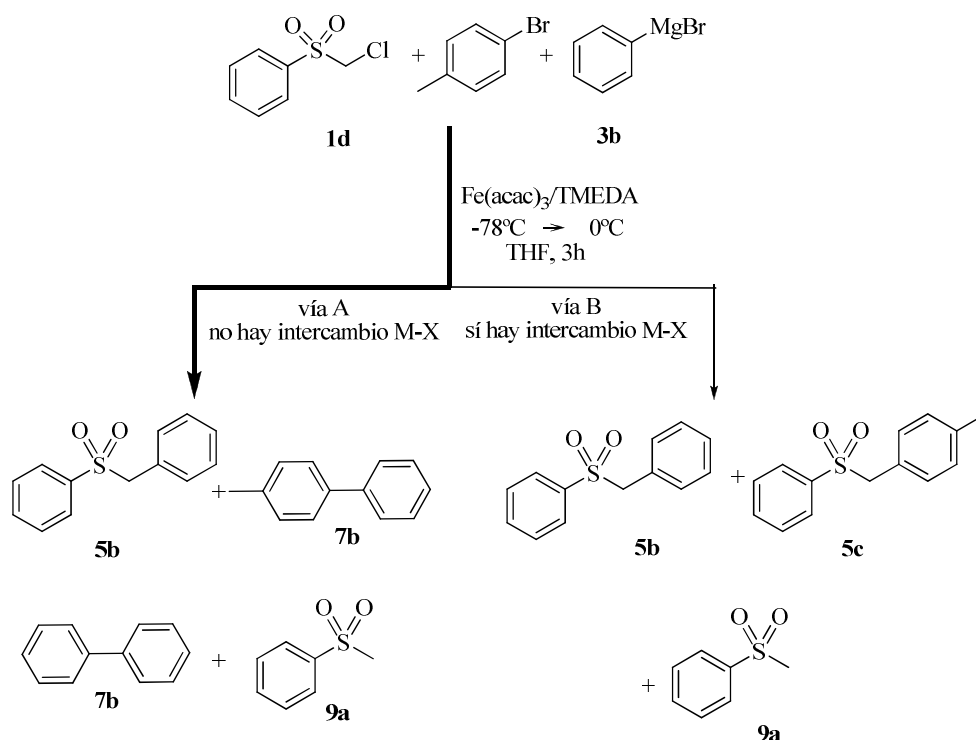
Puesto que estos resultados no son concluyentes, se pensó en la posibilidad de estudiar los productos obtenidos en una reacción de acoplamiento cruzado competitiva entre una α -halo sulfona, un haluro de arilo y un reactivo de Grignard.

Como ya se ha comentado anteriormente en la literatura se encuentra descrito que las reacciones de acoplamiento cruzado entre un haluro de arilo y un aril magnesiano dan el correspondiente producto de acoplamiento cruzado con bajos rendimientos, debido a la descomposición de los productos provocada por la presencia de sales de magnesio⁵¹. No obstante, puesto que la reacción competitiva propuesta es un ensayo cualitativo, el rendimiento obtenido en esta reacción en caso de producirse no sería importante.

Con todo ello se llevó a cabo el siguiente ensayo; a una mezcla de α -cloro metil fenil sulfona **1d** (0.5eq), 4-bromotolueno (0.5eq), TMEDA (1.2eq), Fe(acac)₃ (5mol%) a -78°C en THF (6mL) se añadió una disolución de bromuro de fenil magnesio **3b** (2eq, 1M en THF) y se agitó a 0°C durante 3h. Transcurrido ese tiempo la mezcla se hidroliza con HCl 0.1M. Señalar que el estudio de los productos de reacción se lleva a cabo por resonancia magnética nuclear de protón y por gases-masas.

En caso de tratarse de un ciclo catalítico habitual, es decir sin intercambio metal-halógeno previo, cabría esperar la formación de los productos de acoplamiento cruzado **5b** y **7b** (*Vía A*, **esquema 1.74**). Por el contrario, si la reacción de

intercambio halógeno-metal tiene lugar, cabría esperar la formación de los productos de acoplamiento cruzado **5b** y **5c**, respectivamente (*Vía B*, **esquema 1.74**).

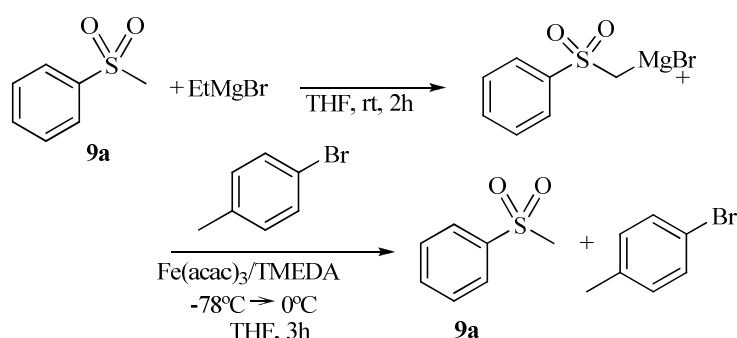


Esquema 1.74

El estudio de los crudos de reacción mediante técnicas espectroscópicas determinó la formación de los productos de acoplamiento cruzado **5b** y **7b**, así como sulfona deshalogenada (*Vía A*, **esquema 1.74**). Los experimentos llevados a cabo ni demuestran ni desmienten que haya intercambio metal-halógeno, porque el magnesiano de la sulfona podría no dar reacción de acoplamiento cruzado; pero que exista un intercambio metal-halógeno es una vía plausible para explicar la deshalogenación, y que ésta sea más fácil con un derivado bromado.

Paralelamente, como alternativa a las reacciones competitivas se optó también por la utilización del magnesiano de la sulfona como reactivo. Así pues, una mezcla de

4-bromotolueno (1eq), TMEDA (1.2eq) y $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (5mol%) a -78°C en THF (6mL) se añadió el magnesio de la sulfona generado *in situ* (2eq, 1M en THF) y se agitó a 0°C durante 3h. Transcurrido ese tiempo la mezcla se hidrolizó con HCl 0.1M. La reacción de acoplamiento cruzado no tuvo lugar, recuperándose la sulfona **9** y el 4-bromotolueno (**esquema 1.75**). Estos resultados podrían ser consecuencia de la menor basicidad del magnesiano de la sulfona generado, que sería incapaz de reaccionar con el haluro de arilo para dar el correspondiente producto de acoplamiento cruzado, recuperándose en la etapa de hidrólisis del crudo de reacción la sulfona **9** o bien de generar la especie catalítica de hierro a partir del precatalizador de hierro(III).

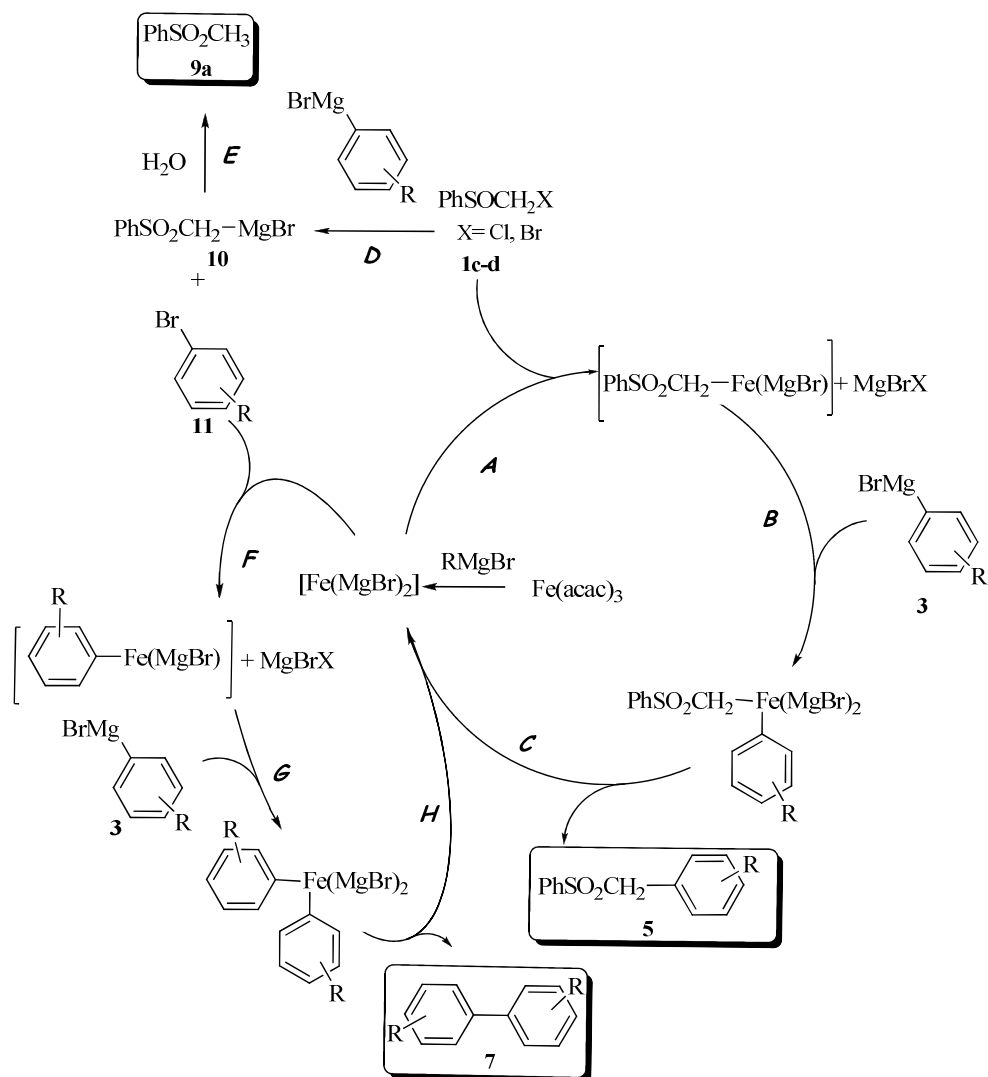


Esquema 1.75

En conclusión, a partir de todos los resultados obtenidos con estos últimos experimentos podemos decir que la reacción de acoplamiento cruzado no transcurre a través de un intercambio metal-halógeno previo entre la α -halo sulfona y el aril magnesiano. No obstante, este intercambio metal-halógeno sí que tiene lugar, siendo la entrada para la formación del producto secundario de deshalogenación **9**.

- *Ciclo catalítico propuesto.*

Los estudios de la reacción llevados a cabo nos permitieron plantear el siguiente mecanismo de la reacción en base a los resultados experimentales obtenidos (**esquema 1.76**).



Esquema 1.76

Así, el primer paso es la reducción del $\text{Fe}(\text{acac})_3$ a especies de $[\text{Fe}(\text{MgBr})_2]$ por acción del reactivo de Grignard.¹¹⁰ La especie catalítica generada reaccionaría con

¹¹⁰ Se ha tomado el ciclo catalítico propuesto por Fürstner como referencia, debido que es uno de los mecanismos de reacción más aceptados, en concreto, se ha escogido el ciclo

la α -halo sulfona **1c-d** mediante una adición oxidante (**A**, **esquema 1.76**). A continuación, el complejo de hierro(0) formado como intermedio puede transmetalarse al reactivo de Grignard **3** (**B**, **esquema 1.76**), seguido de una eliminación reductora que daría la correspondiente sulfona α -arilada **5** y regeneraría el complejo de hierro en bajo estado de oxidación (**C**, **esquema 1.76**).

Sin embargo, los productos de reacción secundarios provendrían de una vía alternativa. La α -halo sulfona podría sufrir una reacción de intercambio metal-halógeno con el aril magnesiano, generando de este modo el magnesiano de la sulfona **10** y el bromuro de arilo **11** (**D**, **esquema 1.76**). Así pues, cada uno de los reactivos evolucionaría de modo diferente para dar los correspondientes productos secundarios de homoacoplamiento **7** y deshalogenación **9**.

Por un lado, la especie **10** tras hidrólisis de la reacción en medio ácido generaría el producto de deshalogenación **9a** (**E**, **esquema 1.76**). Mientras que el bromuro de arilo **11** sufriría una adición oxidante al complejo $[\text{Fe}(\text{MgBr})_2]$ (**F**, **esquema 1.76**), seguido de una transmetalación con un aril magnesiano **3** (**G**, **esquema 1.76**) y de una eliminación reductora para dar el producto de homoacoplamiento **7** (**H**, **esquema 1.76**). Por otro lado, el producto de homoacoplamiento **7** también podría formarse por reacción de los reactivos de Grignard con las sales de hierro tal como postuló Karasch.⁵³

catalítico propuesto para reacciones en las que emplea $\text{Fe}(\text{acac})_3$ como catalizador y no complejos de hierro del tipo $[(\text{Me}_4\text{Fe})(\text{MeLi})][\text{Li}(\text{OEt})_2]$.

3.- Estudio comparativo de la reactividad de sulfóxidos, sulfonas y sulfuros en reacciones de acoplamiento cruzadas catalizadas por paladio y hierro.

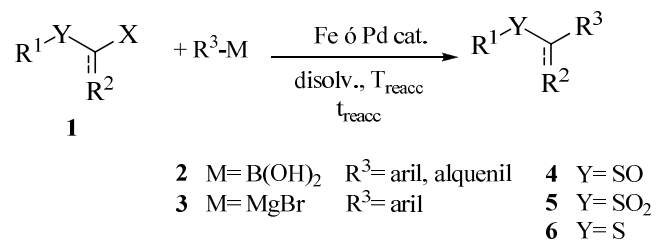
En los apartados anteriores se expuso el estudio dirigido a la formación de un enlace Csp^2-Csp^2 y Csp^3-Csp^2 mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y hierro, respectivamente.

Por otro lado, en el apartado de antecedentes bibliográficos correspondiente a este capítulo, ya se expuso que son pocas las metodologías descritas para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio en las que el electrófilo es un sulfuro o sulfóxido y en el caso de la sulfona no existe ningún precedente. Asimismo, la aplicabilidad de la química del hierro a las reacciones de acoplamiento cruzado, es un campo todavía con un desarrollo incipiente.

Como ya se ha mencionado, los sulfóxidos, sulfuros y sulfonas son sintones importantes debido a su comportamiento como auxiliares quirales en la síntesis asimétrica (en el caso de sulfóxidos) y a su versatilidad como activadores temporales o conversión en otros grupos funcionales.

Como consecuencia, los resultados obtenidos en las reacciones de acoplamiento cruzado entre α -halo sulfonas y reactivos de Grignard; así como las reacciones de acoplamiento cruzado entre 1-halo vinil sulfóxidos y ácidos borónicos catalizadas por paladio se caracterizan por su relevancia.

Dado el éxito del paladio y del hierro con los 1-halo vinil sulfóxidos y α -halo metil sulfonas, respectivamente, se consideró llevar a cabo un estudio comparativo de la aplicabilidad del paladio y del hierro en distintos sustratos (**esquema 1.77**).



1	Y	X	R¹	R²
a	SO	Br	C ₆ H ₅	CH ₂
c	SO ₂	Br	C ₆ H ₅	H,H
d	SO ₂	Cl	C ₆ H ₅	H,H
e	SO ₂	Br	C ₆ H ₅	CH ₃
f	SO	Br	C ₆ H ₅	H,H
g	SO	Br	C ₆ H ₅	CH ₃
h	SO	Br	C ₆ H ₅	CH ₃
i	S	Cl	4-ClC ₆ H ₅	H,H
j	SO ₂	Br	C ₆ H ₅	CH ₂
k	S	Br	C ₆ H ₅	CH ₂

Esquema 1.77

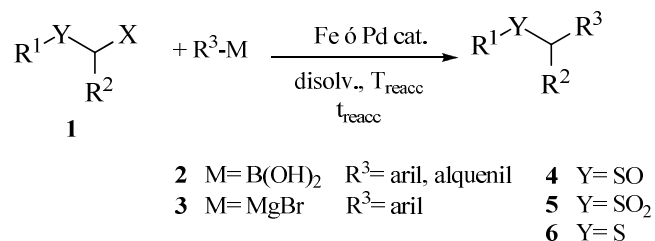
Los diferentes sustratos se encuentran agrupados teniendo en cuenta la hibridación del átomo de carbono implicado en la reacción de acoplamiento. Asimismo, a continuación se adjunta un resumen que muestre la reactividad de los diferentes sustratos ensayados (**esquema 1.78**).

Sustrato	Metal	Acoplamiento	Reacciones competitivas
I.- α-halo sulfóxido			
• Alquil sulfóxido primario	Pd	✓	
	Fe	X	
• Alquil sulfóxido secundario	Pd	✓	
	Fe	X	
• Vinil sulfóxido	Pd	✓	
	Fe	X	Producto de ataque directo del magnesiano al sulfóxido
II.- α-halo Sulfona			
• Alquil sulfona primaria	Pd	X	
	Fe	✓	Reacción deshalogenación
• Alquil sulfona secundaria	Pd	X	
	Fe	✓	Reacciones descomposición
• Vinil sulfona	Pd	X	
	Fe	X	Productos adición doble enlace
III.- α-halo Sulfuro			
• Alquil sulfuro primario	Pd	✓	
	Fe	✓	
• Vinil sulfuro	Pd	✓	
	Fe	X	Productos adición doble enlace

Esquema 1.78

3.1.- Reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos de hibridación sp³.

Inicialmente, el estudio se centró en las reacciones de acoplamiento cruzado sobre electrófilos con hibridación sp³, **1c** y **1f-i**, en THF como disolvente y reactivos de Grignard o ácidos aril borónicos como nucleófilos, los aditivos requeridos en cada caso (TMEDA o CsF) y Fe(acac)₃ o Pd(PPh₃)₄ como catalizadores (**esquema 1.79**).



1	Y	X	R¹	R²
c	SO ₂	Br	C ₆ H ₅	H,H
e	SO ₂	Br	C ₆ H ₅	CH ₃
f	SO	Br	C ₆ H ₅	H,H
g	SO	Cl	C ₆ H ₅	H,H
h	SO	Br	C ₆ H ₅	CH ₃
i	S	Cl	4-ClC ₆ H ₅	H,H

Esquema 1.79

En las condiciones ensayadas previamente para el sulfóxido **1a**, la reacción de **1c** con el ácido 4-metoxifenil borónico **2b**, no condujo a la formación del producto de acoplamiento cruzado deseado, sino que se recuperó la sulfona **1c** de partida junto con producto de homoacoplamiento del ácido borónico (**entrada 1, tabla 1.6**). Ahora bien, el resultado fue distinto cuando se hace reaccionar la sulfona **1c** con el reactivo de Grignard **3a** en presencia de hierro (**entrada 2, tabla 1.6**), en este caso se obtiene la correspondiente sulfona α-arilada con un 82% de rendimiento. Esta diferencia de comportamiento podría deberse a que el paladio no permite al adición oxidante a la sulfona.

Al extrapolar esta metodología a la sulfona secundaria **1e** se obtuvo el correspondiente producto de α -arilación **5g** con un 14% de rendimiento, junto con los productos procedentes de las reacciones secundarias de deshalogenación **9b** en un 30% y homoacoplamiento **7c**. Además, se recuperó un 11% de la sulfona de partida (**entrada 3, tabla 1.6**).

Entrada	1	2	3	Ar	Método ^a	cc(%)	9(%)
1	c	b	-	4-MeOC ₆ H ₄	A	5a (0)	a (0) ^b
2	c	-	a	4-MeOC ₆ H ₄	N	5a (80)	a (0)
3	e	-	c	4-MeC ₆ H ₄	N	5g (14)	b (30) ^c
4	f	c	-	4-MeC ₆ H ₄	N	4o (81)	c (9)
5	f	-	c	4-MeC ₆ H ₄	N	4o (31)	c (41) ^d
6	g	-	c	4-MeC ₆ H ₄	N	4o (56)	c (0) ^e
7	h	c	-	4-MeC ₆ H ₄	A	4p (75)	d (0)
8	h	-	c	4-MeC ₆ H ₄	N	4p (trazas)	d (trazas) ^f
9	i	c	-	4-MeC ₆ H ₄	Ñ	6a (75)	e (0)
10	i	-	c	4-MeC ₆ H ₄	N	6a (0)	e (0) ^g
11	i	-	c	4-MeC ₆ H ₄	O	6a (50)	e (0) ^h

^a *Método A*: Pd(PPh₃)₄ (10mol%), **1** (1eq), **2** (2eq), CsF (4eq), THF, 66°C, 16h. *Método N*: Fe(acac)₃ (5mol%), **1** (1eq), **3**(2eq), TMEDA (1.2eq), THF, -78°C y 0°C, 3h. *Método Ñ*: Pd(OAc)₂ (10mol%), XantPhos (10mol%), **1** (1eq), **2** (2eq), CsF (4eq), THF, 66°C, 16h. *Método O*: orden adición inverso al *Método Ñ*. ^b Se recupera el producto de partida. ^c se recupera un 11% de la sulfona **1e** ^d 26% del producto de ataque directo al sulfóxido **12**. ^e 25% del producto de ataque directo al sulfóxido. ^f Se recupera el producto de partida. ^g Se recupera el producto de partida. ^h Se recupera el 50% del producto de partida.

Tabla 1.6¹¹¹

¹¹¹ Señalar que las entradas 3 y 4 de la Tabla 1.9 pertenecen a una tesis desarrollada en nuestro grupo de investigación titulada: Reacciones de acoplamiento cruzado sobre Csp³ en α a un grupo sulfinilo. Metodología y aplicaciones sintéticas.

Por otro lado, cuando se emplean α -halo sulfóxidos las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio dan el correspondiente producto de acoplamiento cruzado con mayor rendimiento que las reacciones a catalizadas por hierro (**entradas 4-8, tabla 1.6**). Mientras que en la reacción del α -bromo metil fenil sulfóxido y **2c** se obtiene el correspondiente producto de acoplamiento cruzado en un 81% (**entrada 4, tabla 1.6**); cuando la reacción está catalizada por hierro la quimioselectividad empeora. Puesto que, se obtienen tres productos: el producto de acoplamiento cruzado **4o** en un 31% de rendimiento, 26% del producto de ataque directo del magnesiano al sulfóxido **12** y un 41% del producto de deshalogenación **9c** (**entrada 5, tabla 1.6**). En este caso, el producto **12** tiene lugar a través de una reacción no catalizada, es decir, ataque directo del magnesiano al azufre del sulfóxido, seguido de desplazamiento de bromometilo. Aquí, la catálisis nos permite conducir la reacción por una vía alternativa.

Asimismo, al reaccionar el α -cloro sulfóxido **1g** y el aril magnesiano **3c** en presencia de hierro se consigue inhibir la reacción secundaria de deshalogenación consiguiendo un rendimiento del 56% del producto de acoplamiento cruzado **4o** (**entrada 6, tabla 1.6**). Este comportamiento es similar al observado en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro con la α -cloro sulfona **1d**. No obstante, se sigue obteniendo un 25% del producto de ataque directo al sulfóxido **12** en un 25%.

Cuando el sulfóxido utilizado presentaba hidrógenos en posición β , **1h**, se observó una gran diferencia en cuanto a reactividad en función del catalizador empleado (**entradas 7 y 8, tabla 1.6**). Por un lado, en la reacción de **1h** y **2a** catalizada por Pd(PPh₃)₄ se obtenía el producto de acoplamiento cruzado **4p** con un 75% de rendimiento, junto con un 25% de producto de deshalogenación **9d** (**entrada 7, tabla 1.6**). Por el contrario, en la correspondiente reacción catalizada por Fe(acac)₃ la reacción no tiene lugar, obteniéndose trazas del producto de acoplamiento

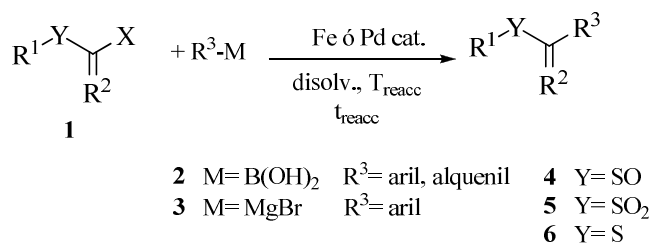
cruzado **4p** y del producto de deshalogenación **9d**; así como se recuperó el producto de partida prácticamente inalterado (**entrada 8, tabla 1.6**).

Por último, se decidió extrapolar esta metodología al sulfuro **1i** (**entradas 9 y 10, tabla 1.6**). Cuando la reacción se llevó a cabo con el ácido borónico **2c** y paladio como catalizador, el producto de acoplamiento cruzado **6a** se obtuvo con un 75% de rendimiento, observándose también la formación de producto de homoacoplamiento del ácido borónico (**entrada 9, tabla 1.6**). En cambio, a una mezcla del α -cloro sulfuro **1i** (1eq), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (5mol%) y TMEDA (1.2eq) en THF (6mL) a -78°C se adicionó una disolución bromuro de *p*-metil fenil magnesio **3c** (2eq, 1M en THF) se agitó durante 3h a 0°C . En estas condiciones, recuperó el sulfuro de partida **1i** inalterado (**entrada 10, tabla 1.6**). Si se tiene en cuenta que el sulfuro presenta dos pares de electrones libres, los cuales pueden coordinar al hierro se podría explicar el resultado obtenido. Puesto que, como el catalizador de hierro y el sulfuro están desde un inicio en la mezcla de reacción, cuando el magnesiano se adiciona gota a gota, las especies agregadas sulfuro-hierro ya se encuentran formadas (esta interacción sería bastante rápida). Como consecuencia se inhibe cualquier tipo de reacción.

Para confirmar esta hipótesis se pensó un procedimiento alternativo, la adición del magnesiano a una mezcla de TMEDA, y del catalizador de hierro a -78°C en THF, dejándose agitar la mezcla diez minutos. A continuación se adiciona gota a gota el sulfuro **1i**. En estas condiciones, sí que se observó la formación del correspondiente producto de acoplamiento cruzado **6a** en un 50%; no obstante se recuperó todavía un 50% del sulfuro de partida (**entrada 11, tabla 1.6**). Parece ser que la hipótesis postulada anteriormente es correcta, pero, a pesar de la adición lenta del sulfuro la interacción hierro-sulfuro debe ser lo suficientemente rápida y estable como para inhibir la reacción.

3.2.- Reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos de hibridación sp².

Una vez vista la generalidad de la metodología con electrófilos de hibridación sp³, el estudio se centró en las reacciones de acoplamiento cruzado sobre electrófilos con hibridación sp², **1c-f** y **1g-j**, en THF como disolvente y reactivos de Grignard o ácidos aril borónicos, los aditivos requeridos en cada caso (TMEDA o CsF) y Fe(acac)₃ o Pd(PPh₃)₄ como catalizadores (**esquema 1.80**).



1	Y	X	R¹	R²
a	SO	Br	C ₆ H ₅	CH ₂
j	SO ₂	Br	C ₆ H ₅	CH ₂
k	S	Br	C ₆ H ₅	CH ₂

Esquema 1.80

Anteriormente, se ha descrito la reacción del vinil sulfóxido **1a** con el ácido aril borónico **2c** catalizada por paladio para dar el producto de acoplamiento cruzado **4c** con un 85% de rendimiento. Ahora bien, el resultado fue bien distinto cuando se ensaya la reacción con el aril magnesiano **3c**; ya que se obtiene el producto de ataque directo al sulfóxido **12** (**entrada 1, tabla 1.7**). Este comportamiento, como ya se ha comentado previamente podría deberse a que la adición oxidante del sulfóxido tiene lugar por el azufre en lugar de por el carbono.

Por otro lado, se obtuvieron resultados satisfactorios en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre **1k** y **2c** (**entrada 4, tabla 1.7**).

Aunque en el apartado anterior ya se había observado una gran diferencia de comportamiento en las reacciones de acoplamiento cruzado en función del catalizador empleado (paladio o hierro), cuando se emplean la sulfona **1j** y el sulfuro **1k** en presencia de hierro, se observa la formación de productos de adición radicalaria al doble enlace (**entradas 3 y 5, tabla 1.7**). En el caso de la sulfona **1j**, el estudio de gases masas indica la formación de derivados del estireno, tanto con grupo sulfona, como sin grupos sulfona, y trazas del producto de acoplamiento cruzado. Lo que indica la posibilidad de múltiples mecanismo de reacción (**entrada 3, tabla 1.7**). Un resultado similar se obtiene al reaccionar **1k** y **3c** (**entrada 5, tabla 1.7**).

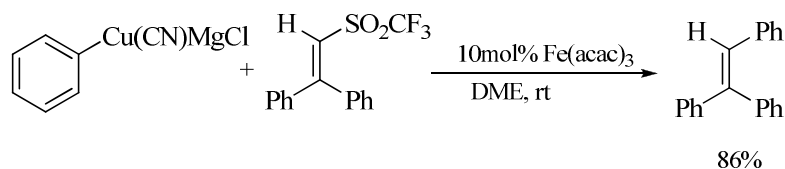
Entrada	1	2	3	Ar	Método ^a	cc(%)
1	a	c	-	4-MeC ₆ H ₄	A	4c(85)
2	a	-	c	4-MeC ₆ H ₄	N	4c(0)^b
3	j	-	c	4-MeC ₆ H ₄	N	4q(0)^c
4	k	c	-	4-MeC ₆ H ₄	Ñ	6b(84)
5	k	-	c	4-MeC ₆ H ₄	N	6b(0)^c

^a *Método A*: Pd(PPh₃)₄ (10mol%), **1** (1eq), **2** (2eq), CsF (4eq), THF, 66°C, 3h. *Método N*: Fe(acac)₃ (5mol%), **1** (1eq), **3** (2eq), TMEDA (1.2eq), THF, -78°C y 0°C, 3h. *Método Ñ*: Pd(OAc)₂ (10mol%), XantPhos (10mol%), **1** (1eq), **2** (2eq), CsF (4eq), THF, 66°C, 16h. ^b Se obtiene **12** en un 100%. ^c Se obtienen productos de adición al doble enlace radicalarios.

Tabla 1.7

Por un lado, Knochel ha descrito recientemente la reacción de acoplamiento cruzado entre alquenil sulfonatos con grupos electrón-aceptores y aril cupratos funcionalizados, en las que la sulfona actúa como grupo saliente (**esquema 1.81**).¹¹²

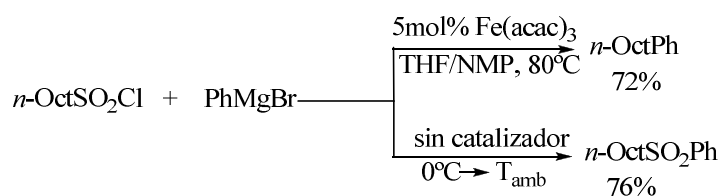
¹¹² Dunet, G.; Knochel, P. *Synlett* **2006**, 3, 407.

**Esquema 1.81**

Esto junto con los resultados obtenidos antes, nos confirmaría que la reacción ha tenido lugar. Ahora bien, los productos de acoplamiento cruzado formados, podrían seguir reaccionando por el doble enlace, para generar diversos productos de reacción.

Por otro lado, son numerosos los estudios de síntesis de productos naturales en los que se emplean derivados de estaño como catalizador y iniciadores radicalarios para promover adiciones radicalarias al doble enlace de la vinil sulfona.¹¹³ Aunque nuestro sistema catalítico es hierro y no estaño, ya se ha comentado en repetidas ocasiones que, el hierro puede formar radicales. Por tanto, no sería extraño que tuviesen lugar reacciones de adición radicalarias de arilos al doble enlace del producto de partida y/o del producto de acoplamiento cruzado.

Por otro lado, Vogel demostró que dependiendo de las condiciones de reacción pueden tener lugar reacciones de acoplamiento cruzado desulfonilativas catalizadas por hierro entre cloruro de sulfonilo y reactivos de Grignard (**esquema 1.82**).¹¹⁴

**Esquema 1.82**

¹¹³ a) Nicolaou, K.; Pfefferkorn, J.A.; Kim, S.; Wei, H.X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4724.

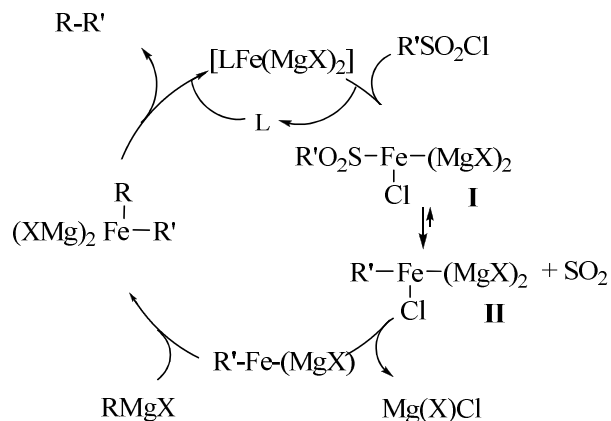
b) Crich, D.; Jiao, X.Y.; Bruncko, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 7127.

c) Sundberg, R.J.; Cherney, R.J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6028.

d) Hodgson, D.M.; Hachisu, S.; Andrews, M.D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 815.

¹¹⁴ Rao Volla, C.M.; Vogel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1305.

Para explicar estos resultados proponen un ciclo catalítico en el cual el complejo de adición oxidante **I**, está en equilibrio con la especie catalítica **II**. Siendo en este equilibrio cuando se pierde el grupo sulfona (**esquema 1.83**). Pudiendo ocurrir un mecanismo de reacción semejante en nuestro caso.



Esquema 1.83

En conclusión, se ha observado una reactividad completamente diferente en las reacciones de acoplamiento cruzado en función del catalizador empleado, hierro o paladio, respectivamente. Además, se puede establecer que los halosulfóxidos dan mejores resultados en condiciones de Suzuki-Miyaura, mientras que para las halosulfonas se necesita el hierro como catalizador.

CONCLUSIONES

El estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y hierro con α -halo sulfóxidos, sulfonas y sulfuros ha permitido extraer las siguientes conclusiones.

- Se ha descrito por primera vez la síntesis de alquenil sulfóxidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio a partir de 1-bromovinil sulfóxidos y ácidos borónicos. Con esta metodología, la reacción tiene lugar con todo tipo de ácidos borónicos independientemente de las características electrónicas de sus sustituyentes y el tipo de isómero utilizado.
- Los alquenil sulfóxidos se han preparado utilizando distintos catalizadores y ligandos de paladio, así como en ausencia de ligando. Los rendimientos obtenidos son variables en función del sistema catalítico empleado. Los mejores resultados se obtienen con sistemas catalíticos con ligandos fosfina.
- Cuando la reacción de acoplamiento cruzado se lleva a cabo utilizando α -bromo vinil sulfóxidos quirales, se obtienen los correspondientes alquenil sulfóxidos ópticamente puros con rendimientos elevados.
- Los alquenil sulfóxidos obtenidos procedentes de la reacción de un ácido bromoarilborónico, puede experimentar una segunda reacción de acoplamiento cruzado con otro ácido borónico, con rendimientos

moderados. Por tanto, pueden llevarse a cabo reacciones de acoplamiento cruzado consecutivas cuando se emplean los ácidos borónicos de funcionalización adecuada.

- Se ha descrito por primera vez la reacción α -arilación de sulfonas mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por hierro entre α -halo sulfonas y reactivos de Grignard. Con esta metodología los derivados α -arilados se obtienen con rendimientos de moderados a altos, en condiciones de reacción suaves. La disminución del producto de deshalogenación se consigue mediante la sustitución del halógeno. Siendo así los derivados clorados más efectivos frente a la reacción de acoplamiento cruzado que los bromados.
- Los datos mecanísticos son compatibles con la hipótesis de un intercambio metal-halógeno para la reacción de deshalogenación de halosulfonas con reactivos de Grignard.
- Se observado una reactividad completamente diferente en las reacciones de acoplamiento cruzado en función del catalizador empleado, hierro o paladio, respectivamente. pudiéndose establecer que los halosulfóxidos dan mejores resultados en condiciones de Suzuki-Miyaura, mientras que las halosulfonas únicamente reaccionan en presencia de hierro como catalizador.

PARTE EXPERIMENTAL

- **Generalidades.**¹

Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno o argón.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron con los espectrofotómetros Bruker 300 y Bruker 400, utilizando deuterocloroformo (CDCl₃) como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS) (0 ppm) para los espectros de protón y la señal central del triplete del cloroformo deuterado (77.0 ppm) para los espectros de carbono. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz).

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (micromass). Los espectros de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI) fueron realizados a 70 eV; mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones Cs⁺ en los espectros realizados por FAB fue de 30 000 V. Los valores listados para cada uno de los compuestos se expresan en unidades de m/z.

Los análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas (Cg-EM) se realizaron en un espectrómetro de masas Agilent 5973N con un cromatógrafo de gases (Agilent 6890N). La columna utilizada fue una columna apolar HP-5MS de composición 95% dimetilpolisiloxano y tamaño 30m x 0.25mm.

La cromatografía líquida de alta resolución se ha realizado con una columna Chiracel IC de 25cm x 0.46cm. El tipo de columna utilizada, el eluyente, el flujo (mL/min), la longitud de onda de detección (nm) y el tiempo de retención (min) empleados se indican en cada caso.

¹ Estos dos primeros apartados de *Generalidades* y *Disolventes y reactivos*, son comunes para todas las partes experimentales que se adjuntan en la memoria.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de “Cambridge Instruments”, no han sido corregidos y solo son indicativos.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241 a temperatura ambiente.

Los análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se llevaron a cabo en sílica gel activa al UV (Kieselgel 60 F254 sobre plástico) y se visualizaron utilizando una luz de UV de 254nm de longitud de onda.

Las cromatografías de columna flash se llevaron a cabo utilizando sílica gel 60 (0.040-0.063mm).

- **Disolventes y reactivos**

Todos los disolventes utilizados en reacciones que requerían condiciones anhidras fueron secados siguiendo procedimientos descritos.²

Los reactivos utilizados en todas las reacciones proceden de casas comerciales (Aldrich o Fluka), son del mayor grado de pureza disponible y no se sometieron a purificación previa. Los catalizadores de paladio utilizados proceden de Johnson Matthey.

² “Purification of Laboratory Chemicals” 2ª edición; Perrin, D.D.; Ed. Pergamon Press; England, 1988.

ÍNDICE

1.- α -Halo vinil sulfóxidos.

1.1.- Empleo del 1-bromo vinil sulfóxido racémico.

1.1.1.- Preparación de los productos de partida.

- *Síntesis del 1-bromovinil fenil sulfóxido 1a.*

1.1.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre el 1-bromovinil fenil sulfóxido y distintos ácidos borónicos.

1.2.- Reacción de acoplamiento cruzado del 1-bromo-2-(1-(fenilsulfinil)vinil)benceno con un ácido borónico catalizada por paladio.

1.3.- Empleo del bromo vinil sulfóxido quiral.

1.3.1.- Preparación de los productos de partida.

- *Síntesis del (R)-(+)-p-tolil vinil sulfóxido.*
- *Síntesis del (+)-iodo-1-[(S)-p-tolilsulfinil]eteno 1b.*

1.3.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el (+)-1-Iodo-1-[(S)-p-tolilsulfinil]eteno y distintos ácidos borónicos

2.- α -Halo sulfonas primarias.

2.1.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre la α -halometilfenil asulfona y un reactivo de Grignard catalizada por hierro.

- *Blanco de la reacción.*
- *Optimización de las condiciones de reacción. (Métodos L-Ñ)*
- *Ensayo de la reacción con distintos reactivos de Grignard.*

3.- Estudio del mecanismo de reacción.

3.1.- Reacción entre la α -halometil fenil sulfona y el bromuro de 4-metil fenil magnesio seguida de tratamiento en medio ácido.

3.2.- Reacción entre la α -clorometil fenil sulfona y el bromuro de 4-metil fenil magnesio seguida de tratamiento con agua deuterada.

3.3.- Reacción de acoplamiento cruzado competitiva entre la α -clorometil fenil sulfona, 1-bromo 4-metilbenceno y el bromuro de 4-metoxifenil magnesio catalizado por hierro.

3.4.- Reacción de acoplamiento cruzado entre el magnesiano de la metil fenil sulfona y 4-bromo tolueno catalizado por hierro.

4.-Estudio comparativo de la reactividad de sulfóxidos, sulfonas y sulfuros en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y hierro.

4.1.-Reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos de hibridación sp^3 .

4.1.1.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre la α -bromometilfenilsulfona y el ácido 4-metoxifenil borónico catalizada por paladio.

4.1.2.-Reacciones de acoplamiento cruzado del α -halometilfenil sulfóxido catalizado por hierro.

4.1.2.1.- Preparación de los productos de partida.

4.1.2.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado.

4.1.3.-Reacciones de acoplamiento cruzado del α -bromoetil fenil sulfóxido catalizado por hierro.

4.1.3.1.- Preparación de los productos de partida

4.1.3.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado.

4.1.4- Reacciones de acoplamiento cruzado del (clorometil)(4-clorofenil)sulfuro catalizado por metales de transición.

4.1.4.1.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el (clorometil)(4-clorofenil)sulfuro y el ácido 4-metilfenil borónico catalizada por paladio.

4.1.4.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el (clorometil)(4-clorofenil)sulfuro y el bromuro de 4-metilfenil magnesio catalizada por hierro.

4.2.-Reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos de hibridación sp^2 .

4.2.1.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el 1-bromovinilfenil sulfóxido y el bromuro de 4-metilfenilmagnesio.

4.2.2- Reacciones de acoplamiento cruzado de la 1-bromovinilfenil sulfona catalizada por hierro.

4.2.2.1.- Preparación de los productos de partida.

4.2.2.2.-Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado.

4.2.3.- Reacciones de acoplamiento cruzado del 1-bromovinilfenil sulfuro catalizado por metales de transición.

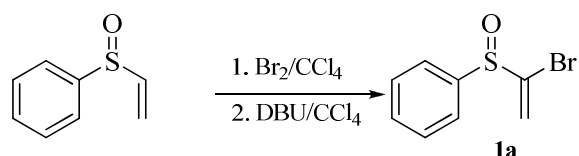
4.2.3.1.- Síntesis de los productos de partida.

4.2.3.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el 1-bromovinilfenil sulfuro y el ácido 4-metilfenil borónico catalizada por paladio.

4.2.3.3.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el 1-bromovinilfenil sulfuro y el bromuro de 4-metilfenil magnesio catalizada por hierro.

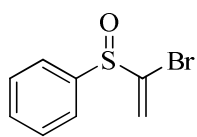
1.- α -Halo vinil sulfóxidos.**1.1.- Empleo del 1-bromo vinil sulfóxido racémico.****1.1.1.- Preparación de los productos de partida.**

- *Síntesis del 1-bromovinil fenil sulfóxido 1a.*

*Procedimiento general*

En condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente una disolución de fenil vinil sulfóxido (1eq, 50mmol) en tetracloruro de carbono (50mL) con ayuda de una bomba de adición (velocidad adición 2.89ml/h) a una disolución de Br₂ (2eq, 100mmol) en tetracloruro de carbono (85mL) a -20°C. Posteriormente, se adicionó lentamente una disolución de DBU (2eq, 100mmol) en tetracloruro de carbono (30mL) a temperatura ambiente durante 30min.

A la mezcla de reacción, se adicionó una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (50mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano y el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh.; se filtró y concentró hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de sílice con una mezcla de hexano:acetato (50:1) como eluyente.

(1- bromovinilsulfinil)benceno**1a**

Fórmula molecular	C ₈ H ₇ BrOS
Peso molecular (g/mol) :	231
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	25°C

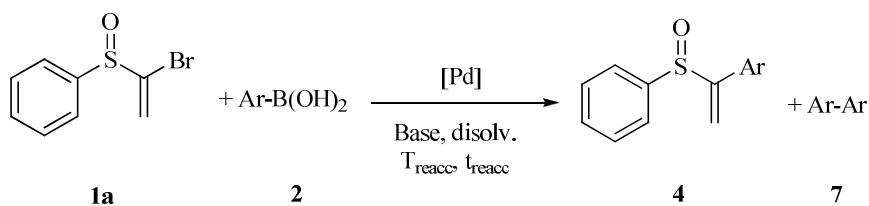
Rendimiento (%): 65

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 6.15 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.83 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H), δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 122.2, 125.8, 129.2, 132.0, 136.0, 141.4. δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₈H₇BrOS: 229.9400: encontrada: 229.93.

1.1.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre el 1-bromovinil fenil sulfóxido y distintos ácidos borónicos.



1	R	2	Ar	3	R	Ar	4	Ar
a	H	a	C ₆ H ₅	a	H	C ₆ H ₅	a	C ₆ H ₅
		b	4-MeOC ₆ H ₄	b	H	4-MeOC ₆ H ₄	b	4-MeOC ₆ H ₄
		c	4-MeC ₆ H ₄	c	H	4-MeC ₆ H ₄	c	4-MeC ₆ H ₄
		d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	d	H	4-CF ₃ C ₆ H ₄	d	4-CF ₃ C ₆ H ₄
		e	3-NO ₂ C ₆ H ₄	e	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	e	3-NO ₂ C ₆ H ₄
		f	2-MeOC ₆ H ₄	f	H	2-MeOC ₆ H ₄	f	2-MeOC ₆ H ₄
		g	2-MeC ₆ H ₄	g	H	2-MeC ₆ H ₄	g	2-MeC ₆ H ₄
		h	2-(^t BuCONH)C ₆ H ₄	h	H	2-(^t BuCONH)C ₆ H ₄	h	2-(^t BuCONH)C ₆ H ₄
		i	2-CF ₃ C ₆ H ₄	i	H	2-CF ₃ C ₆ H ₄	i	2-CF ₃ C ₆ H ₄
		j	2-BrC ₆ H ₄	j	H	2-BrC ₆ H ₄	j	2-BrC ₆ H ₄
		k	<i>trans</i> - 1-hexen-1-yl	k	H	<i>trans</i> - 1-hexen-1-yl	k	<i>trans</i> - 1-hexen-1-yl

Procedimiento general

Una mezcla del bromovinil sulfóxido **1a** (1eq, 0.4mmol), ácido borónico **2** (2eq, 0.8mmol), el catalizador de paladio deseado, y el ligando adecuado, base y el disolvente desgasificado, se calentó a la temperatura deseada durante 3-48h.

Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se hidrolizó con acetato de etilo (6mL) y se filtró sobre Celite ®. A continuación se concentró con presión reducida hasta sequedad.

Método A: Pd(PPh₃)₄ (10mmol%), CsF (4eq) y THF (6mL) a 66°C durante 3h.

Método B: Pd(OAc)₂ (10mol%), XantPhos (10mol%), CsF (4eq) y THF (6mL), a 80°C durante 48h.

Método C: Pd(OAc)₂ (10mol%), DABCO (20mol%), CsF (4eq) y THF (6mL), a 80°C durante 48h.

Método D: Pd₂(dba)₃ (10mol%), CsF (4eq) y THF (6mL) a 66°C durante 24h.

Método E: Pd(OAc)₂ (10mol%), CsF (4eq) y THF (6mL) a 66°C durante 24h.

Método F: Pd(OAc)₂ (10mol%), CsF (4eq) y DMF (6mL) a 66°C durante 24h.

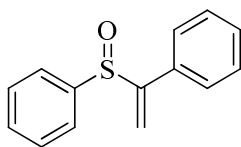
Método G: PdEnCat (5mol%), K₂CO₃ (3eq), tolueno: EtOH:H₂O (2:1:1.25) a 80°C durante 16h.

Método H: PdEnCat (5mol%), CsF (3eq, 1.2mmol), tolueno:H₂O (2:1) a 80°C durante 16h.

Método I: Pd/C (10mol%), CsF (3eq, 1.2mmol), DMF:H₂O (1:1) a 25°C durante 24h.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (5:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase Resultados y discusión, tablas 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 y ecuación 1.59.

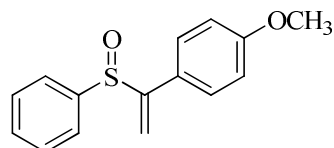
(1-(fenilsulfinil)vinil)benceno**4a**

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₂ BrOS
Peso molecular (g/mol) :	228.3
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 5.84 (1H,s), 6.17 (1H,s), 7.12-7.36 (10H, m).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 116.2, 125.1, 127.5, 128.5, 128.8, 129.0,
δppm 131.0, 133.5, 142.6, 154.2.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₂BrOS: 228.0608 encontrada: 228.06.

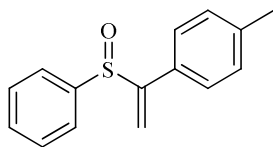
1-metoxi-4-(1-fenilsulfinil)vinil)benceno**4b**

Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	258.3
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.70 (s, 3H), 5.77 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.07
δppm (d, J=8.7Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.22-7.38 (m, 5H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 55.2, 113.9, 115.2, 125.1, 125.8, 128.8,
δppm 128.9, 131.0, 142.8, 153.7, 160.1.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₄O₂S: 258.0714 encontrada: 258.07.

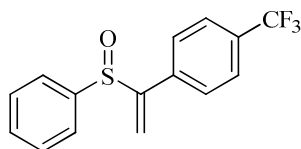
1-metil-4-(1-fenilsulfinil)vinil)benceno**4c**

Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₄ OS
Peso molecular (g/mol) :	242.3
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.25 (s, 3H), 5.82 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.00-7.04 (m, 4H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.37-7.40 (m, 2H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 21.2, 115.6, 125.1, 127.3, 128.8, 129.2, 131.0, 139.0, 142.8, 154.1.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₈H₇.BrOS: 242.0765 encontrada: 242.07.

1-(1-fenilsulfinil)vinil)-4(trifluorometi)benceno**4d**

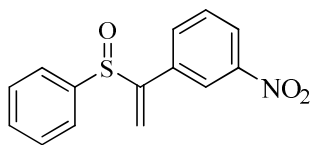
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ OS
Peso molecular (g/mol) :	296.3
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	55-57

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 5.91 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.19-7.37 (m, 7H), 7.44-1.47 (m, 2H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 115.5, 120.1 (c, J=223.2Hz), 125.1, 125.4 (c, J=3.8Hz), 127.9, 129.0, 130.9 (c, J=32.7Hz), 131.4, 137.0, 141.9, 153.3
δppm

¹⁹F RMN (CDCl₃; 75.5MHz): -73.2
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₁F₃OS: 296.0482 encontrada: 296.04.

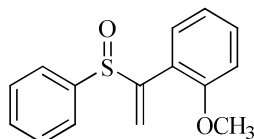
1-nitro-3-(1-fenilsulfinil)benceno**4e**

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₁ NO ₃ S
Peso molecular (g/mol) :	273.3
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 5.92 (d, *J*= 0.7Hz, 1H), 6.27 (d, *J*=0.7Hz, 1H), 7.22-7.44 (m, 7H), 7.85 (t, *J*=1.92Hz, 1H), 8.01 (ddd, *J*=8.1, 2.2, 1.3Hz, 1H).
 δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 119.6, 112.5, 123.7, 125.1, 129.2, 129.5, 131.7, 133.5, 141.7, 148.0, 152.7.
 δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₁NO₃S: 273.0459 encontrada: 273.04.

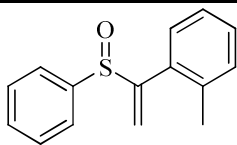
1-metoxi-2-(1-fenilsulfinil)vinil)benceno**4f**

Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	258.3
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.58 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.70-6.78 (m, 3H), 7.16-7.30 (m, 6H).
 δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 55.3, 110.7, 117.5, 120.3, 122.4, 125.1, 128.4, 130.4, 130.6, 130.8, 143.0, 152.3, 157.7.
 δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₈H₇.BrOS: 258.0714 encontrada: 258.07.

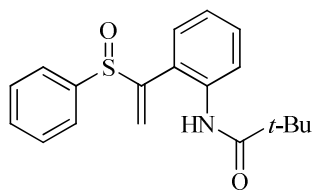
1-metil-2-(1-fenilsulfinil)vinil)benceno**4g**

Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₄ OS
Peso molecular (g/mol) :	242.3
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.80 (s, 3H), 5.90 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.74 (dd, *J*=7.39, 1.13Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 19.0, 116.9, 124.8, 125.4, 128.6, 128.9, 129.9, 130.1, 131.0, 132.2, 137.0, 141.9, 154.0.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₄OS: 242.0765 encontrada: 242.07.

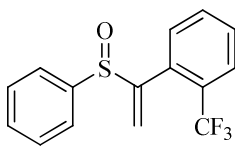
N-(2-(1-(fenilsulfinil)vinil)fenil)pivalamida**4h**

Fórmula molecular	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	327.1
Estado físico:	Aceite marrón

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.13 (s, 9H), 5.74 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.47 (dd, *J*=7.7, 1H), 6.81 (td, *J*=7.6Hz, 1H), 7.19-7.31 (m, 6H), 7.88 (dd, *J*=8.27, 0.83Hz, 1H), 8.42 (s, brs).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 27.5, 39.6, 122.8, 123.4, 123.7, 124.1, 124.6, 128.9, 129.8, 130.3, 131.3, 136.7, 141.0, 153.4, 177.1.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₉H₂₁NO₂S: 327.1293 encontrada: 327.12.

1-(1-(fenilsulfinil)vinil)2-(trifluorometil)benceno**4i**

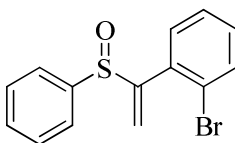
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₁ F ₃ OS
Peso molecular (g/mol) :	296.3
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	76-80

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 5.78 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.72 (d, *J*=7.5Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 7H), 7.55 (d, *J*=7.61Hz, 1H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 119.2, 123.4 (c, *J*=274.2Hz), 126.5(c, *J*=5.3Hz), 127.8 (c, *J*=5.3Hz), 128.7, 129.0, 129.7 (c, *J*=30.4Hz), 131.1, 131.4, 131.8, 134.6, 131.5, 152.1.
δppm

¹⁹F RMN (CDCl₃; 75.5MHz): -68.1
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₁F₃OS: 296.0482 encontrada: 296.04.

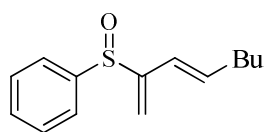
1-bromo-2-(1-fenilsulfinil)vinil)benceno**4j**

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₁ BrOS
Peso molecular (g/mol) :	307.2
Estado físico:	Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 5.71 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.66-6.69 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 5H), 7.35-7.40 (m, 1H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 119.0, 123.5, 125.0, 126.9, 128.76, 130.2, 131.3, 131.4, 132.9, 133.9, 141.7, 153.7.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₁BrOS: 305.9713 encontrada: 305.97.

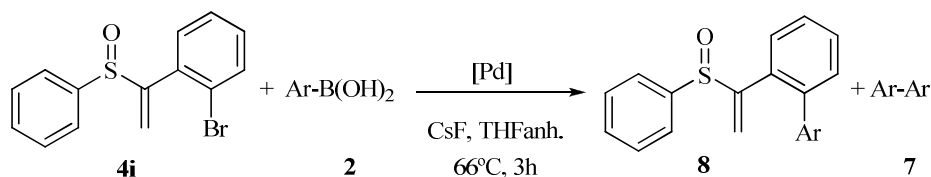
(E)-(octa-1,3-dien-2-ilsulfinil)benceno**4k****Fórmula molecular** C₈H₇BrOS**Peso molecular (g/mol)** : 234.3**Estado físico:** Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.68 (t, *J*=7.15Hz, 3H), 0.95-1.158 (m, 4H), 1.84-1.91 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.79-5.85 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H).
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 13.8, 22.0, 30.7, 32.7, 115.2, 122.1, 125.5, 129.0, 131.1, 136.9, 143.4, 151.1.
 δ ppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₈H₇BrOS: 234.1078 encontrada: 234.10.

1.2- Reacción de acoplamiento cruzado del 1-bromo-2-(1-(fenilsulfinil)vinil)benceno con un ácido borónico catalizada por paladio.



2	Ar
a	4-MeOC ₆ H ₄
b	o-naftil
d	4-CH ₃ C ₆ H ₄

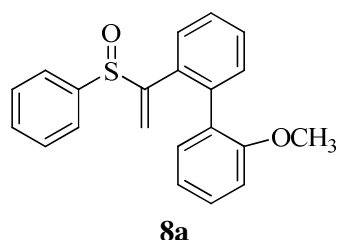
Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de acoplamiento cruzado de vinilsulfóxidos: Método A.

Análisis del crudo de reacción

El aislamiento de los productos obtenidos en cada caso se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (5:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase Resultados y discusión, tabla 1.5.

- **2-metoxi-2'-(1-(fenilsulfinil)vinil)bifenil**

2-metoxi-2'-(1-(fenilsulfinil)vinil)bifenil

Fórmula molecular	C ₂₁ H ₁₈ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	335
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.68 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.03 (brs, 1H),
 δ ppm 6.72-6.85 (m, 3H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 9H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 55.1, 110.6, 116.3, 120.2, 124.9, 130.8,
 δ ppm 127.1, 128.4, 128.6, 129.0, 129.2, 129.9, 130.7, 130.8, 130.9, 130.9, 131.0, 138.2, 142.9, 156.6

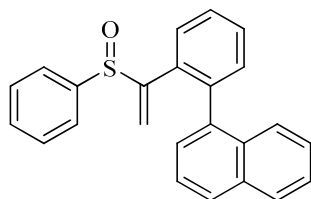
EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₁H₁₈O₂S: 335.1105 encontrada: 335.10.

- **2-metil-2'-(1-(fenilsulfinil)vinil)bifenil 8b.**

Análisis del crudo de reacción.

El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ¹H indicó que la reacción no ha tenido lugar, recuperándose el producto de partida.

- 1-(2-(1-(fenilsulfinil)vinil)fenil)naftaleno

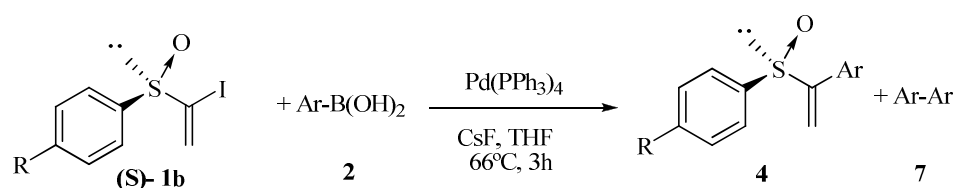
1-(2-(1-(fenilsulfinil)vinil)fenil)naftaleno
**8c**

Fórmula molecular	C ₂₄ H ₁₈ OS
Peso molecular (g/mol) :	354.4
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	5.36 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.28 (dd, J=7.0, 1.2Hz, 2H), 6.76 (dd, J=7.5, 1.1Hz, 2H), 7.12-7.44 (m, 20H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.71-7.83 (m, 6H).*
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	116.9, 118.5, 124.8, 125.0, 125.2, 125.6, 125.7, 125.8, 125.9, 126.1, 126.2, 127.1, 127.4, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 130.1, 130.2, 131.1, 131.2, 131.7, 131.9, 132.7, 133.1, 133.3, 133.4, 133.5, 137.1, 139.6, 130.1, 142.5, 142.7, 153.8, 154.1.*

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₄H₁₈OS: 354.1078 encontrada: 345.10.

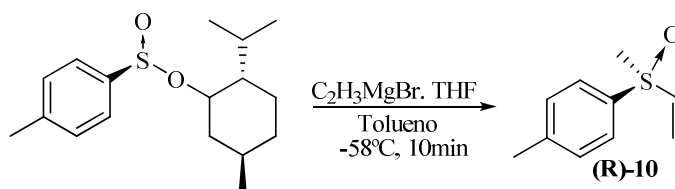
*Este producto se obtuvo como mezcla de dos posibles atropoisómeros en una ratio 33:66.

1.3.-Empleo del bromo vinil sulfóxido quiral.

1b	R	2	Ar	4	R	Ar	4	Ar
b	CH ₃	a	C ₆ H ₅	a	CH ₃	C ₆ H ₅	l	C ₆ H ₅
		b	4-MeOC ₆ H ₄	b	CH ₃	4-MeOC ₆ H ₄	m	4-MeOC ₆ H ₄
		d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	d	CH ₃	4-CF ₃ C ₆ H ₄	n	4-CF ₃ C ₆ H ₄

1.3.1.- Preparación de los productos de partida

- *Síntesis del (R)-(+)-p-tolil vinil sulfóxido 10.*

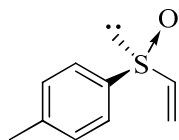


A una disolución de (-)-(S)-tolueno-4-sulfonato de (1R)-mentilo (1eq, 6mmol) en tolueno (20mL) enfriada a -58°C se añadió lentamente en condiciones anhidras y bajo una atmósfera de argón, una disolución de bromuro de vinilmagnesio (1M en THF, 2.5eq, 15mmol).

La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y a continuación se dejó que alcanzase temperatura ambiente. El crudo de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH₄Cl (20mL). La fase acuosa se extrajo con la mezcla de disolventes éter/AcOEt/CH₂Cl₂ (2:2:1). El extracto orgánico se lavó con una disolución saturada de salmuera (1x20mL), se secó sobre Na₂S₂O₄ anh., se filtró y

concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* [hexano-AcOEt (2:1)] en sílica gel.

(R)-(+)-*p*-tolil vinil sulfóxido



(R)-10

Fórmula molecular	C ₉ H ₁₀ OS
Peso molecular (g/mol) :	166.05
Estado físico:	Aceite incoloro

Rendimiento (%):

40

Rotación específica [α]_D:

[α]_D³ = 413 (C= 0.442, EtOH)

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):
 δ ppm

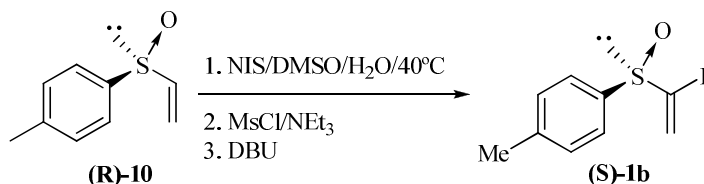
[α]_D^{Exptal.} = 410 (C=0.442, EtOH)
 2.32 (s, 3H), 5.80 (dd, J=4.5, 9.6Hz, 1H),
 6.11 (dd, J=4.4, 6.5Hz, 1H), 6.46-6.56 (m,
 1H), 7.24 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.44 (dd, J=3.7,
 8.0Hz, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):
 δ ppm

21.1, 119.9, 124.5, 129.8, 136.7, 141.5,
 142.7.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₉H₁₀OS: 166.0452 encontrada: 166.04.

- *Síntesis de (+)-1-Iodo-1-[(S)-p-tolilsulfinil]eteno (S)-1b.*



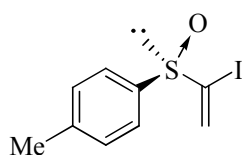
Una mezcla de (R)-(+)-*p*-tolil vinil sulfóxido (1eq, 2.08mmol), NIS (1.5eq, 3.12mmol) en DMSO/H₂O (1:1, 8mL) se agitó durante la noche a 40°C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se adicionó AcOEt (50mL) y se separaron las fases: la fase acuosa se extrajo con

³ *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1082.

AcOEt (2x20mL) y el extracto orgánico se lavó con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50mL). Esta fase acuosa se lavó de nuevo con AcOEt (50mL), y los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh., se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash [hexano-AcOEt (2:1)] en sílica gel para dar la correspondiente yodohidrina como una mezcla inseparable de diastereoisómeros (96%).

A una disolución de las yodohidrinadas obtenidas previamente (1 eq, 1.68mmol) en CH_2Cl_2 (17mL) en atmósfera de argón y a 0°C se adicionó cloruro de mesilo (1eq, 1.68mmol) y trietilamina (1eq, 1.68mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 1h, y a continuación se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl (10mL) y H_2O (3mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10mL) y los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 anh., se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad para dar el correspondiente iodo mesilato (100%), el cual no requirió purificación.

El mesilato (1eq, 1.68mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (17mL) y se adicionó lentamente a la disolución DBU (1.3eq, 2.16mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, y a continuación el crudo de reacción se hidrolizó con una disolución saturada de NH_4Cl (20mL) y H_2O (3mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x10mL). El extracto orgánico se lavó con una disolución saturada de salmuera (1x20mL), se secó sobre $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ anh., se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash [hexano-AcOEt (3:1)] en sílica gel.

(+)-1-Iodo-1-[(S)-p-tolilsulfinil]eteno**(S)-1b**

Fórmula molecular	C ₉ H ₉ IOS
Peso molecular (g/mol) :	292.14
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	82-83

Rendimiento (%): 85

Rotación específica [α]_D: [α]_D⁴ = 68.2 (C= 1.35, CHCl₃)

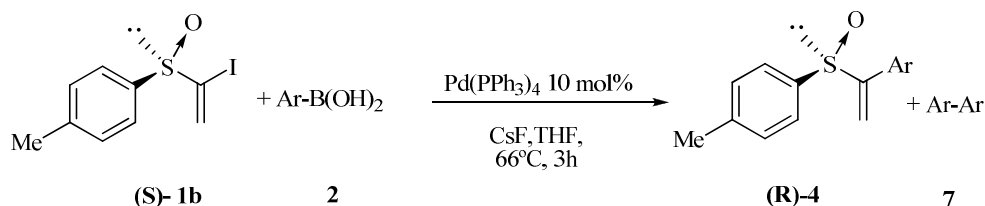
[α]_D^{Exptal.} = 68.0 (C= 1.35, CHCl₃)

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.34 (s, 3H), 6.52 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.39 (d, J=2.9Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.2, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 21.5, 116.8, 125.8, 129.9, 130.4, 138.8, 142.6.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₉H₁₀IOS: 291.9418 encontrada: 291.94.

1.3.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el (+)-1-Iodo-1-[(S)-p-tolilsulfinil]eteno y distintos ácidos borónicos.



Procedimiento general.

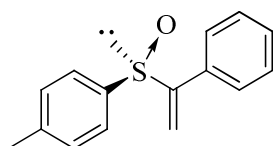
Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de acoplamiento cruzado de vinilsulfóxidos: Método A.

⁴ Paley, R.S.; de Dios, A.; Estroff, L.A.; Lafontaine, J.A.; Montero, C.; McCulley, D.J.; Rubio, M.B.; Ventura, M.P.; Weers, H.L.; Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Dorado, R.; Morente, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6326.

Análisis del crudo de reacción

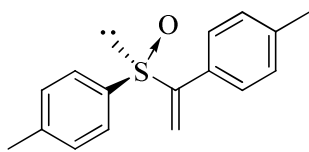
El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ^1H permitió evaluar la conversión del α -iodovinil fenil sulfóxido de partida **1** en los distintos productos de reacción: producto de partida sin reaccionar **1**, producto de acoplamiento cruzado buscado **3** y producto secundario de homoacoplamiento **4**. Véase Resultados y discusión, tabla 1.7

El valor del exceso enantiomérico medido por HPLC (Chiracel IC, hexano/2-propanol, 50:50 para el producto **4l** y 60: 40 para los productos **4m** y **4n**, flujo 1), de cada uno de los productos de acoplamiento cruzado que se obtuvieron, es de un 99%.

(R)-1-metil-4-(1-fenilvinilsulfinil)benceno**4l**

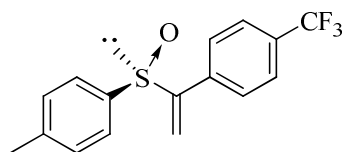
Fórmula molecular	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OS}$
Peso molecular (g/mol) :	242.08
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$):	105-109

Rotación específica $[\alpha]_{\text{D}}$:	$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{Exptal.}} = 117$ (C= 1.27, CHCl_3)
^1H RMN (CDCl_3; 300MHz): δ ppm	2.24 (s, 3H), 5.84 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.2Hz, 2H).
^{13}C RMN (CDCl_3; 75.5MHz): δ ppm	21.3, 116.1, 125.4, 127.4, 128.5, 128.9, 129.6, 133.7, 139.4, 141.6, 154.3.
EMAR (EI^+): Calculada para (M^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OS}$: 242.0765 encontrada: 242.07.	

(R)-1-metil-4-(1-(p-tolilsulfinil)vinil)benceno**4m**

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₆ OS
Peso molecular (g/mol) :	256.09
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	99-103

Rotación específica [α]_D:	[α] _D ^{Exptal.} = 77.6 (C= 1.39, CHCl ₃)
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	2.30 (s, 6H), 5.88 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.05-7.13 (m, 6H), 7.32 (d, J= 8.2Hz, 2H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	21.2, 21.4, 115.5, 125.4, 127.3, 129.2, 129.6, 130.9, 138.9, 139.6, 141.6, 154.1.
EMAR (EI⁺):	Calculada para (M ⁺) C ₁₆ H ₁₆ OS: 256.0921 encontrada: 256.09.

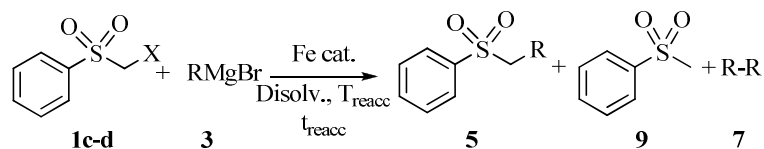
(R)-1-metil-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)vinilsulfinil)benceno**4n**

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ OS
Peso molecular (g/mol) :	310.06
Estado físico:	Aceite naranja

Rotación específica [α]_D:	[α] _D ^{Exptal.} = 71.7 (C= 1.4, CHCl ₃)
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	2.31 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.14 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 4H), 7.52 (d, J= 8.09Hz, 2H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	21.4, 118.3, 123.1 (J=272Hz), 125.5 (J=3.8Hz), 127.8, 130.3, 130.9 (JC-F= 32.6Hz), 137.3, 138.8, 142.1, 153.4.
¹⁹F RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	-92.9
EMAR (EI⁺):	Calculada para (M ⁺) C ₁₆ H ₁₃ F ₃ OS: 310.0639 encontrada: 310.06.

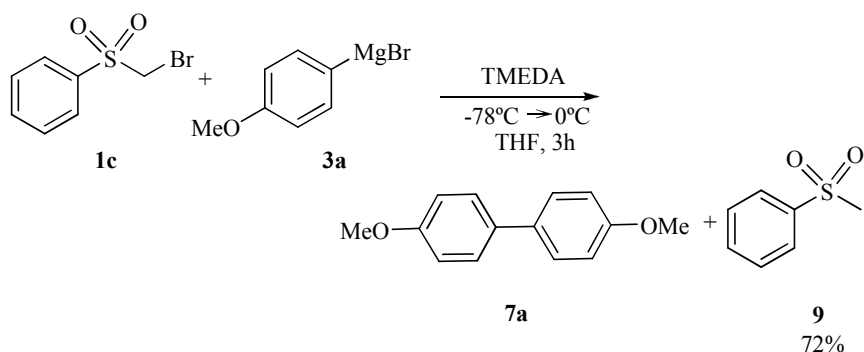
2.- α -Halo sulfonas primarias.

2.1.1.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre la α -halometilfenil asulfona y un reactivo de Grignard catalizada por hierro.



1	X	3	Ar	5	Ar	7	Ar
c	Br	a	4-MeOC ₆ H ₄	a	4-MeOC ₆ H ₄	a	4-MeOC ₆ H ₄
d	Cl	b	C ₆ H ₅	b	C ₆ H ₅	b	C ₆ H ₅
		c	4-MeC ₆ H ₄	c	4-MeC ₆ H ₄	c	4-MeC ₆ H ₄
		d	4-ClC ₆ H ₄	d	4-ClC ₆ H ₄	d	4-ClC ₆ H ₄
		e	1,3,5-MeC ₆ H ₂	e	1,3,5-MeC ₆ H ₂	e	1,3,5-MeC ₆ H ₂
		f	2-tienil	f	2-tienil	f	2-tienil

- *Blanco de la reacción.*

*Procedimiento experimental.*

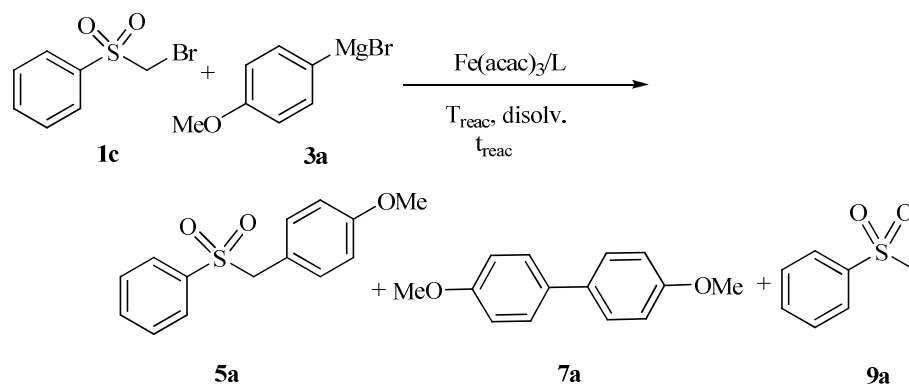
A una mezcla de α -halo sulfona **1c** (1eq, 1mmol) y TMEDA (1.2eq, 1.2mmol) en THF desgasificado (6mL) y bajo atmósfera de argón a -78°C , se adicionó gota a gota el reactivo organometálico **3a** (2eq, 2mmol). Una vez finalizada la adición, se

dejó que la mezcla de reacción alcanzase los 0°C y se mantuvo durante 3h. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla se hidrolizó con una disolución de HCl 0.1M (3mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción

El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ¹H permitió evaluar la conversión de la α-halometil fenil sulfona de partida en los distintos productos de reacción: producto de partida sin reaccionar **1c**, producto de deshalogenación **9a** y producto secundario de homoacoplamiento **7b**.

- *Optimización de las condiciones de reacción. (Métodos J-M).*



- *Procedimiento general.*

A una mezcla de α-halo sulfona **1c** (1eq, 1mmol), Fe(acac)₃ (5mol%eq, 0.05mmol), el ligando L (1.2eq, 1.2mmol) en disolvente desgasificado (6mL) y bajo atmósfera de argón a la temperatura deseada, se adicionó gota a gota el reactivo de Grignard **3a** (2eq, 2mmol). Una vez finalizada la adición, se dejó la reacción el tiempo necesario a la temperatura requerida. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla se hidrolizó con una disolución de HCl 0.1M (3mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

Método J: TMEDA (1.2eq), bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (1eq), THF.

Adición del reactivo de Grignard a -78°C.

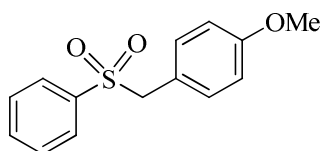
Temperatura de reacción 0°C.

Tiempo de reacción: 3h.

Análisis del crudo de reacción.

El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ^1H permitió evaluar la conversión de la α -halometil fenil sulfona de partida en los distintos productos de reacción: producto de acoplamiento cruzado **5a** con 39% de rendimiento, producto de partida sin reaccionar **1c** en un 39%, producto de deshalogenación **9** en un 21% y producto secundario de homoacoplamiento **7b**.

1-metoxi-4-(fenisulfonilmetil)benzeno.



5a

Fórmula molecular	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$
Peso molecular (g/mol) :	262.07
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	130-134

^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz): 3.78 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.78 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.99 (d, J= 8.7Hz, 2H), 7.46 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.57-7.66 (m, 2H), 7.79-7.95 (m, 1H).
 δ ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz): 55.2, 62.17, 113.9, 119.9, 128.6, 128.8, 129.2, 131.9, 131.9, 133.6, 137.8, 159.9.
 δ ppm

EMAR (EI $^+$): Calculada para (M^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$: 262.0663 encontrada: 262.06.

Método K: TMEDA (1.2eq), bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (1eq), dietil éter.

Adición del reactivo de Grignard a temperatura ambiente.

Temperatura de reacción: 40°C.

Tiempo de reacción: 2h.

Análisis del crudo de reacción.

El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ¹H permitió evaluar la conversión de la α-halometil fenil sulfona de partida en los distintos productos de reacción: producto de acoplamiento cruzado **5a** con 10% de rendimiento, producto de partida sin reaccionar **1c** en un 74%, producto de deshalogenación **9** en un 16% y producto secundario de homoacoplamiento **7b**.

- **1-metoxi-4-(fenisulfonilmetil)benceno.**

(Véase *Parte experimental*, apartado **2.1.2**, producto **5a**)

Método L: NMP (1.2eq), bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (1eq), THF.

Adición del reactivo de Grignard a -78°C

Temperatura de reacción: 0°C.

Tiempo de reacción: 1h.

Análisis del crudo de reacción.

El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ¹H permitió evaluar la conversión de la α-halometil fenil sulfona de partida en los distintos productos de reacción: producto de acoplamiento cruzado **5a** con 17% de rendimiento, producto de deshalogenación **9** en un 80% y producto secundario de homoacoplamiento **7b**.

- **1-metoxi-4-(fenisulfonilmetil)benceno.**

(Véase *Parte experimental*, apartado **2.1.2**, producto **5a**)

Método M: TMEDA (1.2eq), bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (2eq), THF.

Adición del reactivo de Grignard a -78°C

Temperatura de reacción: 0°C .

Tiempo de reacción: 3h.

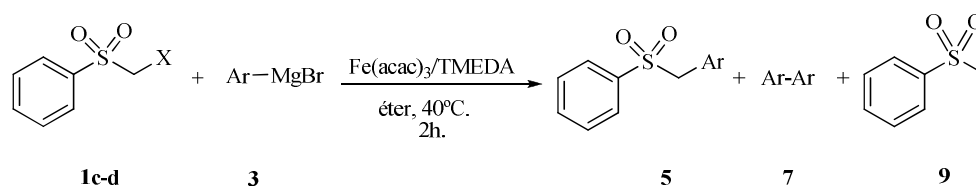
Análisis del crudo de reacción.

El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ^1H permitió evaluar la conversión de la α -halometil fenil sulfona de partida en los distintos productos de reacción: producto de acoplamiento cruzado **5a** con un 80% de rendimiento, producto de deshalogenación **9a** y producto secundario de homoacoplamiento **4**. Véase Resultados y discusión, tabla 1.8.

- **1-metoxi-4-(fenilsulfonilmetil)benceno.**

(Véase *Parte experimental*, apartado 2.1.2, producto **5a**)

- *Ensayo de la reacción con distintos reactivos de Grignard. (Método N)*

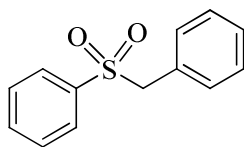


Procedimiento experimental.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de acoplamiento cruzado entre la sulfona **1c** y el magnesiano **3c**: Método Ñ.

Análisis del crudo de reacción

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (5:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase Resultados y discusión, tabla 1.8.

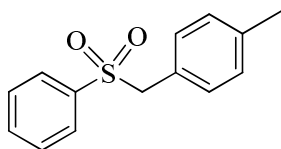
bencilsulfonilbenceno**5b**

Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	232.30
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	146-147

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 4.23 (s, 2H), 7.00 (d, J= 6.7Hz, 2H), 7.14-7.24 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 3H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 62.8, 128.1, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 130.8, 133.6, 137.8.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₃H₁₂O₂S: 232.0558 encontrada: 232.05.

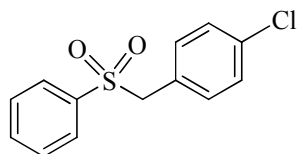
1-metil-4-(fenilsulfonilmetil)benceno**5c**

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	246.07
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	125-128

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.32 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.95 (d, J= 8.1Hz, 2H), 7.06 (d J= 8Hz, 2H), 7.45 (t, J= 7.45Hz, 2H), 7.58-7.65. (m, 3H)
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 21.1, 62.4, 125.7, 128.5, 128.7, 129.1, 130.5, 133.5, 137.8, 138.6.
δppm

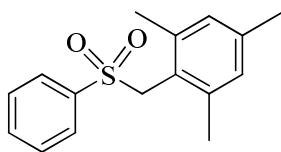
EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₄O₂S: 246.0714 encontrada: 246.07.

1-cloro-4-(fenilsulfonilmetil)benceno**5d****Fórmula molecular** C₁₃H₁₁ClO₂S**Peso molecular (g/mol) :** 266.74**Estado físico:** Sólido blanco**Punto de fusión (°C):** 146-149

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 4.27 (s, 2H), 7.02 (d, J=8,3Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.45- 7.50 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 3H).
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 62.1, 126.6, 128.6, 128.8, 129.0, 132.0, 133.9, 135.0, 137.6.
 δ ppm

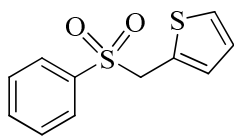
EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₃H₁₁ClO₂S: 266.0168 encontrada: 266.01.

1,3,5-trimetil-2-(fenilsulfonilmetil)benceno**5e****Fórmula molecular** C₁₆H₁₈O₂S**Peso molecular (g/mol) :** 274.38**Estado físico:** Sólido blanco**Punto de fusión (°C):** 131-136

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.14 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 6.64 (s, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.75-7.76 (m, 2H).
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 20.2, 20.9, 57.2, 122.1, 128.4, 129.4, 133.7, 138.4, 138.9, 139.5.
 δ ppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₆H₁₈O₂S: 274.1027 encontrada: 274.10.

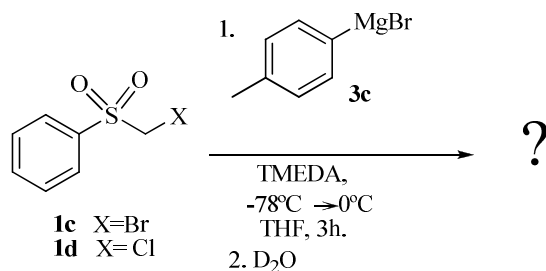
2-(fenilsulfonilmetil)tiofeno**5f**

Fórmula molecular	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ S ₂
Peso molecular (g/mol) :	238.33
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	65-69

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 4.44 (s, 2H), 6.76 (dd, J= 0.6, 3.5Hz, 1H), 6.84 (dd, J= 3.6, 5.1Hz, 1H), 7.19 (dd, J= 1.2, 5.1Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.60- 7.63 (m, 2H).
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 57.1, 127.1, 127.5, 128.4, 128.5, 128.9, 130.1, 133.8, 137.2.
 δ ppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₁H₁₀O₂S₂: 238.0122 encontrada: 238.01.

3.- Estudio del mecanismo de reacción.**3.1.- Reacción entre la α -halometil fenil sulfona y el bromuro de 4-metil fenil magnesio seguida de tratamiento en medio ácido.**

Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para el blanco de la reacción de acoplamiento cruzado halometil sulfonas (Método N). Véase apartado 2.1.1.

Caso 1: α -bromo metil fenil sulfona **1c**.

Análisis del crudo de reacción

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (5:1)] en sílica gel permite obtener el producto de deshalogenación **9b** en un 28% y el producto de acoplamiento cruzado **5c** con un rendimiento del 70%.

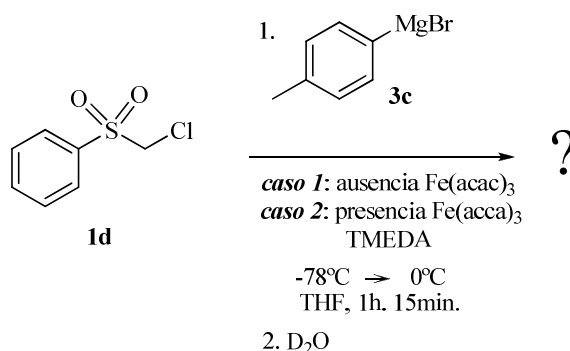
- **1-metil-4-(fenilsulfonilmetil)bencono**

(Véase *Parte Experimental*, apartado **2.1.2**, producto **5c**)

Caso 2: α -cloro metil fenil sulfona **1d**.Análisis del crudo de reacción

En el análisis del crudo de reacción por RMN ^1H y gases-masas se observó la recuperación de la sulfona **1d**.

3.2.- Reacción entre la α -clorometil fenil sulfona y el bromuro de 4-metil fenil magnesio seguida de tratamiento con agua deuterada.



- *Procedimiento general.*

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de acoplamiento cruzado halometil sulfonas catalizado por hierro. (Método M)

Caso 1: En ausencia de catalizador.

Análisis del crudo de reacción

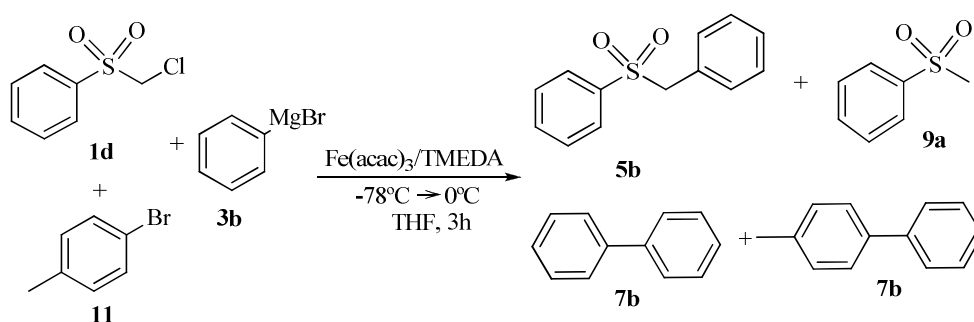
En el análisis del crudo de reacción por RMN ^1H y gases-masas se observó la recuperación de la sulfona **1d** deuterada.

Caso 2: En presencia de catalizador [5mol% $\text{Fe}(\text{acac})_3$].

Análisis del crudo de reacción

En el análisis del crudo de reacción por RMN ^1H y gases-masas se observó la formación del producto de acoplamiento cruzado **5c** deuterado, así como sulfona **1d** de partida deuterada.

3.3.- Reacción de acoplamiento cruzado competitiva entre la α -clorometil fenil sulfona, 1-bromo 4-metilbenceno y el bromuro de 4-metoxifenil magnesio catalizado por hierro.

*Procedimiento general.*

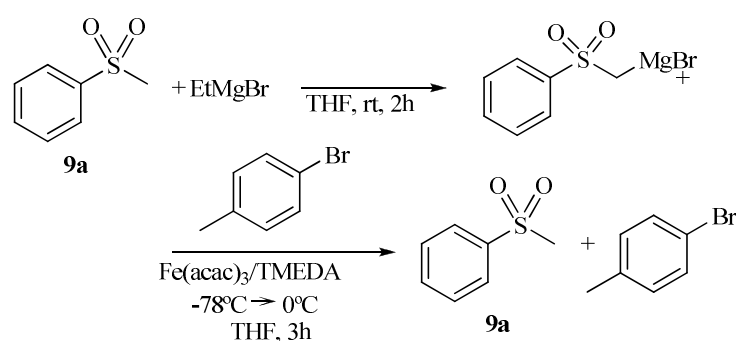
A una mezcla de α -halo sulfona **1** (0.5eq, 0.5mmol), 4-bromo tolueno (0.5eq, 0.5mmol), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (5mol% eq, 0.05mmol), TMEDA (1.2eq, 1.2mmol) en disolvente desgasificado (6mL) y bajo atmósfera de argón a la temperatura deseada, se adicionó gota a gota el bromuro de fenil magnesio **3c** (2, 2mmol). Una vez finalizada la adición, se dejó la reacción el tiempo necesario a la temperatura requerida. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla se hidrolizó con una

disolución de HCl 0.1M (3mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción

En el análisis del crudo de reacción por RMN ¹H y gases-masas se observó la formación de los productos de acoplamiento cruzado **5b** y **7b**, así como la formación de producto de deshalogenación **9** y homoacoplamiento **7c**.

3.4.- Reacción de acoplamiento cruzado entre el magnesiano de la metil fenil sulfona y 4-bromo tolueno catalizado por hierro.



- *Procedimiento general.*

A una disolución de metil fenil sulfona **9a** (2eq, 2mmol) en THF desgasificado y bajo atmósfera de argón, se le añadió gota a gota una disolución bromuro de etil magnesio (2eq, 2mmol, 3M en THF), y se dejó en agitación durante 2h. Transcurrido ese tiempo se obtuvo el magnesiano de la sulfona.

A una mezcla de 4-bromuro de fenil magnesio (1eq, 1mmol), 4-bromo tolueno (0.5eq, 0.5mmol), Fe(acac)₃ (5mol%eq, 0.05mmol), TMEDA (1.2eq, 1.2mmol) en disolvente desgasificado (6mL) y bajo atmósfera de argón a la temperatura deseada, se adicionó gota a gota el magnesiano de la sulfona (2eq, 2mmol). Una vez finalizada la adición, se dejó la reacción el tiempo necesario a la temperatura

requerida. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla se hidrolizó con una disolución de HCl 0.1M (3mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

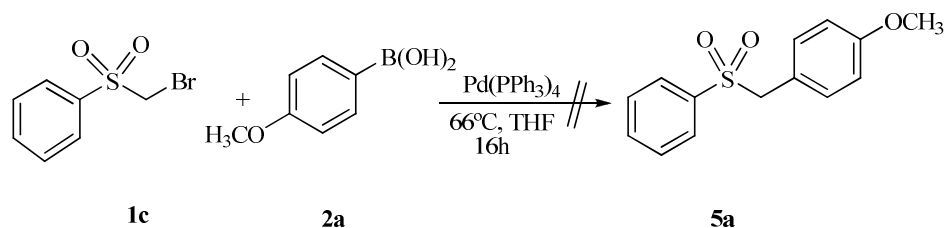
Análisis del crudo de reacción

En el análisis del crudo de reacción por RMN ¹H y gases-masas se observó la recuperación de los productos de partida.

4.-Estudio comparativo de la reactividad de sulfóxidos, sulfonas y sulfuros en reacciones de acoplamiento cruzadas catalizadas por paladio y hierro.

4.1.-Reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos de hibridación sp³.

4.1.1.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre la α-bromometilfenilsulfona y el ácido 4-metoxifenil borónico catalizada por paladio.



Procedimiento general.

Una mezcla la sulfona **1c** (1eq, 0.4mmol), ácido borónico **2a** (2eq, 0.8mmol), Pd(PPh₃)₄ (10mmol%, 0.04mmol), CsF (4eq, 1.6mmol) y THF desgasificado (6mL) como disolvente, se calentó a reflujo del disolvente durante 16h.

Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se hidrolizó con acetato de etilo (6mL) y se filtró sobre Celite ®. A continuación se concentró con presión reducida hasta sequedad.

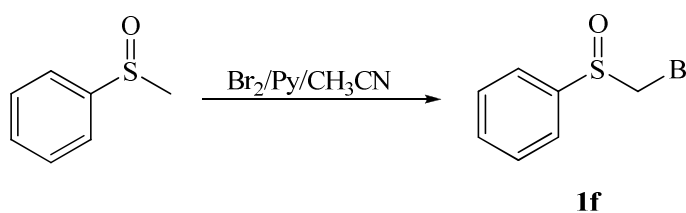
Análisis del crudo de reacción

El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ^1H indica que la reacción no ha tenido lugar, recuperándose el producto de partida y producto de homoacoplamiento del ácido borónico.

4.1.2.-Reacciones de acoplamiento cruzado del α -halometilfenil sulfóxido catalizado por hierro.

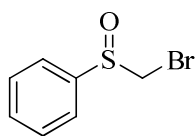
4.1.2.1.- Preparación de los productos de partida

- *Síntesis del 1-bromometil fenil sulfóxido 1f.*

*Procedimiento general.*

A una disolución de fenil metil sulfóxido **5a** (1eq, 10mmol), y piridina anhidra (2.2eq, 22mmol) en acetonitrilo anh. (40mL) enfriada a -40°C se añadió lentamente en condiciones anhidras y bajo atmósfera de argón, una disolución de Br_2 (2eq, 20mmol) en acetonitrilo anh. (20mL) a -20°C .

La mezcla de reacción se mantuvo a -40°C durante 1h, y a continuación se dejó a temperatura ambiente durante 20h. Transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción se llevó a sequedad, se redisolvió con diclorometano y se adicionó una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0.02N (30mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 15mL). El extracto orgánico se lavó con una disolución acuosa al 5% de H_2SO_4 (1 x 20mL) y con salmuera (1 x 20mL), se secó sobre $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash [hexano-AcOEt (7:1)] en sílica gel.

α -Bromometil fenil sulfóxido**1f**

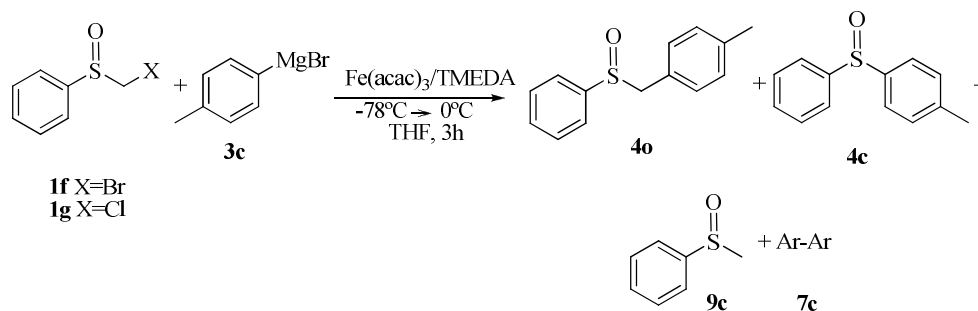
Fórmula molecular	C ₇ H ₇ .BrOS
Peso molecular (g/mol) :	219
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	39-40

Rendimiento (%) : 80

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 4.23-4.36 (AB, 2H, J=12.3Hz) 7.47-7.69 (5H, m).
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 49.5, 125.5, 129.7, 132.5, 141.9.
 δ ppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₇H₇.BrOS: 217.9401 encontrada: 217.93.

4.1.2.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento.

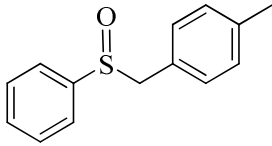
Procedimiento experimental:

Se procede de forma similar que en la reacción de acoplamiento cruzado del 1-halo metil sulfona y el bromuro de 4-metilfenil magnesio: Método N. (Véase Parte Experimental, sección 2.1.2)

Análisis del crudo de reacción

El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ^1H permitió evaluar la conversión del α -bromometil fenil sulfóxido de partida en los distintos productos de reacción: producto de acoplamiento cruzado deseado **4o**, producto de ataque directo del magnesiano al azufre **4c**, producto de deshalogenación **9c** y producto secundario de homoacoplamiento **7c**. Véase Resultados y discusión, tabla 1.9.

Fenil *p*-metilbencil sulfóxido

	Fórmula molecular	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{OS}$
	Peso molecular (g/mol) :	230
	Estado físico:	Sólido blanco
	Punto de fusión (°C):	60-63
^1H RMN (CDCl_3; 300MHz): δ ppm	3.77 (s, 3H), 3.92-4.05 (AB, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 6.76 (s, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.38 (m, 5H).	
^{13}C RMN (CDCl_3; 75.5MHz): δ ppm	21.1, 63.3, 124.4, 126.0, 128-8, 129.1, 130.2, 131.0, 138.0, 142.9.	
EMAR (EI^+): Calculada para (M^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{OS}$: 230.0766 encontrada: 230.07.		

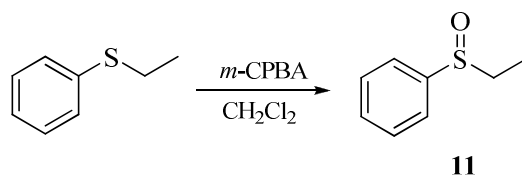
- **Fenil-*p*-metilfenil sulfóxido**

(Ver *Parte experimental*, apartado **1.1.3**, producto **4c**)

4.1.3.-Reacciones de acoplamiento cruzado del α -bromoetil fenil sulfóxido catalizado por hierro

4.1.3.1.- Preparación de los productos de partida

- Síntesis del etil fenil sulfóxido **11**.

*Procedimiento experimental.*

Sobre una disolución de etil fenil sulfuro (1eq, 13mmol) en diclorometano (2mL) enfriada a 0°C, se adicionó lentamente una disolución de ácido *m*-cloroperbenzóico (1.2eq, 15.6mmol) en diclorometano (15mL). Finalizada la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 8h.

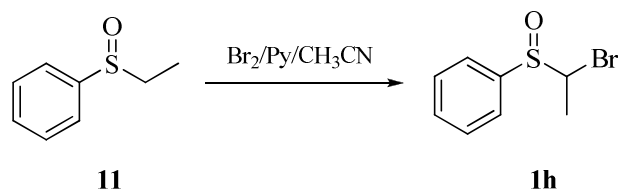
Tras ese tiempo, la reacción se hidrolizó con una disolución de Na₂S₂O₃ 0.02N (20mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10mL) y el extracto orgánico se secó sobre Na₂S₂O₄ anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* [hexano-AcOEt (4:1)] en sílica gel.

Etil fenil sulfóxido

	Fórmula molecular	C ₈ H ₁₀ OS
--	--------------------------	-----------------------------------

11	Peso molecular (g/mol) :	154
	Estado físico:	Aceite incoloro
Rendimiento (%):		80
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm		1.18 (t, J= 7.5Hz, 3H), 2.75-2.90 (m, 2H), 7.45-7.64 (m, 5H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm		6.3, 50.6, 124.5, 129.5, 131.3, 143.6.
EMAR (EI⁺): Calculada para (M ⁺) C ₈ H ₁₀ OS: 154.0452 encontrada: 154.04.		

- *Síntesi del α-bromoetil fenil sulfóxido 1h.*



Procedimiento general.

Se procede de forma similar que en la síntesis del bromometil fenil sulfóxido 1a.
(Véase Parte Experimental, sección 1.3.1)

α-Bromoetil fenil sulfóxido

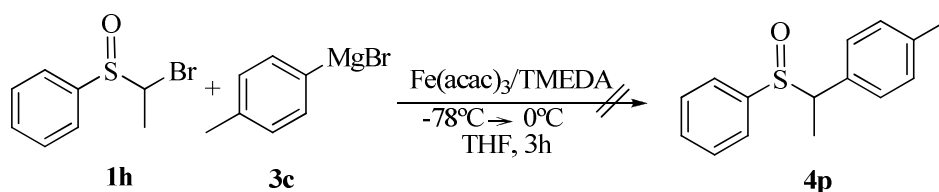
	Fórmula molecular	C ₉ H ₉ BrOS
--	--------------------------	------------------------------------

1h	Peso molecular (g/mol) : 233
	Estado físico: Aceite incoloro
Rendimiento (%) :	70
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	1.79 (d, J= 6.8Hz, 3H), 4.73v(c, J=6,8Hz, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.65-7.67 (m, 2H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	18.0, 62.1, 125.5, 128.5, 131.6, 139.0.
EMAR (EI⁺): Calculada para (M ⁺) C ₉ H ₉ BrOS: 232.9636 encontrada: 232.96.	

4.1.3.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado.

Procedimiento general.

Se procede de forma similar que en la reacción de acoplamiento cruzado del 1-bromovinil fenil sulfóxido y el bromuro de 4-metilfenil magnesio: Método N. (Véase Parte Experimental, sección 2.1.2)

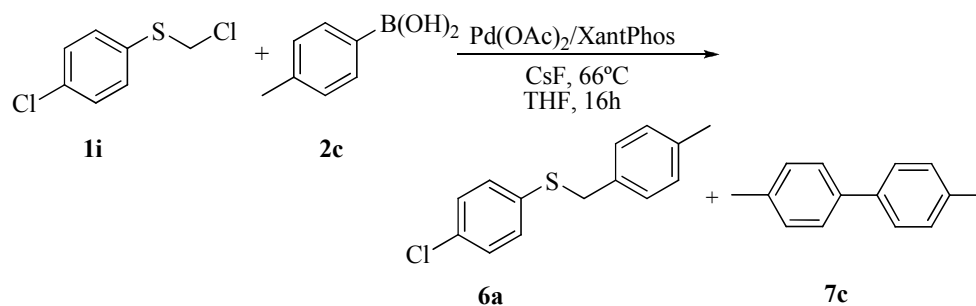


Análisis del crudo de reacción

El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ¹H demostró que la reacción no había tenido lugar, recuperándose el producto de partida **1h**. No obstante se observó la formación de trazas del producto de acoplamiento cruzado y deshalogenado. Véase Resultados y discusión, tabla 1.9

4.1.4- Reacciones de acoplamiento cruzado del (clorometil)(4-clorofenil)sulfuro catalizado por metales de transición.

4.1.4.1.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el (clorometil)(4-clorofenil)sulfuro y el ácido 4-metilfenil borónico catalizada por paladio (Método Ñ).



Procedimiento general.

Una mezcla del sulfuro **1i** (1eq, 0.4mmol), ácido borónico **2c** (2eq, 0.8mmol), Pd(OAc)₂ (10mmol%, 0.04mmol), XantPhos (10mol%, 0.04mmol), CsF (4eq, 1.6mmol) y THF desgasificado (6mL) como disolvente, se calentó a reflujo del disolvente durante 16h.

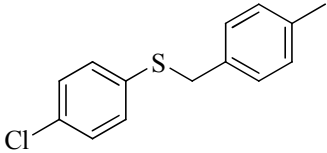
Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se hidrolizó con acetato de etilo (6mL) y se filtró sobre Celite®. A continuación se concentró con presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano] en sílica gel, del crudo de reacción.

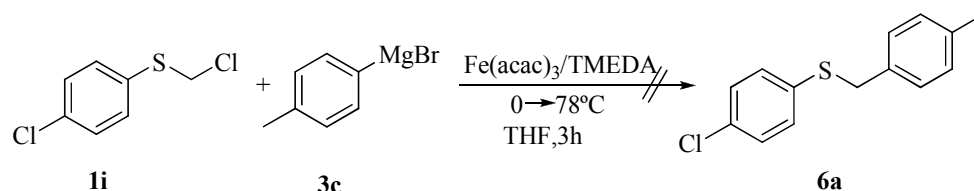
Véase Resultados y discusión, tabla 1.9.

(4-clorofenil)(4-metilbencil)sulfuro

 <p style="text-align: center;">6a</p>	Fórmula molecular	C ₁₄ H ₁₃ ClS
	Peso molecular (g/mol) :	248.77
	Estado físico:	Sólido blanco
	Punto de fusión (°C):	72-76
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):	2.37 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 7.12-7.30 (m, 8H). δppm	
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):	21.5, 39.3, 129.1, 129.3, 129.7, 131.6, 132.7, δppm 134.4, 135.3, 137.4.	
EMAR (EI⁺): Calculada para (M ⁺) C ₁₄ H ₁₃ ClS: 248.0426 encontrada: 248.04.		

4.1.4.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el (clorometil)(4-clorofenil)sulfuro y el bromuro de 4-metilfenil magnesio catalizada por hierro.

- *Reacción sin pregeneración del catalizador.*



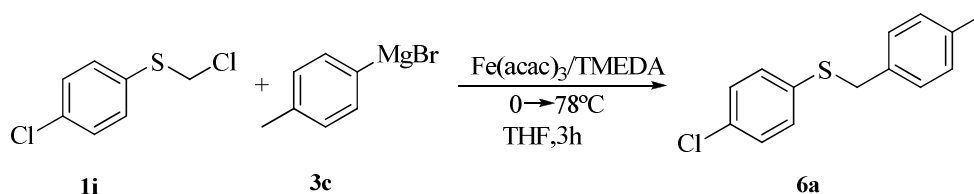
Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de acoplamiento cruzado de α-halometil sulfonas catalizado por hierro. (Método N)

Análisis del crudo de reacción

El análisis del crudo de reacción por RMN ^1H indicó que la reacción de acoplamiento cruzado deseada no ha tenido lugar, recuperándose el producto de partida y producto de homoacoplamiento del reactivo organometálico. Véase Resultados y discusión, tabla 1.9

- *Reacción con pregeneración del catalizador (Método O).*



Procedimiento general.

A una disolución de Fe(acac)_3 (5mol% eq, 0.05mmol) y TMEDA (1.2eq, 1.2mmol) en THF desgasificado (6mL) y bajo atmósfera de argón a -78°C , se adicionó gota a gota el reactivo organometálico **2** (2eq, 2mmol). Una vez finalizada la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase los 0°C y se adicionó la α -halo sulfona **1** (1eq, 1mmol). La mezcla de reacción se mantuvo durante 3h a esa temperatura. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla se hidrolizó con una disolución de HCl 0.1M (3mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción

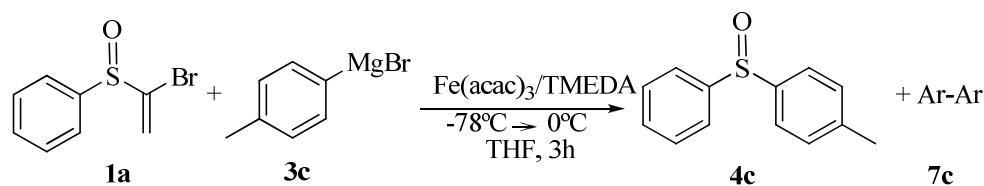
El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase Resultados y discusión, tabla 1.9.

- **(4-clorofenil)(4-metilbencil)sulfuro.**

(Ver *Parte experimental*, apartado 3.1.1, producto **6a**)

4.2.-Reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos de hibridación sp^2 .

4.2.1.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el 1-bromovinilfenil sulfóxido y el bromuro de 4-metilfenilmagnesio (Método N).



Procedimiento experimental:

Se procede de forma similar que en la reacción de acoplamiento cruzado del 1-bromovinil fenil sulfóxido y el bromuro de 4-metilfenil magnesio: Método N. (Véase Parte Experimental, sección 2.1.2)

Análisis del crudo de reacción

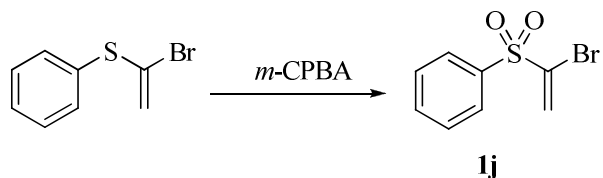
El análisis del crudo de reacción con espectroscopía de RMN ^1H permitió evaluar la conversión de la bromometilfenil sulfona de partida en los distintos productos de reacción: producto de ataque directo del magnesiano al azufre **4c** y producto secundario de homoacoplamiento **7c**. Véase Resultados y discusión, tabla 1.10

Fenil-*p*-metilfenil sulfóxido

	Fórmula molecular	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{OS}$
4c	Peso molecular (g/mol) :	216.0
	Estado físico:	Sólido blanco
	Punto de fusión (°C):	60-63
^1H RMN (CDCl₃; 300MHz):	2.28 (s, 3H), 7.18(d, J= 7.9Hz, 2H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.54-7.57 (m).	
^{13}C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):	21.1, 124.3, 124.6, 128.9, 129.7, 130.5, 141.3, 142.1, 145.4.	
EMAR (EI⁺):	Calculada para (M ⁺) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{OS}$: 216.0609 encontrada: 216.06.	

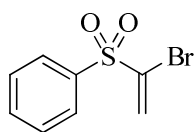
4.2.2- Reacciones de acoplamiento cruzado de la 1-bromovinilfenil sulfona catalizadas por hierro.**4.2.2.1.- Preparación de los productos de partida.**

- *Síntesis de la 1-bromovinilfenil sulfona 1j.*

*Procedimiento general.*

Sobre una disolución de bromovinil sulfuro (1eq, 13mmol) en diclorometano (20mL) enfriada a 0°C, se adicionó una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (2q, 26mmol) en diclorometano (15mL). Finalizada la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 5h.

Tras ese tiempo, la reacción se hidrolizó con una disolución de Na₂S₂O₃ 0.02N (20mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10mL) y el extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (5:1)] en sílica gel.

(1-bromovinilsulfonil)benceno**1j**

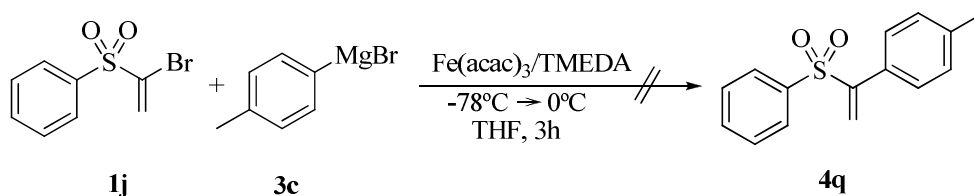
Fórmula molecular	C ₈ H ₇ BrO ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	247.11
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	40-44

Rendimiento (%) : 77

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 6.20 (d, J=3.1Hz 1H), 7.02 (d, J=3.1Hz 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 129.0, 129.1, 129.2, 129.6, 134.3, 136.2.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₈H₇BrO₂S: 246.9422: encontrada: 246.94.

4.2.2.2.-Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado.

Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de acoplamiento cruzado de α-halometil sulfonas catalizado por hierro. (Método N). Véase apartado 2.1.2.

Análisis del crudo de reacción

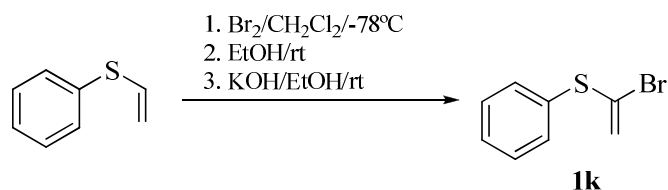
El análisis del crudo de reacción por RMN ¹H y gases masas permitió determinar la formación de productos derivados del estireno, formados por reacciones de adición

al doble enlace radicalarias. Por tanto, no se han podido caracterizar los productos presentes en el crudo de reacción.

4.2.3.- Reacciones de acoplamiento cruzado del 1-bromovinilfenil sulfuro catalizado por metales de transición.

4.2.3.1.- Síntesis de los productos de partida.

- *Síntesis del 1-bromovinilfenil sulfuro.*

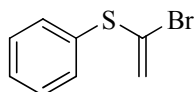
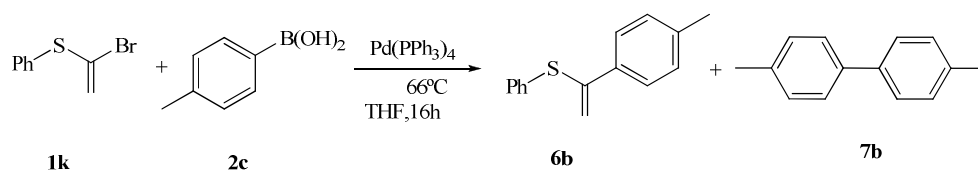


Procedimiento general.

Sobre una disolución de fenil vinil sulfuro (1eq, 10mmol) en diclorometano (8mL) enfriada a -78°C , se adicionó bromo (1q, 10mmol) gota a gota durante 30 minutos. Finalizada la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y se adicionaron 4mL de etanol gota a gota. Se mantuvo en agitación durante 30 minutos, seguido de la adición gota a gota de una solución de KOH (1.4 eq, 14mmol) en etanol absoluto (8mL) y se mantuvo en agitación durante 2h.

Tras ese tiempo, el precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se trató con agua (20mL) y éter (20mL).

El extracto orgánico se lavó la fase orgánica con salmuera (5mL); se secó sobre MgSO_4 ; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* [hexano 100%] en sílica gel.

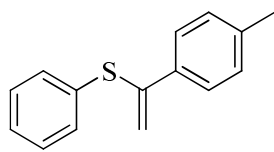
(1-bromovinil)(fenil)sulfuro**1k****Fórmula molecular** C₈H₇BrS**Peso molecular (g/mol):** 215.11**Estado físico:** Aceite incoloro**Rendimiento (%):** 70**¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):** 5.84 (d, J= 2.15Hz, 1H), 5.94 (d, J= 2.1Hz, 1H), 7.37- 7.41 (m, 3H), 7.46-7.49 (m, 2H).
δppm**¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):** 123.0, 123.8, 128.6, 129.3, 132.3.
δppm**EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₈H₇BrS: 213.9451 encontrada: 213.94.**4.2.3.2.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el 1-bromovinilfenil sulfuro y el ácido 4-metilfenil borónico catalizada por paladio.***Procedimiento general.*

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de acoplamiento cruzado de 1-bromovinil catalizado por paladio. (Método A)

Análisis del crudo de reacción

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano] en sílica gel, del crudo de reacción.

Véase Resultados y discusión, **tabla 1.10**.

fenil(1-p-tolilvinil)sulfuro**6b**

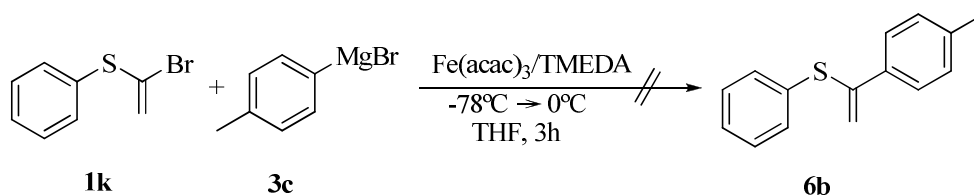
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₄ S
Peso molecular (g/mol) :	226.34
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.22 (s, 3H), 5.17 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 7.01 (d, J= 7.9Hz, 2H), 7.10–7.18 (m, 3H), 7.27–7.30 (m, 2H), 7.27–7.43 (m, 2H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 21.1, 115.3, 126.9, 127.1, 128.9, 131.7, 133.9, 135.8, 138.4, 144.1.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada (M⁺) para C₁₅H₁₄S: 226.0760 encontrada: 226.07.

4.2.3.- Ensayo de la reacción de acoplamiento cruzado entre el 1-bromovinilfenil sulfuro y el bromuro de 4-metilfenil magnesio catalizada por hierro.



Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de acoplamiento cruzado halometil sulfonas catalizada por hierro. (Método N)

Análisis del crudo de reacción

El análisis del crudo de reacción por RMN ¹H y gases masas permitió determinar la formación de productos derivados del estireno, formados por reacciones de adición al doble enlace radicalarias. Por tanto, no se han podido caracterizar los productos presentes en el crudo de reacción.



CAPÍTULO 2:

Reacciones de adición de sulfóxidos a enlaces triples

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

ÍNDICE

1.- Introducción.

2.- Mecanismo de reacción.

3.- Reacciones de adición de nucleófilos no próticos.

3.1.- Nucleófilos con un grupo saliente en su estructura.

3.1.1.- Adición de sulfóxidos.

3. 1.2.- Adición de N-óxidos.

3. 1.3.- Adición de nitronas.

3.2.- Nucleófilos sin grupo saliente en su estructura.

3.2.1.- Adición de carbonilos.

3.2.1.1.- *Adición de cetonas.*

3.2.1.2.- *Adición de acetatos.*

3.2.1.3.- *Adición de amidas.*

3.2.2.- Adición de sistemas π a triples enlaces.

3.2.2.1.- *Adición de alquenos.*

3.2.2.2.- *Adición de dobles enlaces de furanos.*

3.2.2.3.- *Adición de alenos.*

3.2.3.- Adición de alquenos a alenos.

Este capítulo se centra en el estudio de las reacciones de adición de nucleófilos no próticos con un grupo saliente en su estructura catalizadas por oro. Así pues, en la estructura del capítulo se da prioridad y profundidad a la descripción de este tipo de reacciones. No obstante, se ha considerado interesante incluir también las reacciones de adición de otros nucleófilos para ofrecer una visión general de las reacciones que han sentado las bases de este campo de la química.

El orden y grado de profundidad en la descripción de los antecedentes es función de la similitud de las reacciones descritas en la literatura con la reacción objeto de nuestro estudio.

1.- Introducción.

La catálisis con oro se ha visto postergada durante largo tiempo, probablemente debido a un prejuicio derivado de su inercia química en estado elemental, en el que sólo da reacción con el agua regia. Una segunda razón por la que se ha rechazado el oro como catalizador potencial podría ser el elevado precio que lleva asociado, y que induce a pensar que los reactivos de oro serán “carísimos”.

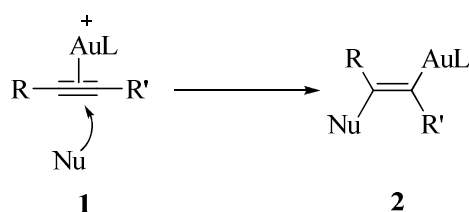
Sin embargo, el oro es mucho más barato que otros metales, como el rodio, paladio o platino, utilizados en los procesos de catálisis a gran escala. En contraste con estos últimos, destacar que se reciclan miles de toneladas de oro procedentes de aplicaciones técnicas estequiométricas, así como miles de toneladas son producidas cada año en las minas de oro.

Si nos centramos en las características de las especies de oro empleadas en la química, cabe destacar que sólo son posibles tres estados de oxidación para el oro: Au(0), Au(I) y Au(III). En disolución acuosa, en ausencia de ligandos el Au(I) desproporciona espontáneamente para dar las especies de Au (III) y Au (0).

Por otro lado, de la investigación de los procesos de intercambio de ligando, esenciales en la catálisis, hay algunos datos sobre las especies de Au(I) y Au(III) que demuestran una cierta preferencia por un mecanismo asociativo. Las velocidades de reacción son mayores que en el caso de complejos de paladio o platino, pero inferiores a los correspondientes complejos de níquel.¹

Además, algunos estudios demuestran que el estado de oxidación del oro tiene una gran influencia en la regioselectividad de la reacción.² Echavarren observó que la regioselectividad de la reacción de hidroarilación de alquinos es opuesta en función de la presencia de Au(I) o de Au(III). Georvayan observó en la síntesis de halofuranos, a partir de reacciones de ciclación de alenonas, la obtención de productos de reacción diferentes dependiendo del estado de oxidación del oro.³

Sin duda su característica más aprovechada hasta el momento es su capacidad para activar electrofílicamente a enlaces múltiples C-C de alquinos, alenos y olefinas, siendo los alquinos los sustratos más frecuentes. El oro coordinaría al alquino dando el complejo π **1**, que evolucionaría para dar alquencil complejos **2** como intermedios de reacción (**esquema 2.1**).



Esquema 2.1

Como consecuencia la química de adición de nucleófilos a enlaces múltiples ha tenido un gran desarrollo. Entre los nucleófilos más habituales se encuentran el

¹ a) Andrä, A.J.; Hashmi, C.M.H.; Kienle, P.; Stanek, F.W.Z. *Naturforsch.* **1963**, 18a, 687.

b) Parish, R.V. *Moessbauer Spectrosc. Appl. Inorg. Chem.* **1984**, 1, 577.

² Nevado, C.; Echavarren, A.M. *Synthesis* **2005**, 167.

³ Stromeck, A.W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 128, 10500.

agua⁴, alcoholes, compuestos nitrogenados, fluoruros, tioles e incluso nucleófilos de carbono.

La catálisis con oro no se limita sólo a reacciones de activación de enlaces múltiples, sino que es también un metal apropiado para reacciones de oxidación de alcoholes⁵ y alcanos⁶, epoxidaciones⁷, reacciones de hidrogenación⁸, reacciones de acoplamiento cruzado⁹, etc.

2.- Mecanismo de reacción.

El interés en las reacciones catalizadas por oro, sobre todo complejos de oro(I), ha crecido en los últimos años. La propiedad más destacada de los complejos de oro(I) reside en la activación de alquinos (alquinofilia). Esta propiedad ha sido explotada tanto desde el punto de vista sintético como de su comprensión desde el punto de vista mecanístico.¹⁰

Por ello, la propuesta de los posibles mecanismos de reacción requiere comprender previamente las causas de esa preferencia del oro hacia los alquinos frente a otros

⁴ En el *Capítulo 3* se va encontrar más detallada la reactividad de este tipo de nucleófilos.

⁵ a) Biella, S.; Rossi, M. *Chem. Commun.* **2003**, 378.

b) Dimitratos, N.; Porta, F.; Prati, L.; Villa, A. *Catal. Lett.* **2005**, 99, 181.

⁶ a) Zhao, R.; Ji, D.; Lu, G.; Qian, G.; Yan, L.; Wang, X.; Suo, J. *Chem. Commun.* **2004**, 904.

b) Lue, G.; Zhao, R.; Qian, G.; Qi, Y.; Wang, X.; Suo, J. *Catal. Lett.* **2004**, 97, 115.

⁷ a) Haruta, M. *Nature* **2005**, 437, 1098.

b) Hayashi, T.; Tanaka, K.; Haruta, M. *J. Molec. Catal.* **1998**, 178, 566.

c) Hughes, M.D.; Xu, Y.J.; Jenkins, P.; McMorn, P.; Landon, P.; Enache, D.I.; Carley, A.F.; Attard, G.A.; Hutching, G.J.; King, F.; Stitt, E.H.; HigbistimP.; Griffin, K.; Kiely, C.J. *Nature* **2005**, 437, 1132.

⁸ a) Bond, G.C.; Sermon, P.A. *Gold Bull.* **1973**, 6, 102.

b) Claus, P. *Appl. Catal. A.* **2005**, 291, 222.

⁹ a) Corma, A.; Gonzalez-Arellano, C.; Iglesias, M.; Perez-Ferrer, S.; Sanchez, F. *Synlett* **2007**, 1771.

b) Gonzalez-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; Garcia, H.; Iglesias, M.; Sanchez, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1536.

¹⁰ a) McKelvey, D.R. *J. Chem. Ed.* **1983**, 60, 112.

b) Pyykkö, P.; Desclaux, J.P. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 276.

c) Pyykkö, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4412.

d) Pyykkö, P. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 4113.

e) Gorin, D.J.; Toste, D. *Nature* **2007**, 446, 395.

sistemas insaturados. Para explicar el incremento de reactividad hacia las reacciones de adición nucleofílicas observadas en el complejo oro-alquino, se han realizado estudios de los enlaces Au⁺-etileno y Au⁺-acetileno indicando una mayor estabilización del complejo de etileno.¹¹ Esto contradice la selectividad observada, puesto que aparentemente el oro(I) no se compleja selectivamente a los alquinos sobre otros sistemas π . Sin embargo, la reactividad observada podría deberse a la discriminación hecha por el nucleófilo en los electrófilos activados con oro, es decir, si se consideran las energías relativas de los orbitales LUMO del etileno y del acetileno se deduce que los complejos Au-alquino son menos nucleofílicos y más electrofílicos (tienen un LUMO más bajo) que el correspondiente complejo Au-alqueno.

Por otro lado, en la literatura se encuentran descritos dos posibles mecanismos de reacción en función del nucleófilo empleado; para nucleófilos próticos como el agua, alcoholes, aminas y compuestos relacionados y tioles se propone un mecanismo de adición del nucleófilo seguido de la protodemetalación del complejo de alquini-oro, mientras que cuando el nucleófilo es un sistema π , los intermedios de reacción más frecuentes serían carbenoides o carbocationes estabilizados por oro.

- *Mecanismo de reacción para adición de nucleófilos próticos.*

Las reacciones de hidroelementación¹² son el ejemplo más simple y extendido de adición nucleofílica de sustratos orgánicos a un enlace C-C múltiple, **I**, (**esquema 2.2**). En primer lugar, el catalizador de oro interacciona con el sistema π del sustrato **I** para formar el intermedio **II** (**esquema 2.2**), el cual puede sufrir el ataque

¹¹ a) Hertwig, R.H. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 12253.

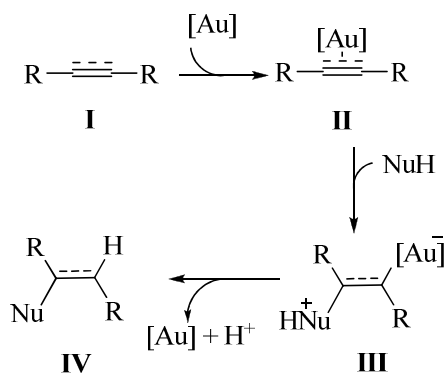
b) Nechaev, M.S.; Rayon, V.M.; Frenking, G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 3134.

¹² Ver referencias citadas en:

a) Hashmi, A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7896.

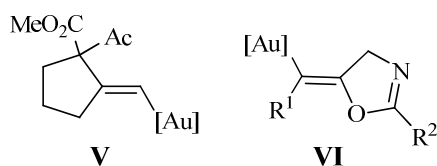
b) Arcadi, A.; *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3266.

de un nucleófilo **III** (esquema 2.2), seguido de una reacción de protodemetalación que libera el producto de adición **IV** (esquema 2.2).



Esquema 2.2

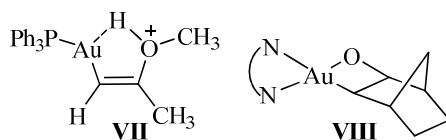
En la mayoría de reacciones el nucleófilo se adiciona *anti* al oro, para dar los intermedios de reacción **III** (esquema 2.2). Los estudios de marcaje isotópico llevados a cabo por Toste y Hashmi de modo independiente en reacciones de carbociclación y cicloisomerización de propargil amidas, respectivamente, apoyan la adición *anti* del oro (esquema 2.3).



Esquema 2.3

Por otro lado, existen casos específicos en los que tiene lugar la adición *syn*. En 1998 Teles describió las reacción de adición de alcoholes catalizada por oro. En los cálculos *ab initio* llevados a cabo se encontró que el isómero *syn* era 10 Kcal/mol más estable que el correspondiente isómero *anti*. Este resultado se explicaba por la

interacción existente entre el oro y el hidrógeno (**VII, esquema 2.4**).¹³ Asimismo, Cinellu aisló el primer intermedio de reacción de tipo oro-oxaciclobutano **VIII**, cuya formación tenía lugar a través de una adición *syn* (**esquema 2.4**) al norborneno.¹⁴



Esquema 2.4

- *Mecanismo de reacción para adición nucleófilos no próticos.*

El Au(I) es un catalizador adecuado para las reacciones de adición nucleofílicas a triples enlaces. Numerosos estudios han determinado que el enlace Au-C podría tener carácter de enlace múltiple causado por una retrodonación del oro al carbono a través del enlace σ^{15} o bien carácter de carbocatión.

A continuación se recogen los intermedios de reacción más habituales en las reacciones de adición de nucleófilos no próticos (**esquema 2.5**).

¹³ Teles, J.H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415.

¹⁴ Cinellu, M.A.; Minghetti, G.; Cocco, F.; Stoccoro, S.; Zucca, A.; Manassero, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6892.

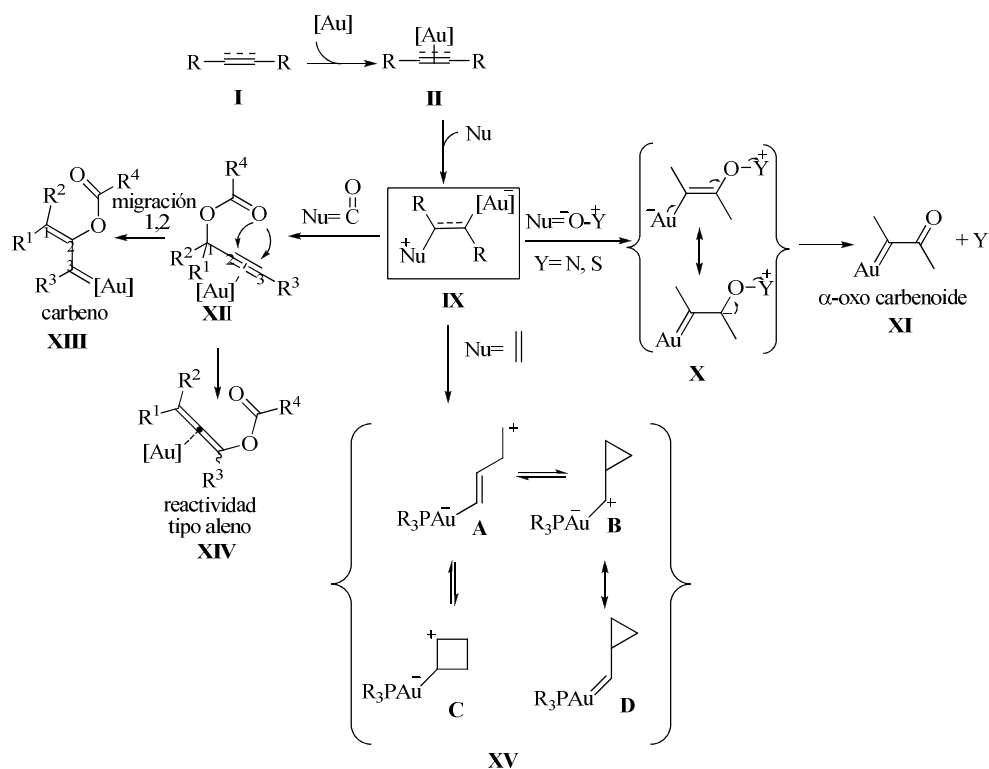
¹⁵ a) Ikura, K.K.; Goddard, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8733.

b) Heinemann, C.; Hertwig, R.H.; Wesendrup, R.; Koch, W.; Scharwz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 495.

c) Xu, Q.; Imamura, Y.; Fujieara, M.; Souma, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1594.

d) Barysz, M.; Pyykkö, P. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, 285, 398.

e) Xu, Q.; Imamura, Y.; Fujieara, M.; Souma, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1594.

**Esquema 2.5**

En la adición de nucleófilos de tipo Y^+-O^- se han postulado intermedios de tipo α -oxocarbeneoide de oro **XI**. Estos intermedios se formarían vía un proceso de adición-eliminación, con adición del átomo de oxígeno en el triple enlace. Este sería el caso de sulfóxidos, N-óxidos y nitronas.¹⁶

Con respecto a las reacciones de adición de carbonilos son muy frecuentes las adiciones de acetatos. Estas reacciones implican habitualmente una migración 1,2 en el enlace triple activado por el oro para dar el correspondiente intermedio

¹⁶ *Los mecanismos se encuentran descritos en detalle en el [apartado 3.1](#).*

carbenoide **XIII**. Sin embargo, en ocasiones los grupos carbonilo pueden evolucionar a través de intermedios de tipo aleno **XIV**.¹⁷

A pesar de estas propuestas, hasta el momento no se ha conseguido aislar complejos de oro con carácter carbenoide, no obstante, sí que hay algunas evidencias experimentales que demuestran el carácter de enlace múltiple del enlace Au-C.¹⁸

Por otro lado, para la reacción de adición de alquenos a triples enlaces se ha propuesto el ataque nucleofílico del alqueno al complejo oro-alquino **II**, generando el intermedio **XV** (esquema 2.5). En este caso, la naturaleza de los intermedios es todavía un tema controvertido. Mientras autores como Fürstner postulan o defienden que el intermedio tendría una estructura de tipo carbocatiónico (**A** o **B**)¹⁹, otros autores como Toste han presentado argumentos a favor de un intermedio de tipo carbenoide (**C** o **D**)²⁰.

3. - Adición de nucleófilos no próticos.

Como ya se ha comentado antes, este capítulo se centra en el estudio de las reacciones de adición de nucleófilos no próticos con un grupo saliente en su estructura. Por ello, en primer lugar se encuentran descritas las reacciones de adición de nucleófilos de estas características y a continuación las reacciones de adición de sistemas π .

¹⁷ Los mecanismos se encuentran descritos en detalle en el apartado 3.1.

¹⁸ Raubenheimer, H.G. Esterhuysen, M.W.; Timoshkin, A.; Chen, Y.; Frenking, G. *Organometallics* **2002**, 21, 3173.

¹⁹ a) Fürstner, L.; Morency, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5030.

b) Hashmi, A.S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6754.

²⁰ Witham, C.A.; Mauleón, P.; Shapiro, N.D.; Sherry, B.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 129, 5838.

3.1.- Nucleófilos con un grupo saliente en su estructura.

Las reacciones de adición de nucleófilos que poseen en su estructura un grupo saliente es un área reciente, por tanto no es de extrañar que sean escasos los ejemplos descritos en la literatura. Estos sustratos se caracterizan por promover la oxidación del enlace triple en los primeros pasos del mecanismo de reacción. Dentro de este grupo agrupan sulfóxidos, N-óxidos y nitronas.

3.1.1.- Adición de sulfóxidos.

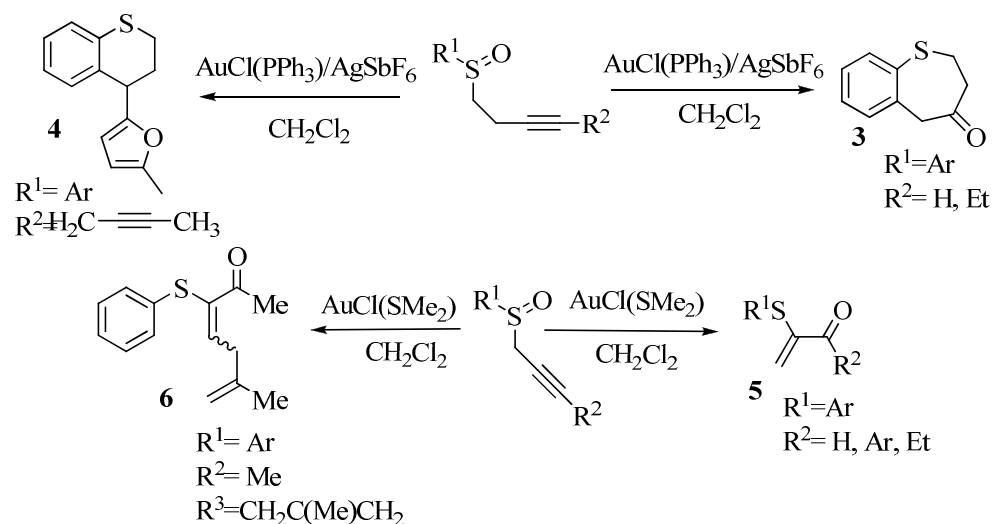
Los sulfóxidos son compuestos fáciles de sintetizar y manejar, no obstante, se conocen pocos ejemplos de reacciones de adición de sulfóxidos a enlaces triples en las que el sulfóxido actúa como oxidante, aunque la reacción transcurre suavemente en presencia de un catalizador de oro.

Casi simultáneamente Toste²¹ y Zhang²² han descrito las reacciones de adición de sulfóxidos a enlaces triples para dar benzotiopinonas, a través de un mecanismo de reacción en el que se postula la formación de α -oxo carbenoides de oro.

Por un lado, Toste observó que un sulfóxido homopropargílico en presencia de un 5mol% de AuClPPh₃ en diclorometano sufría un reagrupamiento intramolecular dando entrada a benzotiopinonas sustituidas **3**, (**esquema 2.6**), mientras que si el sulfóxido presentaba un diino como sustituyente se obtenía un furano disustituido **4** (**esquema 2.6**). No obstante, una modificación adecuada del catalizador, AuClSMe₂, y el uso de sulfóxidos propargílicos daba entrada a la síntesis de α -tioenonas (**5**, **esquema 2.6**) y de alquenos tri- y tetrasustituidos (**6**, **esquema 2.6**).

²¹ Shapiro, N.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4160.

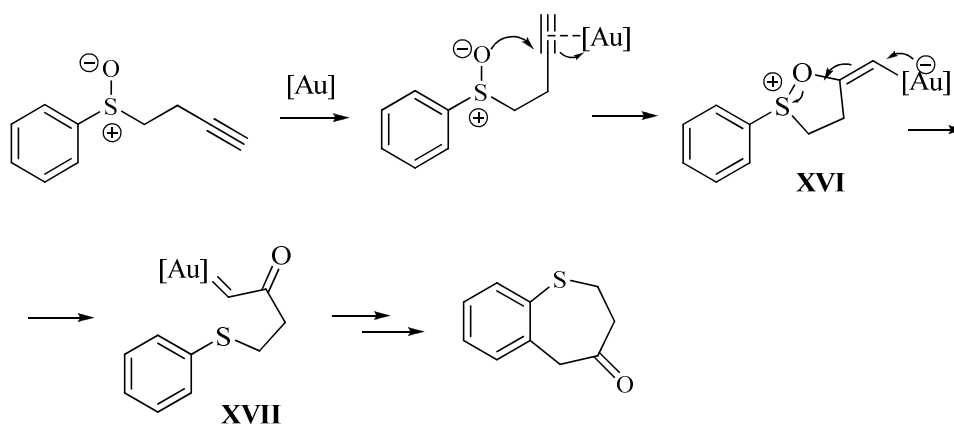
²² Li, G.; Zhang, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5156.



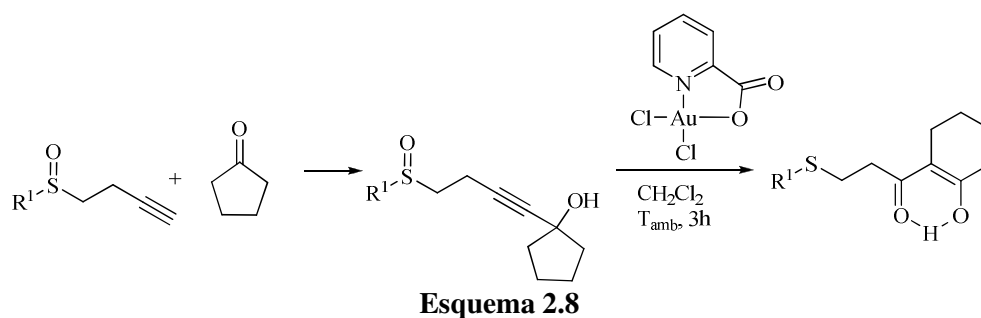
Esquema 2.6

Por otro lado, Zhang obtuvo benzotio-pinonas sustituidas de tipo **3** (esquema 2.6) en presencia de un 5mol% de dicloro(piridina-2-carboxilato) de oro(III) en diclorometano, con rendimientos superiores al 90%.

Ambos autores postulan que el mecanismo de reacción tiene lugar a través de un intermedio α -oxocarbenoide de oro. La activación del alquino por el oro promueve un ciclación 5-exo-dig por parte del sulfóxido (**XVI**, esquema 2.7). La especie de alquenil oro **XVI** resultante es capaz de producir la eliminación del sulfuro formando el complejo α -oxocarbenoide de oro **XVII** (esquema 2.7); y finalmente la ciclación intramolecular de este complejo con el anillo aromático lleva a la formación de la benzotio-pinona.



Una contribución relacionada pero más original consiste en un reagrupamiento de tipo pinacol asociado con la formación de un intermedio α -oxocarbenoide de oro. La transformación supone la inserción formal, en dos pasos, de un grupo vinilcarbonilmetileno a un enlace R-CO (**esquema 2.8**).²²

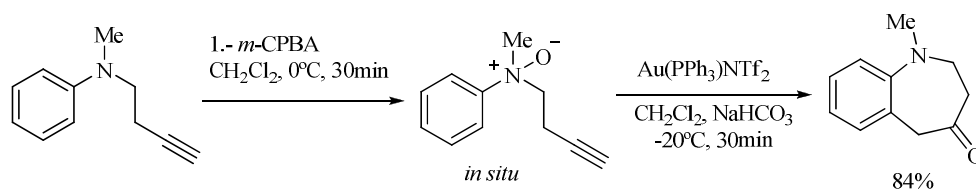


3.1.2.- Adición de N-óxidos.

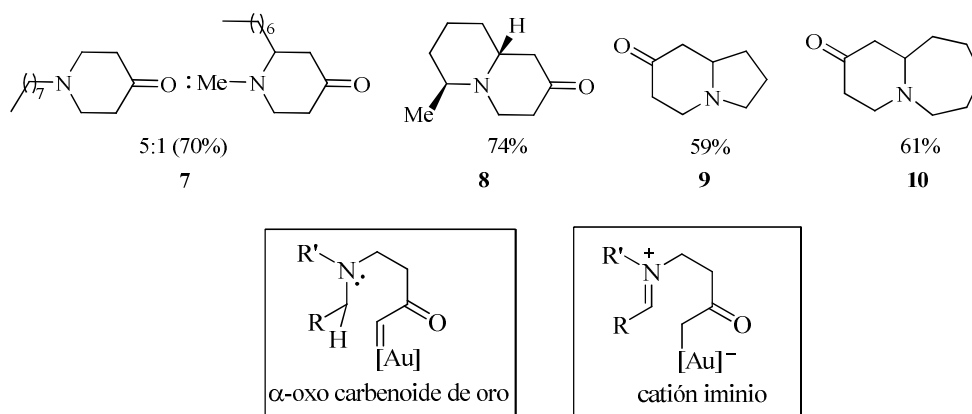
En la literatura son pocos los ejemplos en los que se emplean N-óxidos como nucleófilos en reacciones de adición a triples enlaces.

En 2009 Zhang describió la síntesis de tetrahydrobenzacepinonas a partir de N-óxidos de anilinas terciarias, generadas *in situ* por oxidación de las correspondientes anilinas, que eran capaces de oxidar alquinos terminales en

presencia de un catalizador de oro (**esquema 2.9**).²³ Sorprendentemente, los sustratos con sustituyentes electrón-aceptores en el anillo aromático reaccionaban sin necesidad de catalizador de oro.

**Esquema 2.9**

Ese mismo año extrapoló esta metodología a aminas secundarias alifáticas²⁴, generando en este caso piperidinsonas. En cuanto al estudio de la regioselectividad, observó que la selectividad dependía en gran medida del grado de sustitución y de los efectos electrónicos. Así pues, cuanto menor era la sustitución de los sustituyentes de la amina o más estabilizaban los sustituyentes al catión iminio intermedio, mayor era la selectividad obtenida (**7**, **esquema 2.10**). Del mismo modo, observó que la reacción permitía la preparación de anillos de piperidinsona fusionados de 5, 6 y 7 miembros (**8**, **9**, **10**, **esquema 2.10**).

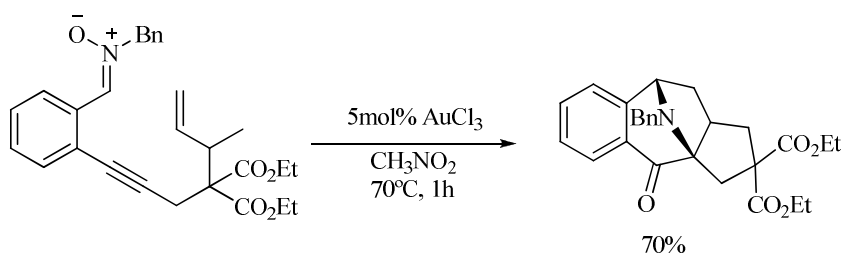
**Esquema 2.10**

²³ Cui, L.; Zhang, G.; Peng, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1225.

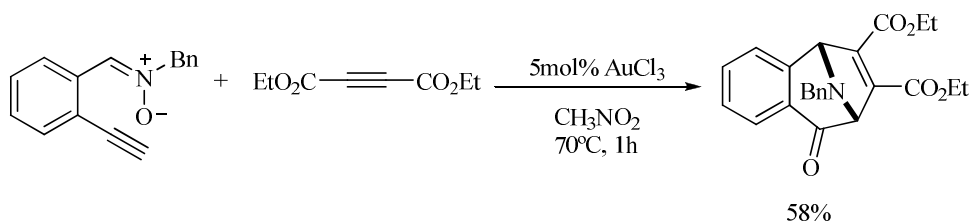
²⁴ Cui, L.; Peng, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8394.

3.1.3.- Adición de nitronas.

En 2008, Shin describió la primera reacción en cascada redox/dipolar e intramolecular en nitronas, a través de intermedios α -carbonil carbenoides (esquema 2.11).²⁵ En las condiciones de reacción se toleran algunos grupos funcionales (como enoatos y olefinas sustituidas, diinos, grupos metilo o bencilo como sustituyentes del nitrógeno) a excepción de los éteres de propargilo.

**Esquema 2.11**

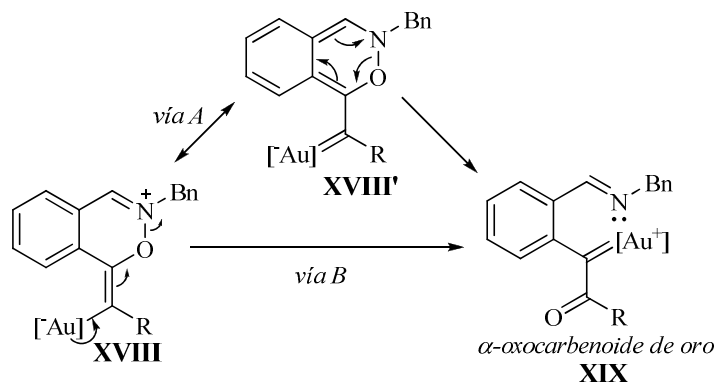
Por otro lado, Shin extendió esta metodología a reacciones intermoleculares de cicloadición dipolar con una nitrona como grupo oxidante (esquema 2.12).

**Esquema 2.12**

El mecanismo de reacción propuesto por Shin transcurre a través de un α -oxo carbenoide de oro generado por dos vías distintas. Por una lado, el intermedio de reacción **XVIII** presenta la forma de resonancia **XVIII'**, la cual a través de un proceso de retrodonación generaría el intermedio α -oxo carbenoide **XIX** (esquema

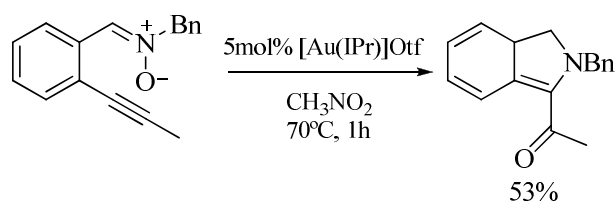
²⁵ Yeom, H.S.; Lee, J.E.; Shin, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7040.

2.13, *vía A*). No obstante, la especie **XVIII** podría generar el intermedio **XIX** sin necesidad de pérdida de aromaticidad (**esquema 2.13**, *vía B*).



Esquema 2.13

Por otro lado, al extrapolar esta metodología a la síntesis de isoindoles, se observó que en presencia de AuCl_3 se recuperaba el producto de partida; en cambio, la reacción sí que tenía lugar en presencia de una sal de oro(I) (**esquema 2.14**).²⁶

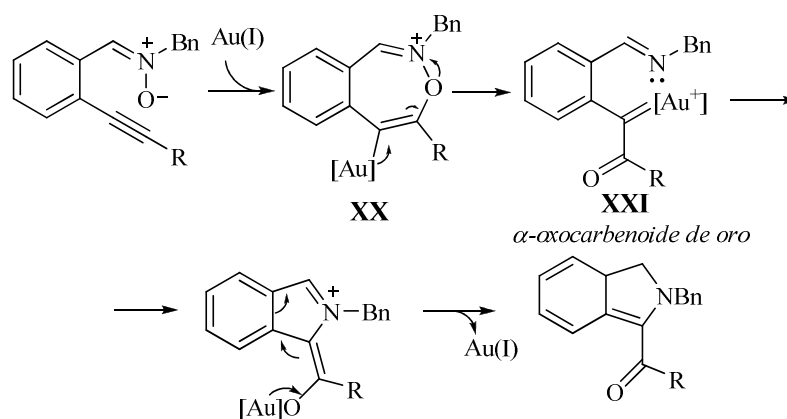


Esquema 2.14

Las condiciones de reacción empleadas eran compatibles con una variedad de sustituyentes tanto en el anillo aromático como en el triple enlace. No obstante, en ningún caso se obtuvieron rendimientos mayores del 60%. Al llevar a cabo la reacción de ciclación en ausencia de catalizador se observó la descomposición del producto de partida, mientras que la síntesis de isoindoles con oro ocurría incluso a temperatura ambiente. Estos resultados le llevaron a postular como posible mecanismo de reacción una reacción redox catalizada por oro cuya primera etapa

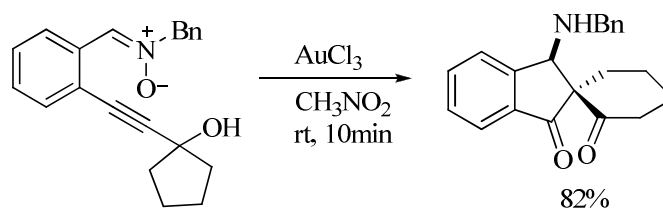
²⁶ Yeom, H.S.; Lee, Y.; Lee, J.E.; Shin, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4744.

consistía en un ataque del oxígeno de la nitrona al alquino generando el intermedio **XX**. Seguida de una ruptura del enlace N-O que generaría un α -oxo carbenoide de oro **XXI**. La adición de la imina a este intermedio de reacción conduciría a la formación del isoindol y regeneración del catalizador (**esquema 2.15**).



Esquema 2.15

Recientemente, este autor ha descrito una reacción pinacol-Mannich-Michael en cascada a partir de alquinil nitronas mediante una reacción redox catalizada por oro(III) (**esquema 2.16**).

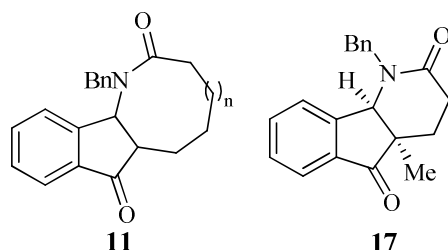


Esquema 2.16

La principal aportación sintética de esta reacción es la diastereoselectividad observada en el centro cuaternario, siendo posible la introducción de distinto sustituyentes (alquilo, alquínilo, alquenilo, arilo). No obstante, cuando se

emplearon nitronas con un centro enolizable en α la diastereoselectividad disminuyó considerablemente.

Por otro lado, los espirociclos obtenidos pueden evolucionar para dar lactonas **11** (esquema 2.17) y 5,6-azaciclos fusionados **12** (esquema 2.17).



Esquema 2.17

3.2.- Nucleófilos sin grupo saliente en su estructura.

A diferencia del apartado anterior, los nucleófilos que no presentan grupos salientes en su estructura han sido ampliamente estudiados. Por otro lado, estos ejemplos han sentado las bases de las reacciones de adición de nucleófilos a enlaces múltiples. Por esta razón, se ha considerado interesante describir la reactividad más habitual de estos sustratos.

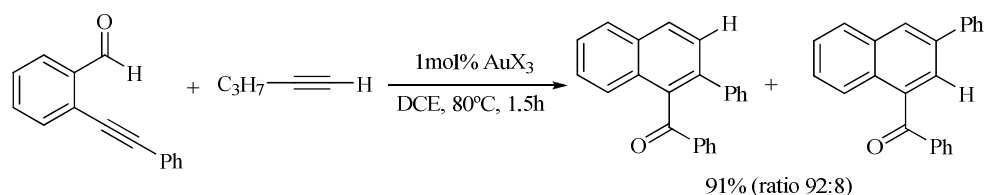
3.2.1.- Adición de carbonilos.

3.2.1.1.- Adición de cetonas.

Entre los primeros trabajos descritos en la literatura de reacciones de adición intermolecular se encuentran las de adición de alquinos a *o*-alquinilbenzaldehidos catalizadas por oro, obteniéndose naftil cetonas con rendimientos elevados (esquema 2.18).²⁷

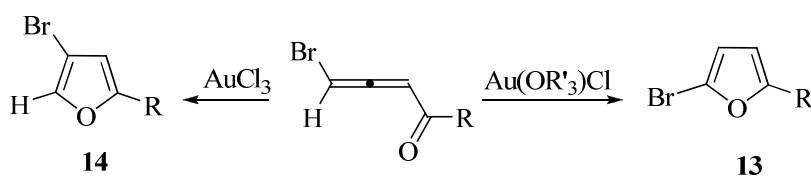
²⁷ a) Asao, N.; Takahashi, K.; Lee, S.; Kasahara, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12650.

b) Asao, N.; Nogami, T.; Lee, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10921.

**Esquema 2.18**

Cuando esta metodología se extrapoló a *o*-alquinilbencilcetonas, a diferencia de los aldehídos la reacción era regioselectiva. Sin embargo, el rendimiento de la reacción disminuyó hasta el 40-60%. Por otro lado, el estudio teórico llevado a cabo por Straub²⁸ confirmó que tras el ataque del oxígeno del carbonilo al complejo activado Au-alquino, tiene lugar la reacción de cicloadición [4+2] con el alquino.

En 2005, Gevorgyan y col. iniciaron el estudio de la reactividad de bromoalenil cetonas en presencia de oro. Así pues, describieron la reacción de ciclación de bromoallenil cetonas catalizada para dar bromofuranos.²⁹ No obstante, observaron que la reacción era regiodivergente, obteniéndose dos bromofuranos isoméricos **13** y **14** en función del estado de oxidación del oro (**esquema 2.19**). En estas condiciones de reacción se pueden emplear variedad de cetonas y aldehídos con sustituyentes alquilo y arilo. Además, este procedimiento permitía la síntesis de halofuranos con grupos hidroximetilo y alquenos, grupos funcionales incompatibles con algunas metodologías en las que se emplean reactivos electrófilos.

**Esquema 2.19**

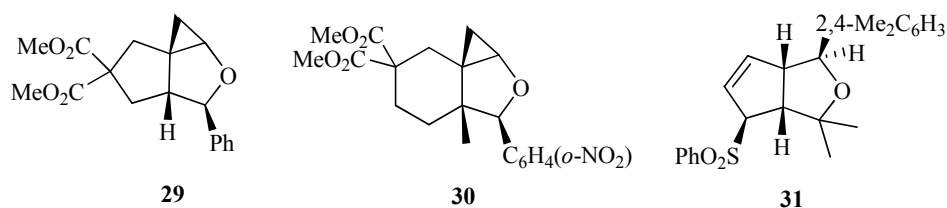
²⁸ Straub, B.F. *Chem. Commun.* **2004**, 1726.

²⁹ a) Sromek, A.W.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10500.

b) Dudnik, A.S.; Sromek, A.W.; Rubina, M.; Kim, J.T.; Kel'in, A.V.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1440.

Sin embargo, su aportación más interesante ha sido la descripción detallada del mecanismo de reacción, apoyándose tanto en resultados experimentales como en cálculos DFT.³⁰ Tanto las especies de Au(I) como de Au(III) son capaces de activar el doble enlace del aleno, generando intermedios que favorecen la 1,2-migración de bromo. Pero, cuando los ligandos del oro son OTf y Cl, se favorece el proceso de 1,2-migración de hidrógeno. Así pues, los resultados obtenidos demuestran que el mecanismo de reacción es altamente dependiente de los ligando del oro.

Por otro lado, se pueden obtener los derivados **21**, **22** y **23** mediante una reacción intermolecular entre un 1,6- enino y un compuesto carbonílico (**esquema 2.20**).³¹



Esquema 2.20

3.2.1.2.- Adición de acetatos.

Numerosos grupos de investigación han estudiado la reactividad de estos compuestos en el contexto de la catálisis de oro. Su importancia reside en la capacidad de la función éster para migrar, frecuentemente migraciones 1,2 o 1,3 interna del acetato. Debido a que son numerosos los ejemplos descritos en la literatura, se encuentran agrupados en función del reagrupamiento observado.

- *Migración 1,2.*

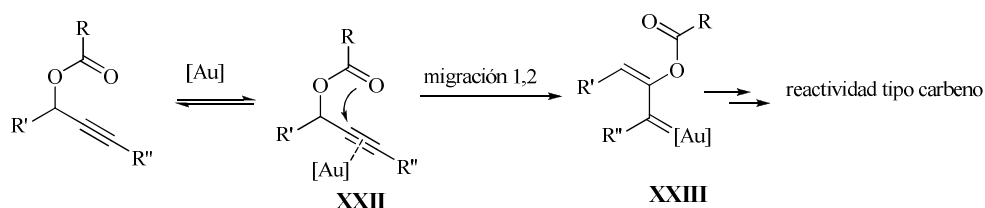
Tras la coordinación del oro al alquino, el intermedio **XXII** sufriría una migración 1,2 del éster para generar el intermedio oro-carbeno **XXIII**, el cual puede seguir

³⁰ Xia, Y.; Dudnik, A.S.; Gevorgyan, V.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6940.

³¹ a) Schelwies, M.; Dempwolff, A.L.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5598.

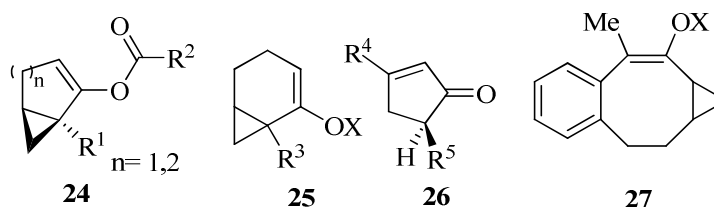
b) Escribano-Cuesta, A.; López-Carrillo, V.; Janssen, D.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 5646.

reaccionando permitiendo la obtención de productos de gran variedad estructural (esquema 2.21).



Esquema 2.21

Entre los ejemplos de productos obtenidos a través de estos intermedios se encuentran los biciclos[(n+2).1.0] **24** y **25**³², ciclopentenonas **26**³³, síntesis de anillos de 8 miembros **27**³⁴ (esquema 2.22).



Esquema 2.22

- *Migración 1,3.*

A diferencia del caso anterior, el intermediario **XXII** sufriría una migración 1,3 del éster para generar el intermediario oro-carbeno **XXIV**, el cual puede seguir

³² a) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8654.

b) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Commun.* **2004**, 2546.

c) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3006.

d) Fehr, C.; Galindo, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2901.

e) Marion, N.; de Frémont, P.; Lemièrre, G.; Stevens, E.D.; Malacria, M.; Nolan, S.P. *Chem. Commun.* **2006**, 2048.

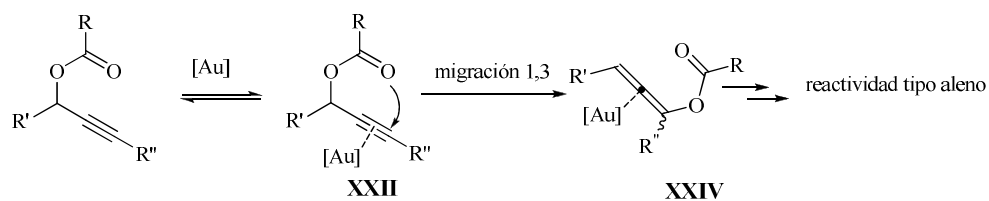
f) Moreau, X.; Goddard, J.P.; Bernard, M.; Lemièrre, G.; López-Romero, J.M.; Mainetti, E.; Marion, N.; Mouriès, V.; Thorimbert, S.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 43.

³³ a) Shi, X.; Gorin, D.J.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5802.

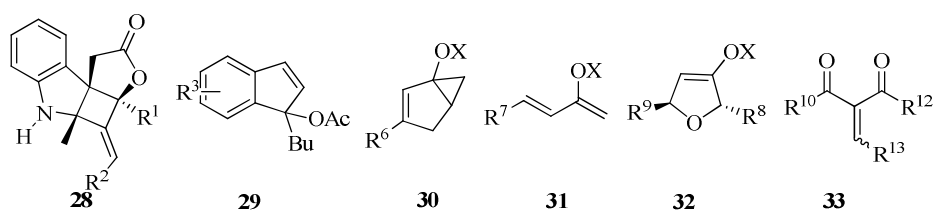
b) Nieto, O.; Silva, C.; Álvarez, R.; de Lera, A.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2434.

³⁴ Watson, I.D.G.; Ritter, S.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2056.

reaccionando permitiendo la obtención de productos de gran variedad estructural (**Esquema 2.23**).



Entre los ejemplos de compuestos obtenidos a través de estos intermedios se encuentran las 2,3-indolinas **28**³⁵ (**esquema 2.24**), indenos **29**³⁶ (**esquema 2.24**), biciclo[3.1.0]hexeno **30**³⁷ (**esquema 2.24**), dienos conjugados **31**³⁸ (**esquema 2.24**), dihidrofuranos **32**³⁹ (**esquema 2.24**), β -dicetonas **33**⁴⁰ (**esquema 2.24**).



³⁵ Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16804.

³⁶ Marion, N.; Díez- González, P.; de Frémont, P.; Noble, A.R.; Nolan, S.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3647.

³⁷ a) Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *Chem Commun.* **2004**, 2546.

b) Fehr, C.; Galindo, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2901.

c) Buzas, A.; Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12614.

d) Marion, N.; de Frémont, P.; Lemièrre, G.; Stevens, E.D.; Malacria, M.; Nolan, S.P. *Chem. Commun.* **2006**, 2048.

³⁸ Wang, S.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4585.

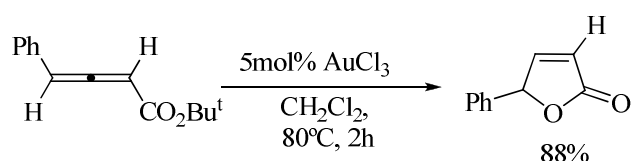
³⁹ a) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537.

b) Buzas, A.; Istrate, F.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1957.

⁴⁰ Wang, S.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14274.

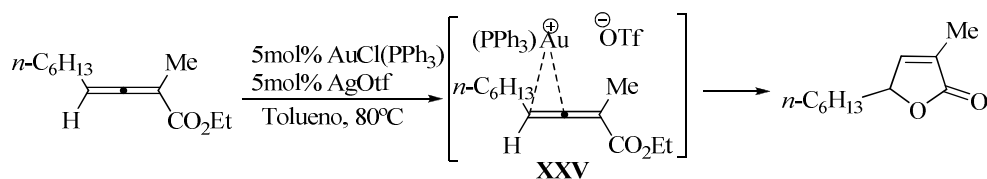
- *Otros mecanismos menos frecuentes.*

En 2005 Shin describió la síntesis de γ -lactonas mediante reacciones de ciclación de *t*-butil alenoatos catalizadas por metales de transición (**esquema 2.25**).⁴¹ Entre los diferentes metales empleados observó que la conversión aumentaba drásticamente con el AuCl₃, es más, incluso a temperatura ambiente presentaba actividad catalítica. Por otro lado, propusieron que la especie catalítica de oro(III) jugaba un papel doble: facilitando tanto la hidrólisis del éster como la ciclación del ácido alenoico generado.



Esquema 2.25

Tres años más tarde Hammond estudió también la síntesis de γ -lactonas a partir de alenoatos mediante reacciones de ciclación, pero catalizadas por oro(I) (**esquema 2.26**).⁴²



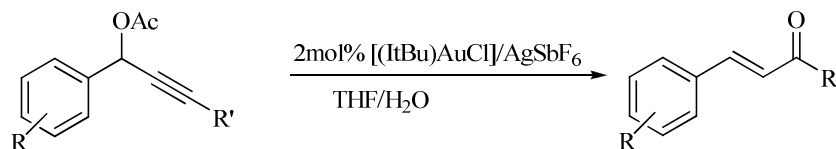
Esquema 2.26

Sorprendentemente, el aislamiento del correspondiente complejo de oro- γ -lactona contribuyó a la elucidación del mecanismo de reacción. Los cálculos DFT indicaban que el alenoato era activado por coordinación con el oro catiónico, generando el intermedio **XXV** (**esquema 2.26**) que podía sufrir una ciclación intramolecular del éster para dar la correspondiente lactona.

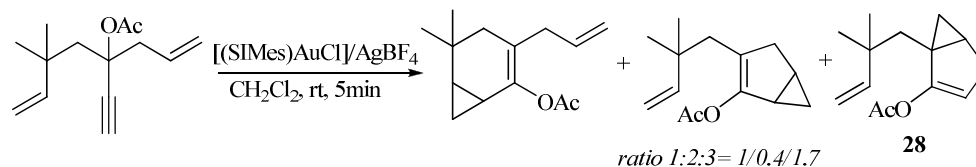
⁴¹ Kang, J.E.; Lee, .S.; Park, S.I.; Shin, S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7431.

⁴² Liu, L.P.; Xu, B.; Mashuta, M.S.; Hammond, G.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17642.

En 2007 Nolan describió la síntesis de compuestos carbonílicos α,β -insaturados a partir de reacciones de cicloisomerización de acetatos propargílicos catalizadas por oro y en presencia de agua como co-solvente (**esquema 2.27**).⁴³ Destacar que, la primera etapa del mecanismo de reacción era la coordinación de una molécula de agua, la cual interaccionaba posteriormente con el alquino.

**Esquema 2.27**

Recientemente, los grupos de Malacria y Nolan en colaboración han observado una migración 1,3 seguida de una retromigración 1,2 del grupo acetato para dar un biciclo[3.1.0]hexeno **28** (**esquema 2.28**).⁴⁴

**Esquema 2.28**

3.2.1.3.- Adición de amidas.

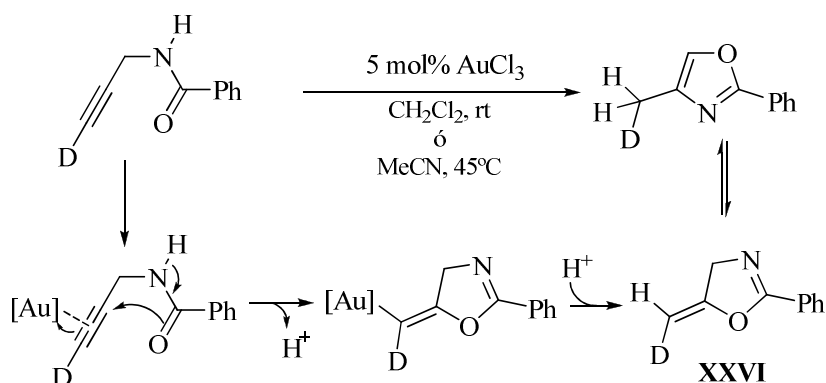
La aplicación de amidas en las reacciones de adición intramolecular de nucleófilos insaturados a enlaces triples catalizadas por oro, conduce eficazmente a la síntesis de oxazoles (**esquema 2.29**).⁴⁵ Aunque, en las condiciones de reacción se toleran una gran variedad de grupos funcionales; es necesario que el alquino sea terminal. Por otro lado, la conversión está aparentemente afectada por la coordinación de los

⁴³ Marion, N.; Carlqvist, P.; Gealageas, R.; de Frémont, P.; Maseras, F.; Nolan, S.P. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 6437.

⁴⁴ Marion, N.; Lemièrre, G.; Correa, A.; Costabile, C.; Ramón, R.S.; Moreau, X.; de Frémont, P.; Dahmane, R.; Hours, A.; Lesage, D.; Tabet, J.C.; Goddard, J.P.; Gandon, V.; Cavallo, L.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S.P. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3243.

⁴⁵ Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J.P.; Frey, W.; Bats, J.W. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4391.

grupos funcionales y por los factores electrónicos, tal como demostraron las reacciones en presencia de un éster o un furano.



Esquema 2.29

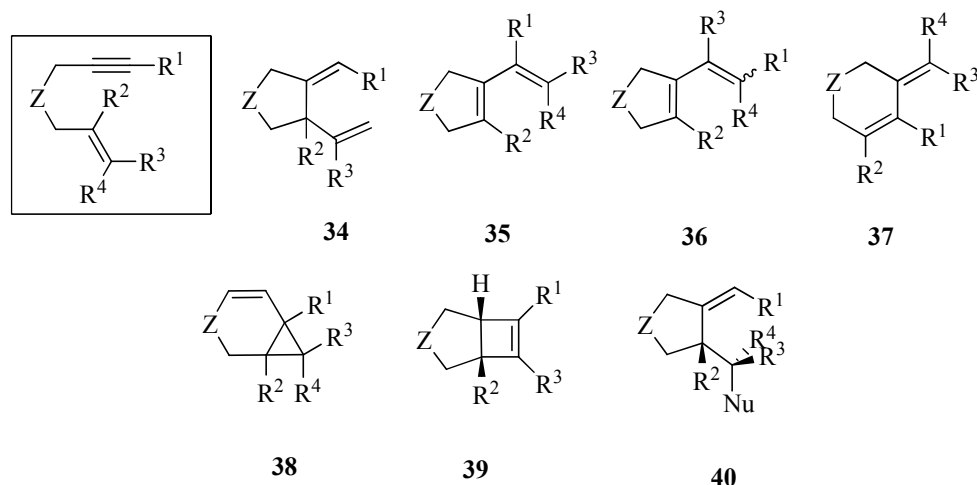
Asimismo, una de las contribuciones más importantes es la detección del intermedio oxazolona **XXVI** (esquema 2.29), el cual indica que la reacción es estereoespecífica y estereoselectiva.

3.2.2. Adición de sistemas π a triples enlaces.

Son numerosos los ejemplos en la literatura en los que se describen reacciones de adición de nucleófilos a enlaces múltiples con diversos metales de transición. No obstante, este apartado va a estar centrado en las reacciones catalizadas por oro.

3.2.2.1.- Adición de alquenos.

Entre los sustratos más frecuentes en las reacciones de cicloisomerización se encuentran los 1,6-eninos, los cuales pueden experimentar diversos reagrupamientos. Los más frecuentes son la obtención de dienos/alquenos **34**, **35**, **36** (esquema 2.30), anillos carbocíclicos de 6 miembros **37**, **38** (esquema 2.30), biciclos[3.2.0]alquenos **39** (esquema 2.30), y los aductos **40** (esquema 2.30).

**Esquema 2.30**

Aunque formalmente el producto **34**⁴⁶ (**esquema 2. 30**) pueda considerarse el resultado de una cicloisomerización Aldereno, en la catálisis con oro su formación se debe a otros mecanismos de reacción. En ausencia de nucleófilos externos los eninos normalmente reaccionan *vía* ciclopropilcarbenos a través de reagrupamientos de “rotura simple” para dar los dienos **35** (**esquema 2. 30**) o “rotura doble” para los dienos **36** (**esquema 2. 30**). Los productos tipo **37** (**esquema 2. 30**) provienen de un reagrupamiento endocíclico, mientras que los carbociclos **38** y **39** (**esquema 2.30**) se obtienen a través de una ciclopropanación intramolecular del carbeno de oro intermedio. Por otro lado, aductos **40**⁴⁷

⁴⁶ a) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S.A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2271.

a) Jiménez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326.

c) Michelet, V.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4268.

⁴⁷ a) Leseurre, L.; Chao, C.M.; Seki, T.; Genin, E.; Toullec, P.; Genêt, J.P.; Michelet, V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1911.

b) Jiménez, N.; Raducan, M.; Lauterbach, T.; Molawi, K.; Solorio, C.R.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6152.

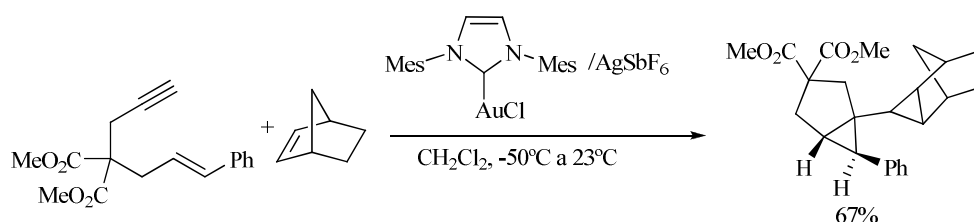
c) Escribano-Cuesta, A.; López, Carrillo, V.; Janssen, D.; Echavarren, A.M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 5646.

d) Chao, C.M.; Vitale, M.R.; Toullec, P.Y.; Genêt, J.P.; Michelet, V. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1319.

(**esquema 2. 30**) se obtienen en procesos estereoespecíficos y en presencia de nucleófilos externos.

En general, las reacciones de adición intermolecular de nucleófilos a sistemas π catalizadas por oro es un campo menos desarrollado que el de las reacciones intramoleculares. No obstante, en la última década ha experimentado un gran crecimiento. A continuación se recogen los ejemplos descritos en la literatura de reacciones de adición de sistemas π a enlaces múltiples.

En 2006 Echavarren describió la reacción intermolecular de adición de alquenos a 1,6-eninos, demostrando así que la reacción tenía lugar a través de ciclopropil carbenos de oro(I) (**esquema 2.31**).⁴⁸



Esquema 2.31

Asimismo, los productos de reagrupamiento del esqueleto de los 1,5 eninos, pueden dar también variedad de productos sintéticamente útiles. Algunos de estos productos (**41**, **esquema 2.32**), se parecen a los obtenidos en las isomerizaciones de los eninos 1,6 (**38**, **esquema 2.30**). Sin embargo, la mayoría de estos procesos tienen lugar a través de mecanismos de reacción diferentes, obteniéndose variedad de carbociclos de 5 y 6 miembros, **41**⁴⁹, **42**⁵⁰, **43**¹⁹ y **44**⁵¹, respectivamente

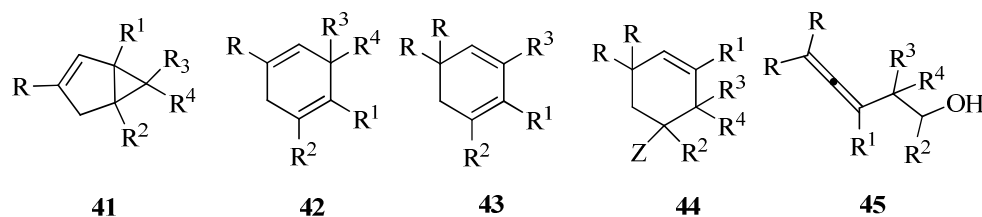
⁴⁸ López, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez.Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6029.

⁴⁹ Luzung, M.R.; Markham, J.P.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10858.

⁵⁰ Zhang, L.; Kozmin, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11806.

⁵¹ Zhang, L.; Kozmin, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6962.

(**esquema 2.32**), así como productos de una sigmatrópica [3,3] formal conduce a los alenos **45**⁵² (**esquema 2.32**).



Esquema 2.32

Por otro lado y aunque hasta la fecha, los 1,7 eninos han sido menos explorados en este campo, también pueden sufrir reacciones de reagrupamiento con la consiguiente obtención de biciclos y formación de ciclobutenos.⁵³

3.2.2.2.- Adición de dobles enlaces de furanos.

La síntesis de fenoles a partir de ω -alquinilfuranos puede considerarse como una extensión de las reacciones de isomerización de eninos, en las que interviene un complejo oro-alquino y un doble enlace que forma parte del anillo de furano.

Se ha demostrado que la reacción de ciclación de ω -alquinil furanos para dar fenoles transcurre tanto en presencia de catalizadores de oro (III) (AuCl_3 , complejos de Au^{III} -piridina)⁵⁴ como en presencia de complejos binucleares de

⁵² a) Sherry, B.D.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978.

b) Sherry, B.D.; Maus, L.; Laforteza, B.N.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8132.

⁵³ Jiménez-Nuñez, E.; Echavarren, A.M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326.

⁵⁴ a) Hashmi, A.S.K.; Frost, T.M.; Bats, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11553.

b) Hashmi, A.S.K.; Frost, T.M.; Bats, J.W. *Org. Lett.* **2001**, 2, 3769.

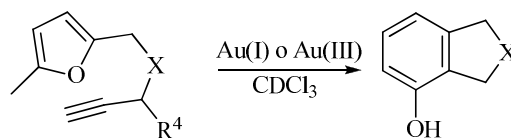
c) Hashmi, A.S.K.; Frost, T.M.; Bats, J.W. *Catal. Today* **2002**, 72, 19.

d) Hashmi, A.S.K.; Fing, L.; Fisher, P.; Bats, J.W.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4339.

e) Hashmi, A.S.K.; Weyrauch, J.P.; Rudolph, M.; Kurpejovic, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6545.

f) Hashmi, A.S.K.; Grundl, L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6231.

oro(I) ($[(\text{AuPPh}_3)_2\text{ClBF}_4]$, $[(\text{AuPMes}_3)_2\text{Cl}]\text{BF}_4$) (**esquema 2.33**).⁵⁵ Estos resultados ponían de manifiesto que las barreras de activación con ambos catalizadores eran similares, o bien que existía una conversión de un estado de oxidación en otro.



X = CR⁵₂, NR⁵, O

Au(III) = AuCl₃, Au(III)-piridina
 Au(I) = $[(\text{Mes}_3\text{PAu})_2\text{Cl}]\text{BF}_4$, $(\text{AuPPh}_3)_2\text{ClBF}_4$

Esquema 2.33

Aunque se han propuesto distintos mecanismos de reacción, han sido los estudios teóricos llevados a cabo por Echavarren⁵⁶ y los estudios experimentales (aislamiento y RX de intermedios, estudios del mecanismo de la reacción con sistemas deuterados) realizados por Hashmi⁵⁷ los que han aportado información relevante para postular el mecanismo de reacción más plausible (**esquema 2.34**). Así pues, la síntesis de fenoles transcurriría a través del cicloisopropil carbenoide que tras un proceso de aperturas y ciclaciones generaría de modo regioselectivo el correspondiente fenol.

⁵⁵ Hashmi, A.S.K.; Blanco, M.C.; Kurpejovic, E.; Frey, W.; Bats, J.W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 709.

⁵⁶ *Estudios llevados a cabo con Pt^{II}*.

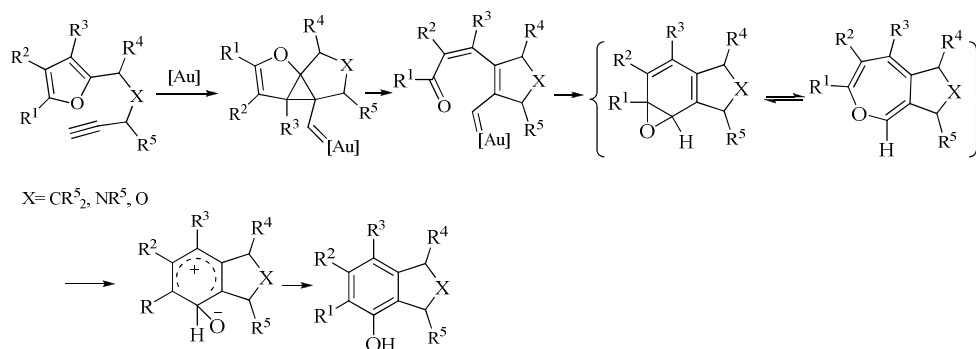
a) Martín-Matute, B.; Cárdenas, C.D.J.; Echavarren, A.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4754.

b) Martín-Matute, B.; Nevado, C.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5757.

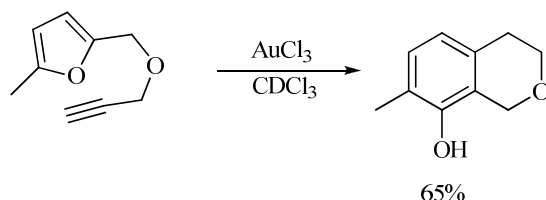
⁵⁷ a) Hashmi, A.S.K., Rudolph, M.; Weyrauch, J.P.; Wölfe, M.; Frey, W.; Bats, J.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2798.

b) Hashmi, A.S.K.; Rudolph, M.; Siehl, H.U.; Tanaka, M.; Bats, J.W.; Frey, W. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 3703.

c) Hashmi, A.S.K.; Kurpejovic, E.; Wölfe, M.; Frey, W.; Bats, J.W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 349, 1743.

**Esquema 2.34**

Asimismo, esta metodología se ha extendido a δ -alquinil furanos, los cuales en presencia de AuCl₃ se cicloisomerizan (**esquema 2.35**) a través de un mecanismo similar al descrito anteriormente dando lugar a isocromanos.⁵⁸ Estas condiciones de reacción eran compatibles con algunos grupos funcionales como éteres de alilo, de hecho, con estos últimos se obtenían rendimientos ente el 70-90%.

**Esquema 2.35**

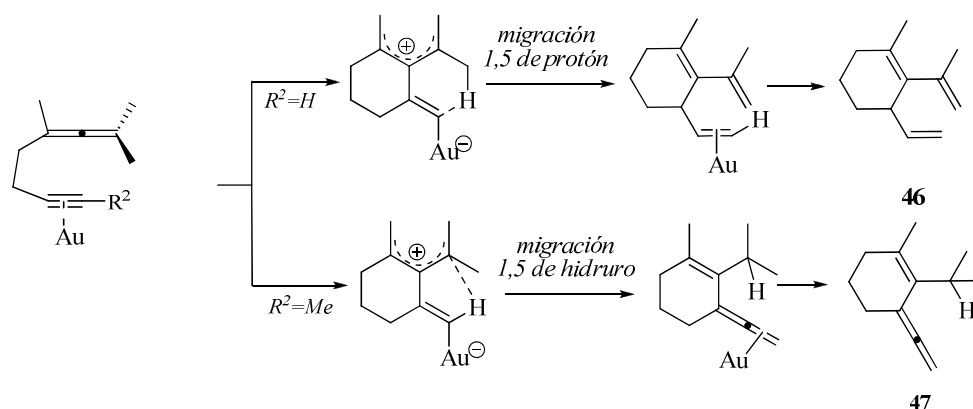
3.2.2.3- Adición de alenos.

Aunque los aleninos puedan considerarse sustratos interesantes para las reacciones de cicloisomerización, dado su elevado grado de insaturación, son pocos los ejemplos que se recogen en la literatura. Todavía más escasos son los ejemplos en los que se emplea un catalizador de oro.

En 2006, Malacria describió la primera reacción de cicloisomerización de 1,5-aleninos catalizada por oro. De hecho, observó que en función del grado de

⁵⁸ Hashmi, A.S.K.; Wölfle, M.; Ata, F.; Hamzic, M.; Salathé, R.; Frey, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2501.

sustitución del alquino se obtenían dos productos diferentes, es decir, los alquinos terminales daban el producto **46** y los alquinos internos daban vinil alenos **47** (esquema 2.36).⁵⁹



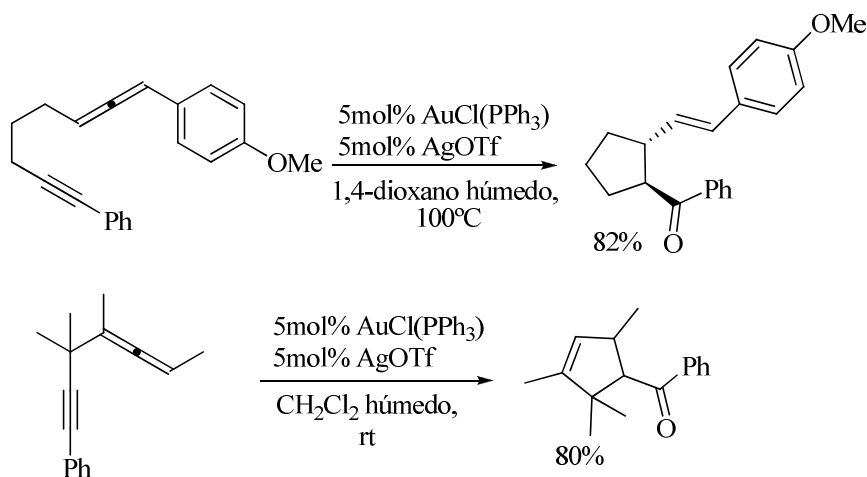
Esquema 2.36

Para explicar la formación de estos productos, llevaron a cabo distintas pruebas con disolventes y sustratos deuterados, así como en cálculos DFT. En consecuencia, postularon dos mecanismo de reacción: por un lado la formación del producto **46** (esquema 2.36) transcurría a través de una migración 1,5 de protón mientras que la formación de **47** (esquema 2.36) tenía lugar a través de una migración 1,5 de hidruro.

Dos años más tarde, Yang y col. extrapolaron esta metodología a la síntesis quimioselectiva de cetonas cíclicas mediante procesos de carbociclación-hidratación de 1,5 y 1,7-aleninos (esquema 2.37).⁶⁰

⁵⁹ Lemière, G.; Gandon, V.; Agenet, N.; Goddard, J.P.; de Kozak, A.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7596.

⁶⁰ Yang, C.Y.; Lin, G.Y.; Liao, H.Y.; Datta, S.; Liu, R.S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4907.

**Esquema 2.37**

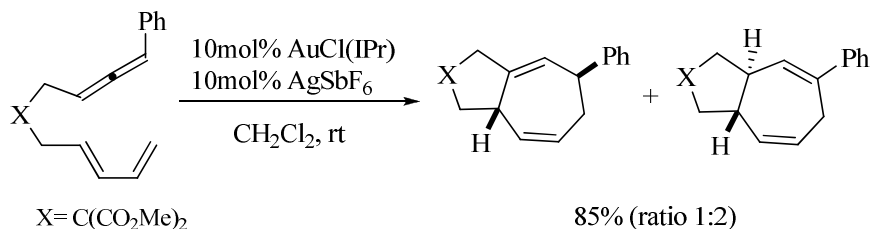
Asimismo, al emplear 1,7-aleninos quirales se obtuvieron las correspondientes cetonas quirales, observándose en algunos casos una pequeña pérdida de pureza óptica debido a procesos de epimerización en el disolvente. Estos resultados junto con los cálculos DFT realizados, les sugirieron que la reacción tenía lugar a través de un proceso de hidratación regioselectivo del triple enlace, acompañado del ataque al carbono terminal del aleno.

3.2.3.- Adición de alquenos a alenos.

En los últimos años, se ha estudiado la reactividad de diversidad de sustratos en reacciones de cicloisomerización de alquinos catalizadas por oro. No obstante, el estudio de los alenos en este campo es todavía incipiente. A continuación se describen los nucleófilos más frecuentes empleados en estas reacciones.

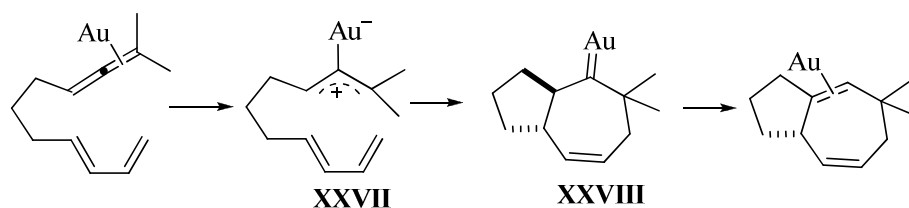
Recientemente, los grupos de Marcareñas y Lledós en colaboración han desarrollado la reacción de ciclación de alenodienos catalizadas por un complejo de

Au(I) generado in situ (**esquema 2.38**).⁶¹ Además, la suavidad de las condiciones de reacción permite la cicloadición [4+3] intramolecular de alenos con diferentes dienos, e incluso con furanos; obteniéndose mejores resultados que en las reacciones catalizadas por platino.⁶²



Esquema 2.38

Con base en los cálculos DFT, establecieron que el proceso de cicloadición debería implicar la formación de un intermedio catión alílico-metal (**XXVII**, **esquema 2.39**) seguido de una reacción de cicloadición concertada con un 1,3 dieno (**XXVIII**, **esquema 2.39**).



Esquema 2.39

⁶¹ Trillo, B.; López, F.; Montserrat, S.; Ujarque, G.; Castedo, L.; Lledós, A.; Mascareñas, J.L. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3336.

⁶² Trillo, B.; López, F.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 120, 965.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ÍNDICE

1.- Reacciones de adición nucleofílica intermolecular de sulfóxidos a enlaces múltiples catalizadas por oro.

1.1- Optimización de las condiciones de reacción.

1.1.1.- Determinación del sistema catalítico.

1.1.2.- Efecto de la ratio sulfóxido:alquino.

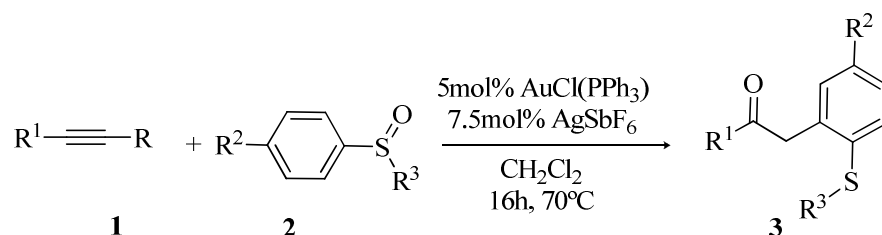
1.2- Efecto del alquino.

1.3- Efecto del sulfóxido.

2.- Estudio del mecanismo de la reacción.

1.- Reacciones de adición nucleofílica de sulfóxido a enlaces múltiples catalizadas por oro.

Este capítulo se centra en el estudio de la reacción intermolecular de adición de nucleófilos a enlaces múltiples catalizada por Au(I), en particular la adición de sulfóxidos a alquinos (**esquema 2.40**). Los productos de la reacción son cetonas que se obtienen como un único regioisómero.



R= H

R¹= arilo, alquilo, OR

R²= OR, alquil, H, halógeno

R³= alquilo, bencilo, heteroarilo, arilo

Esquema 2.40

En el apartado de antecedentes bibliográficos correspondiente a este capítulo, ya se expuso que son escasos los ejemplos descritos que hacen referencia a las reacciones intermoleculares descritas de adición nucleófilos no próticos a sistemas π activados por oro. En este caso, la mayoría de estas reacciones emplean alquenos o grupos carbonilo como nucleófilos.

Los precedentes más directos relacionados con nuestro objetivo hacen referencia a reacciones intramoleculares de adición de sulfóxidos a enlaces triples,^{21,22} en las que se emplean sulfóxidos homopropargílicos o propargílicos, respectivamente, como productos de partida para la síntesis de benzotiopinonas, α -tioenonas y

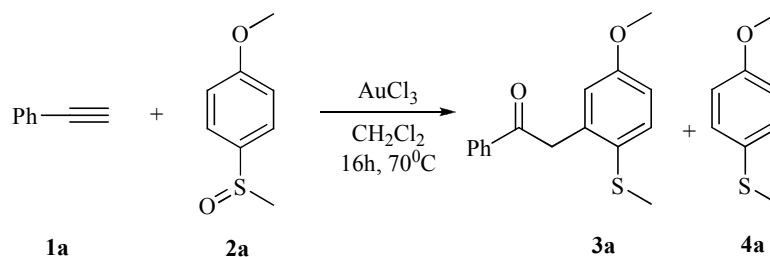
alquenos tri- y tetrasustituídos. Otros sustratos habituales son los N-óxidos y nitronas que dan lugar a dihidrobenzacepinonas y otros sistemas bicíclicos.

1.1- Optimización de las condiciones de reacción.

Las reacciones de adición de sulfóxidos a enlaces triples se caracterizan por unas condiciones de reacción suaves.

1.1.1.- Determinación del sistema catalítico.

En un primer ensayo, se calentó a 80°C una mezcla de fenil acetileno **1a** (2eq), y sulfóxido **2a** (1eq), AuCl₃ (5mol%), durante 16h (Método A, **esquema 2.41**). En estas condiciones de reacción, se obtuvo la correspondiente cetona **3a** con una conversión del sulfóxido del 73% (ratio **3a/4a**: 1/1.2). La regioselectividad por lo que respecta a la cetona α-arylada **3a** fue elevada, pero el rendimiento de la reacción fue bajo debido a la elevada cantidad de sulfuro **4a** formada.



Esquema 2.41

La formación del producto **3a** podría explicarse a través de una primera etapa de transferencia de oxígeno al triple enlace, seguida de la reacción entre el intermedio electrofílico resultante de la etapa anterior y el sulfuro **4a** proveniente de la reducción del sulfóxido de partida. El ensayo realizado anteriormente indicó que la proporción de producto procedente de la transferencia de oxígeno del sulfóxido al alquino es mayor que el porcentaje de cetona α-arylada. Este resultado podría deberse a que el sulfuro **4a** generado en la reacción no es capaz de interactuar con el intermedio de oro.

Con el fin de disminuir el porcentaje de sulfuro aislado se ensayaron otros sistemas catalíticos. En una primera aproximación se optó por la mezcla AuCl(PPh₃)/AgBF₄ en diclorometano (Método B, **entrada 2, tabla 2.1**). En estas condiciones de reacción aumentó la conversión hasta el 94%, así como la ratio cetona:sulfuro hasta una proporción 5:1. No obstante, cuando se cambió el CH₂Cl₂ por acetonitrilo (Método C, **entrada 3, tabla 2.1**), se observó una disminución de la conversión y de la ratio, probablemente debido a una baja solubilidad del sulfóxido **2a** en dicho disolvente o a una mayor coordinación del disolvente con el catalizador.

Aunque la conversión y la ratio obtenidos con el sistema catalítico AuCl(PPh₃)/AgBF₄ en CH₂Cl₂ podrían considerarse elevados, se decidió ensayar otros sistemas catalíticos con el fin de aumentar todavía más estos valores. Por ello, se pensó en modificar la sal de plata empleada de modo que la especie activa de oro generada en el medio de reacción fuera más electrofílica.

En consecuencia, el siguiente experimento se realizó en presencia de una cantidad catalítica de AuCl(PPh₃)/AgSbF₆ (Método D, **entrada 4, tabla 2.1**). En este caso la reacción deseada tuvo lugar con una conversión del 99%, minimizándose también el porcentaje de sulfuro **4a**. El siguiente paso, consistió en comprobar que tanto el AuCl(PPh₃) como el AgSbF₆ por separado no catalizaban la reacción de adición del sulfóxido **3a** al fenil acetileno (Métodos E y F, **entradas 5 y 6, tabla 2.1**).

Entrada	Catalizador (5mol%)	Aditivo (7.5 mol%)	Disolvente	Método	Cnv(%)	Ratio 3a/4a
1	AuCl ₃	-	CH ₂ Cl ₂	A	73	1/1.2
2	AuCl(PPh ₃)	AgBF ₄	CH ₂ Cl ₂	B	94	5/1
3	AuCl(PPh ₃)	AgBF ₄	CH ₃ CN	C	74	3.5/1
4	AuCl(PPh ₃)	AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	D	99	9/1
5	AuCl(PPh ₃)	-	CH ₂ Cl ₂	E	-	-
6	-	AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	F	-	-

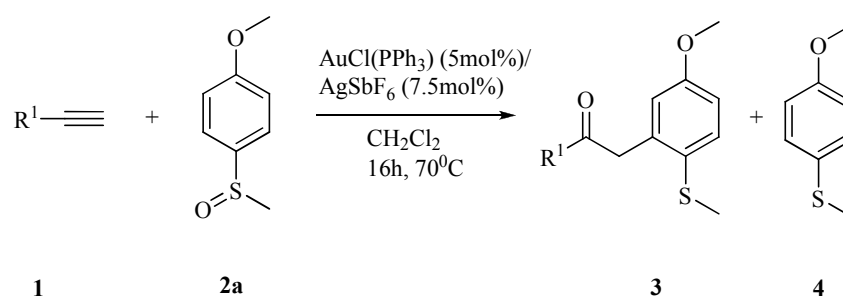
Método A: AuCl₃ en CH₂Cl₂. *Método B:* AuCl(PPh₃)/AgBF₄ en CH₂Cl₂. *Método C:* AuCl(PPh₃)/AgBF₄ en CH₃CN. *Método D:* AuCl(PPh₃)/AgSbF₆ en CH₂Cl₂. *Método E:* AuCl(PPh₃) en CH₂Cl₂. *Método F:* AgSbF₆ en CH₂Cl₂.

Tabla 2.1

En ensayos posteriores y con objeto de establecer la generalidad de la reacción de adición de sulfóxidos a enlaces triples, se utilizó como sistema catalítico las especies AuCl(PPh₃)/AgSbF₆.

1.1.2.- Efecto de la ratio sulfóxido:alquino.

Con objeto de determinar la cantidad de alquino necesaria para la conversión completa de sulfóxido **2a** en la cetona α -arilada **3a**, se realizaron diversos ensayos con distintas proporciones alquino:sulfóxido. En estos ensayos se utilizaron el sulfóxido **2a** y distintos alquinos aromáticos sustituidos **1a-d** (tabla 2.2).



Entrada	1	R¹	Ratio 1:2a	3(%)	4(%)	2(%)
1	a	C ₆ H ₅	2:1	a (87)	a (11)	a (0)
2	a	C ₆ H ₅	1.5:1	a (75)	a (12)	a (14)
3	d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₅	2:1	d (47)	a (11)	a (39)
4	d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₅	1:1	d (38)	a (13)	a (40)
5	b	<i>p</i> -Cl C ₆ H ₅	2:1	b (71)	a (10)	a (0)
6	b	<i>p</i> -Cl C ₆ H ₅	4:1	b (38)	a (10)	a (41)
7	c	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₅	2:1	c (62)	a (9)	a (11)
8	c	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₅	4:1	c (43)	a (10)	a (37)

Tabla 2.2

El éxito de la reacción de adición del sulfóxido **2a** al alquino **1** va a depender de la capacidad de coordinación de ambos sustratos a la especie catalítica de oro presente en el medio de reacción. En un principio se escogió como patrón para

determinar el efecto de la ratio alquino:sulfóxido la proporción 2:1 (**entradas 1, 3, 5 y 7, tabla 2.2**) a partir de esta ratio inicial se aumentó y disminuyó la cantidad de alquino empleado.

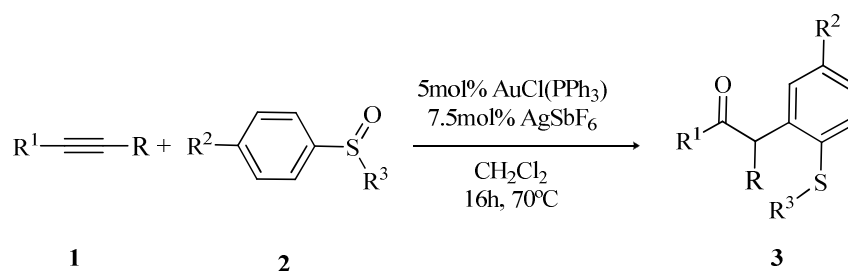
Así pues, cuando se redujo la cantidad de alquino a 1.5eq (**entrada 2, tabla 2.2**) se observó una disminución del rendimiento de la cetona **3a**, además, se recuperó parte del sulfóxido de partida **2a**. Esta disminución en la concentración del alquino provocaría una mayor coordinación del sulfóxido a la especie catalítica de oro, dificultando la formación del complejo activado alquino-oro. Así mismo, se obtuvo un efecto similar cuando se redujo hasta una ratio 1:1 la cantidad de alquino (**entrada 4, tabla 2.2**).

Por otro lado, al duplicar la cantidad de alquino respecto al sistema patrón (**entradas 5 y 7, tabla 2.2**) se obtuvo la α -arilcetona **3** con menor rendimiento (**entradas 6 y 8, tabla 2.2**). Así mismo, se recuperó una cantidad apreciable del sulfóxido de partida prácticamente inalterado. Al contrario que antes, aquí este exceso de alquino impediría el ataque nucleofílico del sulfóxido al complejo activado oro-alquino. Sin embargo, no es posible extraer conclusiones respecto a cuál es la cantidad de alquino consumida en la reacción con el sulfóxido puesto que en el crudo de reacción aparecen productos de polimerización.

De acuerdo con estos resultados, en ensayos posteriores se utilizaron el alquino **1** y el sulfóxido **2** en una ratio 2:1.

1.2- Efecto del alquino.

Con el fin de determinar la generalidad de la reacción de adición intermolecular de sulfóxidos a alquinos, se utilizaron condiciones similares a las empleadas para la reacción de **1a** y **2a** (alquino **1** (2eq), sulfóxido **2** (1eq), AuCl(PPh₃) (5mol%) y AgSbF₆ (7.5mol%) con otros alquinos sustituidos **1b-i** (**esquema 2.42**).



1	R	R¹	2	R²	R³	3	R	R¹	R²	R³
a	H	C ₆ H ₅	a	OCH ₃	CH ₃	a	H	C ₆ H ₅	OCH ₃	CH ₃
b	H	4-ClC ₆ H ₄				b	H	4-ClC ₆ H ₄	OCH ₃	CH ₃
c	H	4-CF ₃ C ₆ H ₄				c	H	4-CF ₃ C ₆ H ₄	OCH ₃	CH ₃
d	H	4-MeOC ₆ H ₄				d	H	4-MeOC ₆ H ₄	OCH ₃	CH ₃
e	H	4-MeC ₆ H ₄				e	H	4-MeC ₆ H ₄	OCH ₃	CH ₃
f	H	CH ₂ C ₆ H ₅				f	H	CH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	CH ₃
g	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉				g	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	OCH ₃	CH ₃
h	H	C(CH ₃) ₃				h	H	C(CH ₃) ₃	OCH ₃	CH ₃
i	H	OC ₂ H ₅				i	H	OC ₂ H ₅	OCH ₃	CH ₃
j	CH ₃	C ₆ H ₅				j	OCH ₃	C ₆ H ₅	OCH ₃	CH ₃
k	CH ₃	CH(CH ₃) ₂				k	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	CH ₃

Esquema 2.42

La reacción de **2a** con aril alquinos deficientes en electrones, **1b** y **1c**, condujo a la formación de las cetonas α -ariladas, **3b** y **3c** respectivamente, con una conversión y regioselectividad similar al ensayo inicial con **1a** (**entradas 1-3, tabla 2.3**). Por el contrario cuando el sustituyente en el arilo del alquino es electrón-dador (**entradas 4 y 5, tabla 2.3**), se observa una disminución del rendimiento de la reacción. Esta tendencia puede relacionarse con una adición del nucleófilo menos favorecida.⁶³

⁶³ En el apartado *Estudio del mecanismo de reacción* se explican con detalle todos los aspectos del mecanismo de reacción.

El resultado fue bien distinto al emplear un alquino bencílico **1f** como electrófilo (**entrada 6, tabla 2.3**). La cetona α -arilada **3f** se obtuvo con un rendimiento del 63%.

Por lo que respecta al efecto de los sustituyentes alifáticos en el alquino, el sustrato **1g** reaccionó con el sulfóxido **2a** para dar la cetona α -arilada **3g** con un rendimiento del 84% (**entrada 7, tabla 2.3**). El grupo *n*-butilo pese a ser electrón-dador, sólo tendría efecto inductivo, mucho más débil que el efecto resonante de los alquinos aromáticos **1d** y **1e**. En consecuencia, la primera etapa de la reacción se vería favorecida. El rendimiento de la reacción se vio sólo disminuido por la presencia de un grupo *t*-butilo (**entrada 8, tabla 2.3**), aspecto que se atribuye a un factor estérico.

Por otro lado, en la reacción entre el sulfóxido **2a** y el alquino **1i** sustituido con un grupo OEt se obtuvo la cetona α -arilada **3a** con un 50% de rendimiento (**entrada 9, tabla 2.3**). Se observa una tendencia similar a la de los grupos aromáticos electrón-dadores.

En la literatura las reacciones de adición de nucleófilos a alquinos tienen lugar habitualmente con alquinos terminales. Por ello, no es de extrañar el resultado obtenido al extender esta metodología a alquinos internos, **1j** y **1k**. En este caso se recuperaron los productos de partida (**entradas 10 y 11, tabla 2.3**). La adición del oro a un alquino terminal tiene lugar en el carbono menos impedido (carbono terminal) por lo que una vez formado el complejo activado oro-alquino hay una polarización del enlace; favoreciendo de este modo el ataque nucleofílico en un solo de los carbonos. Por el contrario, en un alquino interno el oro coordinará al carbono con el sustituyente menos voluminoso, pero en este caso no se producirá una polarización adecuada para que tenga lugar el ataque del nucleófilo. Esta hipótesis explicaría los resultados obtenidos en nuestro caso.

Entrada	1	R	R ¹	2	Método ^a	3(%)
1	a	H	C ₆ H ₅	a	D	a(87)
2	b	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	a	D	b(71)
3	c	H	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	a	D	c(62)
4	d	H	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	a	D	d(47)
5	e	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	a	D	e(46)
6	f	H	CH ₂ C ₆ H ₅	a	D	f(63)
7	g	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	a	D	g(84)
8	h	H	C(CH ₃) ₃	a	D	h(20) ^b
9	i	H	OC ₂ H ₅	a	D	i(50)
10	j	CH ₃	C ₆ H ₅	a	D	j(0)
11	k	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	a	D	k(0)

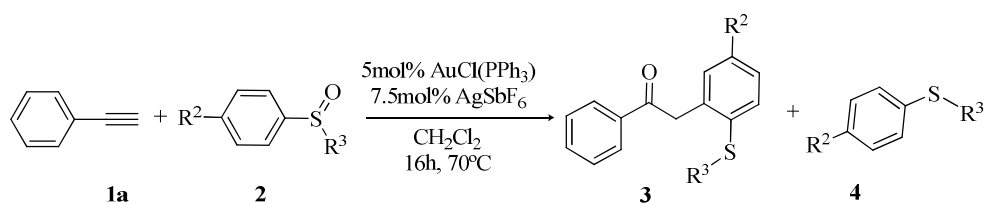
^a *Método D*: alquino **1**(2eq), sulfóxido **2** (1eq), AuCl(PPh₃) (5mol%) y AgSbF₆ (7.5mol%) en CH₂Cl₂, 70°C, 16h. ^b Rendimiento determinado por RMN.

Tabla 2.3

En definitiva, los rendimientos obtenidos en estos ensayos indicaban que la metodología desarrollada era adecuada para las reacciones de adición del sulfóxido **2a** a alquinos terminales sustituidos, tanto con grupos arilo como con grupos alquilo. No obstante, el método desarrollado no es eficaz para alquinos internos.

1.3- Efecto del sulfóxido.

Una vez determinada la influencia de los sustituyentes del alquino en la formación de α -aril cetonas **3**, se decidió determinar el efecto de los sustituyentes del sulfóxido **2**. Así pues, se utilizaron condiciones similares a las empleadas para la reacción de **1a** y **2a** (alquino **1** (2eq), sulfóxido **2** (1eq), AuCl(PPh₃) (5 mol%) y AgSbF₆ (7.5 mol%) con otros sulfóxidos **2b-f** (esquema 2.43).



2	R ²	R ³
b	H	CH ₃
c	H	CH ₂ C ₆ H ₅
d	Me	CH ₃
e	MeO	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
f	Br	CH ₃

Esquema 2.43

La reacción de **1a** con el sulfóxido **2b**, condujo a la formación de la cetona α -arilada **3l** con un rendimiento del 34%, asimismo se observó la formación de correspondiente sulfuro **4b** (**entrada 1, tabla 2.4**). Este bajo rendimiento es debido al elevado carácter higroscópico del sulfóxido **2b**, siendo mayoritario el producto de hidratación del alquino (acetofenona). El resultado fue bien distinto al emplear el sulfóxido **2c**, puesto que la conversión y quimioselectividad de la cetona **3m** fueron elevadas (**entrada 2, tabla 2.4**).

La reacción de **1a** con sulfóxidos ricos en electrones, **2d** y **2e**, condujo a la formación de los productos de adición, **3n** y **3o** respectivamente, con una conversión inferior a los ensayos iniciales (**entrada 4 y 5, tabla 2.4**). Aunque, en ambos casos estaría favorecido el ataque nucleofílico del sulfóxido al complejo activado oro-alquino.

Por lo que respecta al efecto de sustituyentes electrón-aceptores en el arilo del sulfóxido, la conversión del sulfóxido **2f** en la aril cetona **3f** fue notablemente baja (**entrada 5, tabla 2.4**). Estos resultados se podrían explicar debido al carácter

nucleofílico del oxidante, es decir, cuanto menor sea la nucleofilia de éste menor sería el rendimiento de la cetona **3**.

Entrada	1	2	R²	R³	1(%)^a	3(%)^a	4(%)^a
1	a	b	H	CH ₃	a(0)	l(34)	b(26)
2	a	c	H	CH ₂ C ₆ H ₅	a(10)	m(75)	c(9)
3	a	d	Me	CH ₃	a(30)	n(42)	d(20)
4	a	e	MeO	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	a(10)	o(55)	e(15)
5	a	f	Br	CH ₃	a(38)	p(30)	f(19)

Método D: alquino **1**(2eq), sulfóxido **2** (1eq), AuCl(PPh₃) (5mol%) y AgSbF₆ (7.5mol%) en CH₂Cl₂, 70°C, 16h. ^a Rendimiento aislado.

Tabla 2.4

En resumen, la reacción de adición intermolecular de sulfóxidos a alquinos catalizada por oro, conduce a los correspondientes productos α -arilados con rendimiento de moderados a altos.

2.- Estudio del mecanismo de la reacción.

Al no haberse descrito con anterioridad la reacción de adición intermolecular de sulfóxidos a alquinos catalizada por oro y obtenerse los productos de reacción con una regioselectividad muy alta e inexplicable según los mecanismos descritos anteriormente por Toste y Zhang^{21,22} para los reagrupamientos oxidativos de enlaces triples, se puso en cuestión que la reacción intermolecular siguiera un camino equivalente.

En estas propuestas mecanísticas se postula que las reacciones intramoleculares de adición de sulfóxidos a alquinos tienen lugar en cuatro etapas:

- i) Generación de un complejo activado alquino-oro.
- ii) Ataque nucleofílico del sulfóxido al complejo alquino-oro.

iii) Eliminación del sulfuro formando el complejo α -carbonil carbenoide de oro.

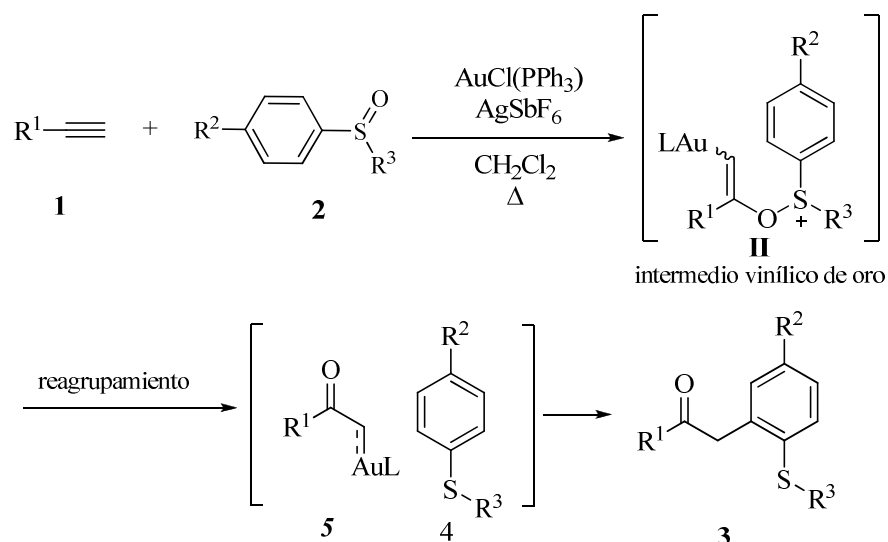
iv) Reacción Friedel-Crafts del grupo arilo con el complejo α -oxo carbenoide de oro para dar el producto deseado mediante una ciclación intramolecular.

La hipótesis de una reacción Friedel-Crafts con un intermedio de tipo carbenoide se apoya en los ensayos llevados a cabo por los grupos de Michelet⁶⁴ y de Echavarren⁶⁵ y los datos de efectos isotópico determinados por Toste.

Si la reacción intermolecular funcionara de acuerdo con el esquema anterior basado en los precedentes mencionados el producto resultante de la adición nucleofílica del sulfóxido **2** al alquino **1** evolucionaría para dar lugar al intermedio de oro vinílico **II** (**esquema 2.41**) de modo regioselectivo. Este intermedio evolucionaría al sulfuro **4** y al complejo α -oxo carbenoide de oro **5**, y finalmente una Friedel-Crafts entre dichas especies que generaría la cetona **3** (**esquema 2.44**).

⁶⁴ Toullec, P.Y.; Genin, E.; Leseurre, L.; Gênet, J.P.; Michelet, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7427.

⁶⁵ Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bour, C.; Rosellón, A.; Cárdenas, D.J.; Echavarren, A.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 269.

**Esquema 2.44**

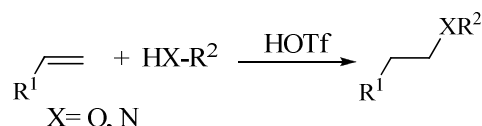
La contradicción entre nuestros resultados y las hipótesis mecanísticas basadas en los antecedentes bibliográficos nos llevaron a plantear una serie de experimentos.

Se planteó en primer lugar comprobar si la reacción podría ser catalizada por ácidos de Brönsted. En caso positivo se cuestionaría el carbenoide de oro como intermedio ya que las reacciones catalizadas por ácidos de Brönsted tienen lugar a través de intermedios carbocatiónicos.

En segundo lugar, y puesto que la principal inconsistencia con el mecanismo propuesto provenía de la regioselectividad de la reacción se planteó confirmarla con ejemplos estratégicos que nos permitirán establecer si la reacción tiene lugar a través de un mecanismo de Friedel-Crafts o a través de otro tipo de transformación.

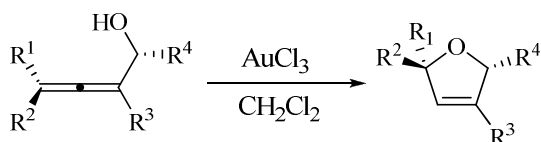
- *Reacciones de adición intermolecular de sulfóxidos a alquinos catalizadas por ácidos de Brønsted.*

El oro es un catalizador eficaz en reacciones de hidroaminación de enlaces dobles.⁶⁶ No obstante, en 2006 los grupos de He⁶⁷ y Hartwig⁶⁸, de forma paralela, demostraron que las reacciones de adición de heteronucleófilos (alcoholes y aminas) a enlaces dobles podía también catalizarse con ácido triflico (**esquema 2.45**) no siendo imprescindible el empleo de catalizadores de oro.



Esquema 2.45

Por el contrario, Hashmi observó que la síntesis de fenoles a partir de furanos únicamente transcurría en presencia de catalizadores de oro.⁶⁹ Kraus determinó que en las reacciones de ciclación de α -hidroxialenos a hidrofuranos los catalizadores de oro eran superiores a los ácidos de Brønsted, debido a problemas de compatibilidad con grupos funcionales sensibles a los ácidos (**esquema 2.46**).⁷⁰



Esquema 2.46

⁶⁶Wiedenhoefer, R.A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555.

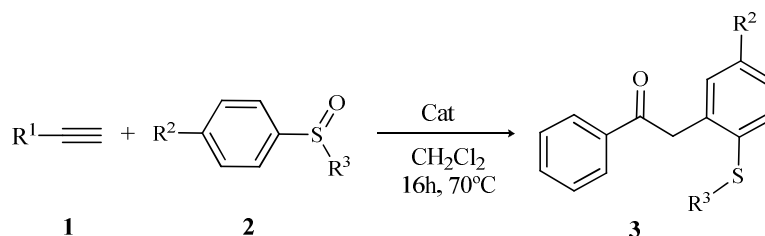
⁶⁷Li, Z.; Zhang, J.; Brouwer, C.; Yang, C.G.; Reich, N.W.; He, C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4175.

⁶⁸Rosenfeld, D.C.; Shekhar, S.; Takamiya, M.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J.F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4179.

⁶⁹Véase *Introducción*, pg 11 *Esquema 2.6*.

⁷⁰Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2537.

Asimismo, algunos autores han demostrado que los ácidos de Brønsted pueden actuar como co-catalizadores junto con el oro en determinadas reacciones. Así pues, las reacciones de hidratación de alquinos⁷¹, de hidroaminación⁷² e incluso de cicloisomerización⁷³ se benefician de esta influencia.



Entrada	1	R ¹	2	R ²	R ³	Cat ^a	3(%) ^b
1	a	C ₆ H ₅	a	OCH ₃	CH ₃	AuCl(PPh ₃)/AgSbF ₆	a(87%)
2	a	C ₆ H ₅	a	OCH ₃	CH ₃	H ₃ PO ₄ ·12WO ₃ ·H ₂ O	a(32%)
3	a	C ₆ H ₅	a	OCH ₃	CH ₃	CF ₃ SO ₃ H	a(7%)

^a 5mol%. ^b Rendimiento aislado.

Tabla 2.5

En los ensayos realizados se observó que el sistema catalítico más eficaz era el AuCl(PPh₃)/AgSbF₆ (**entrada 1, tabla 2.5**), obteniéndose la cetona **3a** con un rendimiento del 87%. Al calentar una mezcla de fenil acetileno **1a** y el sulfóxido **2a** en presencia de un 5% de ácido tungstico, la cetona α -arilada **3a** se obtuvo con un 32% de rendimiento (**entrada 2, tabla 2.5**). Paralelamente, se llevó a cabo el mismo ensayo utilizando ácido tríflico como catalizador, en este caso se obtuvo la cetona **3a** con un 7% de rendimiento (**entrada 3, tabla 2.5**).

Estos resultados demostraron que las reacciones de oxiarilación de alquinos no requieren oro como sistema catalítico. Si bien, al reemplazar el oro por un ácido de

⁷¹ Teles, J.H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415.

⁷² Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Org. Lett.* **2003**, 3, 3349.

⁷³ Hashmi, A.S.K.; Schwarz, L.; Choi, J.H.; Frost, T.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2285.

Brønsted se observó que la misma transformación transcurría con rendimientos inferiores. Los experimentos con ácido demuestran que existe una vía que conduce a los productos en la que no intervienen intermedios de tipo carbeno, pero no se puede descartar que estos intermedios se formen en el caso del oro y puesto que el rendimiento es mayor que esta sea el camino principal de la reacción. No obstante, la regioquímica del producto final fue la misma y por tanto queda sin justificar en el caso de proponerse una reacción de tipo Friedel-Crafts.

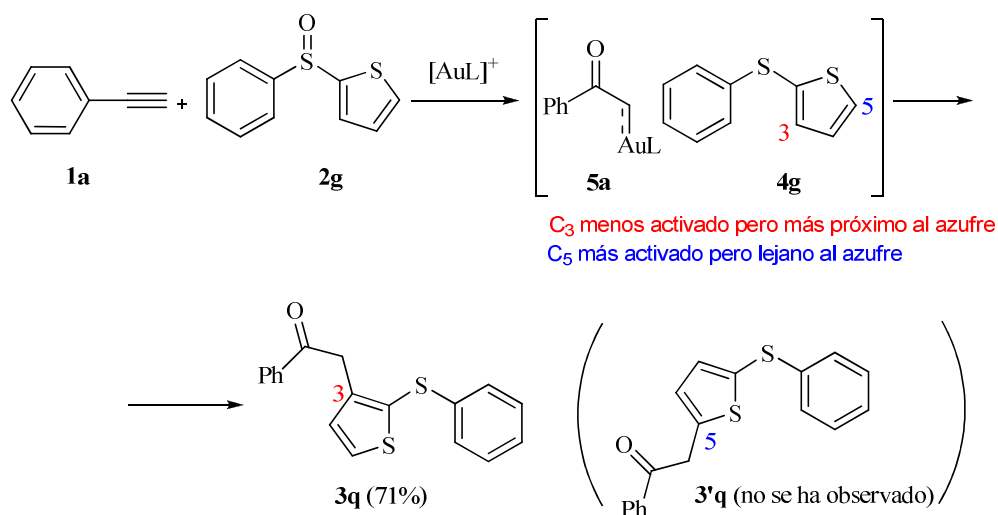
- *Estudio de la regioisomería de la reacción.*

El efecto director de los sustituyentes del anillo aromático en las reacciones de Friedel-Crafts se encuentra establecido en la literatura.⁷⁴ Por tanto, si la reacción transcurriese a través de un mecanismo de tipo Friedel-Crafts las cetonas **3** obtenidas deberían ser una mezcla de regioisómeros, resultado de la sustitución en las diferentes posiciones activadas del anillo aromático del sulfuro **4**.

Para tratar de determinar si este comportamiento podría extenderse a otros sulfóxidos se estudió la reacción de adición intermolecular de los sulfóxidos aromáticos, **2g** y **2h**, a los alquino **1a** y **1h**, respectivamente.

En un primer ensayo se hizo reaccionar el 2-(fenilsulfinil)tiofeno **2g** con fenil acetileno **1a** catalizado por AuClPPh₃/AgSbF₆ en CH₂Cl₂ a 70°C durante 16h (**esquema 2.47**). Teniendo en cuenta las diferencias electrónicas entre los anillos del fenilo y del tiofeno, cabría esperar una alquilación selectiva en el sistema π del anillo de tiofeno. Es más, esa alquilación debería producirse en la posición más activada, el carbono 5 del anillo de tiofeno. Sin embargo también en este caso, se obtuvo un único regioisómero, la cetona **3q**, resultado de la alquilación en la posición menos activada el anillo de tiofeno con un rendimiento del 71%.

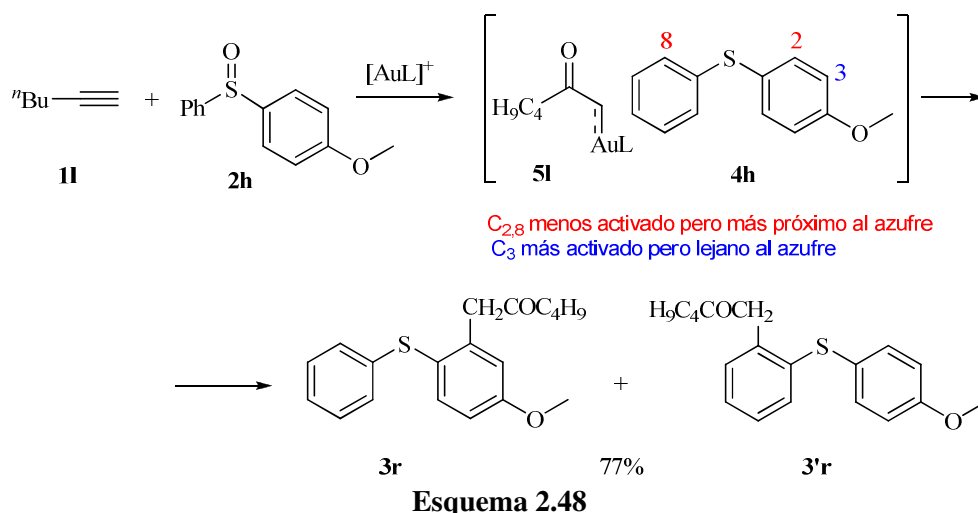
⁷⁴ Milles, J.A.; Beeny, M.T.; Rats, K.W. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 343.

**Esquema 2.47**

Estos resultados, consistentes con la tendencia observada anteriormente⁷⁵, nos llevaron a considerar la existencia de factores adicionales capaces de modificar el patrón de reactividad de las reacciones de sustitución nucleofílica aromática.

Por otro lado, se obtuvieron resultados similares al reaccionar el diaril sulfóxido **2h**, el cual presenta un grupo metoxi en los anillos aromáticos, con el alquino **1h** (esquema 2.48). En estas condiciones se obtuvo una mezcla 2:1 de los isómeros **3r** y **3'r** con un rendimiento total del 77%. Al igual que ocurría antes, ambos isómeros corresponden al producto de alquilación en posición orto respecto al azufre. Una vez más, se pone de manifiesto la existencia de efectos adicionales que se superponen al efecto director del grupo metoxi hacia la posición *para*.

⁷⁵ Véase apartado **1.2** y **1.3** del presente capítulo.



- *Cálculos DFT.*

Con el fin de explicar la regioquímica observada en la síntesis de las cetonas **3**, se ha llevado a cabo un estudio teórico del mecanismo de la reacción mediante cálculos basados en la Teoría de Densidad Funcional (DFT).⁷⁶ Pero, para determinar el modelo a emplear en los cálculos era necesario establecer la complejación de los reactivos en la especie catalítica. Con este fin se han llevado a cabo diferentes estudios de RMN.

En un primer ensayo, se adicionó el alquino **1a** (1eq) a una mezcla del sulfóxido **2a** (1eq), AuCl(PPh₃) (1eq), AgSbF₆ (1.5eq) en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. En estas condiciones, se realizó un estudio de RMN de fósforo (³¹P) de la mezcla de reacción. El espectro de RMN demostraba la existencia de un equilibrio entre las especies [Au(PPh₃)_n] (singulete a δ 44.5 ppm)⁷⁷ y el complejo de oro coordinado tanto al sulfóxido como

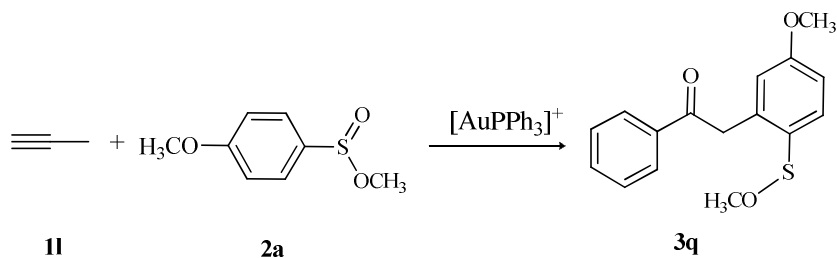
⁷⁶ En la Parte experimental se encuentran los detalles de la metodología empleada en los cálculos.

⁷⁷ Harrison, T.J.; Kozakm J.A.; Corbella-Pan, M.; Dake, G.R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4525.

al alquino (singulete ancho a 35.9 ppm). Además, en el espectro de protón las señales correspondientes a las especies libres **1a** y **2a** no se observaron.

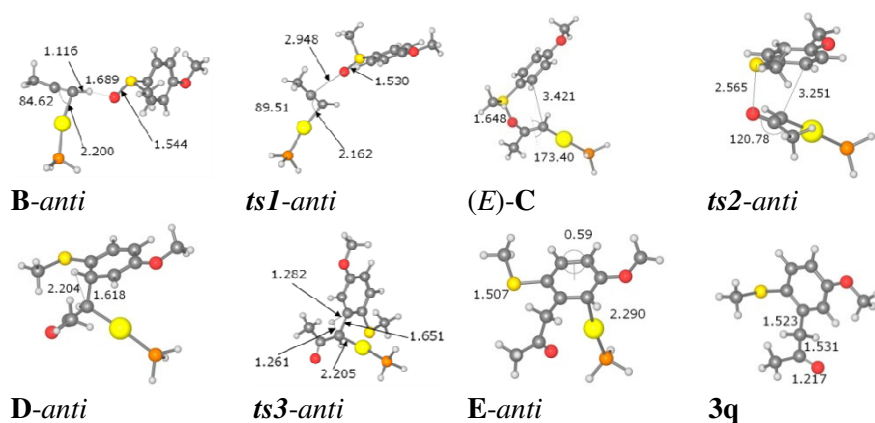
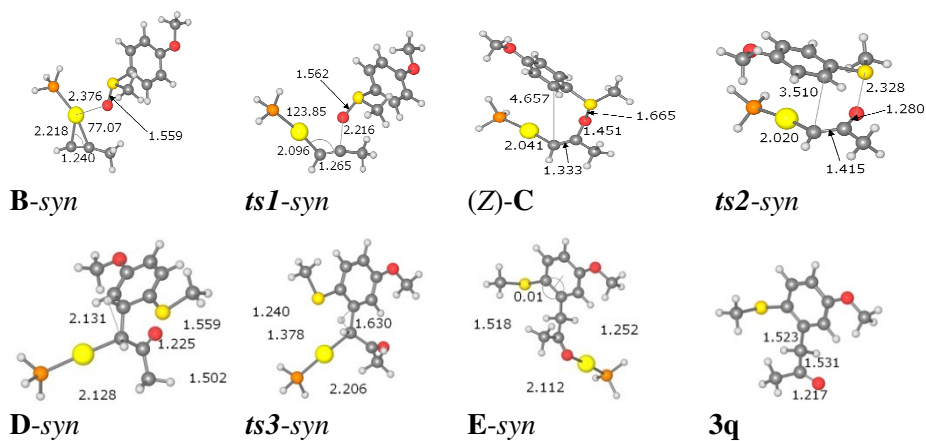
Posteriormente, a una mezcla de AuCl(PPh₃) (1eq), AgSbF₆ (1.5eq) en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente se adicionó el sulfóxido **2a** (1eq, 0.4mmol), y se agitó durante 15 minutos. En estas condiciones, se observó en el espectro de ¹H RMN que la señal δ 2.6 ppm correspondiente al grupo S-Me de **2a** se desplaza hasta δ 3 ppm, lo que indicaba la coordinación entre el sulfóxido y la especie catalítica de oro. Asimismo, se observó que el desplazamiento de S-Me se mantenía inalterado cuando se adicionó 1 equivalente del alquino **1a**, confirmando que el sulfóxido **2a** continúa complejado al oro en presencia del alquino **1a**.

Así pues, una vez establecida la complejación de la especie catalítica se escogió como modelo de estudio la reacción de adición del sulfóxido **2a** a propino **11** catalizada por [AuPPh₃]⁺, con el fin de simplificar los cálculos (**esquema 2.49**).



Esquema 2.49

Para el cálculo se consideraron tanto la adición *anti* del sulfóxido al alquino (vía más usual) como la adición *syn*, ya que los experimentos de RMN mostraban la coordinación del sulfóxido al oro incluso en presencia del alquino. Así pues, las geometrías optimizadas de las especies implicadas en el ciclo catalítico y en el perfil de energía de la reacción se encuentran agrupadas de acuerdo a la vía de reacción *anti* (**esquema 2.50**) y la vía *syn* (**esquema 2.51**).

**Esquema 2.50****Esquema 2.51**

A partir de los datos obtenidos, el perfil energético de la reacción se encuentra resumido en el **esquema 2.52**. Los resultados indicaban que la reacción procedía a través de un intermedio vinílico de oro **C**. Señalar que, a pesar todos los intentos orientados a identificar la formación del sulfuro **4** y del α -oxo carbenoide de oro **5** no han conducido a ningún resultado coherente (**esquema 2.52**). En todos los casos se observó una evolución hacia el intermedio **C** o la formación de estructuras poco

razonables. Por otro lado, el análisis de la superficie de energía potencial sugiere un camino de reacción alternativo en el cual el intermedio de oro **C** evoluciona en dos etapas a la cetona **3q**.

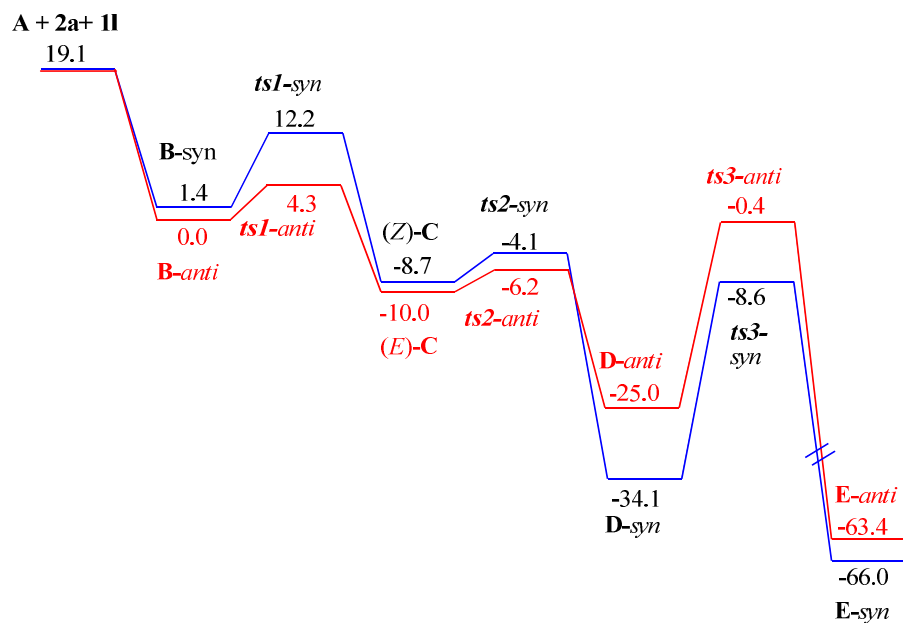
La reacción comienza con la interacción de la especie catalítica $[\text{AuPPh}_3]^+$ con el sulfóxido **2a** y el alquino **11**, dando complejos de tipo **B** (**B-anti**, **B-syn**).⁷⁸ A continuación, la reacción de adición nucleofílica del sulfóxido **2a** al alquino **11** promovida por la especie catalítica de oro puede tener lugar a través de dos vías: *anti* o *syn*. La energía de las barreras asociadas con esta etapa, que da lugar a los intermedios vinílicos de oro (*E*)-**C** y (*Z*)-**C**, son 4.3 y 10.8 Kcal/mol, respectivamente. Es más, esas 6.5 Kcal/mol de diferencia favorecen la vía *anti* frente a la *syn*. Posteriormente, la especie **C** evolucionaría dando el intermedio **D** vía un reagrupamiento [3,3'] sigmatrópico que implicaría un estado de transición, *ts2*, de 6 miembros en el cual el enlace σ S-O se rompería a la par que se formaría el enlace σ C3-C3'. En este paso se obtuvieron barreras de energía similares de 3.8 y 4.6 kcal a partir de las estructuras (*E*)-**C** y (*Z*)-**C**, respectivamente.

Por otro lado, las longitudes de los enlaces C-Au calculadas en el intermedio **C** y el *ts2* son 2.048 y 2.017 Å, respectivamente, para el isómero (*E*)- frente a 2.041 y 2.020 Å para el estereoisómero (*Z*); en ambos casos coincide con la longitud media de un enlace C-Au simple.⁷⁹

En las etapas finales, se produciría una migración 1,2 de hidrógeno seguida de la protodemetalación y rearomatización del sistema π dando el intermedio **E**, en el cual la información estereoquímica se ha perdido. Esta última etapa, irrelevante desde el punto de vista de selección del mecanismo, presenta unas barreras de energía de 24.6 (*ts3-anti*) y 25.5 (*ts3-syn*) Kcal/mol. La recuperación del metal y formación de la cetona **3q** a partir del intermedio **E** cierra el ciclo catalítico.

⁷⁸ Valores tomados como energía de referencia.

⁷⁹ Fürstner, A.; Morency, L. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2008**, 47, 5030.



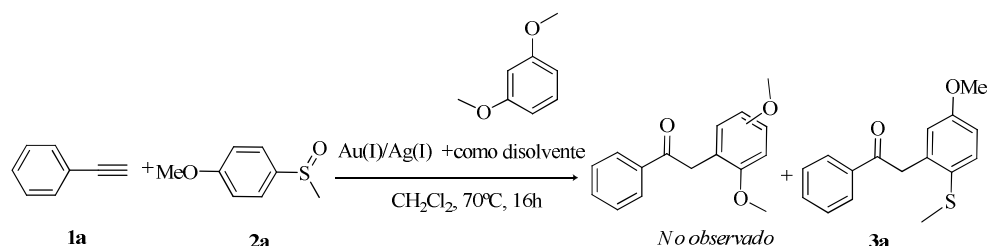
Esquema 2.52

De acuerdo con estos resultados y la regioisomería observada, podemos concluir que tras el ataque nucleofílico del sulfóxido no tiene lugar una alquilación de Friedel-Crafts tal como se había propuesto inicialmente, sino un reagrupamiento [3,3']-sigmatrópico. Es más, los cálculos teóricos indican que la reacción transcurre a través de un mecanismo concertado, a diferencia del ciclo postulado por Toste.

- *Captura del intermedio α -oxocarbenoide con un nucleófilo externo.*

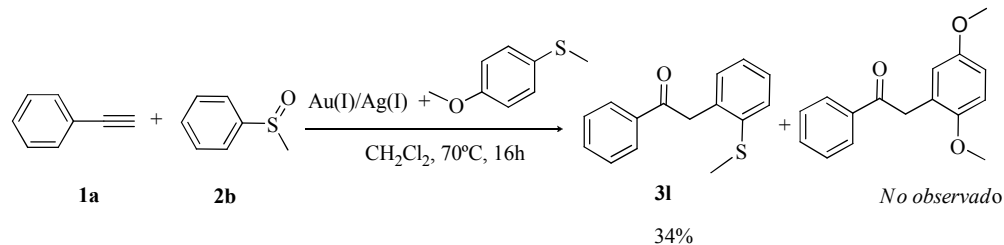
De acuerdo con los datos teóricos la reacción transcurre a través de un mecanismo concertado, por ello, con el fin de apoyar esta hipótesis experimentalmente de manera indirecta se han llevado a cabo diferentes ensayos encaminados a la captura del hipotético α -oxocarbenoide intermedio, es decir la ruta alternativa postulada para las reacciones intramoleculares de adición externa de nucleófilos.

Como primera alternativa, se pensó en la posibilidad de utilizar 1,3-dimetoxibenceno como nucleófilo y cosolvente. Así pues, una mezcla de fenil acetileno **1a**, sulfóxido **2a**, AuCl(PPh₃), AgSbF₆ en diclorometano se calentó a 70°C durante 16h (**esquema 2.53**). En estas condiciones se obtuvo la cetona **3a** procedente de la reacción entre el alquino **1a** y el sulfóxido **2a**. Pese a encontrarse el 1,3-dimetoxibenceno en exceso no se observó traza alguna del producto de adición de éste al alquino **1a**.



Esquema 2.53

Paralelamente, se calentó a 70°C una mezcla de fenil acetileno **1a**, sulfóxido **2b**, 4-metoxifenil metil sulfuro, AuCl(PPh₃), AgSbF₆ en diclorometano durante 16h (**esquema 2.49**). En estas condiciones, no se obtuvo tampoco la cetona resultado de la reacción del hipotético α -oxo carbenoide intermedio con el sulfuro.

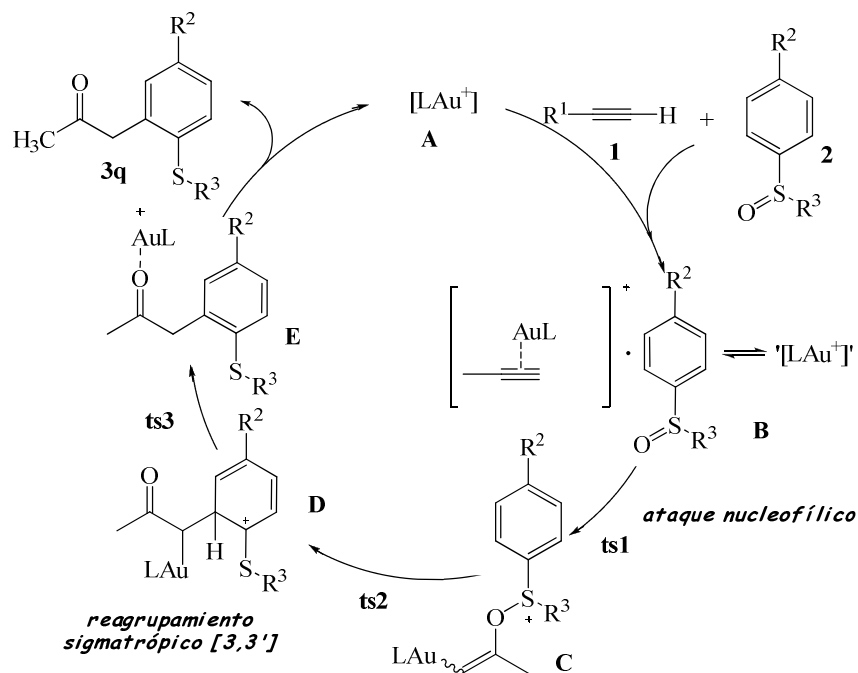


Esquema 2.54

- *Ciclo catalítico propuesto.*

En definitiva, a partir de los resultados obtenidos mediante los cálculos teóricos y los datos experimentales el ciclo catalítico postulado consta de 5 etapas (**esquema**

2.55). El mecanismo propuesto supone una primera etapa de coordinación del oro a un alquino generando el intermedio de reacción **B**, seguida del ataque nucleófilo del sulfóxido (**C**) y reagrupamiento [3,3']-sigmatrópico que conduce a la formación de la cetona **D**. Tras migración 1,2 de hidrógeno y protodemetalación se obtiene la cetona **3**. Así mismo, en la etapa de protodemetalación se regenera el complejo de Au(I) y puede reiniciarse un nuevo ciclo catalítico.



Esquema 2.55

CONCLUSIONES

El estudio de las reacciones de adición intermolecular de sulfóxidos a triples enlaces catalizadas por oro ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

- Se ha descrito por primera vez la reacción intermolecular entre un sulfóxido y un alquino terminal, mediante reacciones catalizadas por oro. Con esta metodología las cetonas α -ariladas se obtienen con rendimientos de moderados a altos, en condiciones suaves. El transcurso de la reacción va a depender en gran medida de la capacidad coordinante del sulfóxido y del alquino al catalizador de oro; presentando su carácter electrónico una gran influencia en la reacción.
- Se ha demostrado que la reacción es regioselectiva, obteniéndose un regioisómero único, resultado de la funcionalización de la posición orto del aril sulfuro. Estos resultados sugieren la posibilidad de un mecanismo diferente al propuesto para las reacciones de adición intramolecular de sulfóxidos a alquinos.
- Los cálculos teóricos llevados a cabo demuestran que esta transformación representa una nueva reacción catalizada por oro, la cual transcurre a través de un proceso concertado. Dicho proceso consta de dos etapas esenciales: el ataque nucleofílico del sulfóxido al alquino que genera un intermedio de alqueniloro, seguido de un reagrupamiento [3,3']-sigmatrópico.

PARTE EXPERIMENTAL

ÍNDICE

1.- Reacciones de adición nucleofílica de sulfóxido a enlaces múltiples catalizadas por oro.

1.1- Optimización de las condiciones de reacción

1.1.1.- Determinación del sistema catalítico.

- *Síntesis del producto de partida: 1-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno **1a**.*
- *Reacciones de optimización.*

1.1.2.- Efecto de la ratio sulfóxido:alquino.

1.2- Reacción de adición nucleofílica del metil *p*-metoxifenil sulfóxido a alquinos catalizada por oro.

1.3- Reacción de adición nucleofílica sulfóxidos al fenil acetileno.

1.3.1.- Síntesis de los productos de partida.

1.3.2.- Reacciones de adición nucleofílica.

2.- Estudio del mecanismo de la reacción.

2.1.- Reacción de adición intermolecular del sulfóxidos a alquinos catalizada por ácidos de Brønsted.

2.2.- Estudio de la regioisomería de la reacción.

2.2.1- Síntesis de los productos de partida

2.2.1.1.- Síntesis del 1-metoxi-4-(fenilsulfinil)benceno

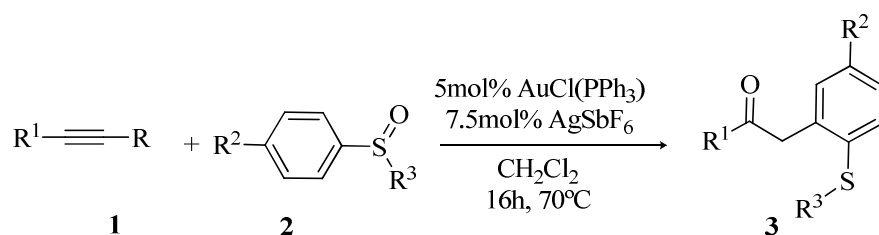
2.2.1.2.- Síntesis del 2-(fenylsulfinil)tiofeno.

2.2.2.- Reacciones de adición nucleófila.

2.3.- Estudios de RMN.

2.4.- Atrape del intermedio α -oxocarbenoide con un nucleófilo externo.

2.5.- Cálculos teóricos.



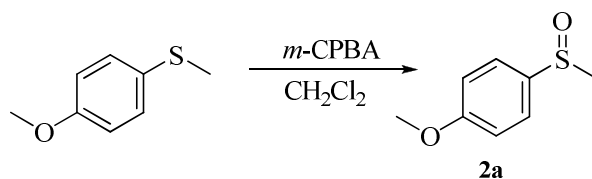
R= H
 R¹= arilo, alquilo, OR
 R²= OR, alquil, H, halógeno
 R³= alquilo, bencilo, heteroarilo, arilo

1.- Reacciones de adición nucleofílica de sulfóxido a enlaces múltiples catalizadas por oro.

1.1- Optimización de las condiciones de reacción

1.1.1.- Determinación del sistema catalítico.

- Síntesis del producto de partida: 1-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno **2a**.



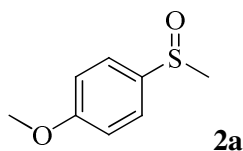
Procedimiento general

Sobre una disolución de (4-metoxifenil)(metil)sulfuro (1eq, 15mmol) en diclorometano (5mL) enfriada a 0°C, se adicionó lentamente una disolución de ácido *m*-cloroperbenzóico (1.2eq, 18mmol) en diclorometano (40mL). Finalizada la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 5-6h.

Tras ese tiempo, la reacción se hidrolizó con una disolución de Na₂S₂O₃ 0.02N (20mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10mL) y el extracto

orgánico se secó sobre $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ anh.; se filtra y concentra a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* [hexano-AcOEt (4:1)] en sílica gel.

1-metoxi-4-(metilsulfinil)benceno.



Fórmula molecular	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$
Peso molecular (g/mol) :	170
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	42-43

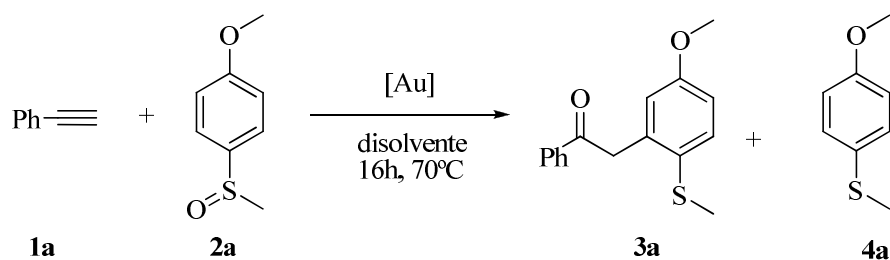
Rendimiento (%): 85

^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz): 2.70 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.04(d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H).
 δ ppm

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz): 44.2, 55.8, 115.5, 126.1, 136.8, 162.2.
 δ ppm

EMAR (EI^+): Calculada para (M^+) $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$: 170.0401 encontrada: 170.04.

- Reacciones de optimización*



Catalizador (5mol%)	Aditivo (7.5 mol%)	Disolvente	Método
AuCl_3	-	CH_2Cl_2	A
$\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$	AgBF_4	CH_2Cl_2	B
$\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$	AgBF_4	CH_3CN	C
$\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$	AgSbF_6	CH_2Cl_2	D
$\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$	-	CH_2Cl_2	E
-	AgSbF_6	CH_2Cl_2	F

Procedimiento general.

Una mezcla del alquino **1a** (2eq, 0.8mmol), sulfóxido **2a** (1eq, 0.4mmol), el catalizador (5mol%) en diclorometano (0.4mL) como disolvente se calentó a 70°C durante 16h.

Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (2-3mL) y se filtró sobre alúmina básica activada. A continuación se concentró con presión reducida hasta sequedad.

Método A: AuCl₃ (5mol%), CH₂Cl₂.

Método B: AuCl(PPh₃) (5mol%), AgBF₄(7.5%), CH₂Cl₂.

Método C: AuCl(PPh₃) (5mol%), AgBF₄(7.5mol%), CH₃CN.

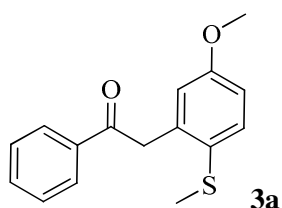
Método D: AuCl(PPh₃) (5mol%), AgSbF₆(7.5%), CH₂Cl₂

Método E: AuCl(PPh₃) (5mol%), CH₂Cl₂.

Método F: AgSbF₆ (7.5mol%), CH₂Cl₂.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto adición al triple enlace se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (20:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase *Resultados y discusión*, **tabla 2.1**.

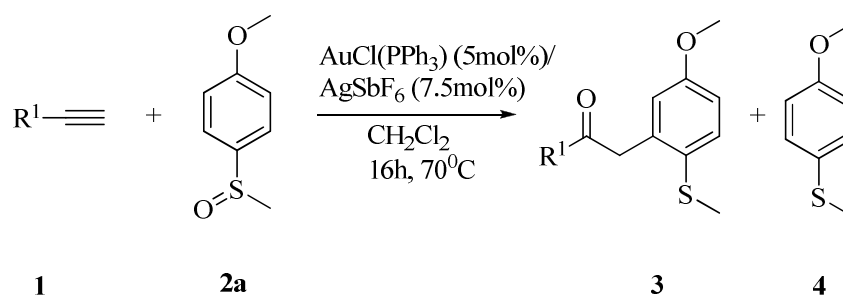
2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-1-feniletanona (3aa).

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	272
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.33 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44-7.59 (m, 3H), 8.30 (dd, *J* = 1.5, 8.7 Hz, 2H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 19.2, 44.2, 55.5, 113.9, 116.6, 128.3, 128.6, 128.8, 132.8, 133.3, 137.0, 137.8, 158.9, 197.5.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₆H₁₆O₂S: 272.0871 encontrada: 272.08.

1.1.2.- Efecto de la ratio sulfóxido:alquino.

R¹ = C₆H₅, *p*-ClC₆H₅, *p*-CF₃C₆H₅, *p*-MeOC₆H₅

Procedimiento general.

Una mezcla del alquino **1** (*n* eq), sulfóxido **2a** (1eq, 0.4mmol), el catalizador (5mol%) en diclorometano (0.4mL) como disolvente se calentó a 70°C durante 16h.

Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (2-3mL) y se filtró sobre

alúmina básica activada. A continuación se concentró con presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto adición al triple enlace se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (20:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase Resultados y discusión, tabla 2.2.

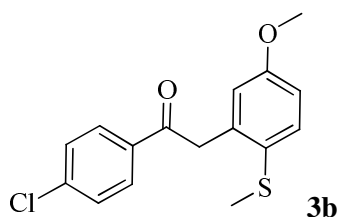
Los nuevos productos obtenidos se describen a continuación.

Método D: Alquino (2eq), Sulfóxido (1eq)

- **2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-1-feniletanona.**

(Ver *Parte experimental*, apartado 1.1.1, producto 3a)

1-(4-clorofenil)-2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)etanona (3b).



Fórmula molecular C₁₆H₁₅ClO₂S

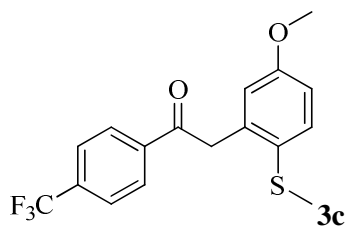
Peso molecular (g/mol) : 306

Estado físico: Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.33 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.7Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 19.3, 44.3, 55.6, 114.0, 116.6, 128.2, 129.2, 130.1, 132.9, 135.3, 137.4, 139.8, 159.0, 196.4

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₆H₁₅ClO₂S: 306.0481 encontrada: 306.04.

1-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)etanona

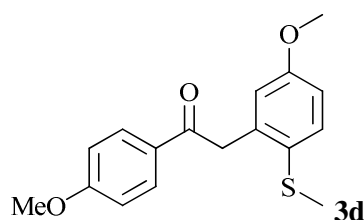
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₅ F ₃ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	340
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.33 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 3.0, 8.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 19.3, 44.6, 55.6, 114.1, 116.7, 126.0 (q, *J*_{CF₃}² = 3.6 Hz), 127.9 (q, *J*_{CF₃}¹ = 290 Hz), 128.3, 129.0, 133.0, 137.2, 139.7, 159.1, 196.8.

¹⁹F RMN (CDCl₃; 282MHz): -93.18
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₇H₁₅F₃O₂S: 340.3602 encontrada: 340.07.

2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-1-(4-metoxifenil)etanona

Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ S
Peso molecular (g/mol) :	302
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	2.16 (s, 15% x 3H), 2.33 (s, 85% x 3H), 3.76 (s, 85% x 3H), 3.77 (s, 15% x 3H), 3.85 (s, 15% x 3H), 3.86 (s, 85% x 3H), 4.16 (s, 15% x 2H), 4.43 (s, 85% x 2H), 6.77-6.95 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 15% x 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 85% x 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 15% x 2H), 8.03 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 85% x 2H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	18.0, 42.6, 43.37, 54.2, 54.3, 54.4, 108.5, 112.6, 112.7, 113.1, 113.2, 115.1, 125.9, 127.0, 128.6, 128.8, 129.3, 129.7, 129.8, 131.4, 136.8, 157.4, 157.6, 162.5, 194.9, 195.4.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₇H₁₈O₃S: 302.0976: encontrada: 302.09.

Método G: Alquino (1.5eq), Sulfóxido (1eq)

- **2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-1-feniletanona.**
(Ver *Parte experimental*, apartado **1.1.1**, producto **3a**)

Método H: Alquino (1eq), Sulfóxido (1eq)

- **2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-1-(4-metoxifenil)etanona**
(Ver *Parte experimental*, apartado **1.1.2**, producto **3d**)

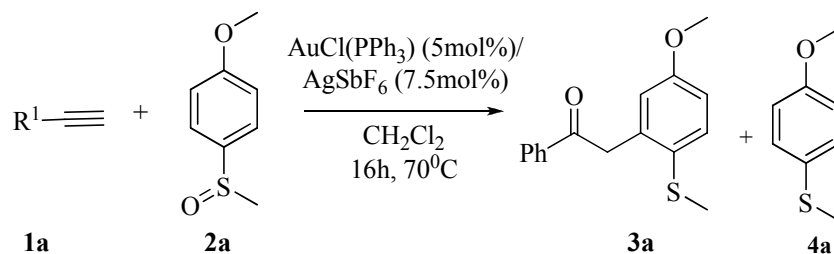
Método I: Alquino (4eq), Sulfóxido (1eq)

- **1-(4-clorofenil)-2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)etanona.**
(Ver *Parte experimental*, apartado **1.1.2**, producto **3b**)

- **1-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)etanona.**

(Ver *Parte experimental*, apartado 1.1.2, producto 3c)

1.2- Reacción de adición nucleofílica del metil *p*-metoxifenil sulfóxido a alquino catalizada por oro.



1	R	R¹
a	H	C ₆ H ₅
b	H	4-ClC ₆ H ₄
c	H	4-CF ₃ C ₆ H ₄
d	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄
e	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄
f	H	C ₄ H ₉

1	R	R¹
g	H	CH ₂ C ₆ H ₅
h	H	C(CH ₃) ₃
i	H	OC ₂ H ₅
j	OCH ₃	C ₆ H ₅
k	OCH ₃	CH(CH ₃) ₂

Procedimiento general.

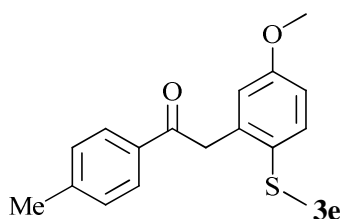
Una mezcla del alquino **1** (2eq, 0.8mmol), sulfóxido **2a** (1eq, 0.4mmol), AuCl(PPh₃) (5 mol %) and AgSbF₆ (7.5 mol %) en diclorometano (0.4mL) como disolvente se calentó a 70°C durante 16h.

Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (2-3mL) y se filtró sobre alúmina básica activada. A continuación se concentró con presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto de la cetona formada en cada caso se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (20:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Señalar que en el caso de los alquinos **1j** y **1k** se recuperaron los productos de partida. Véase *Resultados y discusión*, **tabla 2.3**.

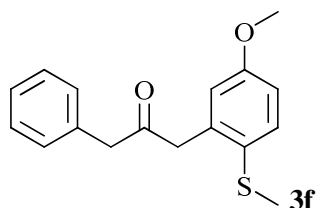
- **2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-1-feniletanona.**
(Ver *Parte experimental*, apartado **1.1.1**, producto **3a**).
- **1-(4-clorofenil)-2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)etanona.**
(Ver *Parte experimental*, apartado **1.1.2**, producto **3b**).
- **1-(4-(trifluorometil)fenil)-2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)etanona.**
(Ver *Parte experimental*, apartado **1.1.2**, producto **3c**).
- **2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-1-(4-metoxifenil)etanona.**
(Ver *Parte experimental*, apartado **1.1.2**, producto **3d**).

2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-1-*p*-toliletanona

Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	286
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	2.24 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.69 (d, 1H, <i>J</i> = 2.7 Hz), 6.73 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.7, 8.4 Hz), 7.18 (d, 2H, = 7.5 Hz), 7.30 (d, 1H, <i>J</i> = 8.7 Hz), 7.87 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	19.3, 21.9, 44.2, 55.5, 113.9, 116.5, 128.3, 128.8, 129.6, 132.8, 134.6, 138.0, 144.2, 158.9, 197.2.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₇H₁₈O₂S 286.39: encontrada: 286.10.

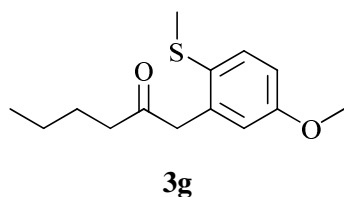
1-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-3-fenilpropan-2-ona

Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	286
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.22 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 6.55 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz), 6.71 (dd, 1H, *J* = 3.0, 8.7 Hz), 7.26-7.11 (m, 6H).
 δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 19.0, 47.9, 49.8, 55.5, 114.1, 116.6, 127.2, 128.4, 128.8, 129.8, 132.5, 134.3, 137.1, 158.8, 205.6.
 δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₇H₁₈O₂S: 286.1029 encontrada: 286.10.

1-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)hexan-2-ona

Fórmula molecular	C ₁₄ H ₂₀ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	252
Estado físico:	Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.88 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.49 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz), 6.81 (dd, 1H, *J* = 2.7, 8.7 Hz), 7.33 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz).
 δppm

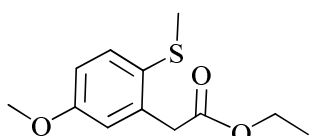
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 14.1, 19.0, 22.6, 26.2, 42.4, 48.7, 55.6, 113.9, 116.6, 128.5, 132.3, 137.3, 158.8, 208.5.
 δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₂₀O₂S 252.1184 encontrada: 252.11.

• **1-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-3,3-dimetilbutan-2-ona (3h).**

El producto de reacción se determinó por RMN ^1H debido al bajo rendimiento de la reacción.

Ethyl-2-(5-methoxy-2-(methylthio)phenyl)acetate



3i

Fórmula molecular	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$
Peso molecular (g/mol) :	240
Estado físico:	Aceite incoloro

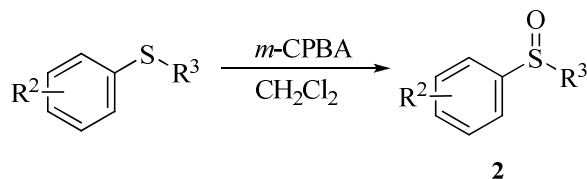
^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz): 1.26 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 2.36 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.17 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 6.82-6.79 (m, 2H), 7.36(d, 1H, $J=9.0$ Hz).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz): 14.5, 19.3, 40.2, 55.6, 61.2, 114.1, 116.5, 128.8, 132.9, 137.1, 159.0, 171.6.

EMAR (EI^+): Calculada para (M^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: 240.0820: encontrada: 240.08.

1.3- Reacción de adición intermolecular nucleofílica sulfóxidos al fenil acetileno.

1.3.1.- Síntesis de los productos de partida.

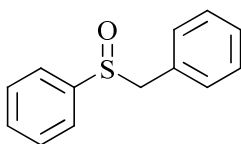


2	R²	R³
b	H	CH_3^{81}
c	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
d	Me	CH_3^{81}
e	MeO	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
f	Br	CH_3

⁸¹ *Producto comercial.*

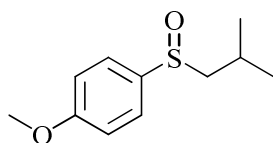
*Procedimiento experimental.**Procedimiento similar a la síntesis de los sulfóxidos 2a*(Véase *Capítulo 2*, apartado **1.1.1**).

- *Síntesis del Bencil fenil sulfóxido*

Bencil fenil sulfóxido**2c**

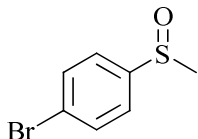
Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₂ OS
Peso molecular (g/mol) :	216
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	124-126
Rendimiento (%):	80
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	3.90-4.01 (AB, <i>J</i> = 12.5 Hz, 2 H), 6.90-6.98 (m, 2 H), 7.21-7.28 (m, 3 H), 7.38-7.48 (m, 5 H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	63.4, 124.4, 128.2, 128.4, 128.8, 129.0, 130.3, 131.2, 142.5.
EMAR (EI⁺):	Calculada para (M ⁺) C ₁₃ H ₁₂ OS: 216.0644 encontrada: 216.06

- *Síntesis del 1-(isobutilsulfinil)-4-metoxibenceno*

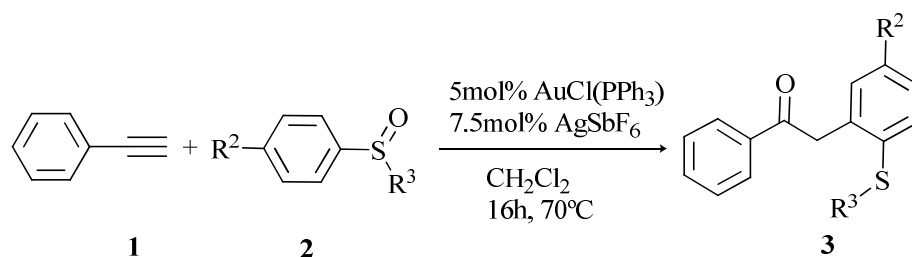
1-(isobutilsulfinil)-4-metoxibenceno.**2e**

Fórmula molecular	C ₁₁ H ₁₆ OS
Peso molecular (g/mol) :	212
Estado físico:	Aceite incoloro
Rendimiento (%):	85
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	1.04 (d, J=6.7Hz, 1H), 1.11 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.42 (dd, J= 8.9, 12.8Hz, 1H), 2.81 (dd, J= 5.2, 12.8Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.90-7.01 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	21.7, 22.7, 24.1, 55.5, 67.5, 114.7, 125.8, 135.4, 161.8
EMAR (EI⁺):	Calculada para (M ⁺) C ₁₁ H ₁₆ OS 212.0871: encontrada: 212.08.

- *Síntesis del 1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno.*

1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno**2f**

Fórmula molecular	C ₇ H ₇ BrOS
Peso molecular (g/mol) :	219
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	82-83°C
Rendimiento (%):	70
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	2.74 (s, 3 H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	43.8, 125.2, 132.5, 144.6.
EMAR (EI⁺):	Calculada para (M ⁺) C ₇ H ₇ BrOS: 217.9401 encontrada: 217.94.

1.3.2.- Reacciones de adición nucleofílica.

2	R ²	R ³
a	H	OCH ₃
b	H	CH ₂ C ₆ H ₅
c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃

2	R ²	R ³
d	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃
e	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃

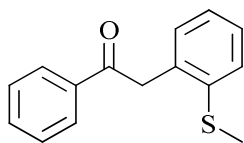
Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de adición nucleofílica del sulfóxido 2a a alquinos: Método D.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto adición al triple enlace se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (20:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase *Resultados y discusión, tabla 2.4.*

Los nuevos productos obtenidos se describen a continuación.

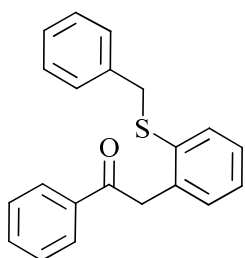
2-(2-(metiltio)fenil)-1-feniletanona**3l**

Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₄ OS
Peso molecular (g/mol) :	242
Estado físico:	Aceite denso

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.34 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.36-7.51 (m, 3H), 7.95 (d, 2H, *J* = 1.5, 8.7 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 16.9, 43.8, 125.9, 127.6, 128.1, 128.6, 128.9, 130.8, 133.4, 134.2, 137.0, 138.0, 197.5.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₄OS: 242.34 encontrada: 242.07.

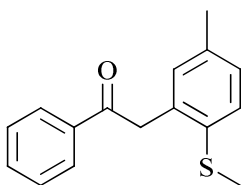
2-(2-(benciltio)phenil)-1-feniletanona (3ab).**3m**

Fórmula molecular	C ₂₁ H ₁₈ OS
Peso molecular (g/mol) :	318
Estado físico:	Aceite denso

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.92 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.08-7.18 (m, 8H), 7.34-7.52 (m, 4H), 7.91 (dd, 2H, *J* = 1.5, 8.7 Hz)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 40.5, 44.0, 127.4, 127.7, 128.0, 128.6, 128.7, 128.8, 129.2, 131.0, 132.9, 133.3, 135.6, 137.0, 137.2, 137.7, 197.7.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₁H₁₈OS: 318.1078 encontrada: 318.10.

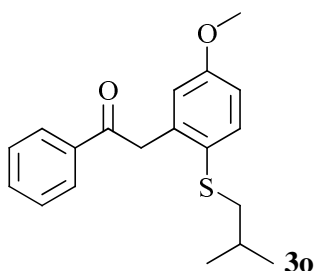
2-(5-metil-2-(metitio)fenil)-1-feniletanona**3n**

Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₆ OS
Peso molecular (g/mol) :	256
Estado físico:	Aceite denso

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.22 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.19 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.98 (d, 2H, *J* = 1.8, 8.7 Hz). **¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)**

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 17.8, 21.2, 43.8, 128.6, 128.9, 129.0, 129.1, 131.6, 133.3, 134.3, 134.9, 136.2, 137.1, 197.7.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₆H₁₆OS: 256.36 encontrada: 256.09.

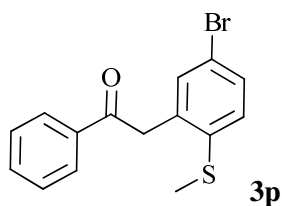
2-(2-(isobutiltio)-5-metoxifenil)-1-feniletanona**3o**

Fórmula molecular	C ₁₉ H ₂₂ O ₂ S
Peso molecular (g/mol) :	314
Estado físico:	Aceite denso

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.94 (d, 6H, *J*_{HH} = 6.6 Hz), 1.72 (sept, 1H, *J* = 6.6 Hz), 2.60 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 3.78 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 7.42-7.59 (m, 4H), 8.05 (dd, 2H, *J* = 1.5, 8.4 Hz).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 22.3, 28.6, 44.6, 46.0, 55.6, 113.9, 116.5, 127.2, 128.7, 128.9, 133.4, 135.2, 137.1, 139.1, 159.3, 197.8.

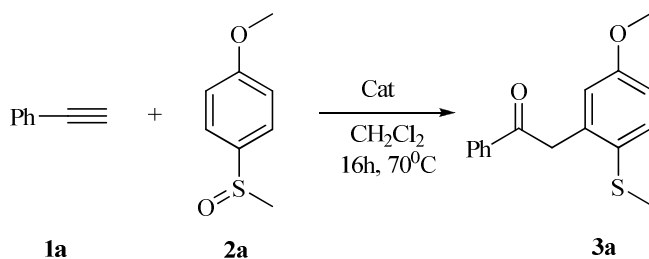
EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₉H₂₂O₂S: 229.9400 encontrada: 229.93.

2-(5-bromo-2-(metiltio)fenil)-1-feniletanona (3ac).**Fórmula molecular** C₈H₇.BrOS**Peso molecular (g/mol) :** 321**Estado físico:** Aceite denso**Punto de fusión (°C):**

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.31 (s, 3H), 4.30(s, 2H), 7.08 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 7.22 (d, 1H, *J*= 2.1 Hz), 7.30 (dd, 1H, *J*= 2.1, 8.4 Hz), 7.37-7.52 (m, 3H), 7.94 (dd, 2H, *J*= 1.5, 8.7 Hz).
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 17.1, 43.5, 119.6, 128.6, 129.0, 129.1, 131.1, 133.7, 133.8, 136.3, 136.8, 137.5, 196.7.
 δ ppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₃BrOS: 321.9836 encontrada: 321.98.

2.- Estudio del mecanismo de la reacción.**2.1.- Reacción de adición intermolecular de sulfóxidos catalizada por ácidos de Bronsted.**

Cat	Método
AuCl(PPh ₃)/AgSbF ₆	D
H ₃ PO ₄ ·12WO ₃ ·H ₂ O	G
CF ₃ SO ₃ H	H

Procedimiento general.

Una mezcla del alquino **1a** (2eq, 0.8mmol), sulfóxido **2a** (1eq, 0.4mmol), el catalizador deseado (5 mol %) en diclorometano (0.4mL) como disolvente se calentó a 70°C durante 16h.

Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (2-3mL) y se filtró sobre alúmina básica activada. A continuación se concentró con presión reducida hasta sequedad.

Método D: AuCl(PPh₃) (5mol%), AgSbF₆(7.5%).

Método G: H₃PO₄·12WO₃·H₂O (5mol%).

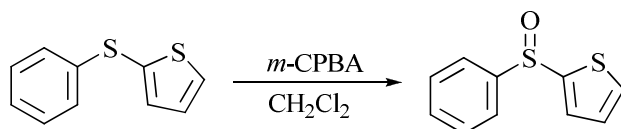
Método H: CF₃SO₃H (7.5mol%).

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto adición al triple enlace se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (20:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase *Resultados y discusión*, **tabla 2.5**.

- **2-(5-metoxi-2-(metiltio)fenil)-1-feniletanona.**

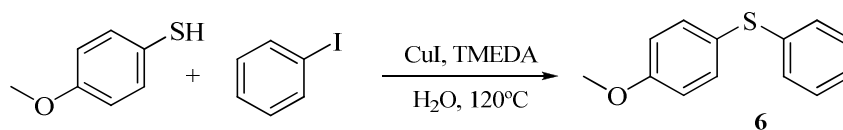
(Ver *Parte experimental*, apartado **1.1.1**, producto **3a**).

2.2.- Estudio de la regioisomería de la reacción.**2.2.1- Síntesis de los productos de partida.****2.2.1.1.- Síntesis del 2-(fenylsulfinil)tiofeno.***Procedimiento experimental.**Procedimiento similar a la síntesis de los sulfóxidos 2a.*(Véase *Capítulo 2*, apartado **1.1.1**).**2-(fenylsulfinil)tiofeno**

<p>2g</p>	Fórmula molecular	C ₁₀ H ₈ OS ₂
	Peso molecular (g/mol) :	208
	Estado físico:	Sólido blanco
	Punto de fusión (°C):	69-70
Rendimiento (%):	67	
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	7.06 (dd, J=3. 5.0Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H).	
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	124.3, 127.2, 129.2, 131.1, 131.4, 132.3, 145.2, 148.21.	
EMAR (EI⁺): Calculada para (M ⁺) C ₁₀ H ₈ OS ₂ : 208.0016 encontrada: 208.00.		

2.2.1.2.- Síntesis del 1-metoxi-4-(fenilsulfinil)benceno.

- *Síntesis del(4-metoxifenil)(fenil)sulfuro*

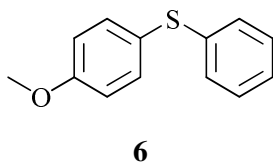
*Procedimiento experimental*

Una mezcla de CuI (8.4%mmol), yodobenceno (1.84eq, 5.52mmol), TMEDA (3.87eq, 11,6mmol) y tiofenol (1eq, 3 mmol) en agua (25 mL) como disolvente se calentó a reflujo durante 12h

Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (2-3mL) y se filtró Celita®. A continuación se concentró con presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción.

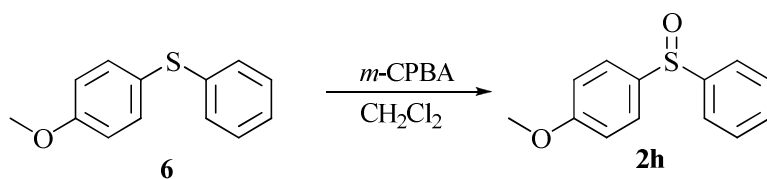
El aislamiento del producto adición al triple enlace se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano] en sílica gel, del crudo de reacción.

(4-metoxifenil)(fenil)sulfuro

Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₂ OS
Peso molecular (g/mol) :	216
Estado físico:	Aceite amarillo

Rendimiento (%):	60
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	3.74 (s, 3H), 6.81-7.01 (m, 2H), 7.03-7.19 (m, 5H), 7.32-7.35 (m, 2H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	55.4, 114.8, 124.6, 127.2, 129.3, 130.7, 145.8, 161.9.
EMAR (EI⁺): Calculada para (M ⁺) C ₁₃ H ₁₂ OS: 216.0608 encontrada: 216.06.	

- *Síntesis del 1-metoxi-4-(fenilsulfinil)benceno*



Procedimiento experimental.

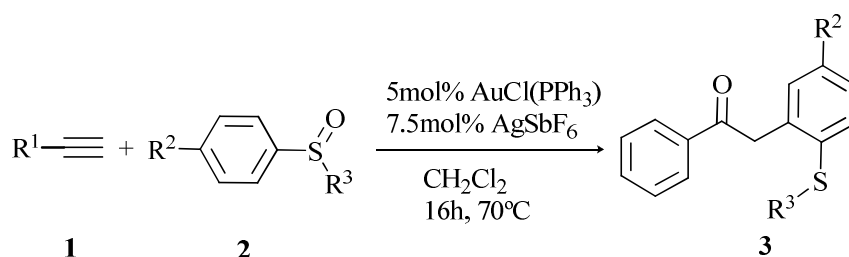
Procedimiento similar a la síntesis de los sulfóxidos 2a.

(Véase apartado 1.1.1).

1-metoxi-4-(fenilsulfinil)benceno.

<p style="text-align: center;">2h</p>	Fórmula molecular	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S
	Peso molecular (g/mol) :	232
	Estado físico:	Aceite incoloro
Rendimiento (%):	67	
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	3.81 (s, 3H), 6.94-6.96 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 4H).	
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	55.4, 114.8, 124.6, 127.2, 129.3, 130.7, 145.8, 161.9.	
EMAR (EI⁺):	Calculada para (M ⁺) C ₁₃ H ₁₂ O ₂ S: 232.0558 encontrada: 232.05.	

2.2.2.- Reacciones de adición nucleófila.



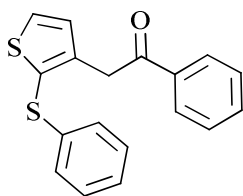
Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de adición nucleofílica del sulfóxido **2a** a alquinos: Método D.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto adición al triple enlace se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano- AcOEt (20:1)] en sílica gel, del crudo de reacción.

Los nuevos productos obtenidos se describen a continuación.

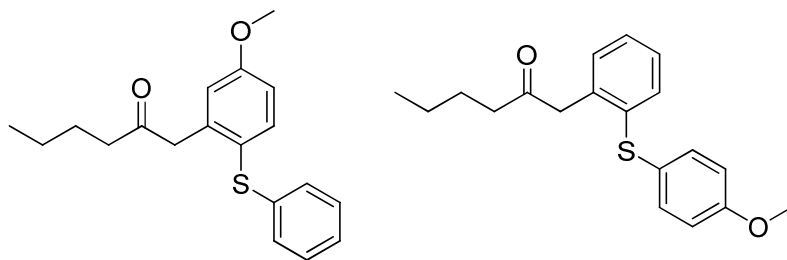
1-fenil-2-(2-feniltio)tiofeno-3-il)etanona**3q**

Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₄ OS ₂
Peso molecular (g/mol) :	310
Estado físico:	Aceite denso

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 4.29 (s, 2H, H-2), 6.98-7.04 (m, 4H), 7.10-7.16 (m, 2H) 7.27-7.32 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 5.7Hz), 7.40-7.46 (dt, 1H, *J* = 7.2 and 1.5 Hz), 7.85 (dd, *J* = 1.5, 8.4).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 39.3, 126.4, 127.0 127.4, 129.0 129.2 129.6.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₈ H₁₄ OS: 310.0486 encontrada: 310.04.

1-(5-metoxi-2-(feniltio)fenil)octan-2-ona (3r)**1-(2-(4-metoxifeniltio)fenil) octan-2-ona (3'r)**

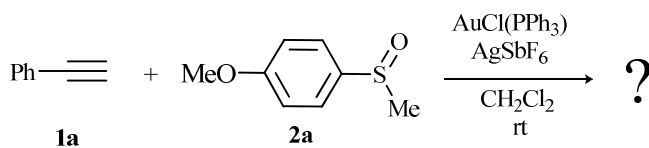
Fórmula molecular: C₁₉ H₂₂O₂S **Estado físico:** Aceite denso

Peso molecular (g/mol) : 314

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz) δppm: 0.72-0.80 (m, 75% x 3 H, CH₃ + 25% x 3H, CH₃), 1.09-1.47 (m, 75% x 4H, 2 x CH₂ + 25% x 4H 2 x CH₂), 2.26 (t, 75% x 2H CH₂, *J* = 7.3 Hz), 2.36 (t, 25% x 2H (CH₂) *J* = 7.5 Hz), 3.70 (s, 75% x 3H, OCH₃), 3.72 (s, 25% x 3H, OCH₃), 3.74 (s, 75% x 2H, H-1 and H-1'), 3.78 (s, 25% x 2H, H-1 and H-1'), 6.73-6.78 (m, 75% x 2H, H-3 + 25% x 2H, H-3, H-5), 6.90 (d, 75% x 2H, *J* = 7.5 Hz, H-5 + dd, 25% x 2H, H-8 and H-11), 6.93-7.20 (m + d, 75% x 6H, H-6 (*J* = 9.0 Hz) H-8, H-9, H-10, H-11 and H-12 + m, 25% x 2H, H-9 and H-10), 7.39 (d, 25% x 2H, *J* = 9.2 Hz, H-2 and H-6).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz) δppm: 13.8, 22.1, 22.2, 25.7, 25.8, 42.2, 47.9, 48.2, 55.3, 113.9, 114.9, 116.9, 122.8, 125.0, 125.3, 126.8, 127.8, 128.9, 131.0, 131.1, 133.7, 134.7, 138.0, 138.5, 140.5, 153.1, 160.4, 207.7, 208.0

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₉ H₂₂O₂S: 314.1340 encontrada: 314.13.

2.3.- Estudios de RMN.

Ensayo 1:*Procedimiento general.*

A una mezcla del sulfóxido **2a** (1eq, 0.4mmol), AuCl(PPh₃) (1eq), AgSbF₆(1.5eq) en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente se adicionó el alquino **1** (1eq). Transcurrido 15 minutos se sometió el crudo de reacción a un estudio de RMN.

Análisis del crudo.

Los estudios de RMN de ³¹P (CD₂Cl₂, 120MHz, rt) llevados a cabo en una muestra de AuCl(PPh₃)/AgSbF₆ (1:1.5:1:1), **1a** y **2a** demuestran la existencia un equilibrio entre las especies [AuP(Ph₃)_n] (singulete a δ 44.5ppm)⁸² y el complejo de oro coordinado tanto al sulfóxido como al alquino (singulete ancho a 35.9ppm). Además, las señales de ¹H RMN correspondientes a las especies libres **1a** y **2a** no se observan.

Ensayo 2:*Procedimiento general.*

A una mezcla de AuCl(PPh₃) (1eq), AgSbF₆(1.5eq) en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente se adicionó el sulfóxido **2a** (1eq, 0.4mmol). Transcurrido 15 minutos se sometió el crudo de reacción a un estudio de RMN. Tras el análisis de ¹H RMN, se adiciona a la mezcla de reacción el alquino **1a** (1q) y se somete la mezcla de reacción a otro estudio de RMN.

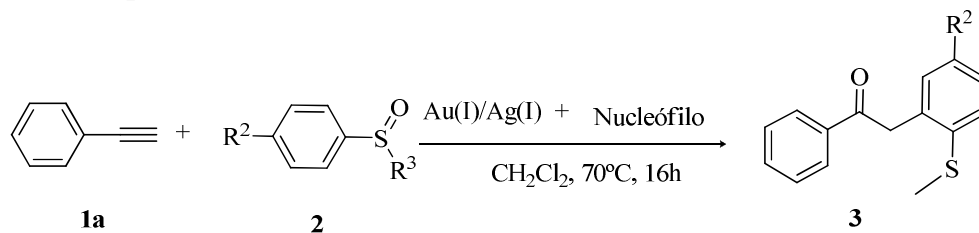
Análisis del crudo.

La señal δ 2.6ppm en el ¹H RMN (CD₂Cl₂, 300MHz, rt) correspondiente al grupo S-Me de **2a** se desplaza hasta δ 3ppm El desplazamiento de S-Me se mantiene

⁸² Harrison, T.J.; Kozakm J.A.; Corbella-Pan, M.; Dake, G.R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4525.

inalterado cuando se adicionan 1 equivalente de **1a**, confirmando que el sulfóxido **2a** continua complejado al oro en presencia del alquino **1a**.

2.4.- Atrapamiento del intermedio α -oxocarbenoide con un nucleófilo externo.



Entrada	2	R ²	R ³	Nucleófilo	Conc.
1	a	OCH ₃	CH ₃		disolvente
2	a	OCH ₃	CH ₃		3eq

Procedimiento general.

Una mezcla del alquino **1** (2eq, 0.8mmol), sulfóxido **2** (1eq, 0.4mmol), AuCl(PPh₃) (5mol%), AgSbF₆ (7.5%), el nucleófilo externo (concentración deseada) en diclorometano (0.4mL) como disolvente se calentó a 70°C durante 16h.

Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (2-3mL) y se filtró sobre alúmina básica activada. A continuación se concentró con presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción.

El estudio cualitativo de la reacción por RMN de ¹H nos permite determinar que en ningún caso se obtiene el producto de adición del nucleófilo externo al alquino.

2.5.- Cálculos teóricos.

Los cálculos DFT llevados a cabo por el grupo de Agustí Lledós en la Universidad Autónoma de Barcelona son extensos, por este motivo, en este apartado se recogen únicamente las características generales del programa y las aproximaciones realizadas. No obstante, el resumen detallado de todos los cálculos llevados a cabo se encuentran descritos en la parte experimental en el siguiente artículo:

Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Oxyarylation of Alkynes: Unexpected Regiochemistry in the Alkylation of Arenes. Org. Lett. **2009**, 11, 4906-4909.

Los cálculos han sido llevados a cabo con el programa Gaussian03⁸³ y la teoría densidad de funcional (DFT), en concreto con funcionales híbridos B3LYP⁸⁴.

Los estudios mecanísticos se han realizado con el alquino **1f** y el sulfóxido **2a** como reactivos y $[\text{AuPH}_3]^+$ como catalizador modelo. Las estructuras optimizadas se han calculado en fase gas utilizando la base 6-31G(d) para el grupo principal de

⁸³ *Gaussian 03*, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E. Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

⁸⁴a) Lee, C.; Parr, R. G.; Yang, W. *Phys. Rev.* **1988**, 37, B785

b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648

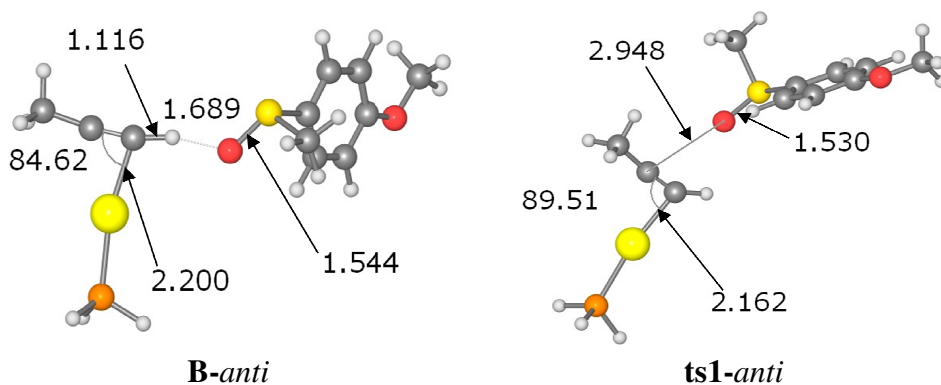
c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623.

elementos (C, O, P, S, H). La especie metálica de oro se encuentra descrita en términos SDD.⁸⁵

El cálculo de puntos aislados se ha llevado a cabo en las estructuras optimizadas, utilizando la base 6-311++G (d,p) para grupo principal de elementos. Todos los valores de las energías incluyen el efecto del disolvente CH₂Cl₂, $\epsilon=8.93$), mediante el empleo del método CPCM en el programa Gaussian.⁸⁶

Las estructuras de reactivos, intermedios, estados de transición y productos han sido totalmente optimizadas sin ninguna restricción en la simetría. Los cálculos de las frecuencias se han llevado a cabo al mismo nivel que las geometrías optimizadas, con el fin de optimizar los puntos estacionarios como mínimos (frecuencias no imaginarias) o estados de transición (una frecuencia imaginaria). La aproximación IRC se ha utilizado para corroborar el mínimo asociado a todo estado de transición.

• **Estructuras optimizadas**



⁸⁵ a) Andrae, D.; Haussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Theor. Chim Acta.* **1990**, *77*, 123

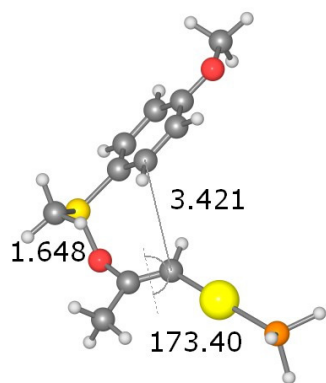
b) Haussermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Mol. Phys.* **1993**, *78*, 1211

c) Kuechle, W.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 7535

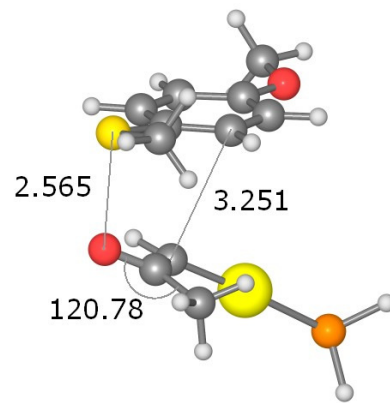
d) Leininger, T.; Nicklass, A.; Stoll, H.; Dolg, M.; Schwerdtfeger, P. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 1052.

⁸⁶ a) Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995

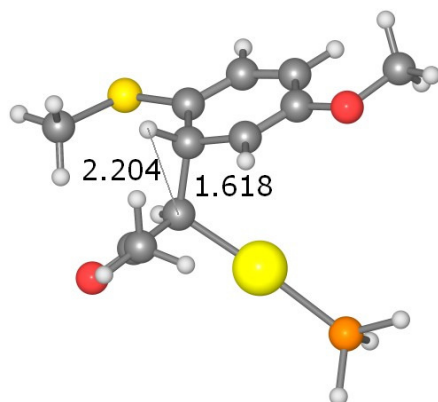
b) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 669.



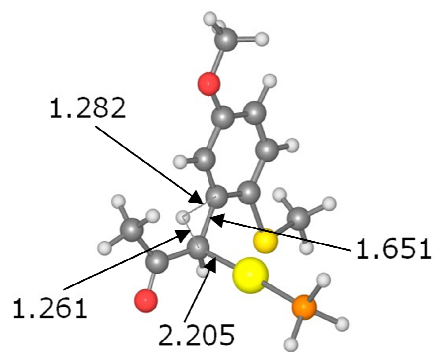
(E)-C



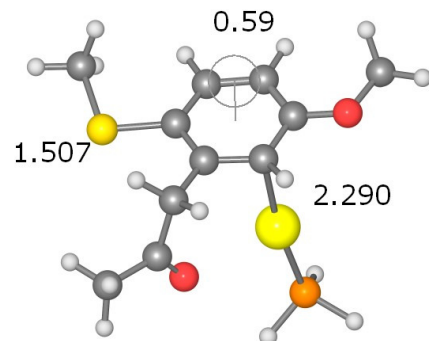
ts2-anti



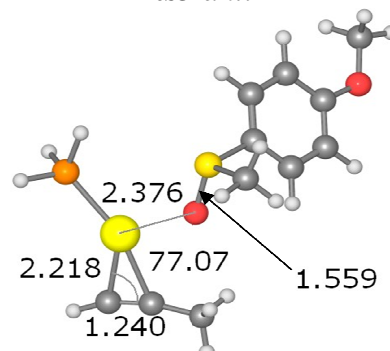
D-anti



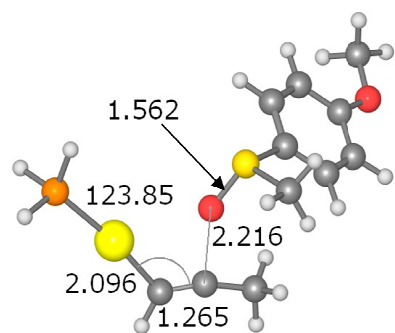
ts3-anti



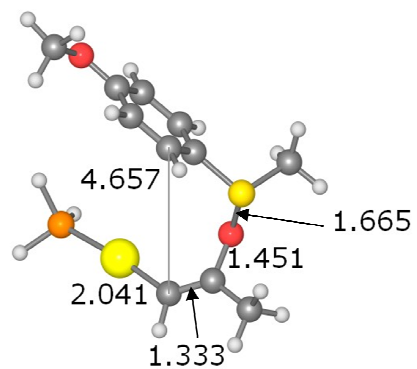
E-anti



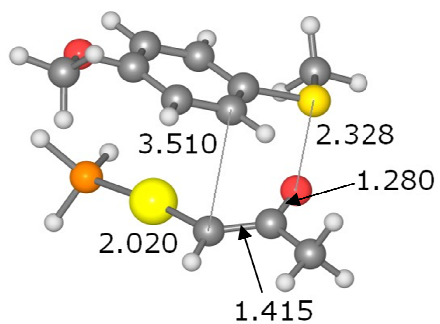
B-syn



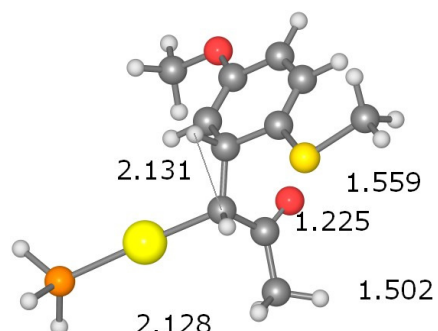
ts1-syn



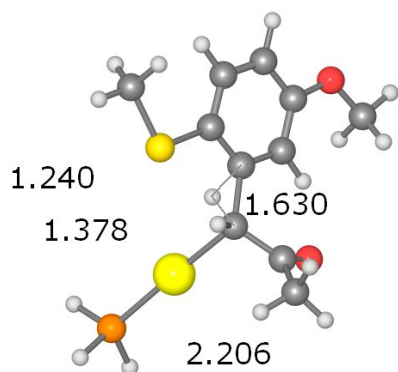
(Z)-C



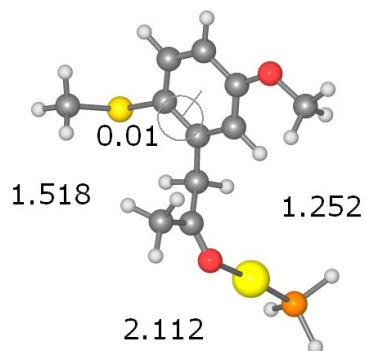
ts2-syn



D-syn



ts3-syn



E-syn



CAPÍTULO 3:

Reacciones de acoplamiento cruzado e hidratación

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

ÍNDICE

I.- Reacciones de acoplamiento cruzado.

I.1.- Reacciones catalizadas por paladio.

I.1.1.- Reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira.

I.1.2.- Reacciones de acoplamiento cruzado de Stille.

I.2.- Reacciones catalizadas por níquel.

I.3.- Reacciones catalizadas por cobre.

II.- Reacciones de hidratación de alquinos.

II.1.- Reacciones de hidratación catalizadas por oro(III).

II.1.1.- Ácidos y sales de oro(III).

II.1.2.- Sales de oro en líquidos iónicos.

II.1.3.- Complejos de oro(III).

II.2.- Reacciones de hidratación catalizadas por oro(I).

II.2.2.- Complejos de oro(I) combinados con ácidos fuertes.

II.2.1.- Complejos de oro(I) combinados con sales de plata.

II.2.3.- Sin co-catalizador.

En los capítulos anteriores se encuentran descritas con detalle las propiedades generales de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (Capítulo 1) y de las reacciones de adición de nucleófilos a enlaces triples (Capítulo 2).

En consecuencia, en este capítulo se encuentra recogida exclusivamente la reactividad relacionada con el tema objeto de estudio del presente capítulo: Reacciones de acoplamiento cruzado C_{sp^3} - C_{sp} y reacciones de hidratación de alquinos.

I.- Reacciones de acoplamiento cruzado.

Como ya se expuso en el capítulo 1 las reacciones de acoplamiento cruzado más frecuentes tienen lugar entre un haluro o pseudohaluro (reactivo electrófilo) y un compuesto organometálico (reactivo nucleófilo).

La aplicación de los metales de transición ha supuesto un avance e innovación importante en la química de los compuestos aromáticos y alquenos.¹ Sin embargo, no se ha producido un desarrollo similar en las reacciones de acoplamiento cruzado para el caso en que el electrófilo es un haluro de alquilo, C_{sp^3} -X (no alílico ni bencílico). Teniendo en cuenta estos factores, este capítulo va a estar centrado en las reacciones de acoplamiento cruzado C_{sp^3} - C_{sp} .

Esta diferencia en el desarrollo de la reacción se debe a una serie de limitaciones que conlleva el uso de haluros de alquilo como componentes electrofílicos en las reacciones de acoplamiento cruzado.² En primer lugar, en los haluros de alquilo la etapa de adición oxidante del metal de transición sobre el enlace C_{sp^3} -X es lenta. Además, los complejos metal-alquilo formados pueden experimentar una serie de

¹ a) Lug, T.Y.; Leung, M.; Wong, K.T. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3187.

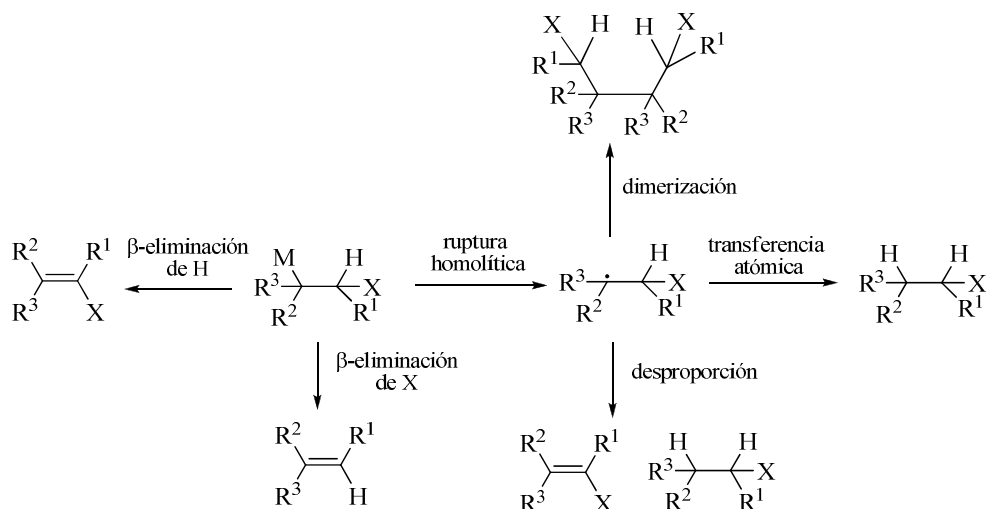
b) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979.

c) Doucet, H.; Hierso, J.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 834.

² a) Cárdenas, D.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3018.

b) Netherton, M.R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10099.

reacciones secundarias no deseadas, siendo la más frecuente la eliminación del hidruro en β (**esquema 3.1**).



El hecho de que la eliminación reductora sea también lenta hace que la reacción competitiva de β -eliminación sea cuantitativamente importante. No obstante, esas limitaciones pueden ser paliadas o superadas por modificaciones adecuadas del sistema catalítico.

Aunque la bibliografía referida a este tema no es muy extensa, en la organización de los diferentes apartados se ha tenido en cuenta el metal empleado como catalizador en las reacciones de acoplamiento cruzado entre un haluro de alquilo y un alquino.

I.1.- Reacciones catalizadas por paladio.

I.1.1.- Reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira.

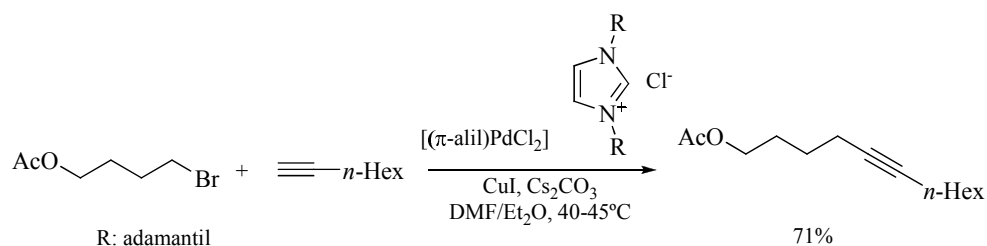
Las reacciones de acoplamiento cruzado entre un haluro de arilo, alquilo o alqueno y un alquino terminal están habitualmente catalizadas por paladio y transcurren en presencia de cobre(I) como co-catalizador.³ La etapa más

³ Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.

característica del ciclo catalítico es la transmetalación, la cual tiene lugar vía alquínil cupratos generados *in situ* por desprotonación del alquino con una base. No obstante, la adición de sales de cobre presenta como principal inconveniente la formación del producto de homoacoplamiento del alquino terminal como vía secundaria de reacción. Este producto se forma a partir del acetiluro de cobre generado en el medio de reacción.

La reacción de Sonogashira resulta interesante debido a su simplicidad experimental y a su economía atómica. Sin embargo, a pesar de todas estas ventajas son escasos los ejemplos en los que se emplean haloalcanos como electrófilos.

En 2003 Fu describió por primera vez la reacción de acoplamiento cruzado entre un bromuro de alquilo primario con hidrógenos en posición β y un alquino terminal catalizada por el sistema paladio-NHC (**esquema 3.2**).⁴



Esquema 3.2

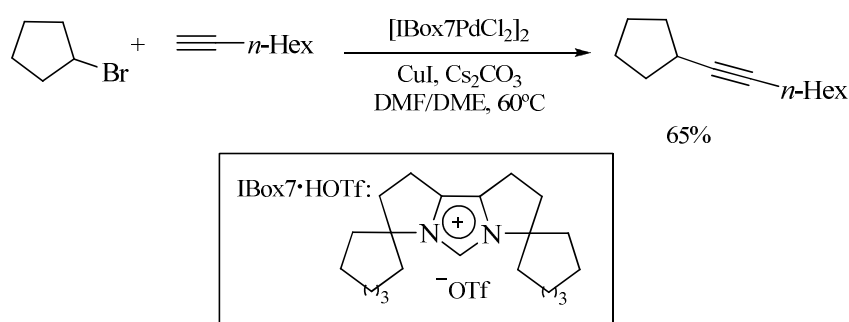
Sintéticamente su principal aportación fue el empleo de catalizadores que inhibieran la reacción secundaria de β eliminación de hidrógeno. En las condiciones de reacción empleadas se toleraron gran variedad de grupos funcionales (ésteres, nitrilos, olefinas, acetales y alcoholes sin proteger). No obstante, Fu observó que la eficacia de la reacción dependía de la naturaleza del alquino, siendo necesario en algunos casos modificar ligeramente las condiciones de reacción (aumento de la temperatura o concentración del catalizador) para

⁴ Eckhart, M.; Fu, G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642.

obtener los correspondientes productos de acoplamiento cruzado con rendimientos moderados.

Asimismo, extendió esta metodología a yoduros de alquilo primarios. Estas reacciones, transcurrían con rendimientos elevados tanto con sustratos funcionalizados como no funcionalizados.

Tres años más tarde, Glorius extrapoló esta metodología a reacciones de acoplamiento cruzado entre un bromuro de alquilo secundario y un alquino terminal catalizada por complejos de paladio-Ibox, obteniéndose los correspondientes productos de alquilación con rendimientos entre moderados y elevados (**esquema 3.3**).⁵



Esquema 3.3

Al contrario de lo esperado, los iodoalcanos presentaron una reactividad inferior a los correspondientes derivados bromados. En las condiciones de reacción empleadas se toleraron variedad de grupos funcionales en la cadena alquílica del electrófilo. Sin embargo, el fenilacetileno o alcoholes propargílicos no dieron los correspondientes productos de acoplamiento cruzado.

Por otro lado, una característica importante de estos sustratos secundarios es la posibilidad de llevar a cabo reacciones estereoespecíficas, no obstante, al aplicar esta metodología en bromoalcanos quirales se observó la pérdida de la información estereoquímica y formación de mezclas racémicas.

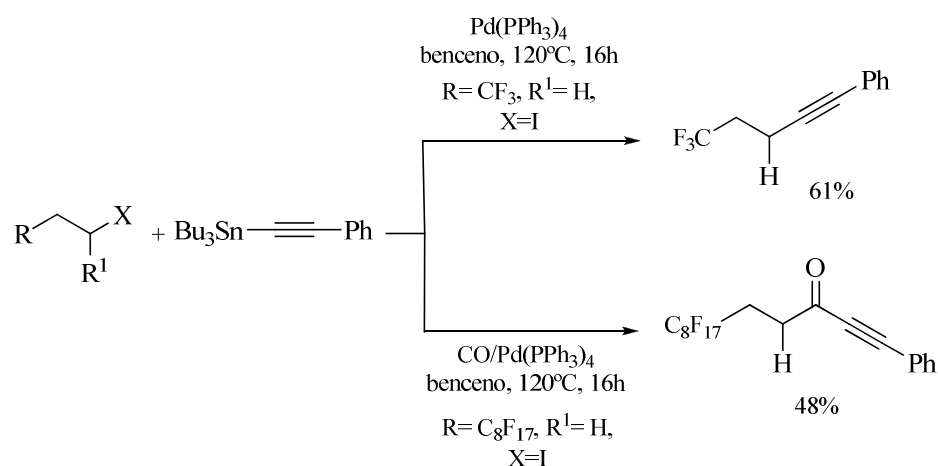
⁵ Altenhoff, G.; Würtz, S.; Glorius, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2925.

I.1.2.- Reacciones de acoplamiento cruzado de Stille.

Las reacciones de acoplamiento cruzado de Stille son, junto con las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, uno de los métodos más generales y extendidos para la formación de enlaces C-C. La reacción de Stille utiliza organometálicos de estaño y haluros de arilo/alquilo y en contraste con las reacciones de Suzuki no requiere condiciones básicas pudiéndose llevar a cabo la reacción en medio neutro. Asimismo, es un método versátil debido a su tolerancia con una amplia variedad de grupos funcionales.

No obstante, la reacción de Stille presenta una desventaja considerable consistente en la elevada toxicidad de los reactivos; siendo una metodología inviable para trabajar a escala preparativa.

Los primeros trabajos de acoplamiento cruzado catalizados por paladio entre un haluros de alquilo primarios y secundarios y un alquínilestannano fueron descritas por Fuchikami y col., en ellos los haluros de alquilo presentaban como sustituyentes en posición β grupos perfluoroalquilos (**esquema 3.4**).⁶

**Esquema 3.4**

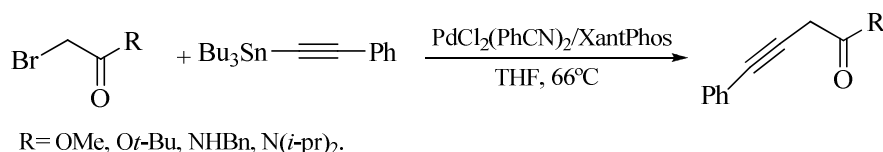
⁶ Shimizu, R.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8405.

La introducción de átomos de flúor en posición γ y δ en los ioduros de alquilo conducía a un aumento en la selectividad de la reacción de acoplamiento cruzado frente a reacciones secundarias de β -eliminación.⁷

Asimismo, observó que la reacción de acoplamiento cruzado carbonilativa tenía lugar con rendimientos moderados (**esquema 3.4**). Los resultados obtenidos se explicaron a partir de la formación de especies alquil-metal estabilizadas por los átomos de flúor, de modo que la inserción del monóxido de carbono está más favorecida que la etapa de β -eliminación de hidrógeno.

En ambos casos los resultados empíricos obtenidos y de los cálculos llevados a cabo confirmaron la existencia de un efecto estabilizante por parte de los átomos de flúor.

En contribuciones posteriores, Lei extrapoló esta metodología a la síntesis de 3-alquinoatos y 3-alquinoamidas mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio entre α -bromo ésteres/amidas y alquinil estannanos (**esquema 3.5**).⁸



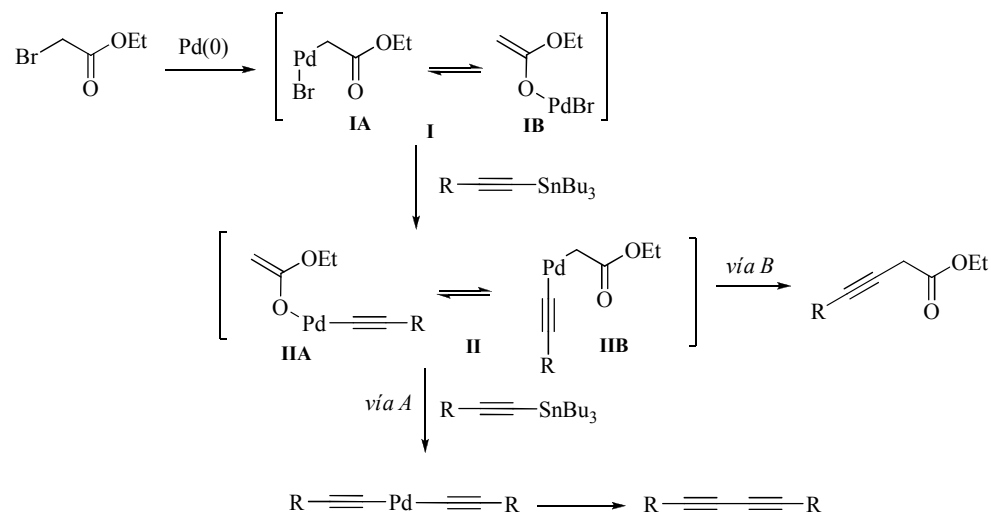
Esquema 3.5

Aunque, las fosfinas electrón-dadoras y voluminosas eran ligandos adecuados para las reacciones de α -arilación de estos sustratos, su eficacia disminuyó al emplear alquinil estannanos. De hecho, las fosfinas bidentadas presentaban en muchos casos una selectividad superior al 90% hacia el producto de alquinilación. Esta selectividad se veía justificada por una baja tendencia de los reactivos de estaño a

⁷ Shimizu, R.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6891.

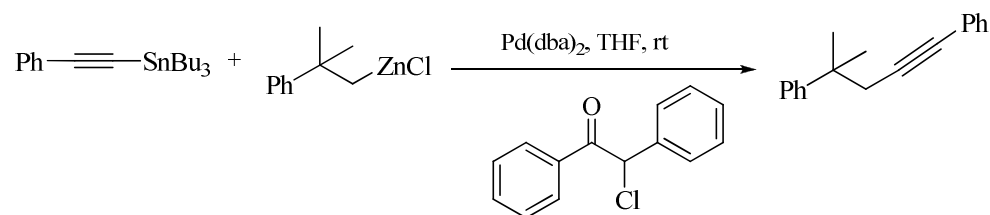
⁸ Shi, W.; Liu, C.; Yu, Z.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2007**, 2342.

dar productos de homoacoplamiento, debido bien a una aceleración de la eliminación reductora del enlace C-enolato de Pd **II** (vía B, **esquema 3.6**), bien a una inhibición de una segunda transmetalación de un alquínico estannano en el intermedio **II** (vía A, **esquema 3.6**).



Esquema 3.6

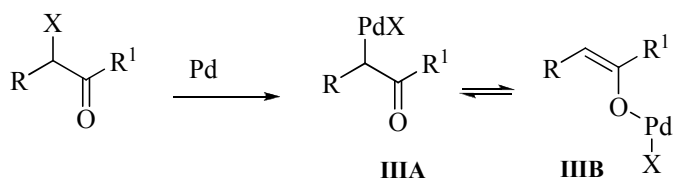
Desde el punto de vista puramente sintético es de destacar la importancia de la reciente contribución de Lei⁹ en el desarrollo de las reacciones de acoplamiento oxidante con dos reactivos organometálicos (nucleófilos) (**esquema 3.7**). Estas condiciones de reacción permitieron el empleo de derivados alquílicos de cinc secundarios con hidrógenos en posición β .



Esquema 3.7

⁹ Jin, L.; Zhao, Y.; Wang, H.; Lei, A. *Synthesis* **2008**, 649.

En estas reacciones el compuesto α -carbonílico actuaba como oxidante, siendo además responsable de la formación de los productos de homoacoplamiento. De acuerdo con esta hipótesis Lei postuló que, tras la adición oxidante de la cetona al paladio, el enlace C-Pd del enolato (**IIIA**, **esquema 3.8**) puede tautomerizarse a O-Pd (**IIIB**, **esquema 3.8**), en consecuencia, el paladio poseía dos grupos salientes que podían transmetalarse secuencialmente con dos reactivos organometálicos adecuados, uno de cinc y otro de estaño.

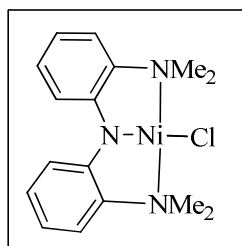
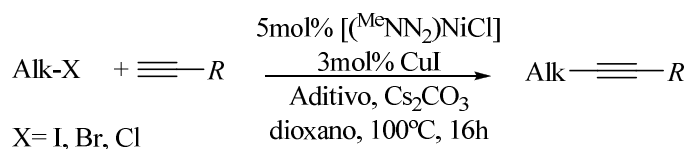


Esquema 3.8

I.2.- Reacciones catalizadas por níquel.

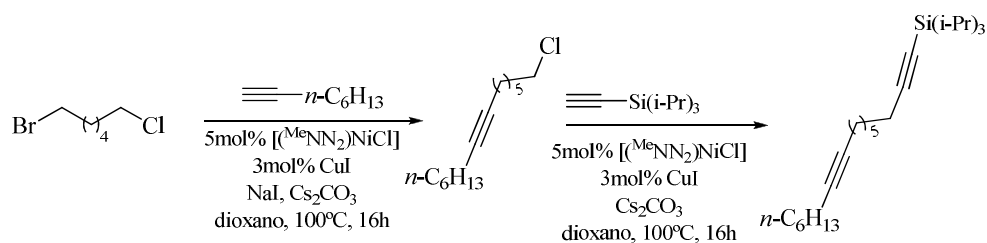
Recientemente, Hu ha desarrollado la primera reacción de acoplamiento cruzado de tipo Sonogashira de haluros de alquilo primarios inactivados con hidrógenos en posición β con alquinos terminales catalizada por níquel (**esquema 3.9**).¹⁰ Sin embargo, esta metodología no era aplicable a reacciones con ioduros de alquilo secundarios.

¹⁰ Vechorkin, O.; Barmaz, D.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12078.

**Esquema 3.9**

Una de las principales contribuciones de esta metodología es el empleo de cloruros de alquilo como electrófilos. La única condición especial es la necesidad de presencia de sales de iodo como aditivos en el caso de cloro y bromo alcanos. Las condiciones de reacción aplicadas eran compatibles con grupos funcionales sensibles (como ésteres, amidas, enonas aromáticas, nitrilos y acetales).

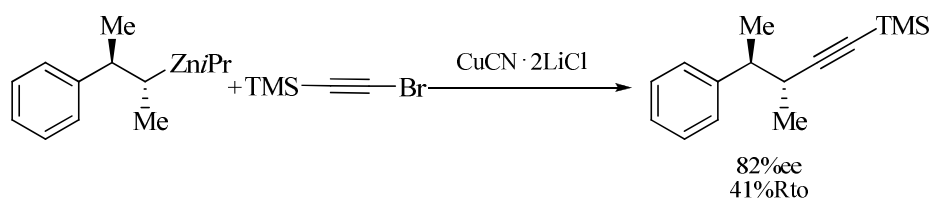
Por otro lado, Hu observó que las reacciones de acoplamiento cruzado de los haluros de alquilo eran selectivas. En consecuencia, llevó a cabo reacciones secuenciales en sustratos conteniendo más de un tipo de enlace C-X (**esquema 3.10**).

**Esquema 3.10**

I.3.- Reacciones catalizadas por cobre.

Son pocas las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por cobre en las que se emplean haluros de alquilo como electrófilos orgánicos. Pero, todavía se reduce más este campo si nos centramos en reacciones de acoplamiento cruzado entre haluros de alquilo y alquinos. De hecho, únicamente existe una breve referencia en un trabajo de Knochel orientado a la síntesis estereoselectiva de derivados de dialquilzinc.¹¹

En el 2000 Knochel describió la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por cobre entre un bromo alquino y un derivado alquílico de zinc secundario (**esquema 3.11**). La importancia de esta reacción residía en el empleo de organometálicos de zinc quirales y la retención de la configuración en las reacciones de acoplamiento.

**Esquema 3.11****II.- Reacciones de hidratación de alquinos.**

La hidratación de alquinos desactivados es una alternativa para la formación de enlaces C-O. Esta reacción puede llevarse a cabo con ácidos, aunque éstos se requieren generalmente en exceso. Además, son los acetilenos ricos en electrones los únicos que reaccionan con rendimientos elevados.¹²

¹¹ Boudier, A.; Darcel, C.; Flachsmann, F.; Micouin, L.; Oestreich, M.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2748.

¹² a) Schrole, A. *Chem. Ber.* **1875**, *8*, 367.

b) Kozhevnikov, I.V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 171.

c) Tsuchimoto, T.; Joya, T.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Synlett* **2000**, *12*, 1777.

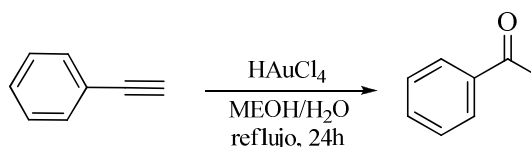
Con el fin de disminuir la cantidad de ácido y de generalizar esta metodología se han empleado los metales de transición como catalizadores para estos procesos, así como en reacciones de adición de alcoholes a triples enlaces¹³. Señalar que, se conocen pocos ejemplos de reacciones de hidratación de alquinos catalizadas por oro, aunque la reacción transcurre también en presencia de sales de mercurio en medio ácido¹⁴, rutenio¹², rodio¹², paladio¹², platino¹², cobre¹² y plata¹² entre otros.

Dada la extensa bibliografía referida a reacciones de hidratación catalizadas por metales de transición, este apartado está centrado únicamente en reacciones catalizadas por oro y los apartados se basan en el estado de oxidación del mismo.

II.1.- Reacciones de hidratación catalizadas por oro(III).

II.1.1.- Ácidos y sales de oro(III).

En 1976 Thomas describió la síntesis de cetonas mediante reacciones de hidratación de alquinos en metanol a reflujo catalizadas por 6 mmol % de ácido tetracloroáurico (**esquema 3.12**).¹⁵



Esquema 3.12

En los estudios llevados a cabo observó que la reacción era regioespecífica en alquinos terminales, obteniéndose en todos los casos la cetona Markovnikov. Sin embargo, en los alquinos internos se obtuvo una mezcla de regioisómeros en el que predomina la cetona aromática y que se debería a la formación de un intermedio carbocatiónico que estaría más estabilizado por los sustituyentes aromáticos. De

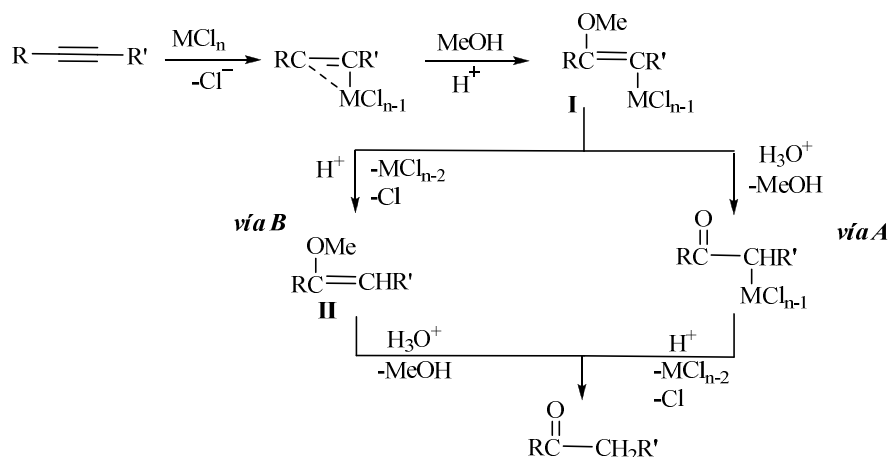
¹³ Utimoto, K. *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1845.

¹⁴ Hintermann, L.; Labonne, A. *Synthesis* **2007**, 1121.

¹⁵ Norman, R.O.C.; Parr, W.J.E.; Thomas, C.B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1983.

hecho, la introducción de un grupo electrón-donador en el anillo aromático favorece la formación exclusivamente de un regioisómero.

Para explicar la formación de las cetonas propusieron que el aducto **I** procedente de la reacción con el catalizador y metanol, bien evolucionaba a través de un hidrólisis ácida previa al desplazamiento del metal (*Vía A*, **esquema 3.13**), o bien a través del éter vinílico **II** (*Vía B*, **esquema 3.13**). Sin embargo, no consiguieron explicar los motivos por los cuales la hidratación de alquinos internos funcionaba peor.

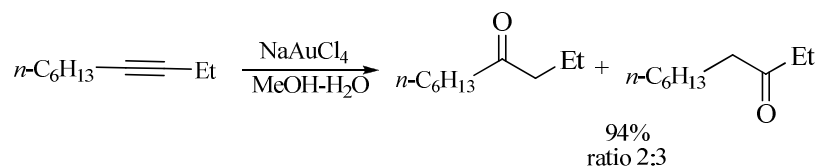


Esquema 3.13

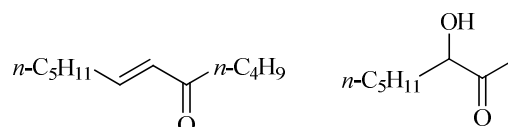
Más tarde, Utimoto sustituyó el ácido tetracloroáurico por $NaAuCl_4$ en las reacciones de hidratación de alquinos.¹⁶ De igual modo que anteriormente, a partir de alquinos terminales se obtuvieron las correspondientes cetonas Markovnikov, mientras que en el caso de alquinos internos se obtuvo una mezcla de regioisómeros (**esquema 3.14**). En estas condiciones de reacción se toleraron una gran variedad de grupos funcionales como ésteres, acetales y alcoholes. Asimismo, esta metodología ofrecía una acertada elección para la síntesis de cetonas en condiciones suaves.

¹⁶ a) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3729.

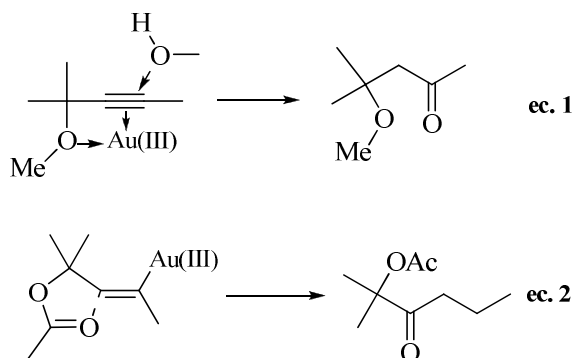
b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2013.

**Esquema 3.14**

Por otro lado, Utimoto extrapoló esta metodología a la síntesis regioselectiva de cetonas α,β -insaturadas y α -hidroxi cetonas a partir de éteres y alcoholes propargílicos (**esquema 3.15**).

**Esquema 3.15**

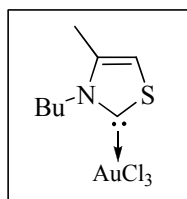
Sorprendentemente, la regioquímica observada en el caso de alquinos internos dependía en gran medida del grupo funcional unido al oxígeno del éter, llegando a tenerse regioquímicas inversas en el caso de los grupos metoxi y acetoxi. Estos resultados se podían explicar en función del tipo de interacción con el catalizador de oro, en el caso del grupo metoxi existiría una interacción del oxígeno del metoxi con el oro(III) (**ec. 1, esquema 3.16**), mientras que en el caso del grupo acetoxi la regioselectividad estaría controlada por una asistencia anquimérica del oxígeno del carbonilo en el intermedio de oro(III) (**ec. 2, esquema 3.16**).

**Esquema 3.16**

II.1.2.- Sales de oro en líquidos iónicos.

Ya se ha comentado en capítulos anteriores que los líquidos iónicos se consideran disolventes apropiados dentro del campo de la química verde, debido a su posibilidad de reciclaje. Hasta la fecha, en la literatura hay descrito un único ejemplo en el que el complejo de oro puede calificarse como líquido iónico.¹⁷

Raubenheimer observó que el tratamiento de las sales de tiazolio de oro(III) con una base generaban un carbeno de oro(III) (**esquema 3.17**) capaz de catalizar la síntesis de acetofenona mediante una reacción de hidratación del fenil acetileno.

**Esquema 3.17**

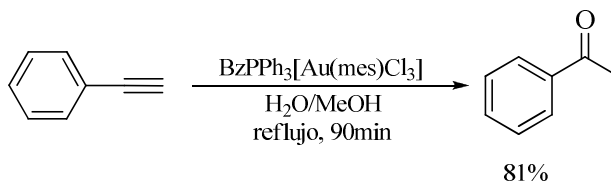
Estos sistemas se caracterizan por ser altamente dependientes de la temperatura, el tiempo de reacción y del disolvente. Así pues, los mejores resultados se obtuvieron a 30°C en la mezcla bifásica líquido iónico-tolueno durante 24 horas. Destacar que, el empleo del tolueno como co-disolvente eliminaba el proceso de extracción del producto de reacción.

II.1.3.- Complejos de oro(III).

En 2003 Laguna estudió la actividad catalítica de complejos organometálicos de oro(III) en la reacción de hidratación del fenilacetileno en medio neutro. Entre los diferentes complejos neutros y aniónicos empleados, sólo se obtuvieron

¹⁷ Deetlefs, M.; Raubenheimer, H.G.; Esterhuysen, M.W. *Catalysis Today* **2002**, 72, 29.

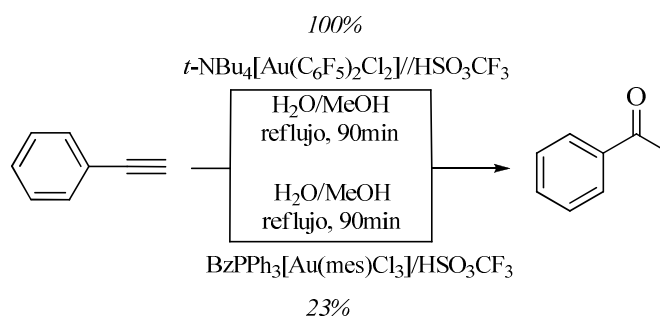
rendimientos superiores al 70% cuando el oro(III) presentaba ligandos mesitilo o pentafluorofenilo (**esquema 3.18**).¹⁸



Esquema 3.18

El empleo de distintos complejos de oro(III) como catalizadores en la hidratación del fenilacetileno determinó que para que la reacción tuviese lugar era necesario un ligando cloro coordinado al complejo de oro(III). Los resultados obtenidos indicaron que la incorporación de ligandos orgánicos estabilizaba los intermedios, ayudando así a la identificación de las especies. Asimismo, observó que en algunos casos la presencia de ligandos coordinantes inhibía la actividad catalítica del complejo.

Por otro lado, en algunos casos se observó que la adición de un ácido (ácido sulfúrico, ácido triflórico,) o de una sal de plata (triflato de plata) como aditivo favorecía la formación de la cetona (**esquema 3.19**). No obstante, este efecto era más acusado en el caso de los complejos de oro(I).



Esquema 3.19

¹⁸ Casado, R.; Contel, M.; Laguna, M.; Romero, P.; Sanz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11925.

II.2.- Reacciones de hidratación catalizadas por oro(I).

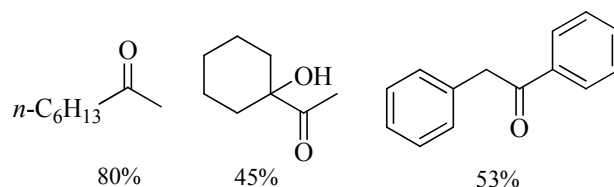
Aunque los catalizadores de oro(III) han demostrado ser sistemas útiles para las reacciones de hidratación de alquinos desactivados, éstos presentan como inconveniente su rápida reducción a oro metálico inactivo. Con el fin de superar esta limitación, algunos autores han empleado complejos de oro(I) como sistemas catalíticos para las reacciones de hidratación.

Los aditivos y ligandos empleados en la reacción son importantes para el curso de la misma y por esta razón se han elegido estos factores como criterio para la elaboración de los distintos apartados.

II.2.1.- Complejos de oro(I) combinados con ácidos fuertes.

En 1998 Teles empleó AuMe(PPh₃) y ácido metanosulfónico, este último en cantidades estequiométricas, como sistema catalítico para las reacciones de adición de alcoholes a alquinos en condiciones suaves.¹⁹ En estas reacciones, el ácido además de generar *in situ* la especie catalítica actuaba como co-catalizador y estabilizante de los complejos catiónicos de oro(I) en las condiciones de reacción.

En 2002 Tanaka²⁰ extendió esta metodología a la síntesis regioselectiva de cetonas mediante reacciones de hidratación de alquinos, tanto terminales como internos, con un 50 mol% de ácido (**esquema 3.20**). Sin embargo, la hidratación de alcoholes propargílicos condujo a mezclas de metil cetonas y aldehídos α,β -insaturados con rendimientos del 40 y 20%, respectivamente.

**Esquema 3.20**

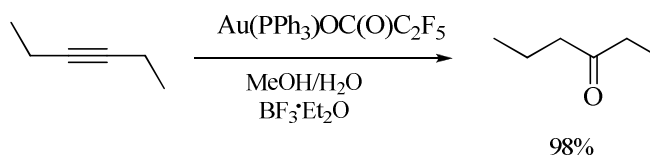
¹⁹ Teles, J.H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1415.

²⁰ Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4563.

En los ensayos llevados a cabo observó que la ausencia de ácido promovía la descomposición del catalizador a oro metálico. Por otro lado, en las condiciones de reacción empleadas se toleraron variedad de grupos funcionales, tales como grupos alcoxi, olefinas, ciano y cloro.

El empleo de sustituyentes aromáticos electrón-dadores favorecía la reacción de hidratación, mientras que los arilos con sustituyentes electrón-aceptores disminuía el rendimiento de la reacción en un 40%. Estos resultados sugerían la idea de un mecanismo de reacción de tipo electrofílico.

Posteriormente, Schmidbaur describió la reacción de hidratación del 3-hexino en metanol como disolvente catalizada por complejos de oro(I) con ligandos de tipo carboxilato en su estructura y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como co-catalizador (**esquema 3.21**).²¹



Esquema 3.21

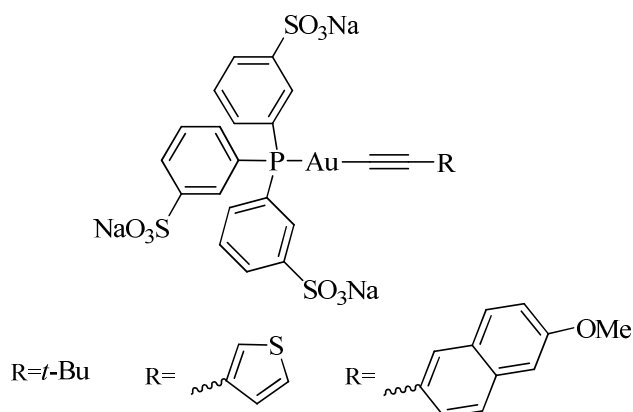
Los estudios llevados a cabo determinaron que el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ era necesario para el transcurso de la reacción, puesto que ayudaba a formar la especie catalítica de oro(I) y jugaba también un papel importante en el mecanismo de la reacción acelerando la hidrólisis del enlace Au-C en los intermedios de reacción.

Desde el punto de vista medioambiental su aportación más relevante fue la reutilización del catalizador sin pérdida de actividad catalítica.

Tres años más tarde Laguna empleó complejos de oro(I) solubles en agua como catalizadores en reacciones de adición de agua a alquinos terminales. Estos

²¹ Roembke, P.; Schmidbaur, H.; Cronje, S.; Raubenheimer, H. *J. Molec. Catal.* **2004**, 212, 35.

complejos se caracterizaban por presentar como ligando un alquino con sustituyentes aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos (**esquema 3.22**).²²



Esquema 3.22

Las condiciones de reacción empleadas en los diferentes ensayos implicaban la presencia de ácido sulfúrico como co-catalizador (10mol%), metanol y agua en exceso. Por otro lado, la eliminación del metanol como co-disolvente y el empleo de agua pura como reactivo permitirían el reciclaje del catalizador. No obstante, la conversión obtenida en este caso es inferior al 50%.

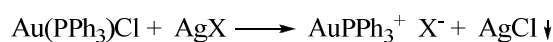
Laguna observó que al extrapolar esta metodología a alquinos internos se recuperaban los productos de partida.

Aunque los resultados obtenidos con los complejos de oro(I) catiónicos generados con ácidos fuertes son excelentes, la aplicación en compuestos con grupos funcionales sensibles a medios ácidos está limitada. Por este motivo, el empleo de otros sistemas catalíticos es un campo de creciente interés.

²² Sanz, S.; Jones, L.A.; Mohr, F.; Laguna, M. *Organometallics* **2007**, 26, 952.

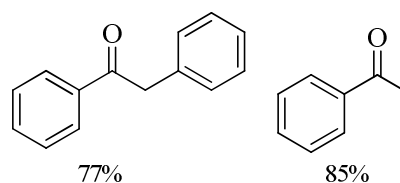
II.2.2.- Complejos de oro(I) combinados con sales de plata.

Como ya se ha comentado, el uso de ácidos fuertes limita la variedad de grupos funcionales presentes en el alquino, por ello una alternativa es el empleo de una sal de plata capaz de generar el complejo catiónico de oro(I) (**esquema 3.23**).²³

**Esquema 3.23**

Por otro lado, los heterociclos nitrogenados (NHC) han demostrado ser ligandos adecuados para la catálisis homogénea de oro.²⁴ Estos sistemas han permitido el desarrollo de sistemas catalíticos muy eficientes y la disminución de cantidad de catalizador necesaria.²⁵

En 2009 Nolan combinó ambas metodologías en la síntesis de cetonas mediante reacciones de hidratación de alquinos terminales e internos catalizadas por el sistema catalítico oro(I)/plata en dioxano o metanol como disolventes y condiciones suaves (**esquema 3.24**).²⁶

**Esquema 3.24**

Con el fin de determinar el alcance de la metodología se ensayaron distintos alquinos, tolerándose en las condiciones de reacción variedad de combinaciones en los sustituyentes de los alquinos tales como alquilo/H, arilo/H, alquilo/arilo, alquilo/alquilo y arilo/arilo. Por otro lado, Nolan propuso que el metanol

²³ Kennedy-Smith, J.J.; Staben, S.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4526.

²⁴ Marion, N.; Nolan, S.P. *Chem. Rev.* **2008**, 37, 1776.

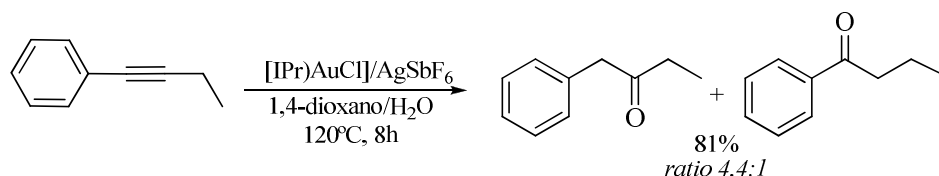
²⁵ a) Albrecht, M.; Cabtree, R.H, Mata, J.; Peris, E. *Chem. Commun.* **2002**, 32.

b) Díez-González, S.; Nolan, S.P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8881.

²⁶ Marion, N.; Ramón, R.S.; Nolan, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 448.

presentaba un papel muy importante en el ciclo catalítico; puesto que el alquino en metanol se convierte rápidamente en el éter vinílico, resultado de la adición de metanol al triple enlace.

Sintéticamente su aportación más relevante ha sido la disminución del catalizador hasta el orden de partes por millón (ppm). Pero, a pesar de la disminución de la cantidad de catalizador las reacciones de hidratación de alquinos internos asimétricos presentaron una baja regioselectividad (**esquema 3.25**).



Esquema 3.25

II.2.3.- Sin co-catalizador.

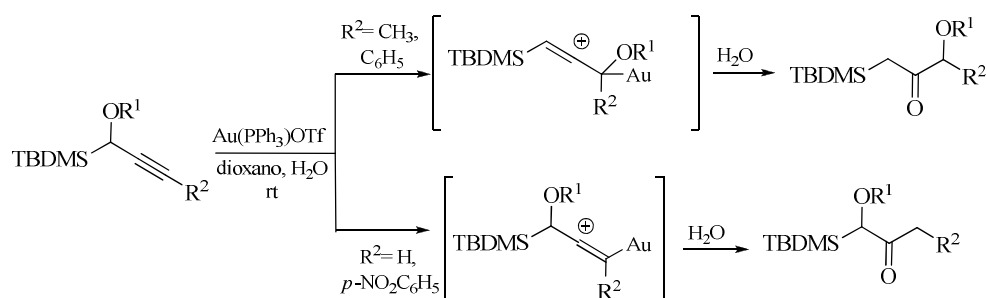
Con el fin de simplificar el sistema catalítico y de evitar el uso de co-catalizadores o aditivos se han empleado en las reacciones de hidratación ligandos triflato. Este tipo de ligandos son aniones no coordinantes capaces de generar un centro catalítico de oro(I) suficientemente ácido para catalizar la reacción sin necesidad de aditivos externos. Asimismo, esta acidez se puede modular en función de los ligandos presentes en el complejo de oro.

El primer ejemplo descrito en la literatura en el que se evitaba el uso de aditivos (ácidos o sales) fue la síntesis de α -aciloxi- α' -silyl cetonas descrita por Ohfuné.²⁷ Lo interesante de esta alternativa reside en el uso de dioxano como disolvente de la reacción y no metanol como es frecuente en las reacciones de hidratación de alquinos. Ante la ausencia de metanol, la única condición es el empleo de un equivalente de agua como reactivo. En las condiciones de reacción empleadas se

²⁷ Sakaguchi, K.; Okada, T.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 35.

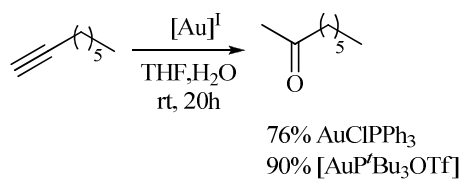
toleraron gran variedad de grupos funcionales (metoxi, acetilo, nitro, grupos amino protegidos).

Por otro lado, Ohfuné observó que la regioselectividad obtenida en los productos de hidratación dependía de los sustituyentes (**esquema 3.26**). El estudio de la reacción con sustratos quirales, tanto enantiómeros como diastereoisómeros, condujo a la formación de productos ópticamente inactivos.



Esquema 3.26

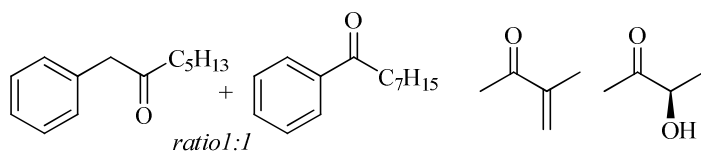
Recientemente, Corma ha extendido esta metodología a la síntesis de cetonas a partir de alquinos terminales.²⁸ Un estudio comparativo de la reacción de hidratación del 1-octino en THF a temperatura ambiente durante 20h catalizada por el sistema oro(I)-plata o oro(I)-triflato reflejó una mayor actividad catalítica al emplear un triflato como ligando (**esquema 3.27**). Este resultado se debía a la menor capacidad coordinante del triflato, facilitando así la interacción de la especie catalítica activa de oro(I) con el alquino. Señalar que otros ensayos demostraron que la hidratación del 1-octino en metanol daba la correspondiente cetona con una conversión del 100%.



Esquema 3.27

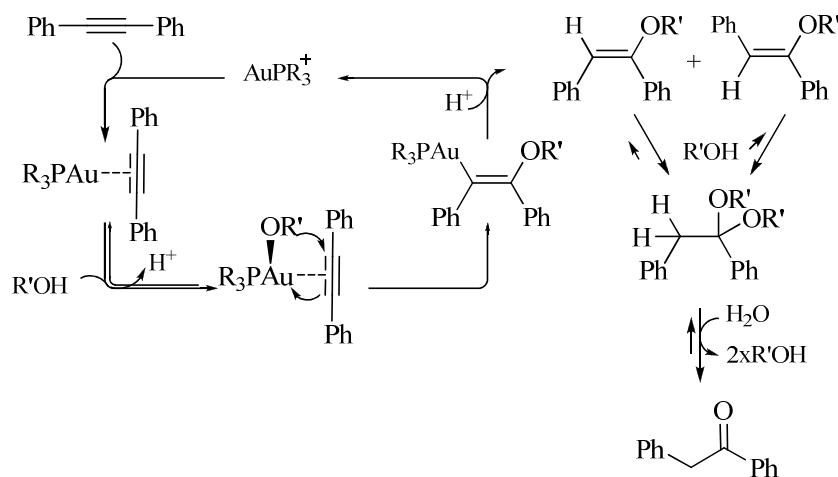
²⁸ Leyva, A.; Corma, A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2067.

Por otro lado, extendió esta metodología a alquinos internos, eninos e incluso alcoholes propargílicos quirales (**esquema 3.28**). Aunque, destacar que la hidratación de los alquinos internos condujo a mezclas de regioisómeros.



Esquema 3.28

Por lo que respecta al mecanismo de la reacción, los estudios cinéticos realizados han demostrado que el metanol se adiciona al triple enlace 2.5 veces más rápidamente que el agua. En consecuencia, Corma postula una doble adición de metanol al enlace triple, formando así un acetal que en presencia de agua evolucionaría para dar la correspondiente cetona (**esquema 3.29**).



Esquema 3.29

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ÍNDICE

I.- Reacciones de acoplamiento cruzado de α -halo éteres de oxima.

I.1.- Determinación del sistema catalítico.

I.2.- Reacciones de acoplamiento cruzado entre α -halo éteres de oxima y distintos organometálicos de estaño catalizadas por paladio.

I.3.- Reacciones de acoplamiento cruzado entre α -halo éteres de oxima y distintos organometálicos de indio generados *in situ* catalizadas por paladio.

II.- Reacciones de hidratación de éteres de oxima propargílicos.

II.1.- Reacciones de hidratación catalizadas por oro(III) y ácido *p*-toluensulfónico.

II.2.- Estudio del mecanismo de reacción.

I.- Reacciones de acoplamiento cruzado de α -halo éteres de oxima.

Las oximas son derivados nitrogenados estables de compuestos carbonílicos y comparativamente más fáciles de revertir al compuesto carbonílico que las hidrazonas, los cuales requieren condiciones de reacción fuertes no compatibles con muchos grupos funcionales²⁹. Al mismo tiempo las oximas son precursores de aminas primarias. Dentro de este grupo las aminas propargílicas o homopropargílicas tienen especial interés.

Las aminas propargílicas se obtienen habitualmente mediante reacciones de propargilación de iminas³⁰ y alenización de aldiiminas³¹ que tienen lugar con una regioselectividad limitada. Las aminas homopropargílicas se obtienen frecuentemente mediante reacciones de adición de compuestos organometálicos a iminas³² y mediante reacciones de tipo hetero-Diels-Alder³³, pero muchos de los reactivos empleados en estas transformaciones son higroscópicos y caros.

En el capítulo 1 se expuso el estudio dirigido a la formación de un enlace C_{sp^3} - C_{sp^2} mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un halometil derivado de sulfuro/sulfóxido/sulfona y un reactivo organometálico de boro o magnesio.

En este capítulo se pretende profundizar en el estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado C_{sp^3} - C_{sp} . Por lo que respecta al objetivo de este trabajo, al no existir ningún precedente, se consideró interesante llevar a cabo el estudio de la

²⁹ Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407.

³⁰ a) Roy, B.; Pérez-Luna, A.; Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1534.

b) Jiang, B.; Tian, H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7942.

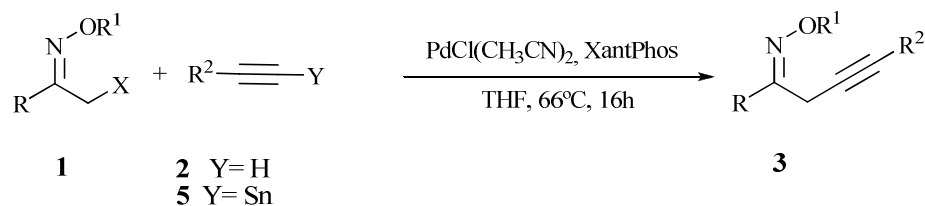
³¹ González, A.Z.; Soderquist, J.A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1081.

³² a) Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7778.

b) Yamamoto, Y.; Komatsu, T.; Maruyama, K. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3115.

³³ Garigipati, R.S.; Tschaen, D.M.; Weinreb, S.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3475.

reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un α -halo metil éter de oxima y un alquino (esquema 3.30).



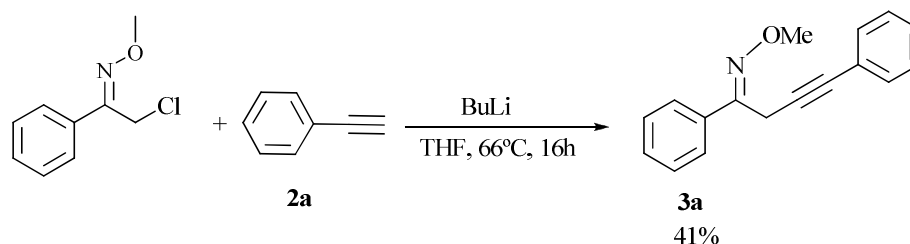
1	X	R	R¹	2	R²	3	R	R¹	R²
a	Cl	C ₆ H ₅	Me	a	C ₆ H ₅	a	C ₆ H ₅	Me	C ₆ H ₅
b	Br	C ₆ H ₅	Me	b	H	b	C ₆ H ₅	OMe	H
c	Br	C ₆ H ₅	Bn	c	4-MeOC ₆ H ₅	c	C ₆ H ₅	Bn	C ₆ H ₅
d	Cl	C ₆ H ₅	Bn	d	Bn	d	C ₆ H ₅	Me	4-MeOC ₆ H ₅
e	Cl	<i>t</i> -Bu	Bn	e	4-CF ₃ C ₆ H ₅	e	C ₆ H ₅	Me	Bn
				f	4-Cl C ₆ H ₅	f	C ₆ H ₅	Me	4-CF ₃ C ₆ H ₅
				g	<i>n</i> -Bu	g	C ₆ H ₅	Me	4-Cl C ₆ H ₅
				h	<i>t</i> -Bu	h	C ₆ H ₅	Me	<i>n</i> -Bu
				i	TMS	i	C ₆ H ₅	Bn	<i>n</i> -Bu
						j	C ₆ H ₅	Me	<i>t</i> -Bu
						k	C ₆ H ₅	Me	TMS
						l	<i>t</i> -Bu	Bn	C ₆ H ₅
						m	<i>t</i> -Bu	Bn	4-Cl C ₆ H ₅
						n	<i>t</i> -Bu	Bn	<i>n</i> -Bu

Esquema 3.30

I.1.- Determinación del sistema catalítico.

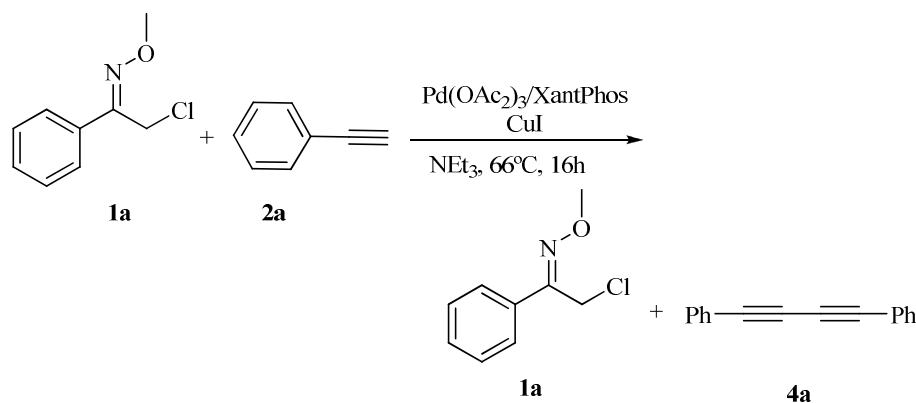
En un ensayo inicial se comprobó si se producía reacción entre el metil fenil éter de oxima y el alquino **2a** en presencia de BuLi y ausencia de catalizador metálico. En estas condiciones se observó la formación del producto de acoplamiento cruzado

perseguido con un rendimiento muy bajo, así como la formación de diferentes productos secundarios (**esquema 3.31**).



Esquema 3.31

En consecuencia, el siguiente experimento se realizó en presencia de una cantidad catalítica de paladio y cobre (**esquema 3.32**). Así, una mezcla del éter de oxima **1a**, fenil acetileno **2a**, Pd(OAc)₂, XantPhos y CuI en NEt₃ se calentó a reflujo durante 16h. Se obtuvo el diino procedente del homocoplamiento del alquino y el producto de partida.

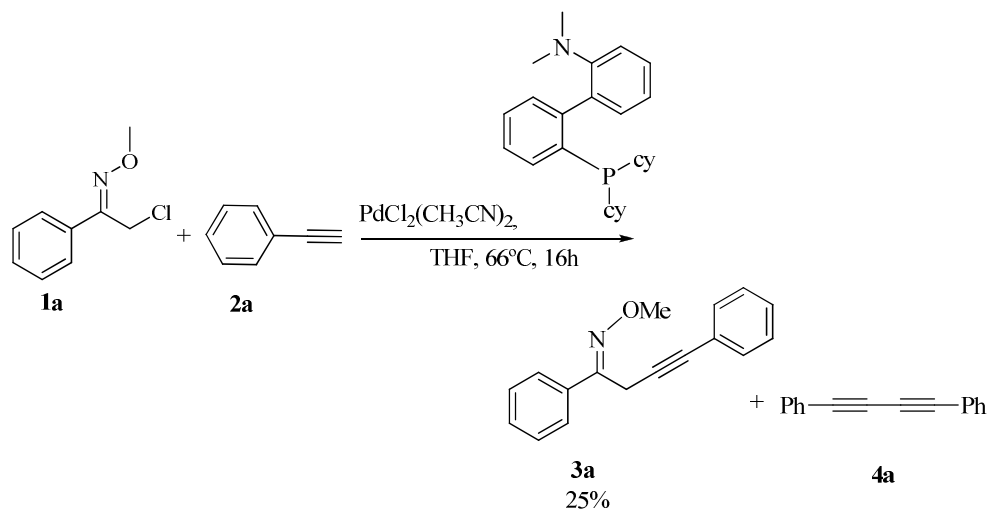


Esquema 3.32

Este resultado coincide con los obtenidos por Buchwald en las reacciones de alquinilación de cloruros bencílicos³⁴. Este autor observó que la adición de CuI en cantidades catalíticas inhibía la reacción de alquinilación deseada, viéndose favorecida la formación de productos secundarios.

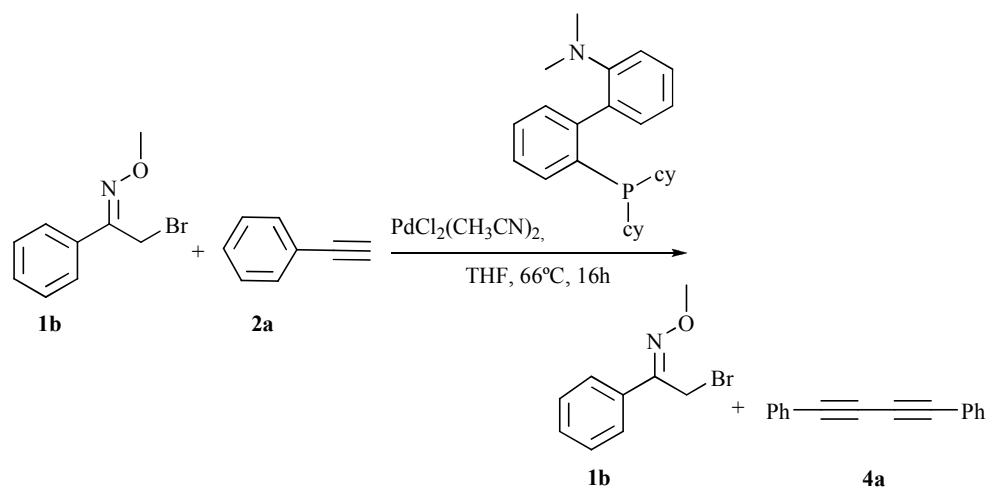
³⁴ Larsen, C.H.; Anderson, K.W.; Tundel, R.E.; Buchwald, S.L. *Synlett* **2006**, 2941.

Como siguiente alternativa, se planteó la modificación del sistema catalítico, se cambió la fuente de paladio y se eliminó el catalizador de cobre (**esquema 3.33**). En estas condiciones se obtuvo el producto de acoplamiento cruzado **3a** con un rendimiento muy bajo junto a producto de homoacoplamiento.



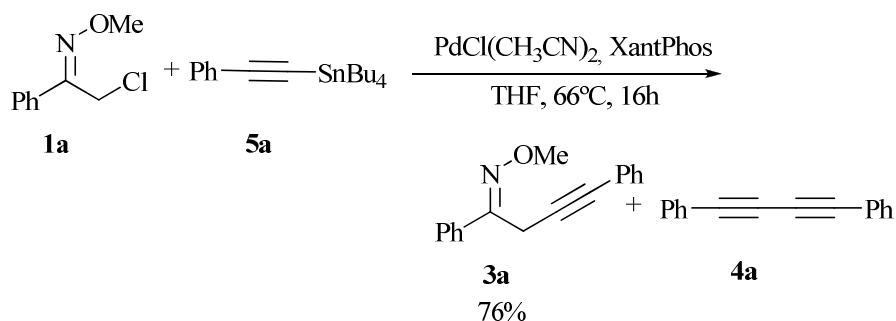
Esquema 3.33

Sorprendentemente, al emplear el éter de oxima bromado **1b** en lugar del clorado **1a** en las mismas condiciones de reacción, se recuperaron el producto de partida **1b** prácticamente inalterado junto con el dieno **4a** procedente del homoacoplamiento del fenil acetileno (**esquema 3.34**).



Esquema 3.34

A partir de estos resultados iniciales, se pensó en modificar la naturaleza del organometálico. Así pues, se calentó a reflujo de THF una mezcla del éter de oxima **1a** (1eq), el alquínil estannano **5a** (1.1eq), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (6mol%), XantPhos (6mol%) durante 3h (esquema 3.35). En estas condiciones, se obtuvo el correspondiente producto alquilado **3a** con un rendimiento del 76%. El porcentaje del producto resultante de la reacción competitiva de homoacoplamiento oxidativo del alquino **4a** fue minoritario.

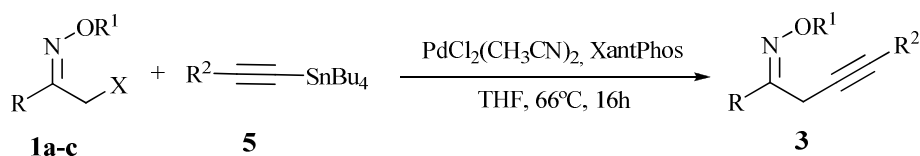


Esquema 3.35

En ensayos posteriores se intentó establecer la generalidad de la reacción de acoplamiento cruzado $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-C}_{\text{sp}}$.

I.2.- Reacciones de acoplamiento cruzado entre α -halo éteres de oxima y distintos organometálicos de estaño catalizadas por paladio.

Aunque los organometálicos de estaño sean tóxicos son un modo accesible de obtener el producto de acoplamiento cruzado con un alquino terminal al ser el organometálico correspondiente comercial. En caso contrario se requeriría emplear una corriente de acetileno para preparar el organometálico *in situ*. Por esta razón, se ensayó la reacción de acoplamiento cruzado en condiciones similares a las empleadas para la reacción entre **1a** y **5a** con el alquinos **5b** (esquema 3.36).



1	X	R	R¹	5	R²	3	R	R¹	R²
a	Cl	C ₆ H ₅	Me	a	C ₆ H ₅	a	C ₆ H ₅	OMe	C ₆ H ₅
b	Br	C ₆ H ₅	Me	b	H	b	C ₆ H ₅	OMe	H
c	Br	C ₆ H ₅	Bn			c	C ₆ H ₅	Bn	C ₆ H ₅

Esquema 3.36

La reacción de **1a** y **1b** con el alquínil estannano **5a** conduce al correspondiente producto de acoplamiento cruzado **3a** con rendimientos similares (**entradas 1 y 2, tabla 3.1**). Destacar que, los derivados clorados habitualmente tienden a reaccionar peor que los correspondientes derivados iodados y bromados debido a que la etapa de adición oxidante está menos favorecida.

Por otro lado, el rendimiento de la reacción se vio sólo ligeramente disminuido por la presencia de un grupo bencilo en el óxigeno del grupo éter de oxima, **1c**; un aspecto que se podría atribuir a un factor estérico (**entrada 3, tabla 3.1**).

La reacción del éter de oxima **1b** con el alquil estannano **5b**, condujo a la formación del producto de acoplamiento cruzado **5c** con un rendimiento moderado (**entrada 4, tabla 3.1**).

Entrada	1	X	R	R ¹	5	R ²	Método ^a	3(%)
1	a	Cl	C ₆ H ₅	Me	a	C ₆ H ₅	C	a(76)
2	b	Br	C ₆ H ₅	Me	a	C ₆ H ₅	C	a(74)
3	b	Br	C ₆ H ₅	Me	b	H	C	b(60)
4	c	Br	C ₆ H ₅	Bn	a	C ₆ H ₅	C	c(60)

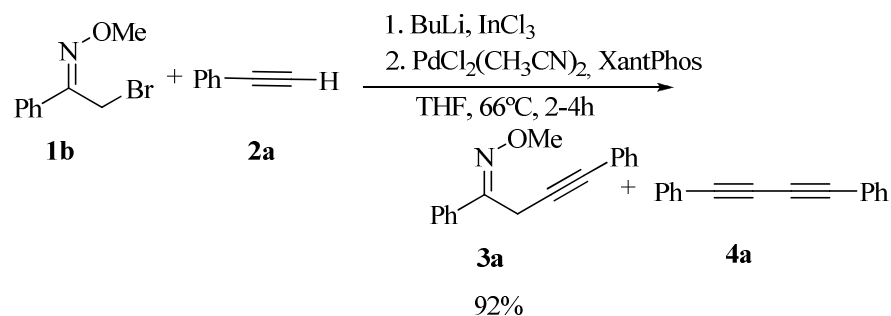
^a Método C: **1** (1eq), **5** (1.1eq), PdCl₂(CH₃CN)₂ (6mol%), XantPhos (6mol%), 66°C, 16h.

Tabla 3.1

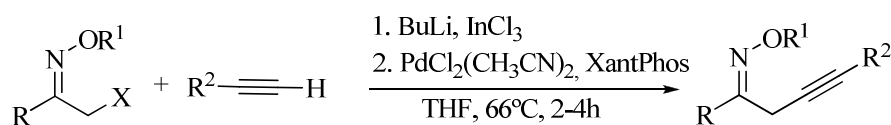
En definitiva, la reacción entre un α -halo éter de oxima **1a-c** y un alquil estannano **5a-b** conduce a los productos de acoplamiento cruzado con rendimientos moderados.

I.3.- Reacciones de acoplamiento cruzado entre α -halo éteres de oxima y distintos organometálicos de indio generados *in situ* catalizadas por paladio.

Como ya se ha comentado en el apartado de Antecedentes bibliográficos, los reactivos de estaño son compatibles con variedad de grupos funcionales, pero son muy tóxicos. En consecuencia, se pensó en la posibilidad de sustituir los alquil estannanos por indatos generados *in situ* (**esquema 3.37**). En estas condiciones, se obtuvo el correspondiente producto de acoplamiento cruzado **3a** con un rendimiento del 92%, junto con producto de homoacoplamiento **4a** en baja proporción.

**Esquema 3.37**

Con objeto de establecer la generalidad de la reacción de acoplamiento cruzado $C_{sp^3}-C_{sp}$, se utilizaron condiciones similares a las empleadas para la reacción entre **1a** y **2a** con otros alquinos sustituidos **2a-i** (esquema 3.38).



1a-e				2	3				
1	X	R	R ¹	2	R ²	3	R	R ¹	R ²
a	Cl	C ₆ H ₅	Me	a	C ₆ H ₅	a	C ₆ H ₅	Me	C ₆ H ₅
b	Br	C ₆ H ₅	Me	c	4-MeOC ₆ H ₅	d	C ₆ H ₅	Me	4-MeOC ₆ H ₅
c	Br	C ₆ H ₅	Bn	d	Bn	e	C ₆ H ₅	Me	Bn
d	Cl	C ₆ H ₅	Bn	e	4-CF ₃ C ₆ H ₅	f	C ₆ H ₅	Me	4-CF ₃ C ₆ H ₅
e	Cl	<i>t</i> -Bu	Bn	f	4-Cl C ₆ H ₅	g	C ₆ H ₅	Me	4-Cl C ₆ H ₅
				g	<i>n</i> -Bu	h	C ₆ H ₅	Me	<i>n</i> -Bu
				h	<i>t</i> -Bu	i	C ₆ H ₅	Bn	<i>n</i> -Bu
				i	TMS	j	C ₆ H ₅	Me	<i>t</i> -Bu
						k	C ₆ H ₅	Me	TMS
						l	<i>t</i> -Bu	Bn	C ₆ H ₅
						m	<i>t</i> -Bu	Bn	4-Cl C ₆ H ₅
						n	<i>t</i> -Bu	Bn	<i>n</i> -Bu

Esquema 3.38

Se llevaron a cabo acoplamientos con alquinos con distintos tipos de sustituyentes: arilo no sustituidos (**2a**), arilo sustituido con grupo dador o aceptor (**2c**, **2d**, **2e**, **2f**, respectivamente), alquilo lineal (**2g**) y alquilo ramificado (**2h**, **2i**). Los rendimientos en todos los casos fueron moderados (**tabla 3.2**).

Los valores observados no permiten establecer una tendencia clara entre las características estéricas o electrónicas del sustituyente en el alquilo en el resultado de la reacción de acoplamiento cruzado.

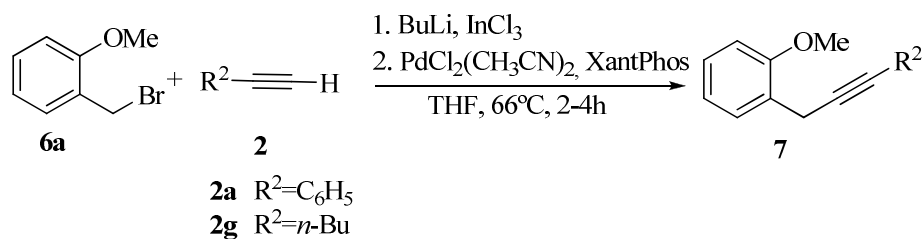
En el caso de la oxima **3f** debido a la acidez del hidrógeno en α al éter de oxima se formó el correspondiente aleno. En las reacciones de Sonogashira descritas, además del producto de acoplamiento cruzado también se observa la formación del correspondiente diino resultado de la reacción de homoacoplamiento entre dos moléculas de alquino, en cantidades no significativas.

Entrada	1	X	R	R ¹	2	R ²	Método ^a	3(%)
1	b	Br	C ₆ H ₅	CH ₃	a	C ₆ H ₅	D	a(92)
2	a	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	c	4-MeOC ₆ H ₅	D	d(60)
3	b	Br	C ₆ H ₅	CH ₃	d	Bn	D	e(79)
4	b	Br	C ₆ H ₅	CH ₃	e	4-CF ₃ C ₆ H ₅	D	f(63) ^b
5	a	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	f	4-ClC ₆ H ₅	D	g(72)
6	b	Br	C ₆ H ₅	CH ₃	g	<i>n</i> -Bu	D	h(80)
7	d	Cl	C ₆ H ₅	Bn	g	<i>n</i> -Bu	D	i(78)
8	b	Br	C ₆ H ₅	CH ₃	h	<i>t</i> -Bu	D	j(60) ^c
9	b	Br	C ₆ H ₅	CH ₃	i	TMS	D	k(50)
10	e	Cl	<i>t</i> -Bu	Bn	a	C ₆ H ₅	D	l(67) ^d
11	e	Cl	<i>t</i> -Bu	Bn	f	4-ClC ₆ H ₅	D	m(51) ^e
12	e	Cl	<i>t</i> -Bu	Bn	g	<i>n</i> -Bu	D	n(62)

^a Método D: **2** (1.1eq), *n*-BuLi (1.1eq), InCl₃ (0.27eq) en THF 30min a -78°C y 30min a temperatura ambiente, seguido de adición de **1** (1eq), PdCl₂(CH₃CN)₂ (6mol%) y XantPhos (6mol%) a reflujo de THF durante 3h. ^b 58% alquino, 6% aleno. ^c 55% alquino, 5% aleno. ^d 51% alquino, 16% aleno. ^e 48% alquino, 3% aleno.

Tabla 3.2

Con objeto de determinar si los organometálicos de indio podían dar reacciones de Sonogashira con otros C_{sp3} se llevó a cabo la reacción con el derivado bencílico **6a** (esquema 3.39).



Esquema 3.39

Los resultados que se obtuvieron en la reacción entre el metoxibenceno **6a** y los alquinos **2a** y **2g**, fueron satisfactorios (**entradas 1 y 2, tabla 3.3**). No obstante los rendimientos fueron inferiores a los obtenidos con los α -halo éteres de oxima.

Entrada	6	2	R²	Método^a	7(%)
1	a	a	C ₆ H ₅	D	a(50)
6	a	g	<i>n</i> -Bu	D	b(75)

^a *Método D*: **2** (1.1eq), *n*-BuLi (1.1eq), InCl₃ (0.27eq) en THF 30min a -78°C y 30min a temperatura ambiente, seguido de adición de **1** (1eq), PdCl₂(CH₃CN)₂ (6mol%) y XantPhos (6mol%) a reflujo de THF durante 3h..

Tabla 3.3

II.- Reacciones de hidratación de éteres de oxima propargílicos.

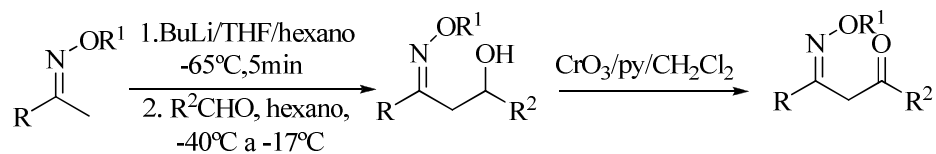
En el capítulo anterior se expuso el estudio dirigido a la formación de cetonas α -ariladas mediante reacciones de adición intermolecular de sulfóxidos a enlaces triples catalizadas por oro.

Por otro lado, como ya se ha comentado anteriormente hay una amplia variedad de nucleófilos (de oxígeno, nitrógeno, azufre) que pueden reaccionar con un triple enlace. De todos ellos, la adición de agua a enlaces triples es una reacción interesante desde el punto vista sintético puesto que da entrada a la formación de cetonas.

Además, tal como se recoge en el apartado de Antecedentes bibliográficos del presente capítulo, las reacciones de hidratación de alquinos terminales catalizadas por oro es regioselectiva, dando lugar únicamente al producto Markovnikov. Por el contrario, la hidratación de triples enlaces disustituídos bien con catalizadores de Au(III) o catalizadores de Au(I) da lugar a mezclas de regioisómeros^{15,16,23,27,29}.

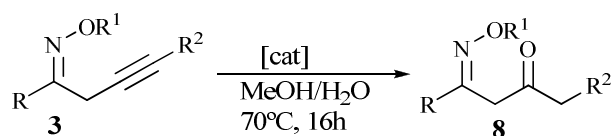
Los únicos precedentes relacionados con nuestro objetivo, hacen referencia a reacciones de oxidación de O-alquil hidroxi-oximas para dar lugar a las

correspondientes β -ceto O-alquil oximas mediante la utilización de reactivos de cromo (**esquema 3.40**)³⁵.



Esquema 3.40

Por estos motivos, este apartado va a estar centrado en las reacciones de hidratación de éteres de oxima propargílicos, siendo el triple enlace en la mayor parte de los casos interno (**esquema 3.41**).



3	R	R¹	R²
a	C ₆ H ₅	Me	C ₆ H ₅
b	C ₆ H ₅	Me	H
d	C ₆ H ₅	Me	4-MeOC ₆ H ₅
e	C ₆ H ₅	Me	Bn
f	C ₆ H ₅	Me	4-CF ₃ C ₆ H ₅
j	C ₆ H ₅	Me	<i>t</i> -Bu
l	<i>t</i> -Bu	Bn	C ₆ H ₅

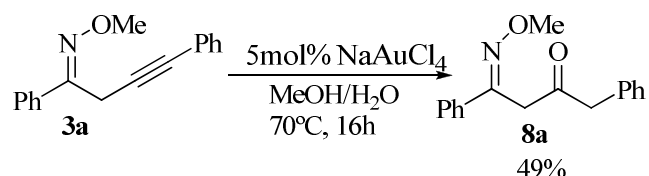
Esquema 3.41

³⁵ Shatzmiller, S.; Bahar, E.; Bercovici, S.; Cohen, A.; Verdoorn, G. *Synthesis* **1990**, 502.

II.1.- Reacciones de hidratación catalizadas por oro(III) y ácido *p*-toluensulfónico.

Como se comentó en los Antecedentes Bibliográficos las reacciones de hidratación de alquinos internos tienen lugar con dificultad y no son regioselectivas. Sin embargo, la presencia de determinados grupos funcionales puede dirigir la regioquímica. Puesto que el grupo oxima no había sido explorado anteriormente nos propusimos analizar su influencia en las reacciones de hidratación de los sustratos **3** preparados anteriormente.

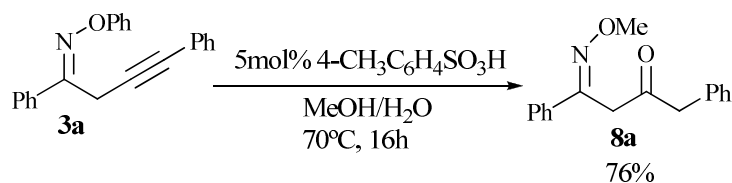
Inicialmente, el estudio se centró en la reacción de hidratación del éter de oxima propargílico **3a**, en MeOH como disolvente, H₂O como nucleófilo y NaAuCl₄ como catalizador (**esquema 3.42**). En estas condiciones de reacción se obtuvo la correspondiente cetona con un 49% de rendimiento, recuperándose parte del producto de partida. Destacar que únicamente se obtuvo un regioisómero del producto de hidratación.



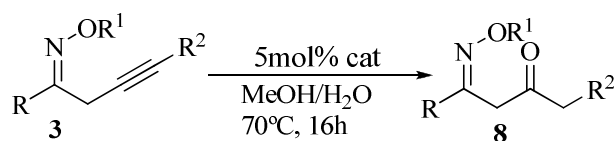
Esquema 3.42

Por otro lado, en el apartado de antecedentes bibliográficos del capítulo 2 se expuso que en determinadas ocasiones se podía sustituir el catalizador de oro por un ácido³⁶. Con el fin de establecer si las reacciones de hidratación de los éteres de oxima propargílicos pueden catalizarse por un ácido, se procedió a la hidratación del éter de oxima **3a** con H₂O como nucleófilo, MeOH como disolvente y ácido *p*-toluensulfónico como catalizador (**esquema 3.43**). En estas condiciones de reacción se obtuvo la correspondiente cetona con un 76% de rendimiento y la misma regioquímica que en el caso de la catálisis con metal.

³⁶ Véase Capítulo 2, Resultados y discusión, referencias

**Esquema 3.43**

En ensayos posteriores y con el objeto de determinar la generalidad de la reacción de hidratación de los éteres de oxima propargílicos, se utilizaron las mismas condiciones que las empleadas para la hidratación de **3a**, en otros éteres de oxima (**esquema 3.44**) catalizadas tanto por oro como por ácido *p*-toluensulfónico.



cat: NaAuCl₄, 4-CH₃C₆H₄SO₃H

3	R	R¹	R²
a	C ₆ H ₅	Me	C ₆ H ₅
b	C ₆ H ₅	Me	H
d	C ₆ H ₅	Me	4-MeOC ₆ H ₅
e	C ₆ H ₅	Me	Bn
f	C ₆ H ₅	Me	4-CF ₃ C ₆ H ₅
j	C ₆ H ₅	Me	<i>t</i> -Bu
f	C ₆ H ₅	Me	4-CF ₃ C ₆ H ₅
l	<i>t</i> -Bu	Bn	C ₆ H ₅

Esquema 3.44

En la catálisis con oro la reacción de hidratación de **3b**, alquino terminal, condujo a la formación de la correspondiente cetona con un resultado similar al del éter de oxima no terminal **3a** (**entrada 3, tabla 3.4**).

Para poner de manifiesto la influencia de los efectos electrónicos del grupo R^2 en la reacción de hidratación se llevó a cabo la reacción con los derivados **3a**, **3d** y **3f** (**entradas 1, 5 y 9**). La hidratación de la oxima **1e** con un grupo R^2 =bencilo condujo a un resultado similar (39% de rendimiento) al de la oxima **3d** (R^2 =*p*-anisilo).

En el caso de sustituyentes alquílicos, **3h** y **3j**, los resultados obtenidos fueron moderados (**entradas 11 y 13, tabla 3.4**). En ambos casos se obtuvieron rendimientos similares, lo cual indica que el bajo rendimiento no es atribuible a factores estéricos.

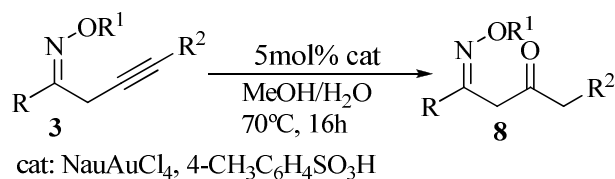
En general no se observa un efecto del grupo R^2 sobre el rendimiento de la reacción puesto que el grupo fenilo, alquilo y trifluorometilo ofrecen resultados similares.

Por otro lado, la reacción de hidratación de la oxima **3l**, sorprendentemente, no tuvo lugar (**entrada 15, tabla 3.4**). En consecuencia, se recuperó el producto de partida prácticamente inalterado. Tal como se verá en la discusión del mecanismo de reacción propuesto, estos resultados se explican debido al impedimento estérico del grupo *t*-butilo que inhibe la isomerización E/Z del grupo oxima y por tanto la reacción de hidratación.

Con respecto a la hidratación con ácido *p*-toluensulfónico la diferencia más significativa que se encontró en las reacciones de hidratación catalizadas con ácido *p*-toluensulfónico respecto a las reacciones catalizadas por la sal de oro, fue el aumento del rendimiento de la cetona cuando se emplea el ácido como catalizador (**entradas 1 y 2, tabla 3.4**).

En estas condiciones, la reacción de hidratación con ácido *p*-toluensulfónico de las alquinoximas **3b** (terminal), **3d** (arilo rico en electrones), **3d** (bencílico), **3f** (deficiente en electrones), **3h** y **3j** (alquílicos), condujo a la formación de las

respectivas cetonas **8** (tabla 3.4). No obstante, en el caso de la oxima propargílica **3l**, se recuperó el producto de partida inalterado.



Entrada	3	R	R¹	R²	Método ^a	8 (%)
1	a	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	E	a (49)
2	a	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	F	a (76)
3	b	C ₆ H ₅	CH ₃	H	E	b (42)
4	b	C ₆ H ₅	CH ₃	H	F	b (98)
5	d	C ₆ H ₅	CH ₃	4-MeOC ₆ H ₅	E	c (36)
6	d	C ₆ H ₅	CH ₃	4-MeOC ₆ H ₅	F	c (49)
7	e	C ₆ H ₅	CH ₃	Bn	E	d (39)
8	e	C ₆ H ₅	CH ₃	Bn	F	d (65)
9	f	C ₆ H ₅	CH ₃	4-CF ₃ C ₆ H ₅	E	e (63)
10	f	C ₆ H ₅	CH ₃	4-CF ₃ C ₆ H ₅	E	e (77)
11	h	C ₆ H ₅	CH ₃	<i>n</i> -Bu	E	f (51)
12	h	C ₆ H ₅	CH ₃	<i>n</i> -Bu	F	f (83)
13	j	C ₆ H ₅	CH ₃	<i>t</i> -Bu	E	g (45)
14	j	C ₆ H ₅	CH ₃	<i>t</i> -Bu	F	g (80)
15	l	<i>t</i> -Bu	Bn	C ₆ H ₅	E	h (0)
16	l	<i>t</i> -Bu	Bn	C ₆ H ₅	F	h (0)

^a Método E: **3** (1eq), NaAuCl₄·2H₂O (5mol%) y agua (66μL) en metanol (0.64mL), 70°C, 16h. Método F: **3** (1eq), 4-MeC₆H₅SO₃H (5mol%) y agua (66μL) en metanol (0.64mL), 70°C, 16h.

Tabla 3.4

En definitiva, la reacción de hidratación catalizada por oro de los éteres de oxima propargílicos, conduce a la formación de una única cetona, siendo la cetona

Markovnikov en el caso de alquinos terminales. En el caso de alquinos internos se obtiene la misma regioquímica. Los rendimientos son en general moderados y no parecen estar controlados por la naturaleza del grupo R^2 sobre el triple enlace.

II.2.- Estudio del mecanismo de reacción.

Al no haberse descrito con anterioridad la reacción de hidratación de éteres de oxima propargílicos catalizada por oro(III) o ácido *p*-toluensulfónico, se consideró de interés aportar algún dato experimental que permitiera postular hipótesis razonables sobre el mecanismo.

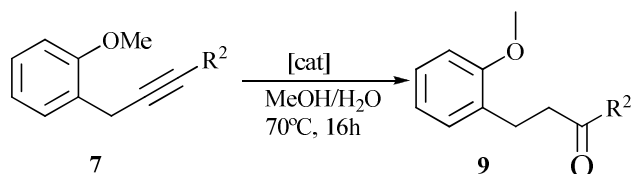
Como ya se ha mencionó en el capítulo 2, el ciclo catalítico habitualmente propuesto para las reacciones de adición de este tipo de nucleófilos catalizada por oro consiste en 3 etapas:

- a) Coordinación del alquino al catalizador de oro, generando así un complejo oro-alquino activado
- b) Ataque del nucleófilo de oxígeno al complejo activado oro-alquino.
- c) Protodemetalación para regenerar la especie catalítica de oro(III).

Por otro lado, de acuerdo con los resultados obtenidos en las reacciones de hidratación de los éteres de oxima catalizadas por oro y por ácido, como primera hipótesis proponemos que el grupo oxima es la responsable de la regioisomería observada y la total selectividad con la que transcurre la reacción. Para tratar de evidenciar esta hipótesis se planeó contrastar las oximas propargílicas con las reacciones de hidratación de 2-alquínil metoxibencenos, para observar si la presencia del grupo metoxi tiene el mismo efecto que el grupo $C=NOMe$ en la orientación de la adición del agua.

- *Reacciones de hidratación de 2-alquinil metoxibencenos.*

Los 2-alquinil metoxibencenos **6**, sintetizados en el apartado I mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, se han empleado como sustratos de partida en las reacciones de hidratación catalizadas por oro(III) y ácido *p*-toluensulfónico (**tabla 3.5**).



Entrada	7	R ²	Método ^a	9(%)
1	a	C ₆ H ₅	E*	a(38)
2	a	C ₆ H ₅	F	a(0)
3	b	H	F	b(0)

^a *Método E**: **3** (1eq), NaAuCl₄•2H₂O (10mol%) y agua (66μL) en metanol (0.64mL), 70°C, 16h. *Método F*: **3** (1eq), 4-MeC₆H₄SO₃H 5mol%) y agua (66μL) en metanol (0.64mL), 70°C, 16h.

Tabla 3.5

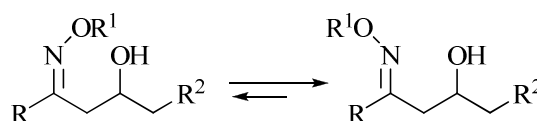
La reacción de hidratación catalizada por oro del alquino **7a** condujo a la formación de la correspondiente cetona con un rendimiento bajo (**entrada 1, tabla 3.5**). De hecho, para que la reacción tenga lugar es necesario un aumento de la cantidad de catalizador y del aumento de la temperatura de reacción. Asimismo, se observó que la cetona obtenida presenta una regioquímica opuesta al caso de las correspondientes cetonas de los éteres de oxima.

Ahora bien, el resultado fue bien distinto al emplear el ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, se recuperaron los productos de partida (**entradas 2y 3, tabla 3.5**).

Estos resultados muestran por un lado la dificultad de la hidratación de triples enlaces internos y que la oxima tiene un efecto en la reacción de hidratación, tanto por lo que se refiere a la activación como al control de la selectividad.

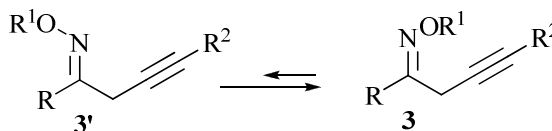
- *Hipótesis: Isomerización del éter de oxima en medio ácido.*

Como ya se ha comentado anteriormente, en 1990 Shatztmiller describió la síntesis de β -ceto O-alkil oximas mediante reacciones de oxidación de los correspondientes alcoholes catalizadas por cromo³⁶. Entre los distintos ensayos llevados a cabo, observaron que las β -hidroxi (Z)-O-alkil oximas en medio ácido se isomerizaban a β -hidroxi (E)-O-alkil oximas (**esquema 3.45**).



Esquema 3.45

De acuerdo con estos datos una posible en una primera hipótesis proponemos que el éter de propargil oxima **3** en presencia del catalizador (oro o ácido *p*-toluensulfónico) se isomeriza a **3'** (**esquema 3.46**), siendo ésta la especie que se hidrata.



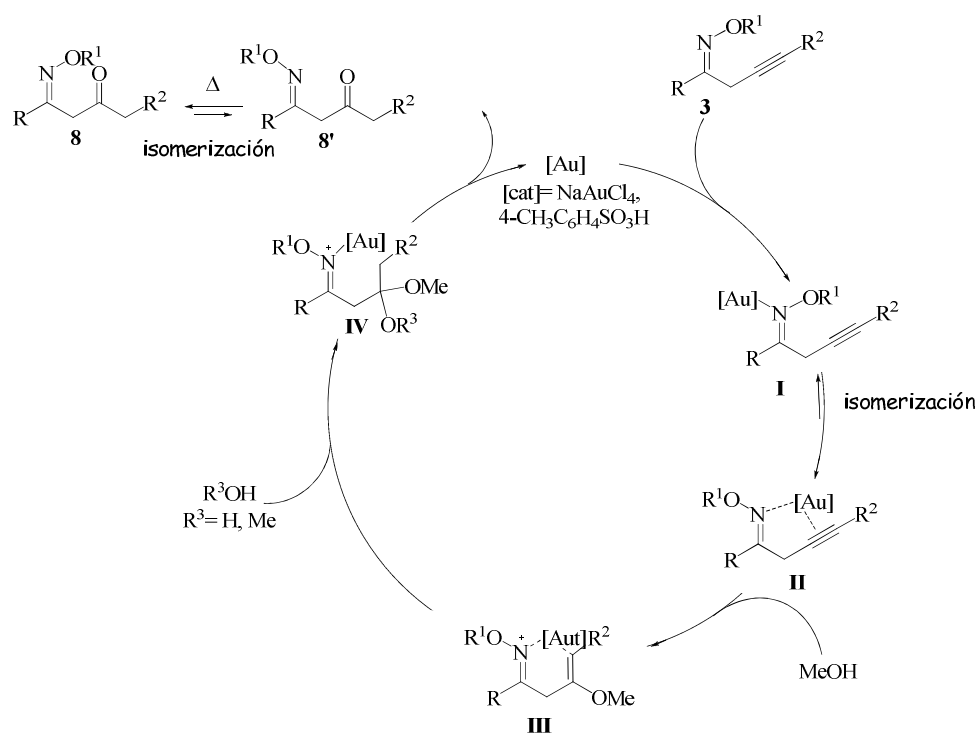
Esquema 3.46

Por otro lado, en las reacciones de hidratación de los éteres de oxima propargílicos **3l** y **3m** (grupo *t*-Bu en el éter de oxima) en los que la isomerización no puede tener lugar por motivos estéricos, se recuperan los productos de partida. Lo cual apoyaría la hipótesis de que la reacción de hidratación únicamente tiene lugar cuando se asocia a la isomerización (Z)-(E).

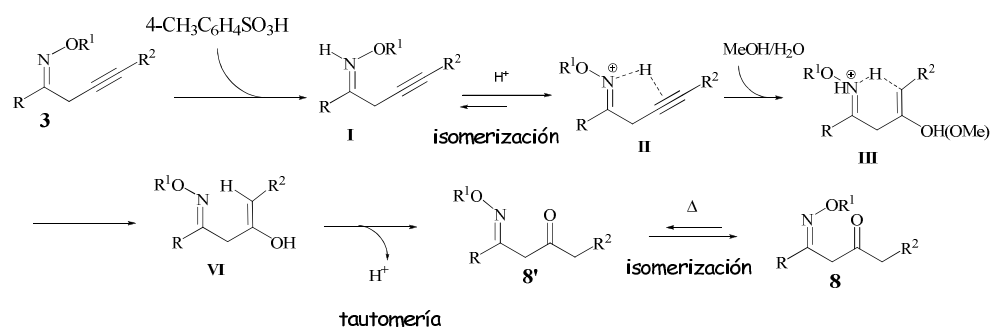
- *Ciclo catalítico propuesto.*

En consecuencia, a partir de los resultados obtenidos se podrían postular los siguientes mecanismos de reacción.

El ciclo catalítico propuesto para la reacción de hidratación catalizada por oro (III) consta de 5 etapas (**esquema 3.47**). Así pues, el mecanismo propuesto supone una primera etapa de coordinación del oro al nitrógeno del éter de la oxima generando el intermedio de reacción **I**, seguido de la isomerización del (Z)-éter de oxima a (E)-éter de oxima y coordinación del catalizador al enlace triple formando el intermedio **II**. Tras el ataque del metanol al enlace triple y evolución al intermedio **III**, hay un segundo ataque nucleofílico, bien de otra molécula de metanol bien de una molécula de agua (**IV**). Finalmente, tras la hidrólisis y protodemetalación del intermedio **IV** se obtiene la cetona **8'** que isomeriza a **8**. Asimismo, tras la etapa de protodemetalación se regenera el catalizador y puede reiniciarse un nuevo ciclo catalítico.



Por su parte, en las reacciones de hidratación catalizadas por ácido *p*-toluensulfónico el mecanismo de reacción constaría de las etapas de coordinación del protón al nitrógeno, isomerización(E)-(Z) del éter de oxima, coordinación del catalizador al triple enlace y ataque del metanol o agua (esquema 3.48). A diferencia de la catálisis con oro, aquí tras la formación del intermedio VI se liberaría un protón que coordinaría a otro éter de oxima.



CONCLUSIONES

El estudio de la síntesis de éteres de oxima propargílicos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio y el estudio de las reacciones de hidratación de estos sustratos catalizada tanto por oro como por ácido *p*-toluensulfónico ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

- Se ha llevado a cabo con éxito una reacción catalizada por paladio de acoplamiento cruzado sobre un α -halo éter de oxima primario en condiciones relativamente suaves. Con esta metodología los derivados alquilados correspondientes se obtienen con rendimientos de moderados a altos independientemente del carácter electrónico de los sustituyentes del alquino. Asimismo, esta metodología se ha extrapolado a la síntesis de 2-alquilmetoxibencenos.
- Se ha demostrado que tanto los alquil estannanos como los alquil indatos generados in situ son nucleófilos adecuados para llevar a cabo con éxito las reacciones de acoplamiento cruzado.
- La reacción de hidratación de los éteres de oxima propargílicos catalizada por oro o ácido *p*-toluensulfónico conduce a la formación un único regioisómero de la correspondiente cetona. La formación de un único regioisómero en las reacciones de hidratación de alquinos internos no tiene precedentes en la bibliografía. Asimismo, las reacciones catalizadas por el ácido condujeron a la formación de la cetona con mejores resultados que las reacciones catalizadas por oro. No obstante, los rendimientos obtenidos no reflejan una tendencia clara en la que predominan efectos estéricos y electrónicos.

- Los 2-alquil metoxibencenos únicamente dan el producto de hidratación (con una regioquímica opuesta a los éteres de oxima) en reacciones catalizadas con oro(III). Destacar que las cetonas se obtienen con rendimientos bajos.
- El estudio del mecanismo de la reacción de hidratación nos ha permitido establecer la implicación del nitrógeno del éter de oxima en la catálisis y parece ser el grupo director el responsable de la regioquímica observada.

PARTE EXPERIMENTAL

ÍNDICE

I.- Reacciones de acoplamiento cruzado.

I.1.- Síntesis de los productos de partida.

I.2.- Reacciones de acoplamiento cruzado entre una α -halo oxima y un alquino.

I.2.1.- Blanco de la reacción.

I.2.2.- Empleo de las condiciones estándar de reacciones de Sonogashira.

I.2.3.- Empleo de organometálicos de estaño.

I.2.4 .- Empleo de organometálicos de indio.

II.- Reacciones de hidratación.

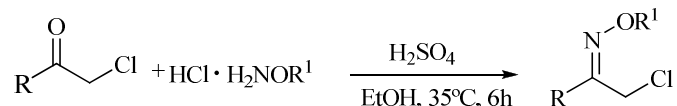
II.1.- Reacciones de hidratación catalizadas por oro.

II.2.- Reacciones de hidratación catalizadas por ácido *p*-toluensulfónico.

III.- Estudio del mecanismo de reacción

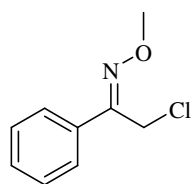
I.- Reacciones de acoplamiento cruzado**1.- Preparación de los productos de partida.**

- *Síntesis de éteres de oxima clorados.*

*Procedimiento general*

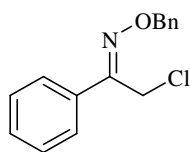
A una disolución de la cetona adecuada (1eq, 10mmol), cloruro de metil/bencil hidroxilamina (3eq, 30mmol) en etanol (60mL) se añadió lentamente 6 gotas de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se calentó a 35°C durante 6h.

Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente, y se hidrolizó con agua (20mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* [hexano] en sílica gel.

(Z)-2-cloro-1-feniletanona O-metil oxima**1a**

Fórmula molecular:	C ₉ H ₁₀ ClNO
Peso molecular (g/mol) :	183
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	25

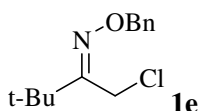
Rendimiento (%):	86
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	3.99 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 2H)
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	32.5, 62.7, 126.1, 128.6, 129.6, 133.4, 152.5
EMAR (EI⁺): Calculada para (M ⁺) C ₉ H ₁₀ ClNO: 183.0441: encontrada: 183.04	

(Z)-2-cloro-1-feniletanona O-bencil oxima**1d****Fórmula molecular:** C₁₅H₁₄ClNO**Peso molecular (g/mol) :** 259**Estado físico:** Aceite incoloro**Rendimiento (%):** 65**¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):**
δppm

4.34 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.12-7.26 (m, 8H), 7.50-7.53 (m, 2H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):
δppm

32.6, 76.8, 126.0, 127.9, 128.0, 128.3, 128.5, 129.5, 133.3, 137.3, 152.7

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₄ClNO: 259.0763 encontrada: 259.07.**(Z)-1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-ona O-bencil oxima****1e****Fórmula molecular:** C₁₃H₁₈ClNO**Peso molecular (g/mol) :** 239**Estado físico:** Sólido blanco**Punto de fusión (°C):** 30**Rendimiento (%):** 90**¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):**
δppm

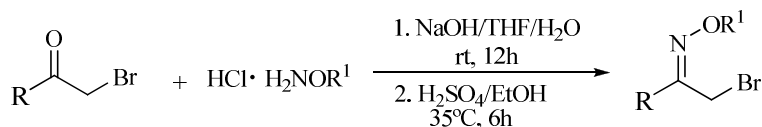
1.31 (s, 9H), 4.21 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.40-7.3 (m, 5H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):
δppm

37.8, 31.4, 36.9, 76.0, 127.6, 127.9, 128.1, 137.8, 160.7

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₃H₁₈ClNO: 239.1076 encontrada: 239.10

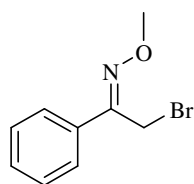
- *Síntesis de éteres de oxima bromadas.*



Procedimiento general

Una disolución de cloruro de metil/bencil hidroxilamina (3eq, 30mmol) y NaOH (3eq, 30mmol) en THF (6mL) a temperatura ambiente se añadió lentamente agua (0.15mL) y se agitó durante 12h. Tras ese tiempo, se adicionó Na₂SO₄; se filtró a vacío. A continuación, a una disolución de la cetona deseada (1eq, 10mmol) en etanol (60mL) se añadió lentamente la disolución de hidroxilamina en THF anterior y 6 gotas de ácido sulfúrico. La mezcla de reacción se calentó a 35°C durante 6h.

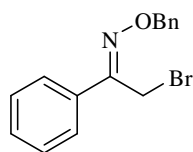
Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente, y se hidrolizó con agua (20mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* [hexano] en sílica gel.

(Z)-2-bromo-1-feniletanona O-metil oxima**1b**

Fórmula molecular:	C ₉ H ₁₀ BrNO
Peso molecular (g/mol) :	228
Estado físico:	Sólido blanco
Punto de fusión (°C):	25

Rendimiento (%):	60
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	4.01 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 7.30-7.32 (3H, m), 7.61-7.64(2H, m)
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	17.9, 62.8, 126.0, 128.6, 129.6, 133.4, 152.6

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₉H₁₀NOBr: 226. 9945 encontrada: 226. 99.

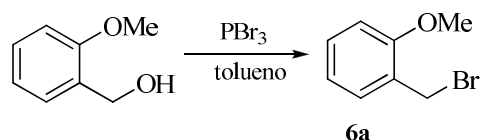
(Z)-2-bromo-1-feniletanona O-bencil oxima**1c**

Fórmula molecular:	C ₁₅ H ₁₄ BrNO
Peso molecular (g/mol) :	304
Estado físico:	Aceite incoloro

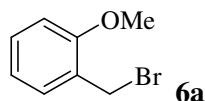
Rendimiento (%) :	71%
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	4.39 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.34 (s, 4H), 7.26-7.45 (m, 8H), 7.69-7.72 (m, 2H)
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	14.1, 18.2, 31.6, 32.7, 126.1, 126.2, 127.9, 128.1, 128.1, 128.4, 129.7, 133.4, 152.9.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₄BrNO: 303.0258 encontrada: 303.02.

- *Síntesis de la 1-(bromometil)-2-metoxibenceno.*

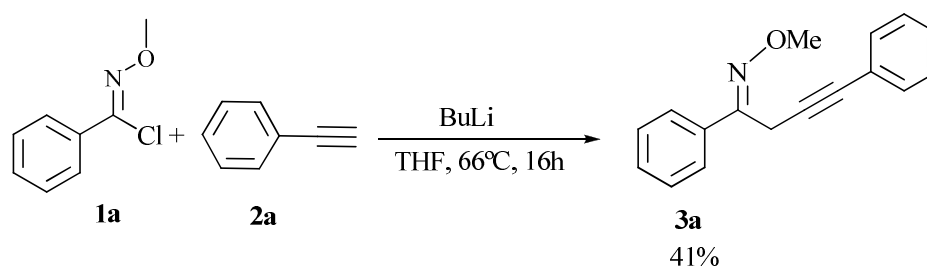
**6a***Procedimiento general*

A una disolución de 2-metoxibencil alcohol (2.7eq, 21.5mmol) en tolueno (25 mL) a 40 °C se le añadió lentamente tribromuro de fósforo (1eq, 7.52mmol). La disolución se calentó a 100°C durante 10 minutos, transcurrido ese tiempo se dejó que alcanzase temperatura ambiente; y se lavó con agua (2 x 50mL) y con salmuera (50mL). La fase acuosa se extrajo con dietil éter (75mL). El extracto orgánico se concentró a presión reducida hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash [hexano-AcOEt (100:1)].

1-(bromometil)-2-metoxibenceno

Fórmula molecular:	C ₈ H ₉ BrO
Peso molecular (g/mol) :	201
Estado físico:	Aceite denso

Rendimiento (%):	68
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm	3.82 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.84 (dd, 2H, J=8.0Hz, J=16.1Hz), 7.17-7.27 (m, 3H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm	29.1, 55.6, 110.9, 120.6, 130.2, 130.9, 157.4.
EMAR (EI⁺): Calculada para (M ⁺) C ₈ H ₉ BrO: 202.1349 encontrada: 202.13.	

I.2.- Reacciones de acoplamiento cruzado entre una α-halo oxima y un alquino catalizadas por paladio.**I.2.1.-Blanco de la reacción.***Procedimiento general.*

A una disolución del alquino **2a** (1.1eq, 0.4mmol) en THF (0.4mL) a -70°C se adicionó gota a gota una disolución de BuLi (1eq, 1.6M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10min. Transcurrido ese tiempo se adicionó gota a gota una disolución de la α-cloro oxima **1a** (1eq, 0.4mmol) en THF (0.4mL) y se agitó durante 16h a temperatura ambiente.

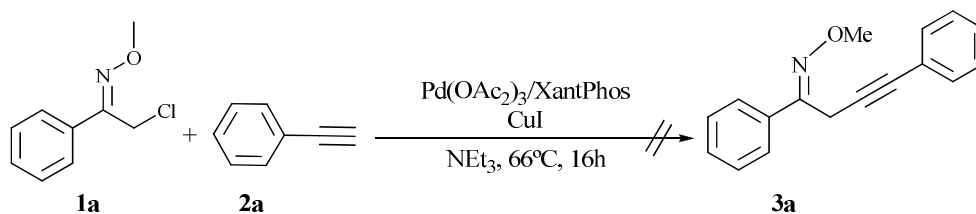
Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se hidrolizó con agua (8mL). La fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía flash [hexano: AcOEt (4:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. El correspondiente producto alquínico se obtuvo con un 41% de rendimiento.

I.2.2. - Empleo de las condiciones estándar de reacciones de Sonogashira.

- *Sistema catalítico: Pd/Cu.*



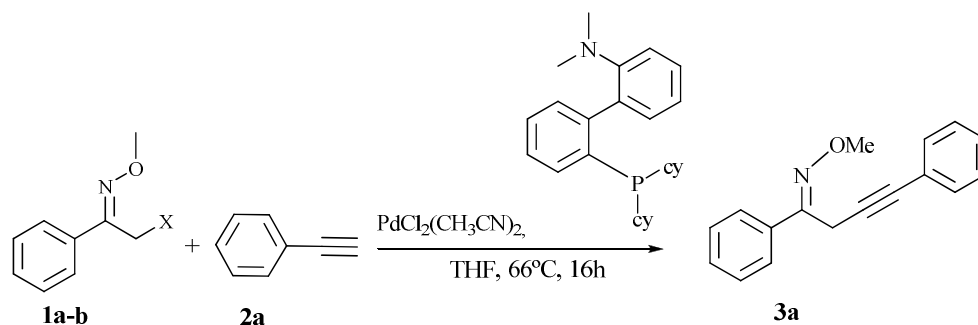
Procedimiento general.

Una mezcla de α-cloro oxima **1a** (1eq, 0.4mmol), alquino **2a**, Pd(OAc₂)₃ (5mol%, 0.02mmol), XantPhos (5mol%, 0.02mmol) y CuI (5mol%, 0.02mmol) en NEt₃ (1.6mL) y bajo atmósfera de argón, se calentó a reflujo durante 16h. Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y se hidrolizó con agua (8mL). La fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción.

El análisis del crudo de reacción por espectroscopía de RMN ^1H indicó que la reacción no tuvo lugar, recuperándose el producto de partida prácticamente inalterado, así como observándose la formación del producto de homoacoplamiento del alquino.

- *Sistema catalítico: Pd.*

Procedimiento general.

Una mezcla de α -cloro oxima **1a-b** (1eq, 0.4mmol), alquino **2a**, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (7mol%, 0.028mmol), 2-diciclohesilfosfina-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (21mol%, 0.084mmol) y CsCO_3 (1.05eq, 0.42mmol) en THF (1mL) y bajo atmósfera de argón, se calentó a reflujo durante 16h. Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y se hidrolizó con agua (8mL). La fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

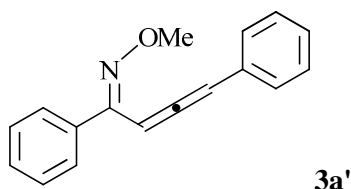
Análisis del crudo de reacción.

- $X=\text{Cl}$

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía flash [hexano: AcOEt (4:1)] en sílica gel, del crudo

de reacción. El correspondiente producto de acoplamiento cruzado se obtuvo con un 25% de rendimiento.

(E)-1,4-difenilbuta-2,3-dien-1-ona O-metil oxima



Fórmula molecular: C₁₇H₁₅NO

Peso molecular (g/mol) : 249

Estado físico: Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.39 (s, 3H), 6.31 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 8H), 7.42-7.45 (m, 2H).

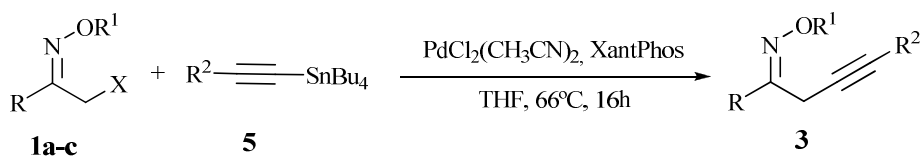
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 62.4, 88.2, 97.4, 127.1, 127.5, 128.06, 128.7, 129.2, 132.7, 213.2.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₇H₁₅NO: 249.1153 encontrada: 249.11.

- X=Br

El análisis del crudo de reacción por espectroscopía de RMN ¹H indicó que la reacción no tuvo lugar, recuperándose el producto de partida prácticamente inalterado, así como observándose la formación del producto de homoacoplamiento del alquino.

I.2.1.2.- Empleo de organometálicos de estaño.



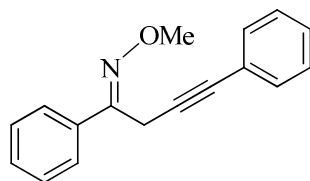
1	X	R	R¹	5	R²	3	R	R¹	R²
a	Cl	C ₆ H ₅	Me	a	C ₆ H ₅	a	C ₆ H ₅	OMe	C ₆ H ₅
b	Br	C ₆ H ₅	Me	b	H	b	C ₆ H ₅	OM	H
c	Br	C ₆ H ₅	Bn			c	C ₆ H ₅	Bn	C ₆ H ₅

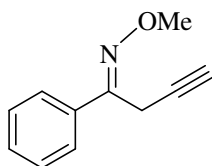
Procedimiento general.

Una mezcla de oxima **1** (1eq, 0.4mmol), alquino **4** (1.1eq, 0.44mmol), PdCl₂(CH₃CN)₂ (6mol%, 0.024mmol), XantPhos (6mol%, 0.024mmol) en THF (4mL) desgasificado y bajo atmósfera de argón, se calienta a reflujo durante 16h. Tras ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y se hidrolizó con una disolución saturada de KF (8mL) dejándose agitar durante media hora. La fase acuosa se extrae con dietil éter (3 x 5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía flash [hexano: AcOEt (4:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase *Resultados y discusión, tabla 3.1.*

(E)-1,4-difenibut-3-in-1-one O-metil oxima**3a****Fórmula molecular:** C₁₇H₁₅NO**Peso molecular (g/mol):** 249**Estado físico:** Aceite amarillo**¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):** 3.80(s, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.15-7.17 (m, 3H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.69-7.72 (m, 2H) δppm**¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):** 17.2, 62.3, 81.4, 84.3, 123.3, 126.5, 127.8, 128.0, 128.3, 129.3, 131.5, 134.6, 152.1 δppm**EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₁₇H₁₅NO: 249.1153 encontrada: 249.11.

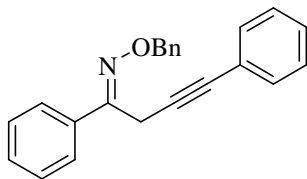
(E)-1-fenilbut-3-in-1-ona O-metil oxima**3b**

Fórmula molecular:	C ₁₁ H ₁₁ NO
Peso molecular (g/mol) :	173
Estado físico:	Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.91 (t, J=2.8Hz, 1H), 3.59 (d, J=2.8Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.30-7.33 (m, 3H), 7.63-7.67 (m, 2H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 16.2, 62.3, 69.4, 78.7, 126.4, 128.4, 129.4, 134.4, 151.6

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₁H₁₁NO: 173.0840 encontrada: 173.08.

(E)-1,4-difenilbut-3-in-1-ona O-bencil oxima**3c**

Fórmula molecular:	C ₂₃ H ₁₉ NO
Peso molecular (g/mol) :	325
Estado físico:	Aceite amarillo

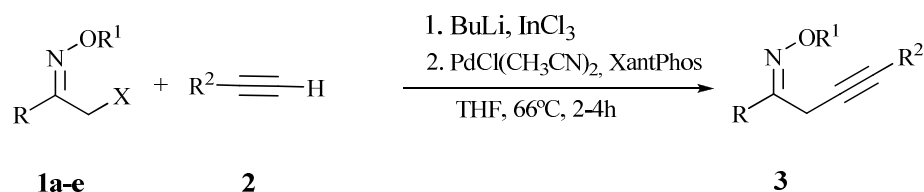
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.83 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.16-7.35 (m, 15H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 17.6, 81.5, 84.4, 99.9, 126.6, 127.1, 127.7, 127.8, 127.9, 129.9, 128.3, 128.4, 128.4, 128.6, 129.3, 129.8, 131.6, 134.7, 137.8, 149.0, 152.5.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₃H₁₉NO: 325.1466 encontrada: 325.14.

I.2.1.3.- Empleo de organometálicos de indio.

- *Reacciones de acoplamiento cruzado con oximas*



1	X	R	R¹	2	R²	3	R	R¹	R²
a	Cl	C ₆ H ₅	Me	a	C ₆ H ₅	a	C ₆ H ₅	Me	C ₆ H ₅
b	Br	C ₆ H ₅	Me	c	4-MeOC ₆ H ₅	c	C ₆ H ₅	Bn	C ₆ H ₅
c	Br	C ₆ H ₅	Bn	d	Bn	d	C ₆ H ₅	Me	4-MeOC ₆ H ₅
d	Cl	C ₆ H ₅	Bn	e	4-CF ₃ C ₆ H ₅	e	C ₆ H ₅	Me	Bn
e	Cl	<i>t</i> -Bu	Bn	f	4-Cl C ₆ H ₅	f	C ₆ H ₅	Me	4-CF ₃ C ₆ H ₅
				g	<i>n</i> -Bu	g	C ₆ H ₅	Me	4-Cl C ₆ H ₅
				h	<i>t</i> -Bu	h	C ₆ H ₅	Me	<i>n</i> -Bu
				i	TMS	i	C ₆ H ₅	Bn	<i>n</i> -Bu
						j	C ₆ H ₅	Me	<i>t</i> -Bu
						k	C ₆ H ₅	Me	TMS
						l	<i>t</i> -Bu	Bn	C ₆ H ₅
						m	<i>t</i> -Bu	Bn	4-Cl C ₆ H ₅
						n	<i>t</i> -Bu	Bn	<i>n</i> -Bu

Procedimiento general.

A una disolución de *n*-BuLi (1.1eq, 0.55mmol, 1.6M in THF) en THF (0.5mL) a -78 °C se le añadió gota a gota el alquino **2** (1.1eq, 0.55mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos. A continuación, se adicionó una disolución de InCl₃ (0.27eq, 0.138mmol) en THF (1ml); se agitó durante 30 minutos; se retiró el baño y se dejó

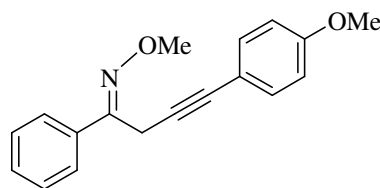
que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente (30min). El indato generado se adicionó a una mezcla de la oxima **1** (1eq, 0.5mmol), Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (6mol%) y XantPhos (6mol%) y bajo atmósfera de argón, se calentó a reflujo durante 2-4h. Transcurrido ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente y se hidrolizó con una disolución satura de NH₄Cl (8mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5mL). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anh.; se filtró y concentró a presión reducida hasta sequedad.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía flash [hexano: AcOEt (4:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase *Resultados y discusión*, **tabla 3.2**.

- **(E)-1,4-difenilbut-3-in-1-one O-metil oxima.**
(Véase *Parte experimental*, apartado **I.2.1.2**, producto **3a**)

(E)-4-(4-metoxifenil)-1-fenilbut-3-in-1-ona O-metil oxima



3d

Fórmula molecular: C₁₈H₁₇NO₂

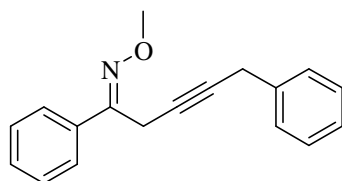
Peso molecular (g/mol) : 279

Estado físico: Aceite denso

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.68 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.96 (s, 3H),
δppm 6.67-6.70 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.29-
7.32 (m, 3H), 7.69-7.77 (m, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 17.2, 55.2, 62.3, 81.2, 82.7, 113.7, 126.5,
δppm 128.3, 129.2, 132.9, 152.3, 159.2.

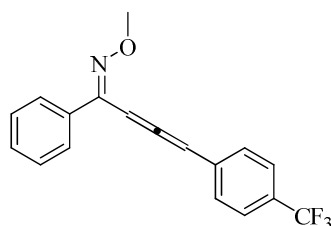
EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₈H₁₇NO₂: 279.1259 encontrada: 279.12.

(E)-1,5-difenilpent-3-in-1-ona O-metil oxima**3e****¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):**
δppm**Fórmula molecular:** C₁₈H₁₇NO**Peso molecular (g/mol) :** 263**Estado físico:** Aceite naranja

3.44 (t, J=2.4Hz, 2H), 3.63 (t, J=2.56Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.10-7.16 (m,5H), 7.28-7.31 (m,3H), 7.65-7.69 (m, 2H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):
δppm

16.6, 25.0, 62.2, 76.8, 78.9, 126.3, 126.5, 127.7, 128.2, 128.3, 129.2 134.7, 136.9, 152.6

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₈H₁₇NO: 263.1310 encontrada: 263.13.**(E)-1-fenil-4-(4-(trifluorometil)fenil)buta-2,3-dien-1-ona O-metil oxima****3f'****¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):**
δppm**Fórmula molecular:** C₁₈H₁₄F₃NO**Peso molecular (g/mol) :** 317**Estado físico:** Aceite incoloro

4.00 (s,3H), 6.33 (d, J=6.61Hz, 1H), 7.10 (d, J=6.58Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H), 7.40-7.49 (m, 4H)

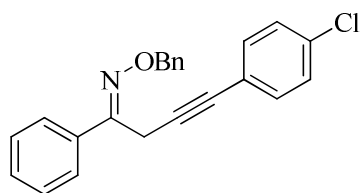
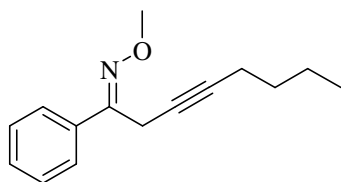
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):
δppm

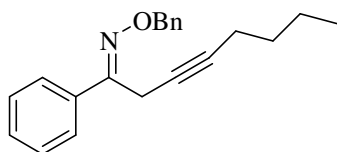
62.4, 88.6, 96.4, 125.6 (q, J=3.8Hz), 127.1 (J= 264Hz), 127.2, 127.9, 128.1, 129.3, 134.2, 136.2, 151.0, 213.2

¹⁹F RMN (CDCl₃; 75MHz) :
δppm

-72.98

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₉H₁₀NOBr: 317.1027 encontrada: 317.10.

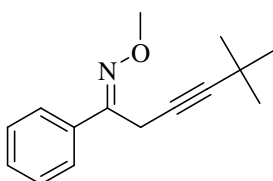
(E)-4-(4-clorofenil)-1-fenilbut-3-in-1-ona O-metil oxima**3g****Fórmula molecular:** C₁₇H₁₄ClNO**Peso molecular (g/mol) :** 283**Estado físico:** Aceite incoloro**¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):** 3.79 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.15-7.18 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.68-7.71 (m, 2H), δppm**¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):** 17.2, 62.3, 85.4, 121.8, 126.5, 128.3, 128.4, 129.4, 132.8, 133.8, 134.6, 151.8, δppm**EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₁₇H₁₄ClNO: 283.0763 encontrada: 283.07.**(E)-1-fenilbut-3-in-1-ona O-metil oxima****3h****Fórmula molecular:** C₁₅H₁₉NO**Peso molecular (g/mol) :** 229**Estado físico:** Aceite incoloro**¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):** 0.76 (t, J=7.18Hz), 1.15-1.36 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.28-7.30 (m, 3H), 7.64-7.67 (m, 2H), δppm**¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):** 13.5, 16.5, 18.4, 21.7, 30.7, 62.1, 74.2, 81.6, 126.5, 128.2, 129.1, 134.8, 152.9, δppm**EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₉NO 229.1466 encontrada: 229.14.

(E)-1-feniloct-3-in-1-ona O-bencil oxima**Fórmula molecular:** C₂₁H₂₃NO**Peso molecular (g/mol) :** 305**Estado físico:** Aceite amarillo**3i**

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.75 (t, J=7.18Hz, 3H), 1.14-1.35 (m, 4H),
 δ ppm 1.97-2.03 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.19-7.34 (m, 8H), 7.62-7.65 (m, 2H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 13.5, 16.9, 18.4, 21.8, 30.4, 14.3, 76.3, 81.6,
 δ ppm 126.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.3, 129.1, 134.8, 137.9, 153.3

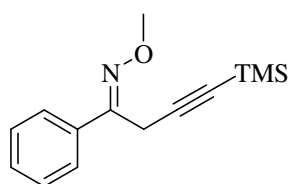
EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₁H₂₃NO: 305.1779 encontrada: 305.17.

(E)-5,5-dimetil-1-fenilhex-3-in-1-ona O-metil oxima**Fórmula molecular:** C₁₅H₁₉NO**Peso molecular (g/mol) :** 229**Estado físico:** Aceite amarillo**3j**

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.02 (s, 9H), 3.53 (s, 2H), 3.92 (s, 3H),
 δ ppm 7.27-7.30 (m, 3H), 7.63-7.66 (m, 2H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 16.7, 27.3, 30.9, 62.1, 73.0, 90.4, 126.7,
 δ ppm 128.1, 129.0, 129.3, 134.9, 153.4

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₅H₁₉NO: 229.1466 encontrada: 229.14.

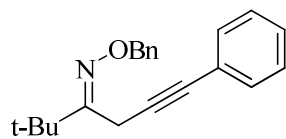
(E)-1-fenil-4-(trimetilsilil)but-3-in-1-ona O-metil oxima**3k**

Fórmula molecular: C₁₄H₁₉NOSi
Peso molecular (g/mol) : 245
Estado físico: Aceite incoloro

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.00 (s, 9H), 3.61 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), -7.29 (m, 3H), 7.63-7.66 (m, 2H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): -0.1, 17.8, 62.1, 86.2, 100.8, 126.5, 128.1, 129.1, 134.6, 151.9

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₄H₁₉NOSi 245.1157; encontrada: 245.12.

(E)-2,2-dimetil-6-fenilhex-5-in-3-ona O-bencil oxima**3l**

Fórmula molecular: C₂₁H₂₃NO

Peso molecular (g/mol) : 305

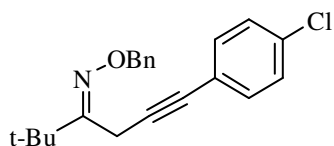
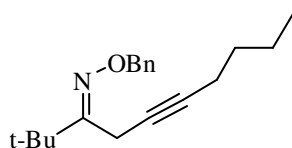
Estado físico: Sólido blanco

Punto de fusión (°C): 56-60

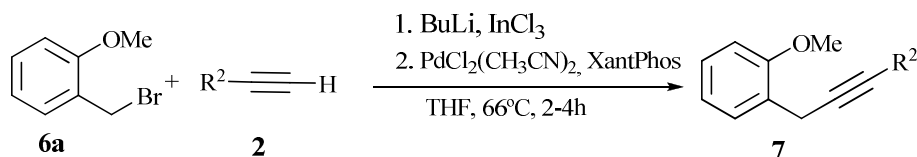
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.80 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.27-1.38 (m, 4H), 2.01-2.07 (m, 2H), 3.08(s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 16.0, 27.8, 37.4, 75.6, 80.0, 85.6, 123.8, 127.4, 127.6, 127.8, 128.1, 128.2, 131.5, 138.4, 160.6

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₂₁H₂₃NO: 305.1779 encontrada: 305.17.

(E)-6-(4-clorofenil)-2,2-dimetilhex-5-in-3-ona O-bencil oxima**3m****Fórmula molecular:** C₂₁H₂₂ClNO**Peso molecular (g/mol) :** 339**Estado físico:** Aceite incoloro**¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):** 1.13 (s, 9H), 3.32(s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.18-7.22 (m, 7H), 7.31-7.34 (m, 2H)**¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):** 16.0, 27.8, 37.4, 75.6, 78.9, 86.6, 122.3, 127.4, 127.8, 128.2, 128.4, 132.8, 133.6, 138.4, 160.4**EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₂₁H₂₂ClNO: 339.1389 encontrada: 339.13.**(E)-2,2-dimetildec-5-in-3-ona O-bencil oxima****3n****Fórmula molecular:** C₁₉H₂₇NO**Peso molecular (g/mol) :** 285**Estado físico:** Aceite amarillo**¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):** 0.80 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.27-1.38 (m, 4H), 2.01-2.07 (m, 2H), 3.08(s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H)**¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):** 15.6, 15.3, 18.4, 21.9, 27.8, 30.9, 37.4, 75.2, 75.4, 79.9, 127.3, 127.7, 128.0, 138.6, 161.5**EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₁₉H₂₇NO: 285.2092 encontrada: 285.20.

- *Reacciones de acoplamiento cruzado con oximas*



2	R ²
a	C ₆ H ₅
g	n-Bu

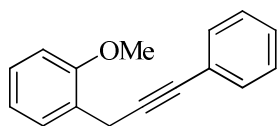
Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de acoplamiento cruzado entre una α -halo oxima y un alquino. (Véase apartado I.2.1.3)

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía flash [hexano: AcOEt (100:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase *Resultados y discusión, tabla 3.3*

1-metoxi-2-(3-fenilprop-2-ynil)benceno



7a

Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O

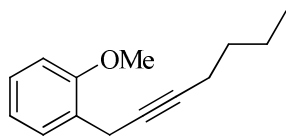
Peso molecular (g/mol) : 222

Estado físico: Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.72 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.79 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.90 (dt, J= 0.7, 7.7, 1H), 7.18-7.24 (m, 4H), 7.39 (q, J= 3.2, 6.5Hz, 2H), 7.52 (dd, J= 0.5, 7.4Hz, 1H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 20.1, 55.3, 82.7, 87.5, 109.9, 120.5, 127.7, 127.8, 128.2, 128.9, 131.6

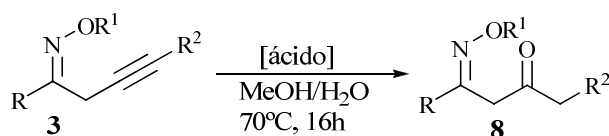
EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₆H₁₄O: 222.104: encontrada: 222.10.

1-(hept-2-inil)-2-metoxibenceno**7b****Fórmula molecular:** C₁₄H₁₈O**Peso molecular (g/mol) :** 202**Estado físico:** Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.84 (t, J= 7.2Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 4H), 2.13-2.19 (m, 2H), 3.46 (t, J= 2.3Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.74 (d, J= 8.3Hz, 1H), 6.87 (td, J= 0.8, 7.53Hz, 1H), 7.13 (td, J= 1.7, 8Hz, 1H), 7.45 (dd, J= 0.5, 7.5Hz, 1H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 13.6, 18.6, 19.4, 22.0, 31.2, 55.2, 77.2, 82.7, 109.7, 120.4, 125.9, 127.5, 128.7, 128.8, 128.9

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₈O: 202.1357 encontrada: 202.13.

II.- Reacciones de hidratación.

3	R	R¹	R²
a	C ₆ H ₅	Me	C ₆ H ₅
b	C ₆ H ₅	Me	H
d	C ₆ H ₅	Me	4-MeOC ₆ H ₅
e	C ₆ H ₅	Me	Bn
j	C ₆ H ₅	Me	<i>t</i> -Bu
l	<i>t</i> -Bu	Bn	C ₆ H ₅

Procedimiento general.

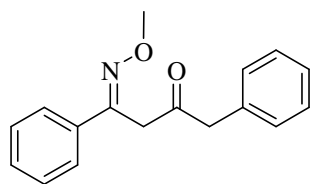
Una disolución de la oxima propargílica **3** (1eq, 0.4mmol), el catalizador deseado (5mol%, 0.02mmol) y agua (66µL) en metanol (0.64mL) se calentó a 70°C durante 16h. Transcurrido ese tiempo, se dejó que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente; se diluyó con AcOEt (8mL); se filtró sobre alúmina activada básica y concentró a presión reducida hasta sequedad.

Método E: NaAuCl₄ (5mol%).

Método F: Ácido tríflico (5mol%)

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía flash [hexano: AcOEt (200:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase *Resultados y discusión*, **tabla 3.4**.

(E)-4-(metoxiimino)-1,4-difenilbutan-2-ona**8a**

Fórmula molecular: C₁₇H₁₇NO₂

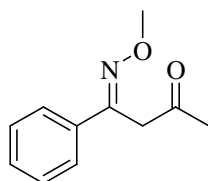
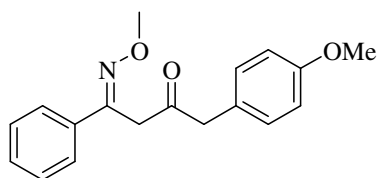
Peso molecular (g/mol) : 267

Estado físico: Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.68 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H),
δppm 7.08-7.10 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 6H), 7.41-7.44 (m, 2H)

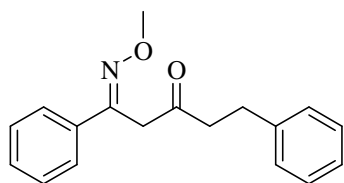
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 41.0, 49.4, 62.1, 126.1, 127.1, 128.5, 128.6,
δppm 129.3, 129.5, 133.7, 135.1, 152.0, 202.7

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₇H₁₇NO₂: 267.1259 encontrada: 267.12.

(E)-4-(metoxiimino)-4-fenilbutan-2-ona**8b****Fórmula molecular:** C₁₁H₁₃NO₂**Peso molecular (g/mol) :** 192**Estado físico:** Aceite naranja**¹H RMN (CDCl₃; 300MHz):** 2.12 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.02 (s, 3H),
δppm 7.27-7.29 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 2H)**¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):** 29.5, 42.5, 62.2, 126.1, 128.6, 129.4, 135.2,
δppm 152.0, 203.3**EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₁₁H₁₃NO₂: 191.0946 encontrada: 191.09.**(E)-4-(metoxiimino)-1-(4-metoxifenil)-4-fenilbutan-2-ona****8c****Fórmula molecular:** C₁₈H₁₉NO₃**Peso molecular (g/mol) :** 297**Estado físico:** Aceite marrón

:

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.65 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.91
δppm (s, 3H), 6.77 (dd, J= 8.7, 4.5Hz, 2H), 7.03
(dd, J= 8.7, 4.8Hz, 2H), 7.25 (dd, J= 5.2Hz,
1.9Hz, 3H), 7.44-7.47 (m, 2H)**¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz):** 40.9, 48.6, 55.2, 62.1, 114.0, 125.7, 126.1,
δppm 128.4, 129.3, 130.5, 135.2, 152.1, 158.7,
203.1**EMAR (EI⁺):** Calculada para (M⁺) C₁₈H₁₉NO₃: 297.1364 encontrada: 297.13.

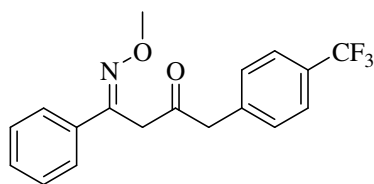
(E)-1-(metoxiimino)-1,5-difenilpentan-3-ona**8d**

Fórmula molecular: C₁₈H₁₉NO₂
Peso molecular (g/mol) : 281
Estado físico: Aceite naranja

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.76-2.82 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.07-7.11 (m, 3H), 7.17-7.19 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 3H), 7.48-7.51 (m, 2H)
 δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 29.6, 42.0, 43.6, 62.2, 126.0, 126.1, 128.3, 128.4, 128.6, 129.4, 135.2, 140.8, 152.0, 204.4
 δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₈H₁₉NO₂: 281.1415 encontrada: 281.14.

(E)-4-(metoxiimino)-4-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ona**8e**

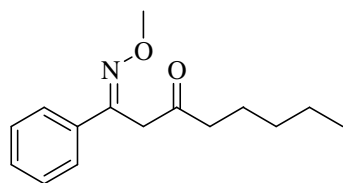
Fórmula molecular: C₁₈H₁₆F₃NO₂
Peso molecular (g/mol) : 335
Estado físico: Sólido amarillo
Punto de fusión (°C): 49-53

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.82-3.83 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.24 (d, J= 8.03Hz, 2H), 7.32 (dd, J= 5.28Hz, 1.92Hz, 3H), 7.51-7.54 (m, 4H)
 δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 41.5, 48.7, 62.2, 125.5 (c, J= 3.8Hz), 126.1, 127.4 (c, J= 270Hz), 128.6, 129.6, 130.0, 134.9, 137.6, 151.8, 201.8.

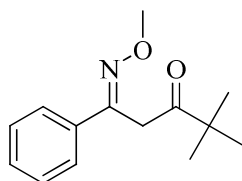
¹⁹F RMN (CDCl₃; 75MHz) : -92.6
 δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₈H₁₆F₃NO₂ 3335.1133, encontrada: 335.1126.

(E)-1-(metoxiimino)-1-feniloctan-3-ona**8f****Fórmula molecular:** C₁₅H₂₁NO₂**Peso molecular (g/mol) :** 247**Estado físico:** Aceite naranja

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.78 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.12-1.22 (m, 4H),
 δ ppm 1.44-1.54 (m, 2H), 2.40 (t, J=7.3Hz, 2H),
 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.26-7.39 (m,
 3H), 7.51-7.54 (m, 2H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 13.8, 22.3, 23.3, 31.2, 41.8, 42.1, 62.1,
 δ ppm 126.1, 126.2, 128.5, 129.3, 135.3, 152.2,
 205.5

EMAR (EI⁺): Calculada para C₁₅H₂₁NO₂ 247.1572: encontrada: 247.1562.**(E)-1-(metoxiimino)-4,4-dimetil-1-fenilpentan-3-ona****8g****Fórmula molecular:** C₁₄H₁₉NO₂**Peso molecular (g/mol) :** 247**Estado físico:** Aceite incoloro

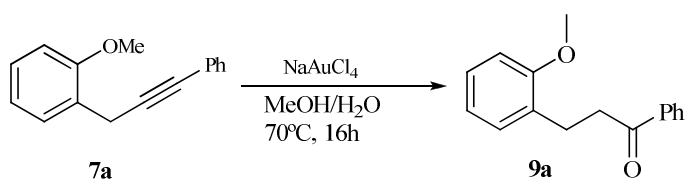
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.96 (s, 9H), 2.35 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.93
 δ ppm (s, 3H), 7.29-7.31 (m, 3H), 7.52-7.56 (m,
 2H)

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 29.6, 30.9, 43.9, 54.3, 60.1, 126.2, 128.5,
 δ ppm 129.3, 135.5, 152.5, 204.7.

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₄H₁₉NO₂: 247.1572 encontrada: 247.15.

III.- Estudio del mecanismo de reacción.

- *Reacciones de hidratación catalizadas por oro.*



Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de hidratación de oximas homopropargílicas. (Véase apartado II.1)

Método E: 5mol% NaAuCl₄, 70°C.

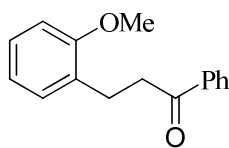
Análisis del crudo de reacción.

El análisis por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón reveló que la reacción de hidratación no tuvo lugar. Los productos de partida se recuperaron inalterados cuando el crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* [hexano-AcOEt (íá flash [hexano-AcOEt (200:1)] en sílica gel.

Método E*: 10mol% NaAuCl₄, 90°C.

Análisis del crudo de reacción.

El aislamiento del producto de acoplamiento cruzado formado en cada caso se realizó mediante cromatografía *flash* [hexano: AcOEt (200:1)] en sílica gel, del crudo de reacción. Véase Resultados y discusión, tabla 3.5.

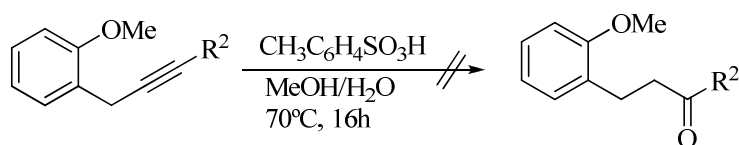
3-(2-metoxifenil)-1-fenilpropan-1-ona**9a****Fórmula molecular:** C₁₆H₁₆O₂**Peso molecular (g/mol) :** 240**Estado físico:** Aceite amarillo

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 2.97-3.02 (m, 2H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.80-6.87 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 2H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 25.7, 38.9, 55.2, 110.2, 120.2, 120.5, 127.5, 128.1, 128.5, 129.5, 130.1, 132.8, 136.9, 157.5, 199.9.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculada para (M⁺) C₁₆H₁₆O₂: 240.1150 encontrada: 240.11.

- *Reacciones de hidratación catalizadas por ácido p-toluensulfónico.*



2	R ²
a	C ₆ H ₅
g	<i>n</i> -Bu

Procedimiento general.

Condiciones similares a las descritas previamente para la reacción de hidratación de oximas homopropargílicas. (Véase apartado II.2)

Análisis del crudo de reacción.

El análisis por espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón reveló que la reacción de hidratación no había tenido lugar. Los productos de partida se recuperaron inalterados cuando el crudo de reacción se purifica por cromatografía *flash* [hexano-AcOEt (íá flash [hexano-AcOEt (200:1)] en sílica gel.



CHAPTER 4:
Synthesis of ethers

BACKGROUND

INDEX

Introduction.

I.- Etherification reaction in homogeneous phase.

I.1.- Williamson synthesis.

I.1.1.- Variations on the Williamson ether synthesis.

I.2.- Dehydration reactions.

I.2.1.- Sulfuric acid as dehydrating agent.

I.2.2.- Phosphorous as activating agent in etherification reactions.

I.2.3.- Etherification reaction catalyzed by metal transition.

1.2.3.1.- *Rhenium(V) und (VII) catalyst system.*

1.2.3.2.- *Iron(III) catalyst system.*

1.2.3.3.- *Rare earth(III) catalyst system.*

1.2.3.4.- *Iridium(III) catalyst system.*

1.2.3.5.- *Zinc catalyst system.*

1.2.3.6.- *Platinum(II) catalyst system.*

1.2.3.7.- *Paladium(II) catalyst system.*

1.2.3.8.- *Ruthenium catalyst system.*

I.2.3.9.- *Cobalt assisted system.*

I.2.3.10.- *Bismuth(III) catalyst system.*

I.2.3.11.- *Magnesium assisted system.*

I.2.4.- Etherification reaction catalyzed by dimethyl sulfoxide.

II.- Etherification reaction in heterogeneous phase.

II.1.- Dehydration of alcohols to ethers over alumina.

II.2.- Dehydration of alcohols to ethers by zeolites.

II.3.- Ion-exchange resins as catalysts for dehydration of alcohols.

II.4.- Heteropolyacids as catalysts for etherification.

II.5.- Etherification in a electrochemical system.

II.6.- Etherification in supercritical fluids.

Introduction.

Ethers are commercially attractive because of their extensive applications in the fine chemicals industry, such as drugs, anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic drugs,¹ plasticizer,² and perfumery (see alkyl phenethyl ethers such as phenethyl methyl ether (PEME) or phenethyl ethyl ether). Moreover, ethers such as methyl *t*-butyl ether (MTBE), ethyl *t*-butyl ether (ETBE), *t*-amyl methyl ether (TAME) and *t*-amylethyl ether appear to have presently the most favorable properties for reformulating gasoline. For example, highly branched ethers are oxygenates that play an important role in enhancing gasoline octane due to their significantly low blending vapor pressure³ and longer straight chain primary ethers can enhance cleaner burning of diesel fuels cetane numbers.⁴ Thus, their preparation is therefore of substantial interest.

A wide variety of methods are available for the synthesis of ethers, and among them points out the Williamson ether synthesis because for years has been considered as the best general method for the preparation of symmetrical and unsymmetrical ethers. Alternatively, ethers are also prepared from alcohols using Brønsted acid catalysts.⁵ The reactions using Brønsted acid are often conducted under harsh conditions that lead to the mixture of products. Moreover these are predominantly focused on the synthesis of symmetrical alkyl ethers. On the other hand, different catalytic systems based on transition metals, which can be considered as promising methods, are reported for etherification of alcohols even though only a reduced number of metals have been investigated to date. In general, the Lewis acid reagents used for the preparation of ethers are in homogeneous

¹ Yadav, G.D.; Krishnan, M.S.; *Ind. Eng. Chem. Res.* **1998**, 37, 3358.

² Joshi, S.R.; Sawant, S.B.; Joshi, J.B. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 40, 51.

³ Chu, P.; Kuhk, G.H. *Ing. End. Chem. Res.* **1987**, 26, 365.

⁴ Olah, G.A. US Patent 5, 520, 710(1996)

⁵ J. March, *Advanced Organic chemistry, Reactions, Mechanism and Structure*, 4th ed. Wiley, New York 1992, pp389-390.

phase and some of them endure from reusability. However, some of the Lewis acid catalysts are deactivated by water, which is produced during the reaction. Thus, in order to overcome the difficulties associated with homogeneous catalysts, usage of heterogeneous catalysts, such as resins⁶, zeolites and heteropoliacids⁷ has been reported.

In addition, ethers can be obtained from the reaction of an alcohol and carbonyl compounds,⁸ the reaction of a silyl ether and an aldehyde⁹ and even through a isomerization of oxo-alkynes.¹⁰

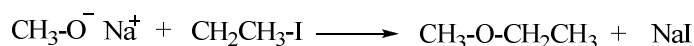
However, in this chapter are only detailed the methods which use two alcohol molecules to form an ether.

Thus despite the current methods, the development of new catalysts which are readily available, active at low loadings and which offer a broad scope and selectivity, is still an open objective in the synthesis of ethers from alcohols.

1.- Etherification reaction in homogeneous phase.

1.1.- Williamson ether synthesis.

In 1852, the first examples of the formation of carbon-oxygen single bonds via the treatment of a halide with an alkoxide or aryloxy ion were reported by Williamson (**equation 4.1**).¹¹



Equation 4.1

⁶ Harmer, M.A.; Syn, Q. *Appl. Catal. A* **2001**, 221, 45.

⁷ Zhu, Z.; Wang, B.; Ma, H. *J. Chem. Technol.* **2008**, 83, 878.

⁸ a) Fujii, Y.; Furugaki, H.; Yano, S.; Kita, K. *Chem. Lett.* **2000**, 926.

b) Karimi, B.; Ma'mani, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6051.

c) Kataki, D.; Phukan, P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1958.

⁹ Bajwa, J.S.; Jiang, X.; Slade, J.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T.J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6709.

¹⁰ Wang, Z.; Lin, X.; Luck, R.L.; Gibbons, G.; Fang, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2643.

¹¹ Williamson, A.W. *J. Chem. Soc.* **1852**, 106, 229.

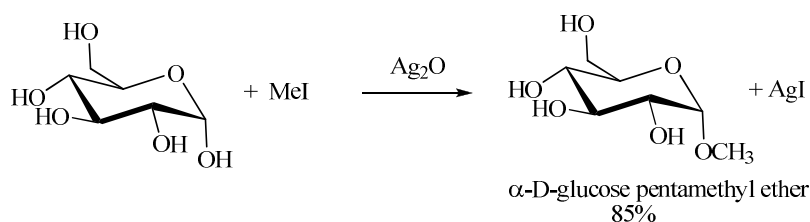
Preparation of ethers by this methodology was most successful when the alkyl halide was reactive toward S_N2 substitution. Methyl halides and primary alkyl halides were the best substrates. Secondary and tertiary halides were not suitable, because they tended to react with alkoxide bases by E_2 elimination rather than S_N2 substitution. Unsymmetrical ethers should therefore be synthesized by reaction between the more hindered alkoxide partner and the less hindered halide partner rather than vice versa, being a clearly dependence on the nature of the alkyl halide.

However, this reaction most times is not applied industrially due the fact that the starting halide compounds are not easily available or they are too expensive. Furthermore, it should be also considered that the use of the starting halides in addition to the stoichiometric amounts of waste salts, becomes this method in the less environmentally desirable process to provide ethers.

1.1.1.- Variations on the Williamson ether synthesis.

Although, in the literature are described many variations on the Williamson synthesis, here are shown some of the most relevant.

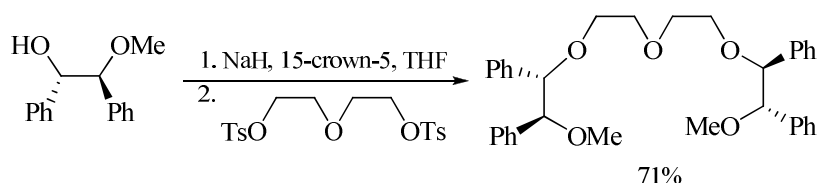
A useful variation involves silver oxide or silver carbonate, as base rather than sodium hydride. Under these conditions, the alcohol reacted directly with the alkyl halide, so there was no need to perform the metal alkoxide intermediate. For example, glucose reacted with iodomethane in the presence of silver Ag_2O to generate a pentaether (**equation 4.2**).



Equation 4.2

It was also possible to mix the halide and the alcohol, pyrrol, indol or phenol directly with Cs_2CO_3 in acetonitrile¹² or with solid KOH in Me_2SO ¹³. On the other hand, in order to use less expensive reagents the reaction could take place in the presence of sub-stoichiometric amounts of HgO/TBFA in CH_2Cl_2 in high yields.¹⁴

Treatment of tertiary alkyl halides with zinc acetate and ultrasound led to the corresponding acetate in a related reaction.¹⁵ They could be also prepared from alkyl halides by treatment with diethyleneglycol ditosylate (instead of phenol) in presence of K_2CO_3 and a crown ether (**equation 4.3**).¹⁶



Equation 4.3

In addition, other alkoxide sources, such as acetates¹⁷ and mesylates¹⁸ have been used in the presence of catalytic amounts of metals, to give the corresponding ethers.

I.2.- Dehydration reactions.

I.2.1.- Sulfuric acid as dehydrating agent.

One of the first methods employed for the synthesis of ethers, and which is traditionally described in organic chemistry books¹⁹ is the dehydration of alcohols

¹² Lee, J.C.; Yuk, J.Y.; Cho, S.H. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1367.

¹³ a) Benedict, D.A.; Bianchi, T.A.; Cate, L.A. *Synthesis* **1979**, 428.

b) Johnstone, R.A.W; Rose, M.E. *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2169.

¹⁴ Barluenga, J. Alonso-Cires, L.; Campos, P.J.; Asensio, G. *Synthesis* **1983**, 53.

¹⁵ Jayasree, J.; Rao, J.M. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 1103.

¹⁶ Masadda, H.; Oishi, Y. *Chem. Lett.* **1978**, 57.

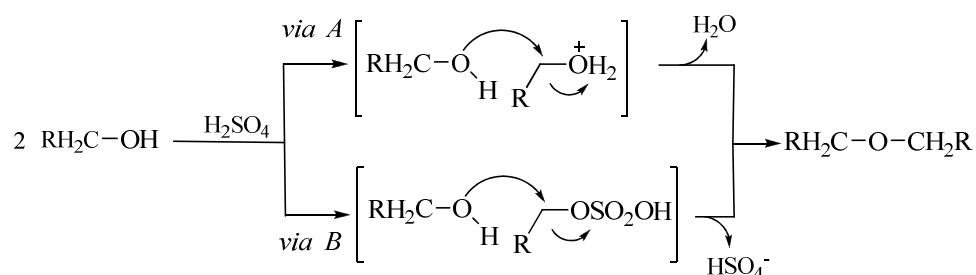
¹⁷ a) Kim, H.; Lee, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4369.

b) Evans, P.A.; Leahy, D.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7882.

¹⁸ Nakano, M.; Matsuo, J.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2000**, 1352.

in presence of sulfuric acid. However, nowadays this methodology is not employed due the excess of acid required and the fact that substrates which posses an acid sensitive function are not adequate for this procedure.

When a primary alcohol was heated with sulfuric acid, the symmetric alcohol was produced in high yield. Although the detailed mechanism was unknown, the reaction could take place by two possible pathways. One possibility was a reaction between the alkyloxonium ion, formed by reaction with the sulfuric acid, and another molecule of alcohol (*via A*, **equation 4.4**). Alternatively, the alkylsulfuric acid formatted could react with another alcohol to give the corresponding ether (*via B*, **equation 4.4**).



Equation 4.4

On the other hand, when this methodology was extrapolated to secondary or even tertiary alcohols the elimination product was obtained as the majority one. However, in 1932 Norris²⁰ reported the synthesis of unsymmetric secondary and tertiary alkyl ethers catalyzed by sulfuric acid. The better yield was obtained when *t*-butanol (1mol) was added to a boiling mixture of ethanol (2mol) and sulfuric acid (15% aqueous solution). In contrast to this, isobutylene was obtained in large quantities due the minor reactivity of secondary alcohols. In order to improve these results, higher quantities of the secondary alcohol were required, as well as sodium

¹⁹ Streitwiese, A.S.; Heathcock, C.H.; Kosower, E.M., *Introduction to Organic Chemistry*, 4th ed. Prentice Hall **1998**, pp 227.

²⁰ Norris, J.F.; Rigbi, G.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 2088.

hydrogen sulfate as catalyst. Moreover, the results worsen when a combination of primary and secondary alcohols was tested, a mixture of three possible ethers was obtained.

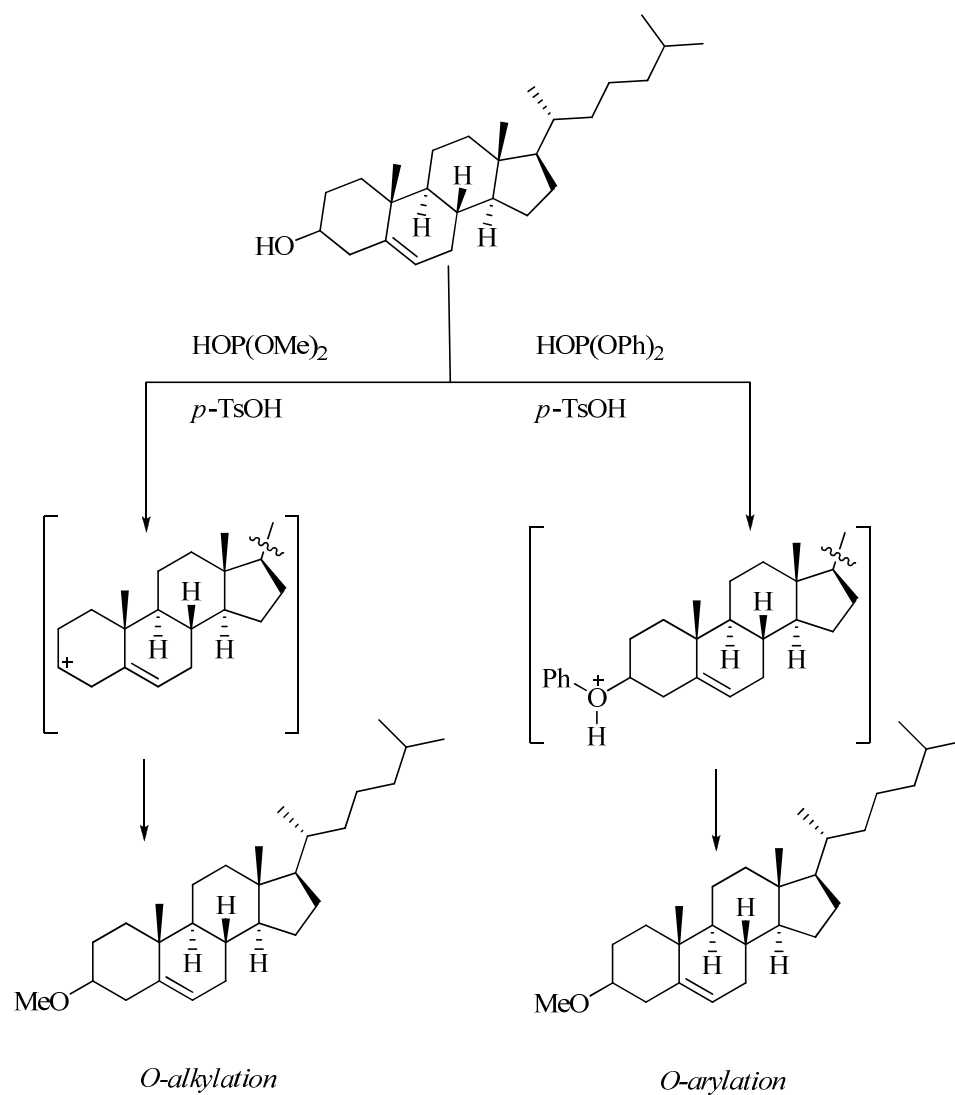
A few years later, Smith²¹ disclosed the etherification of carbinol with primary and secondary alkyl alcohols (methanol, isopropanol, propanol) in high yields (86-97%). But, more complex alcohols such as *t*-butyl and benzyl alcohols did not react probably due the effect of the branched-chains of the alcohol and a higher stability of the carbinol than the corresponding ether in the reaction mixture.

I.2.2.- Phosphorous as activating agent in etherification reactions.

Different methodologies have been described in the literature, where phosphorous derivatives acted as activating agents of alcohols, and the resulting activated alcohols reacted with a second alcohol to give unsymmetric ethers. The first studies were carried out in 1972 by Kashman²², who found that the presence of catalytic amounts of *p*-TsOH, in the presence of a steroidal alcohol in dialkyl phosphite, caused the formation of the corresponding ether (**equation 4.5**). Moreover, in the case of molecules containing more than one alcoholic group, selective etherification occurred.

²¹ Smith, H.A.; Smith, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2400.

²² Kashman, Y. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 912.

**Equation 4.5**

As for the O-arylation as for the O-alkylation a cationic intermediate was suggested, However, for the O-arylation, the carbocation was firstly formed and for the O-alkylation it appeared after the reaction with the dialkylphosphite (**equation 4.5**).

On the other hand, Ito et al.²³ reported the reaction between aliphatic alcohols and a phosphonium salt (**figure 4.1**) to give the corresponding symmetric ether. Primary alkyls gave ethers in moderated yields (11-60%), while secondary and tertiary alcohols due their steric hindrance gave exclusively olefins, also in poor yields.

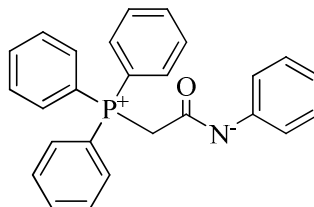


Figure 4.1

In spite of the fact that, Mukaiyama et al. disclosed some years earlier a oxidation-reduction condensation methodology, this was not applied to the synthesis of ethers until 2003.²⁴ Its fundamental concept was to perform dehydration condensation by removing H₂O in elements of 2[H] and [O] with the use of a weak reductant-oxidant combination.²⁵ The purpose of the oxidant was to convert the phosphonium salt to the pentavalent phosphorous intermediate (**I, equation 4.6** and **III, equation 4.7**) by catching one hydrogen atom from alcohols or acids and evolve to give the corresponding ether or carboxylate. In addition, there are two main differences between this methodology and the one described above, the first one is that the reaction was carried out under mild and neutral conditions in absence of any assistance of acids or bases and the second one was that no racemization occurred.

The first experiment demonstrated that a combination of fluoranil (1.2eq), 2-phenylethanol (1.2eq) and benzyloxydiphenylphosphine (1eq), *in situ* formed from ⁿBuLi-treated benzyl alcohol and chlorodiphenylphosphine, in dichloromethane at

²³ Ito, S.; Sugiura, S. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1971**, 44, 1714.

²⁴ a) Shintou, T.; Kikuchi, W.; Mukaiyama, T. *Chemistry Lett.* **2003**, 1, 22.

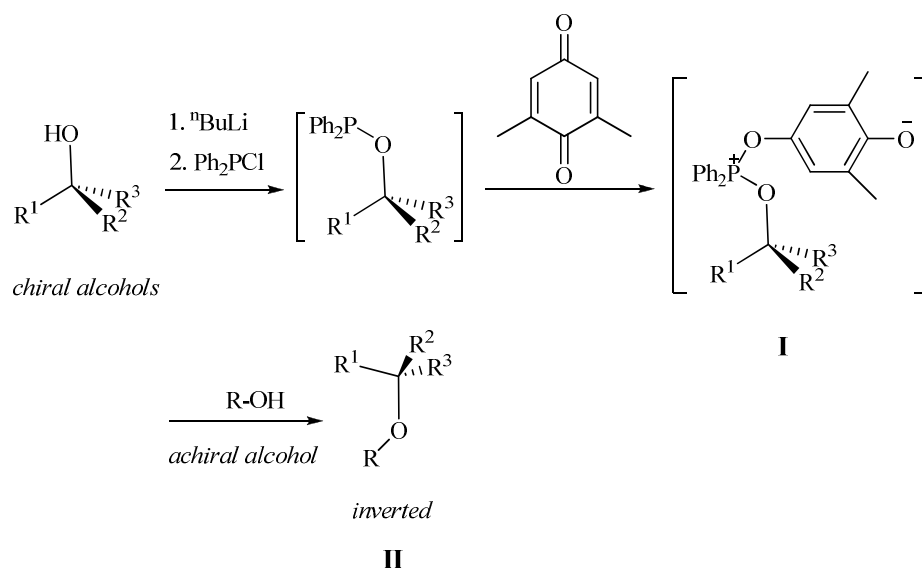
b) Shintou, T.; Mukaiyama, T. *Chemistry Lett.* **2003**, 32, 984.

c) Shintou, T.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7359.

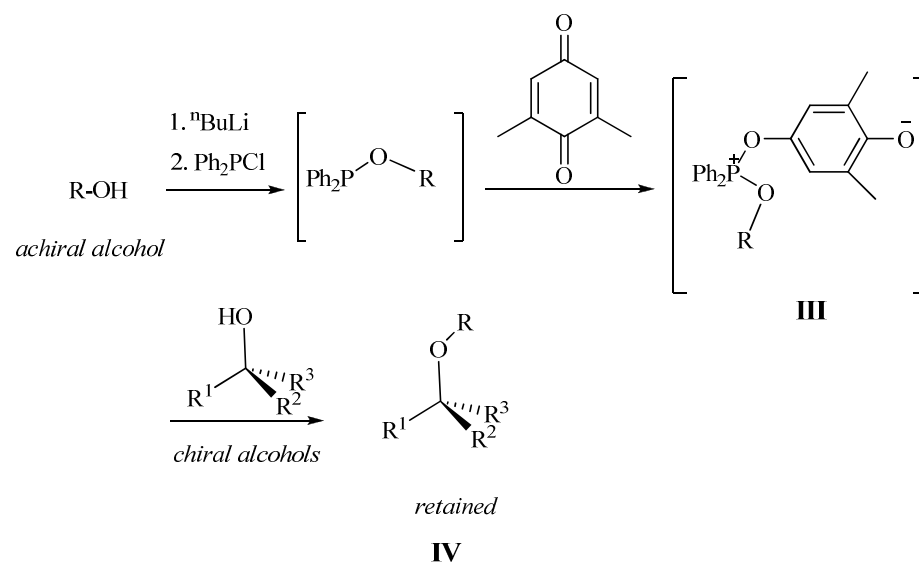
²⁵ For example: Mukaiyama, T.; Kuwajima, I.; Suzuki, Z. *J. Org. Chem.* **1963**, 2024.

room temperature reacted to give the ether in 92%. Next, various symmetrical and unsymmetrical ethers (either alkyl-alkyl and aryl-alkyl) were obtained by combination of alkyl, phenol and benzyl alcohols.

Unlike other methodologies, no racemization was produced when chiral alcohols were tested. These results encouraged Mukaiyama to the synthesis of chiral secondary and tertiary ethers. Two possible chiralities could be obtained, inverted or retained. The key was the chirality of the alkoxydiphenylphosphine, *in situ* formed; that was, treatment of chiral alkoxydiphenylphosphines with phenols or achiral alcohols afforded the inverted ethers (**II**, equation 4.6) and the reaction of achiral alkoxydiphenylphosphines with chiral alcohols afforded the retained ethers (**VI**, equation 4.7).



Equation 4.6

**Equation 4.7****I.2.2.- Etherification reaction catalyzed by transition metal.**

A catalyst based on transition metals appears as a promising procedure for the etherification of alcohols, even though only a reduced number of metals have been investigated to date. In general, these results show a prevalence of selectivity over the broad scope.

In order to facilitate a visual summary, we have elaborated the following table. The first column ($\text{R}^1\text{-OH}$) are the alcohols cited in the title of the articles, and the other ones are the combined alcohols ($\text{R}^2\text{-OH}$).

R ¹ -OH	R ² -OH			
	RCH ₂ OH	RR ¹ CHOH	RR ¹ R ² OH	allylic
I.- Benzylic				
I.1. Primary	✓ Re, RE(☉), Ir, Zn	✓ Re, RE(☉), Ir		✓ RE(☉)
I.2.- Secondary	✓ RE(☉), Pt, Pd	✓ RE(☉), Pd		✓ RE(☉), Pt
I.3.- Tertiary	✓ RE(☉), Pt	✓ RE(☉)		✓ Pt
II.- Allylic				
I.1.- Primary	✓ Pd	✓ Pd		✓ Pd
I.2.- Secondary		✓ Zn		
III.- Propargylic				
III.1.- Primary	✓ Co, Bi	✓ Co		
III.2.- Secondary	✓ Re Ru, Co, Bi	✓ Ru, Bi		
III.3.- Tertiary	✓ Ru	✓ Ru		
IV.- Aliphatic				
IV.1.- Primary	✓ Zn, Bi	✓ Zn, Bi, Pd	✓ Bi	✓ Zn
IV.2.- Secondary	✓ Zn, Bi	✓ Bi, Pd	✓ Bi	
IV.3.- Tertiary	✓ Bi	✓ Bi	✓ Bi	

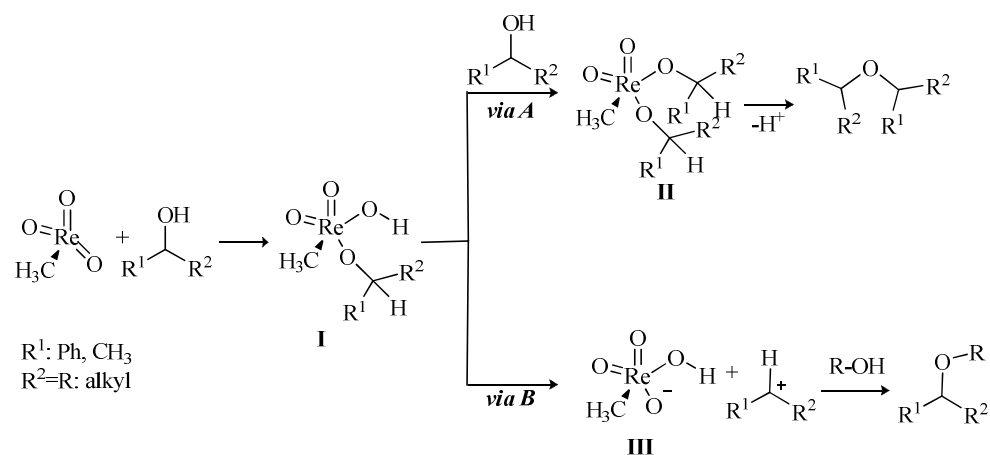
RE: Rare earth metals

☉: Water compatible metals

I.2.3.1.- Rhenium catalyst system.

As compared to the low oxidation state metal complexes^{26,27}, traditionally used for the formation of ethers, high oxidation state metal-oxo complexes are relatively unexplored. However, it has been pointed out that low and high oxidation state of rhenium-oxo complexes have been successfully used in etherification reactions.

In 1995, Espenson²⁸ found that the dehydration reaction between a primary benzylic alcohol and a secondary aliphatic one catalyzed by methylrhenium trioxide (MTO) gave ethers in high yields in low molecular weight alcohols as solvent. Further essays demonstrated that this selectivity was correlated with the stability of their carbocations, which explains why alcohols substituted with electron-withdrawing groups such as NO₂, Br and Cl gave no ether and starting material was recovered unchanged.



Scheme 4.1

²⁶ Formation of sp²-C-O bonds of aryl ethers from aryl halides and alcohols, see:

a) Muci, A.C.; Buchwald, S.L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131.

b) Hartwig, J.F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 852.

c) Prim, D.; Campagne, J.M.; Joseph, D.; Andrioletti, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2041.

²⁷ a) Evans, P.A.; Leahy, D.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7882.

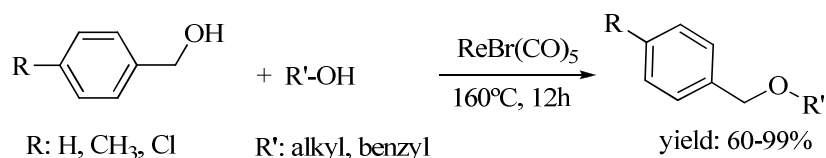
b) Evans, P.A.; Leahy, D.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5012.

c) Kim, H.; Lee, C.B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4369.

²⁸ Zhu, Z.; Espenson, J.H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 324.

The mechanism proposed (**Scheme 4.1**) was based on the MTO oxophilicity, established in precedent studies related to MTO-catalyzed oxidation of alkynes²⁹, cobalt thiolates³⁰, organic sulfides³¹, anilines³², alkynes³³ and phosphines³⁴.

In contrast with this results, Sun³⁵ et al. have reported an efficient rhenium(I)-catalyzed dehydration of primary benzylic alcohols with primary aliphatic alcohols to provide the corresponding unsymmetrical benzyl ethers in high yields (**equation 4.8**).



Equation 4.8

The lack of either elimination products or the symmetric ether obtention implied the formation of a benzyl cation, which would be the crucial step in the formation of the unsymmetrical ethers. Moreover, when the reaction was carried out under an inert atmosphere, the corresponding ethers were obtained in low yields (<5%), indicating a previous oxidation of the catalyst by oxygen to give a rhenium(III) oxide.

On the other hand, Toste³⁶ has disclosed the etherification of propargyl alcohols using a rhenium(V) oxo-complex bearing a bidentate phosphine ligand as the catalyst and acetonitrile as solvent. Substitution occurred with a wide variety of

²⁹ Herrman, W.A.; Fischer, R.W.; Scherer, W.; Rauch, M.H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1157.

³⁰ Huston, P.; Espenson, J.H.; Bakak, A. *Inorg. Chem.* **1994**, 32, 4517.

³¹ Vassell, K.A.; Espenson, J.H. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5491.

³² Zhu, Z.; Espenson, J.H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1326.

³³ Zhu, Z.; Espenson, J.H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7090.

³⁴ Abu-Omar, M.M.; Espenson, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 272.

³⁵ Liu, Y.; Hua, R.; Sun, H.-B.; Qiu, X. *Organometallics* **2005**, 24, 2819.

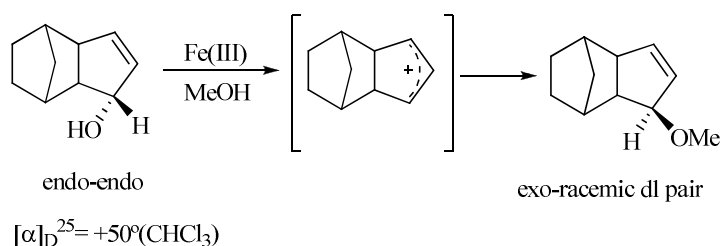
³⁶ Sherry, B.D.; Radosevich, A.T.; Toste, F.D. *J. Am. Chem.* **2003**, 125, 6076.

propargyl alcohol substrates such as phenyl substituted, heteroatomic, sterically hindered *ortho*-disubstituted aryl groups and alkenyl groups. A broad range of functional groups was tolerated, including α - β -saturated esters and acetals. However, tertiary benzylic propargylic instead of undergoing substitution underwent exclusively rearrangement to the enone, illustrating a steric component to the reaction. Moreover, this methodology applied to enantiomerically enriched propargyl alcohol afforded racemic methyl ether.

I.2.3.2.- Iron(III) catalyst system.

In 1998, Salehi³⁷ reported the effective synthesis of allylic, primary and secondary benzyl ethers in presence of iron (III) at CH_2Cl_2 reflux in neutral conditions. Two different iron sub-stoichiometric sources were employed in this studies, FeCl_3 and $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3$. In spite of their broad use as catalyst in organic chemistry³⁸ ferric perchlorate showed higher activity than ferric chloride.

On the other hand, Salehi postulated that the iron(III) catalyzed etherification take place through a carbocation intermediacy with a plane of symmetry which reacted with the nucleophile to form a racemic ether (**equation 4.9**).



Equation 4.9

³⁷ Salehi, P.; Iranpoor, N.; Behbahani, F.K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 943.

³⁸ a) Iranpoor, N. Salehi, P. *Synthesis* **1994**, 1152.

b) See references cited in: Kumar, B.; Kumar, H.; Parmar, A. *Indian. J. Chem.* **1993**, 32B, 292.

However, a few years later Sharma³⁹ demonstrated that FeCl₃ (10mol%) in CH₂Cl₂ at room temperature is an efficient reagent for the conversion of primary and secondary aliphatic alcohols, acid sensitive ethers and ketals into diphenylmethyl ethers (DPM).

I.2.3.3.- Rare earth(III) catalyst system.

Rare earth(III) salts such as triflates⁴⁰ have been advantageously utilized as versatile Lewis acids in several organic reactions. They differ from conventional Lewis acids, due their stability in water and their no decomposition under aqueous work-up conditions. Moreover, it has been demonstrated that the catalyst can be easily recovered and reused without decrease in its catalytic activity.⁴¹

In 1999, Sharma⁴² reported the protection reaction of an alcohol (1eq.) with *p*-methoxybenzyl alcohol (2eq.), catalyzed by Yb(OTf)₃ (5mol%) in CH₂Cl₂ at room temperature, obtaining the corresponding ether in high yields, and 10-15% of the *p*-methoxybenzyl symmetrical ether. This protocol disclosed the compatibility to acid, and alkali-labile protecting groups and their tolerance of a wide variety of functional groups (THP, TBS ethers and esters) and substrates, such as primary and secondary aliphatic alcohols, acetonides and terpenes. Although, no reaction was observed when tertiary alcohols were used (**equation 4.10**).

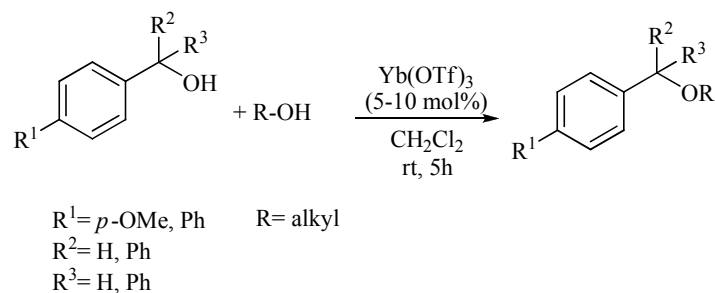
³⁹ Sharma, G.V.M.; Prasad, R.T.; Mahalingam, A.K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 759.

⁴⁰ a) Marshman, R. W. *Aldrichimica Acta* **1995**, 28, 77.

b) Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 689.

⁴¹ Kawada, A.; Yasuda, K.; Abe, H.; Hayarama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 380.

⁴² Sharma, G.V.M.; Mahalingam, A.K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8943.

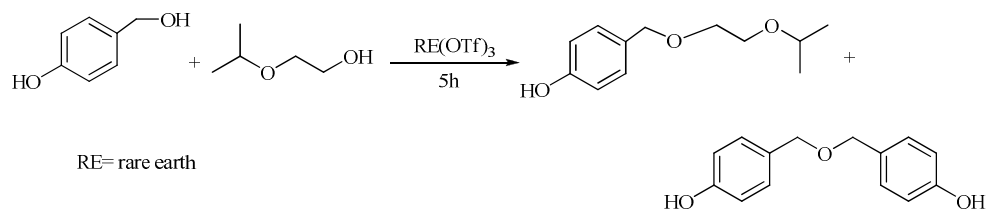


Equation 4.10

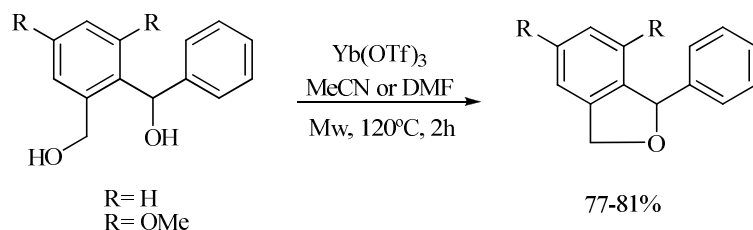
A few years later, Sharma³⁹ extended the scope of the reaction to *p*-methoxy diphenyl methanol (MDPM), *p*-phenyl diphenylmethanol (PDPM) and *p*-phenyl diphenylmethanol (PPDPM) as protecting groups for alcohols by reducing the quantity of the benzylic alcohol to 1 equivalent and raising the catalyst to 10 mol%.⁴¹ Furthermore, this secondary and tertiary benzylic alcohols reacted with sugar alcohols, terpenes, 1-2 and 1-3 diols, in these last cases giving the mono and di-protected ethers.

Parallel, several studies with other lanthanide(III) triflates as catalysts have been carried out. In 2002, Kawada⁴³ demonstrated that the etherification reaction between hydroxybenzyl alcohols (1eq) and primary, secondary and even tertiary alcohols (5eq) in toluene at 80°C could be catalyzed by many rare earth metals (Sc, Y, La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu) in high yields. A deeper study revealed that Sc(OTf)₃ was a more active catalyst than Yb(OTf)₃, decreasing the first one its catalytic activity with the extension of the reaction time. However the reaction did not proceed when *o*-substituted benzylic alcohols were used, because of the stabilization of the reactant by bidentate chelation of Yb(OTf)₃ (**equation 4.11**).

⁴³ Kawada, A.; Yasuda, K.; Abe, H.; Hayarama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 380.

**Equation 4.11**

Opposed to the results obtained by Kawada, Handlon⁴⁴ disclosed the etherification reaction of primary benzyl alcohols with primary and secondary aliphatic alcohols either allyl alcohols catalyzed by ytterbium, scandium, yttrium, gadolinium, and cerium under thermal and microwave conditions. However, when the reaction was carried out with *t*-butyl alcohol the only products obtained were the symmetrical ether of the benzyl alcohol and hydrocarbon gas coming from the decomposition of the tertiary alcohol. Moreover, he succeeded in the intramolecular version, carried out under microwave radiation (**equation 4.12**).

**Equation 4.12**

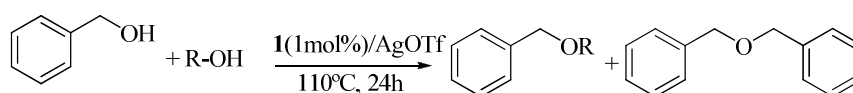
I.2.2.3.- Iridium(III) catalyst system.

In 2008, Peris⁴⁵ reported an efficient cross coupling reaction of benzyl alcohol with primary and secondary alcohols to provide unsymmetrical ethers catalyzed by $[\text{IrCl}_2\text{Cp}^*(\text{I}^{\text{nBu}})]$ (1mol%)/AgOTf (3mol%) in high yields. Different

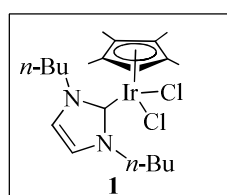
⁴⁴ Handlon, A.L.; Guo, Y. *Synlett* **2005**, 111.

⁴⁵ Prades, A.; Corberán, R.; Poyatos, M.; Peris, E. *Chem, Eur. J.* **2008**, 14, 11474.

sources of silver were tested, finding that AgPF₆ afforded much lower activities, probably due to the generation of dicationic iridium species which provide a lower electron density than the AgOTf. Only for the homocoupling of benzyl alcohol was obtained a low yield, due to the favorable formation of the benzaldehyde. It is appropriate to underline that in all cases the corresponding symmetrical ethers were obtained under 16% yield (**equation 4.13**).



R= CH₃, Et, *n*-Bu, allyl



Equation 4.13

On the other hand, the mechanistic pathway proposed occurs through a typical organometallic catalytic cycle mixed with an acid-catalyzed process in which the cationic H-Ir^V intermediate acts as a protic acid.

1.2.3.5.- Zinc catalyst system.

In the literature has been reported that benzylic, allylic and tertiary alcohols can be activated with zinc to generate carbocationic species, which are trapped with different nucleophiles.^{46,47,48,49} This prompted Kim⁵⁰ to study the etherification

⁴⁶ Guindon, Y.; Grenette, R.; Fortin, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1357.

⁴⁷ Gauthier, J.Y.; Bourdon, F.; Young, R.N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 15.

⁴⁸ Clarembou, M.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3625.

⁴⁹ a) Miller, J.A. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2959.

b) Gurudutt, K. N.; Ravindranath, B.; Sirinivas, P. *Tetrahedron* **1982**, 38, 1843.

c) Kim, S.; Kim, Y.; Ahn, K.H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3369.

⁵⁰ Kim, S.; Chung, K.N, Yand, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3919.

reaction mediated by stoichiometric amounts of zinc chloride. The methodology developed allowed the synthesis of symmetric, unsymmetrical and cyclic ethers. In spite of the fact that many solvents (THF, diethylether and acetonitrile) were tested, the reaction only took place when dichloromethane was employed. Furthermore, the scope of this method was limited to the symmetrical and unsymmetrical ethers from secondary benzyl alcohols combined with aliphatic and allylic alcohols. The reaction with tertiary alcohols failed to give the corresponding ethers, and olefinic products were obtained. Nevertheless, diols containing tertiary alkyl alcohols were smoothly cyclized to the corresponding ethers in high yields without the formation of olefinic products.

I.2.3.6.- Platinum(II) catalyst system.

In 2004, Shibata⁵¹ disclosed an efficient cationic platinum-catalyzed (2mol%) ether synthesis from alcohols in dichloroethane at 60°C, either intra- or intermolecular. Although platinum(II) salts possessed a high Lewis acidity that was not enough to carry out the etherification reaction. Thus, in order to increase Lewis acidity, silver salts were added for the generation of cationic species. In the intramolecular version, unsymmetrical diols bearing benzylic alcohols and primary or tertiary alcohols gave the corresponding ether in high yields. The intermolecular dehydration of secondary and tertiary benzylic alcohols or propargylic alcohols with allyl and primary aliphatic alcohols proceed even at room temperature with high yields. In addition, the reaction of chiral benzydrol and allyl alcohol gave the racemic ether indicating that the etherification proceeded via S_N1 pathway (**equation 4.14**).

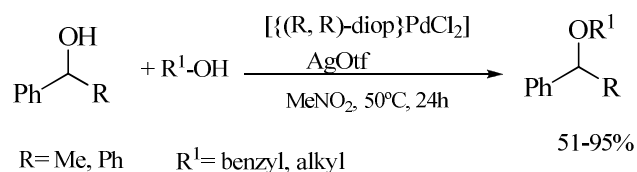
⁵¹ Shibata, T.; Fujiwara, R.; Ueno, Y. *Synlett*, **2005**, 152.

**Equation 4.14**

A year later, Mitchenko⁵² postulated that the dimerization reaction of methanol catalyzed by Pt(II) salts proceeded through an oxidative addition of the methanol leading to a platinum(IV) complex and to hydroxide, which in the presence of an excess of methanol was capable of generating the methoxide ion which led to the final ether and to the regeneration to the catalyst. It is interesting to notice that this methodology was extended to the synthesis of *di*-butyl ether.

1.2.3.7.- Palladium(II) catalyst system.

In 2003, Abu-Omar⁵³ reported the first etherification reaction between a secondary benzylic alcohol and a primary or secondary alkyl or benzyl alcohol catalyzed by $[(R,R)\text{-diop}]\text{PdCl}_2$ and AgOTf at room temperature in acetonitrile. Several experiences showed that the success of secondary benzylic alcohols was related to the stability of their respective carbocations, obtaining the corresponding ethers from moderate to high yields. Moreover, this hypothesis was corroborated by the reaction of chiral *sec*-phenethyl alcohol catalyzed by a Pd(II) complex in the presence of a chiral ligand and the further obtention of a diastereomeric mixture. Nevertheless, when tertiary alcohols were tested a mixture of products was detected (equation 4.15).

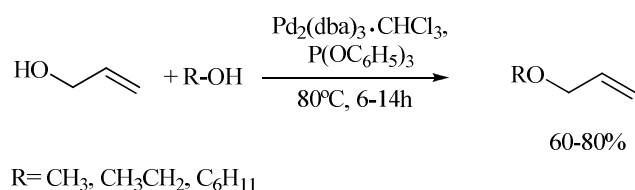
**Equation 4.15**

⁵² Mitchenko, S.A.; Vdvichenko, Bezbozhnaya, T.V.; Kapkan, L.M. *Theoretical and Experimental Chemistry*, **2005**, 41, 203.

⁵³ Miller, J.; Abu-Omar, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1294.

A few years later, Pale⁵⁴ obtained similar results when a PdCl₂ source was used either in solvent free conditions or in the presence of non-coordinating solvents. Nevertheless, they found that acetonitrile allowed the reaction while being a polar solvent, due its ability to coordinate and stabilize Pd species.

On the other hand, Ikariya⁵⁵ disclosed the symmetric and non symmetric etherification reaction of allylic alcohols and primary or secondary alkyl alcohols catalyzed by Pd₂(dba)₃/P(OC₆H₅)₃ at 80°C in chloroform. In contrast to these results, allylation of bulkier tertiary alcohols gave unsatisfactory results (**equation 4.16**).



Equation 4.16

I.2.3.8.- Ruthenium catalyst system.

Based on theoretical studies which indicate that while c_α and c_γ carbon atoms of allenylidene ligands are electrophilic centers, while the c_β carbon is nucleophilic⁵⁶, Hidai⁵⁷ found out the propargylic substitution reaction of secondary and tertiary propargyl alcohols with primary and secondary alkyl alcohols catalyzed by a thiolate-bridged diruthenium complex, to yield the corresponding ethers in high yields (**equation 4.17**).

⁵⁴ a) Bikard, Y.; Weibel, J.M.; Sirlin, C.; Dupuis, L.; Loeffler, J.P.; Pale, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8895.

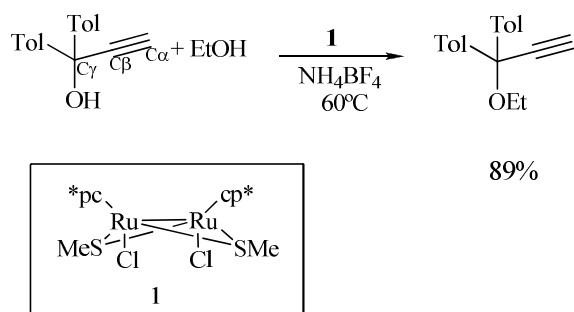
b) Bikard, Y.; Mezaache, R.; Weibel, J.M.; Benkouider, A.; Sirlin, C.; Pale, P. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10224.

⁵⁵ Kayaki, Y.; Koda, T.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2595.

⁵⁶ a) Esteruelas, M.A.; Gómez, A.V.; López, A.M.; Modrego, J.; Oñate, E. *Organometallics* **1997**, 16, 5826.

b) Berke, H.; Huttner, G.; Von Seyerl, J.Z. *Naturforsch.* **1981**, 36b, 1277.

⁵⁷ Nishibayashi, Y.; Wakiji, I.; Hidai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11019.



Equation 4.17

Neither allenic byproduct nor other regioisomer of the ether was observed. Nevertheless, when the reactions were carried out with chiral alcohols, a mixture of two diastereomeric isomers was obtained in high yields. Further studies confirmed that the propargylic substitution reactions proceeded via allenylidene complexes which had been characterized by X-Ray (**figure 4.2**).

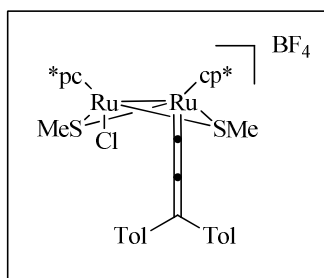


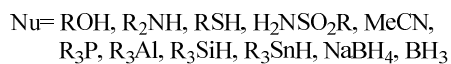
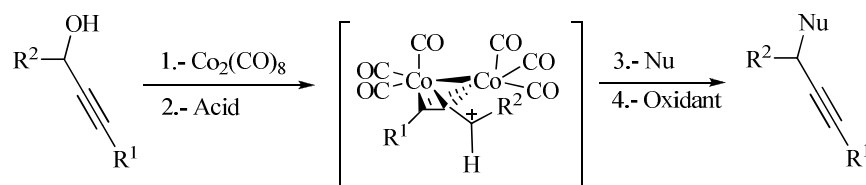
Figure 4.2

I.2.3.9.- Cobalt assisted system.

Nicolas reaction⁵⁸ is a well known reaction, where a $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -propargylic cation suffers a nucleophilic attack (**equation 4.18**). Using this methodology Martin et al. have used as nucleophile different alcohols to give the corresponding propargyl ether.⁵⁹

⁵⁸ Omae, I. *Materials, Appl. Organometal. Chem.* **2007**, 21, 318.

⁵⁹ a) Palazón, J.M.; Martín, V.S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3549.



Equation 4.18

In their first studies observed that a medium-sized cyclic ethers could be thought the intramolecular attack of a hydroxyl group located in a saturated chain to a carbocation generated by acid treatment of propargyl-cobalt complexes (**I**, **figure 4.3**).^{59a} A high degree of stereocontrol was reached when defined stereocenters were present and was obtained only one of the possible diastereoisomers.

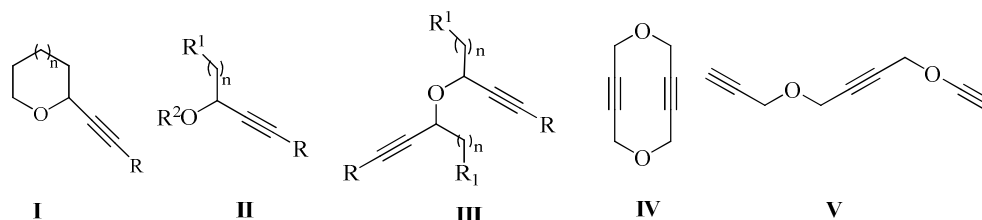


Figure 4.3

On the other hand, this reaction was extended to the intermolecular synthesis of propargyl ethers^{59b} (**II**, **figure 4.3**). In order to minimize the formation of the dimer **III** (**figure 4.3**), resulting from the attack of the propargylic alcohol itself to the generated cation, high dilution condition and an excess of the nucleophilic alcohol must be used. This method proved also to be a general way to obtain mixed ethers when primary alcohols were used. On the contrary, the use of secondary or tertiary

b) Díaz, D.D.; Martín, V.S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9993.

c) Díaz, D.; Martín, T.; Martín, V. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3289.

nucleophilic alcohols a very low yield was obtained, probably due to competitive elimination reactions. Moreover, Martin^{59c} spread out the use of dicationic species to the synthesis of linear and cyclic dipropargyl ethers (**IV**, **V**, **figure 4.3**).

I.2.3.10.- Bismuth(III) catalyst system.

In 2000, Boyer⁶⁰ disclosed that BiBr₃ was efficient in promoting the benzylation of aliphatic alcohols (primary, secondary and tertiary) by various benzylic alcohols such as benzyl alcohol, 1-phenyl ethanol and 2-phenylpropan-2-ol in CCl₄ at room temperature.

On the other hand, further mechanistic investigations⁶¹ by using chiral alcohols revealed that the etherification reaction was inconsistent neither with a carbocationic intermediate or the water formed during the reaction. In contrast to the mechanistic pathways described before for other metal-catalyzed reactions, only the benzylic alcohol was the responsible for the observed racemization.

As seen in **figure 4.4**, the mechanism for benzylation would involve the activation of its hydroxyl function, through a complex with BiBr₃, followed by the hydroxylic attack of the hydroxy group of the benzylic alcohol bonded to the same bismuth atom. Furthermore, the racemization could be explained as consequence of two possible attacks of the nucleophilic alcohol. Attack from *side a* involving inversion on the aliphatic alcohol and attack from *side b* implying retention.

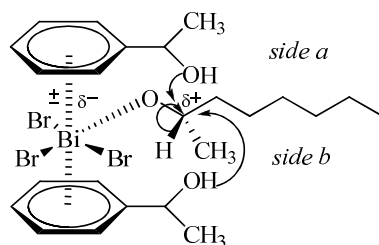


Figure 4.4

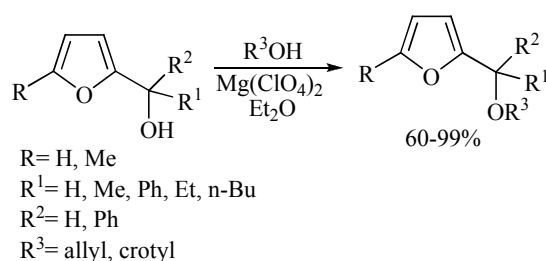
⁶⁰ Boyer, B.; Keramane, E.M.; Roque, J.P.; Oavia, A.A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 2891.

⁶¹ Keramane, E.m.; Boyer, B.; Roque, J.P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1917.

Nearly concurrent, Zhan⁶² developed a general and efficient BiCl₃-catalyzed (10mol%) substitution reaction of propargyl alcohols with a wide range of nucleophiles, among there were the primary and secondary alkyl alcohols.

I.2.3.11.- Magnesium assisted system.

Piacatelli⁶³ demonstrated that magnesium perchlorate acted as a mild Lewis acid able to convert primary and secondary aliphatic or secondary benzylic alcohols into the corresponding unsymmetrical ether, through a cross coupling reaction with an allylic alcohol (**equation 4.19**).



Equation 4.19

Piacatelli suggested that the role of magnesium perchlorate could be interpreted as an electrostatic catalysis which favors the formation of an ion pair (R)⁺ ClO₄⁻ (**equation 4.19**), that gives the product by reaction with the nucleophile present in the medium.

I.2.4.- Etherification reaction catalyzed by dimethyl sulfoxide.

In the 60's, dimethyl sulfoxide was often used for the obtention of olefins starting from alcohols.⁶⁴ In that moment Gillis et al.⁶⁵, in an attempt to prepare 2,3-

⁶² Zhan, Z.; Yang, W.; Yang, R.; Y, J.; Li, J.; Liu, H. *Chem. Commun.* **2006**, 3352.

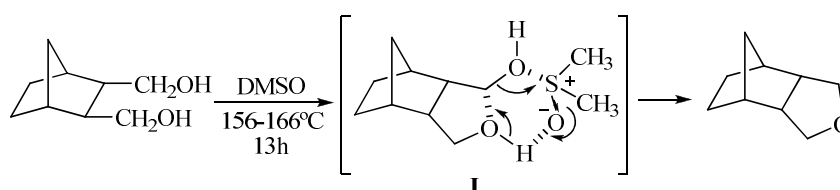
⁶³ De Mico, A.; Margarita, R.; Piacatelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2679.

⁶⁴ a) Traynelis, V.J.; Hergenrother, W.L; Linvingston, J.R.; Valicenti, J.A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2377.

b) Traynelis, V.J.; Hergenrother, W.L; Hanson, J.T.; Valicenti, J.A. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 123.

⁶⁵ Gillis, B.T.; Beck, P.E. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 1388.

dimethylene[2.2.1]bicycloheptane by dehydration of the corresponding diol in DMSO, obtained the corresponding cyclic ether in 98% yield. In view of this result, a study was undertaken in order to determine the scope of the reaction. The main difference between both experimental procedures fell on the concentration of DMSO. In fact, when a high ratio of alcohol to DMSO (16:1) was used the formation of olefins and oxidized products was suppressed providing high yields of the corresponding ether. This methodology was spread out to primary, secondary and even tertiary diols.



Equation 4.20

To explain the reaction pathway, Gillis suggested a cyclic transition state, in which DMSO aids in the removal of a proton from the attacking group while simultaneously stabilized the leaving group (**I, equation 4.20**).

In 1977, Emert⁶⁶ expanded the scope of the reaction to the synthesis of symmetrical benzyl ethers in high yields. In contrast with the results obtained when ZnCl_2 ⁶⁷ was used as catalyst, dehydration of *p*-methoxybenzyl alcohol gave the corresponding ether instead of the polymerization products observed before. Nevertheless, this method possessed a limitation because no product was obtained upon heating *p*-nitrobenzyl alcohol in DMSO. Thus, the radical decomposition of DMSO in strong acids would quench the nitro group, inhibiting the reaction.

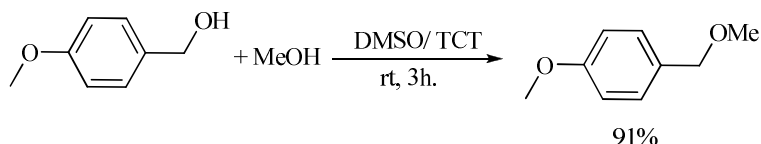
In addition, the dehydration of optically active α -methylbenzyl alcohol catalyzed by DMSO at 175°C gave a mixture of diastereoisomers and the recovered starting

⁶⁶ Emert, J.; Goldenberg, M.; Chiu, G.L.; Valeri, A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2012.

⁶⁷ See *Background*, section **I.2.2.5**

material was racemized. These results ruled out the transition state (**I**) proposed by Gillis.

Li⁶⁸ disclosed the unsymmetric synthesis of benzyl alcohols with methanol or ethanol using 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (TCT) and catalyzed by DMSO at room temperature (**equation 4.21**). As this methodology was clearly inefficient either for aliphatic alcohols either for phenols, it becomes a chemoselective etherification process of benzylic hydroxys in the presence of aliphatic or phenolic alcohols.



Equation 4.21

As reported by Emert, when chiral alcohols are used a racemization was observed. Here, the proposed mechanism consisted in the formation of an adduct between the TCT and the DMSO (**I**, **figure 4.5**), which reacted with the benzyl alcohol to form a dimethyl alkoxysulfonium salt (**II**, **figure 4.5**) which decomposed to form a benzylic carbocation (**III**, **figure 4.5**) that would suffer the nucleophilic attack of the methanol or ethanol.

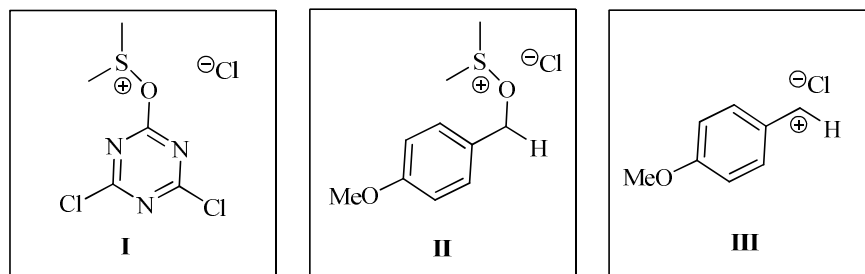


Figure 4.5

⁶⁸ Sun, L.; Guo, Y.; Peng, G.; Li, C. *Synthesis* **2008**, 21, 3487.

II.- Etherification reaction in heterogeneous phase

Solid supports have found wide applications in organic reactions, because of the easier work-up of the reaction mixtures and usually high selectivity accompanied with high yields of the desired products. They characterize by their low cost, high surface area and stability, and their contribution to green chemistry. Alumina and zeolites can be considered as the classical solid supports for heterogeneous catalysis, however, nowadays other supports like heteropolyacids, which characterize by their very strong Brønsted acidity or ion-exchange resins based upon the polycondensation of alkylsulfonic acid are widely used in dehydration reactions. Moreover, even electrochemical systems or supercritical fluids which substitute liquid acid and halogen-based solids have been also applied.

II.1.- Dehydration of alcohols over alumina.

Already in 1912, Senderens⁶⁹ demonstrated that etherification reaction took place over alumina sources at 250°C, obtaining his best yield from a catalyst prepared by precipitation aluminum hydroxide from sodium aluminate with sulfuric acid. In addition, ethylene was the main product when temperatures increased above 250°C. Nearly concurrent, other authors⁷⁰ obtained similar results with other alumina sources. Further mechanistic studies demonstrated that the relative amounts of ethers and olefins depended on the reaction conditions, the reactant used, as well as the catalyst, due different types of active sites (acid and basic) present in the surface.⁷¹ However, the mechanism for the formation of ether was not clear. For this reason, several authors have postulated different mechanisms for the dehydration of aliphatic primary secondary and even tertiary alcohols.⁷² But, was

⁶⁹ Senderens, *Ann. Chim. Phys.* **1912**, 25, 505.

⁷⁰ a) Mailhe, de Godon, *Bull. Soc. Chim.* **1916**, 25, 565.

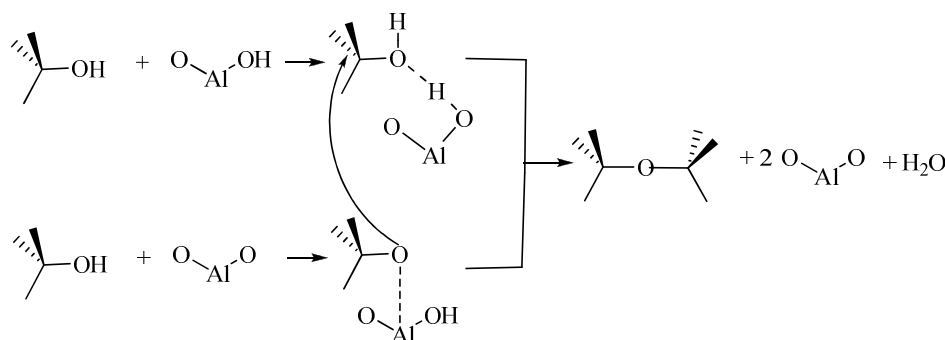
b) Pease, Yung, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 390.

c) Clark, R.H.; Graham, W.E.; Winter, A.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, 47, 2748.

⁷¹ Jain, J.R.; Pillai, C.N. *J. Catalysis* **1967**, 9, 322.

⁷² a) Knözinger, H.; Köhne, R. *J. Catal.* **1964**, 3, 559.

Davis⁷³ in 1995 the first one who proposed a mechanism which agreed with the most part of the previous proposals. This mechanism allowed a common intermediate to produce either an ether or an alkene, an alcohol could absorb to act as nucleophile or electrophile, explained the stereochemistry obtained and allowed the obtention of mixed ethers (scheme 4.2).



Scheme 4.2

On the other hand, alumina has also been used as a support for transition metal oxide catalysts such as molybdenum, chromium and vanadium being the main metal-support interaction through the hydroxyl groups surface of the support. However, when this methodology was applied to the synthesis of dibenzyl ether⁷⁴ a different catalytic activity was observed, depending on the supported metal, giving molybdenum supported catalysts the highest yield (82%).

II.2.- Dehydration of alcohols by zeolites.

In 1967 Bryant et al.⁷⁵ in their study of dehydration of ethanol and *n*-butanol to olefins and ethers established that the pore geometry had an important influence on reaction rate and selectivity in dehydration of alcohols. Moreover, they found out

b) Knözinger, H.; Köhne, R. *J. Catal.* **1966**, 5, 264.

c) Jain, J.R.; Pillai, C.N. *J. Catal.* 1967, 9, 322.

d) Kannan, S.V.; Pillai, C.N. *Curr. Sci.* **1968**, 23, 665.

⁷³ Shi, B.; Davis, B.H. *J. Catal.* **1995**, 157, 359.

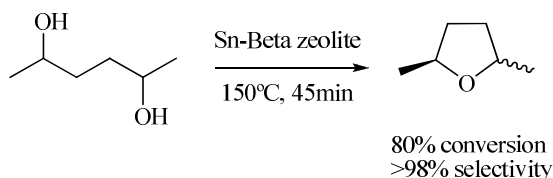
⁷⁴ Mathew, S.; Kathyayini, H.; Nagy, J.B.; Nagaraju, N. *Cat. Commun.* **2009**, 10, 1043.

⁷⁵ Bryant, D.E.; Kranich, W.L. *J. Catal.* **1967**, 8, 8.

that selectivity directed to the synthesis of ethers was also strongly dependent on the length of the alcohol chain and on temperature, those were favored at low temperatures while alkenes were obtained at high temperatures.

A few years later Ballantine⁷⁶ studied the liquid phase dehydration of alcohols over montmorillonite catalysts at 180°C, and concluded that primary alcohols underwent preferential intermolecular dehydration to give the corresponding dialkyl ethers in high yields while secondary alcohols favored the formation of the alkene via an intramolecular dehydration pathway. However, benzylic alcohols produced poly (phenylene methylene) in presence of ion-exchanged montmorillonites.

In contrast with these results, AM-11 (microporous niobium silicate) seemed to be less reactive than montmorillonite towards the obtaining of ethers from primary alcohols (50% max. yield).⁷⁷ On the other hand, Corma⁷⁸ succeeded to the etherification of primary benzylic alcohols with *n*-butanol using Sn-Beta or Sn-MCM-41 catalysts. More hindered alcohols were more difficult to react with the zeolite as the diffusion of the reactant alcohol and the ether within the channels were tricky. Nevertheless, this methodology could be employed with less activated substrates, such as diols, to give the corresponding substituted tetrahydrofuran in 98% yield (**equation 4.22**).



Equation 4.22

⁷⁶ a) Ballantine, J.A.; Davies, M.; Patel, I.; Purnell, J.H.; Rayakorn, M.; Williams, K.J.; Thomas, J.M. *J. Mol. Catal.* **1984**, 26, 37.

b) Ballantine, J.A.; Davies, M.; Patel, I.; Purnell, J.H.; Rayakorn, M.; Williams, K.J.; *J. Mol. Catal.* **1985**, 30, 373.

⁷⁷ Brandao, P.; Philippou, A.; Rocha, J.; Anderson, M.W. *Catal. Lett.* **2002**, 80, 99.

⁷⁸ Corma, A.; Renz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 298.

On the other hand, modified zeolites have been widely used for the synthesis of fuel additives such as ethyl *t*-butyl ether⁷⁹, dimethyl ethyl ether⁸⁰ or *t*-amyl alcohol⁸¹ in high yield. However, undesirable side products such as coke are formed due to the presence of strong acid sites and the high dehydration temperature. Thus, research has been focused on finding better catalysts that give higher selectivity towards the ether.

II.3.- Ion-exchange resins as catalysts for dehydration of alcohols.

In 1993 Klier disclosed the synthesis of methyl isobutyl ether from isobutanol and methanol over Nafion[®]-H, Amberlist H, H-mordenite, H-ZSM-5⁸² and (HO)₃Zr-O₃SCH₂CH₂OSO₃-Zr(OH)₃⁸³ at high pressure. Further kinetic studies related to isotopic labeling and chiral inversion experiments indicated that the reaction was dominated by the surface S_N2 reaction pathways through the oxonium ion intermediate.⁸⁴

A few years later, Olah⁸⁵ reported the use of Nafion[®]-H as a highly efficient solid acid catalyst for the bimolecular conversion of alcohols to symmetric ethers. Primary aliphatic alcohols gave the corresponding ethers in high yields, while secondary cyclic and acyclic alcohols gave a mixture of structural isomers. The mechanism for the reaction involved the *in situ* formation of an oxonium ion, where the Nafion[®]-H converted the hydroxyl group of the alcohol in a better

⁷⁹ Assabumrungrat, S.; Kiatkittipong, W.; Sevitoon, N.; Praserttham, P.; Goto, S. *Int. J. Chem. Kinet.* **2002**, 34,292.

⁸⁰ Ganapati, D.Y.; Murkute, A.D. *J. Phys. Chem, A.* **2004**, 108, 9557.

⁸¹ a) Fei, J.; Hou, Z.; Zhu, B.; Lou, H.; Zheng, X. *Appl. Catal. A.* **2006**, 304, 49.

b) Khandan, N.; Kazemeini, M.; Aghazuarati, M. *Catal. Lett.* **2009**, 129, 111.

c) Jin, D.; Zhu, B.; Fei, J.; Lou, H.; Zheng, X. *Fuel* **2007**, 86, 2707.

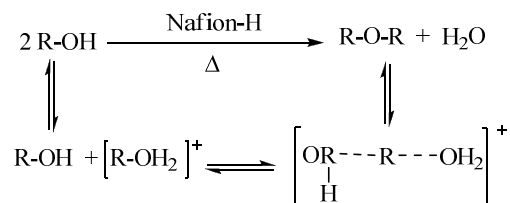
⁸² a)Nunan, J.G.; Klier, K.; Herman, R. *J. Catal.* **1993**, 139, 406.

⁸³ Shen, J.g.C.; Kalantar, T:H.; Ma, Q.; Herman, R.G.; Klier, K. *Chem. Commun.* **2001**, 653.

⁸⁴ Kier, K.; Sun, Q.; Feeley, M.; Johanson, M.; Herman, R.G. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1996**, 101, 601.

⁸⁵ Olah, G.A.; Shamma, T.; Prakash, S.K. *Catal. Lett.* **1997**, 46, 1.

leaving group by protonation. The ether was then formed by a nucleophilic attack of alcohol on the oxonium ion in a S_N2 reaction (**equation 4.23**).



Equation 4.23

Moreover, further studies based on a kinetic model in terms of compounds activities for the dehydration of 1-pentanol, showed that the rate-determining step was the surface reaction between two adjacent adsorbed alcohol molecules.⁸⁶

II.4.- Heteropoliacids as catalysts for etherification.

In 1996 Yadav⁸⁷ disclosed the reaction of phenethyl alcohol with methanol over dodecatungstophosphoric acid supported on clay to yield phenethyl methyl ether (100%). The postulated mechanism took place through a firstly chemisorption of phenethyl alcohol over a vacant acidic site (AOM), generating a carbenium ion which would react with the liquid phase methanol, followed by a later desorption of the ether from de site (**scheme 4.3**).

⁸⁶ a) Bringué, R.; Tejero, J.; Iborra, M.; Izquierdo, J.F.; Fité, C.; Cunill, F. *Chem. Eng. J.* **2008**, 145, 135.

b) Tejero, J.; Fité, C.; Iborra, M.; Izquierdo, J.F.; Bringué, R.; Cunill, F. *Appl. Catal. A* **2006**, 308, 223.

⁸⁷ Yadav, G.D.; Bokade, V.V. *Appl. Catal. A* **1996**, 147, 299.

methoxyphenol, as well as some phenolic byproducts, such as 2-phenoxyphenol, 4-phenoxyphenol, 2,2'-diphenols, 4,4'-diphenols, 4-fluorophenol and hydroquinone, due the fact that the reaction occurs *via* a phenoxy radical.

II.6.- Etherification in supercritical fluids.

In 1995 Antal⁹² reported an acid catalyzed formation of *t*-BuOEt in 76% yield, from ethanol and *t*-butanol at 385°C and 34.5 Mpa in supercritical water. The kinetics studies carried out demonstrated that the ether formation was consistent with an S_N2 reaction involving ethanol and protonated ethanol and a simultaneously Ad_E3 mechanism, which involved ethanol, ethane and acids (H₃O⁺, H₂SO₄⁻).

A few years later, Gray et al.⁹³ described a continuous and selective general route to cyclic ethers, such as THF, and alkyl or even aryl ethers, using scCO₂ as solvent over a wide range of temperatures or pressures.

⁹² a) Xu, X.; De Almeida, C.; Antal, M.J: *Ind. Eng. Chem. Res.* **1991**, 30, 1478.

b)Habenicht, C.; Kam, L.C.; Wilschut, M.J.; Antal, M.J. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1995**, 34, 3784.

⁹³ Gray, W.K.; Smail, F.R.; Hitzler, M.G.; Ross, S.K.; Poliakoff, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10711.

RESULTS AND DISCUSSION

INDEX

1.- Initial studies.

2.- Etherification reaction.

2.1.- Etherification of benzyl alcohols.

2.1.1.- Etherification reaction of primary benzyl alcohols.

2.1.2.- Etherification reaction of secondary benzyl alcohols.

2.1.2.1.- Etherification reaction of 1-indanol.

2.1.2.2.- Etherification reaction of other secondary benzyl alcohols.

2.2.- Etherification of aliphatic alcohols.

2.3.- Etherification of phenolic alcohols.

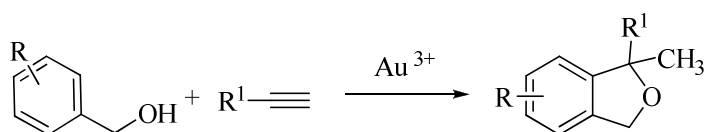
3.- Reaction mechanism.

4.- Further studies.

As seen before⁹⁴, the hydroelementation of unactivated alkynes is an usual transformation directed towards the functionalization of the triple bond. Consequently, many studies related to this field have been carried out during the last decades.

1.- Initial studies.

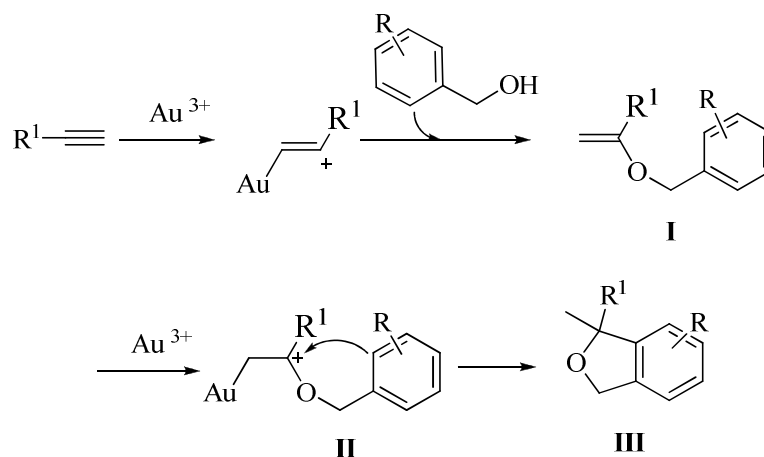
Thus, attempting to this precedents and in order to extend the scope of the gold-assisted addition of oxygenated nucleophiles to triple bonds, we decided to study the addition of benzylic alcohols to terminal alkynes to obtain dihydrobenzofuranes (**equation 4.24**).



Equation 4.24

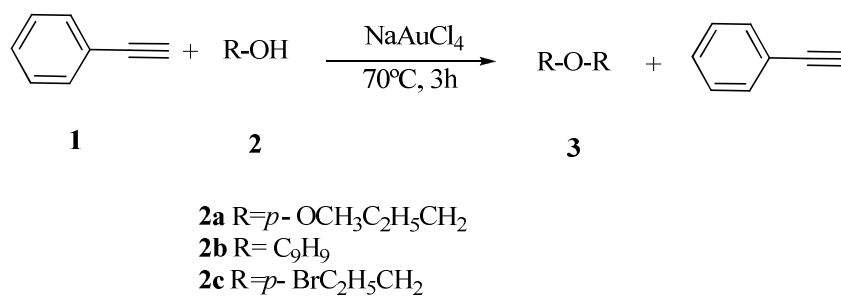
Our aim consisted of taking advantage of the positive charge generated by the addition of gold to the multiple bond. As it is described in the literature, a firstly addition of the gold to the terminal carbon of the alkyne would generate a positive charge, and as consequence this electrophilic carbon would suffer a nucleophilic attack of the oxygen of the alcohol (**I**, **scheme 4.4**). Once here, what we expected was a second coordination of the alcohol to the double bond (**II**, **scheme 4.4**), followed by an intramolecular nucleophilic attack of the carbon, generating a dihydrobenzofuran (**III**, **scheme 4.4**).

⁹⁴ See: *Background, Chapter 3*.



Scheme 4.4

In our first essay we tested the addition of benzyl alcohol **2a** (50 eq., 20 mmol.) to phenyl acetylene (1eq, 0.4 mmol) catalyzed by NaAuCl₄ (5 mol%) at 70°C during 3h, but surprisingly the reaction did not undergo to the synthesis of dihydrobenzofuranes. Moreover, the starting alkyne was recovered and the only reaction product obtained was the symmetric ether of benzyl alcohol (**equation 4.15**).



Equation 4.25

Similar results were obtained when indanol was used. However, the use of benzyl alcohols with electron withdrawing groups, such as, *p*-bromo did not give the symmetric ether, starting materials were recovered unchanged.

Despite the fact that the obtained results are far away from the previously proposed objective, the obtention of the symmetric ether encouraged us to consider the scope of the synthesis of unsymmetric ethers, due their relevance in the perfumery industry and the fact that today scientifics keep on the search for simple and efficient ether synthesis

Thus, our present aim is the synthesis of unsymmetrical ethers by alcohol dehydration catalyzed by a gold(III) salt.

2.- Etherification reaction.

The results obtained in the addition of alcohols to alkynes suggested us that the reaction was based in a carbocationic intermediate.⁹⁵ Hence, the preparation of unsymmetrical ethers requires an appropriate catalytic system that is capable of distinguishing between two identical functions and developing a different role for each partner. This condition is an essential requisite to control the selectivity in the reaction, otherwise a mixture of the three possible products (unsymmetrical ether, symmetrical ethers R-O-R, R-O-R') is potentially expected. As consequence, the stronger contrast in the components of the alcohols the greater possibility the catalyst has of choosing one of them to play a differentiated role (**equation 4.26**).



Equation 4.26

So as to obtain the desired unsymmetrical ethers, we have split the starting alcohols in two groups: the alcohols which are able to generate a stable carbocation, such as benzyl alcohols or tertiary aliphatic alcohols, and the alcohols which would act as nucleophiles, that's primary aliphatic alcohols.

⁹⁵ See: **Chapter 4, Background.**

2.1- Etherification of benzyl alcohols.

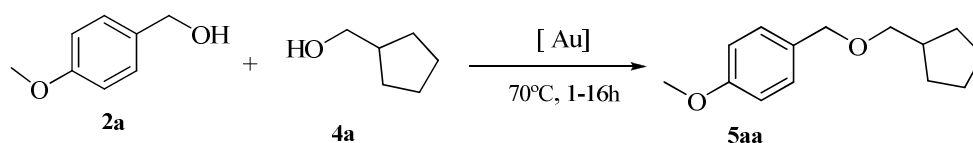
In order to start the runs benzylic alcohols were chosen, due their importance in chemistry like protector groups and the potential stability of their carbocations. First of all primary benzylic alcohols were tested and later on, more complex secondary alcohols, such as indanol and the precursors of protecting groups (9-fluoreno, benzydrol, methyl DL-mandelate, *sec*-phenetyl alcohol.

2.1.1- Etherification reaction of primary benzyl alcohols.

Initially, we checked the reaction of the highly reactive primary *p*-methoxy benzyl alcohol **2a** with the less reactive aliphatic primary, secondary and tertiary alcohols, which are used in a higher concentration than the benzyl alcohol to direct the reaction toward the formation of the unsymmetrical ether.

- *Reaction conditions.*

In order to determine the reaction conditions, the etherification of alcohol **2a** with **4a** was selected as model. Different Au(III) and Au(I) sources were tested (For comparison with HCl as catalyst see **table 4.11**). The efficiency found for AuCl₃ and NaAuCl₄ was similar (**table 4.1, entries 1 and 2**), but AuCl(PPh)₃ was only effective when a silver salt was added as co-catalyst (**table 4.1, entries 3 and 3**). Owing to the low cost of NaAuCl₄, we selected this catalysts for further experiments oriented to determine the scope of the reaction.



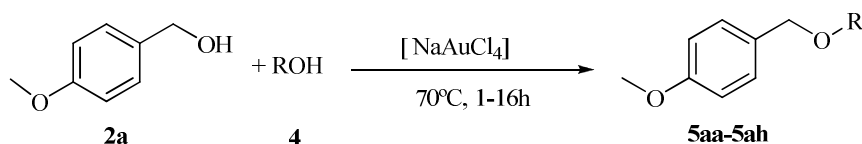
Entry	[Au]	2a (%)	5aa (%) ^a
1	NaAuCl ₄	-	80
2	AuCl ₃	8	79
3	AuCl(PPh) ₃	100	-
4	AuCl(PPh) ₃ /AgSbF ₆	33	67

The reactions were performed at 70°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 2mol% [Au], 5 eq. alcohol **2**. Reaction run over 1-3h.. ^a Yield determined by NMR. For comparison with the results obtained with HCl see table 4.11

Table 4.1

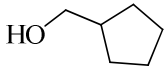
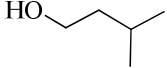
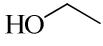
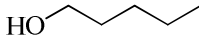

- *Scope of the reaction*

Once the optimal conditions were determined, we evaluated the substrate scope of this new gold catalyzed-etherification reaction. All the reactions were run only for 1-3h in order to examine the difference between the different systems employed (equation 4.27).



Equation 4.27

The reaction of **2a** with primary unbranched alcohols (**4c**, **4d**) gave the formation of the ethers **5ac**, **5ad**, respectively, with moderate yields (Table 4.2, entries 3 and 4).

entry	4	5	Yield(%)	
1		4a	5aa	80
2		4b	5ab	60
3		4c	5ac	61
4		4d	5ad	58
5		4e	5ae	39

The reactions were performed at 70°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 2mol% NaAuCl₄, 5 eq. alcohol **2**. Reaction run over 1-3h. (*Method A*)

Table 4.2

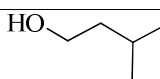

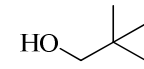

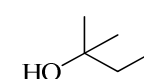
On the other hand, more complex primary alcohols such as the α -branched (**4a**) and the β -branched (**4b**) ones were tested too. It is interesting to notice that in these cases the yield not only was kept (table 4.2, entries 3), moreover, it increased until 80% (table 4.2, entry 3). Although alcohols **4a** and **4b** can suffer transpositions, and as consequence gave other reaction products, the only products obtained were the unsymmetric ethers. Here, we found a marked difference with protic catalysts used in etherification reactions, because gold shows a higher control in the side reactions than protic acids that usually give transposition products. Though, this methodology presents an elevated selectivity.

However, the result was different when secondary alcohols (**4e**) were used. The reaction proceeded with a low yield due the steric hindrance from the alcohol, recovering the starting benzylic alcohol.

It is worth mentioning that in our case, and in sharp contrast with the precedent methods, the unsymmetrical ether was always the main product without any contamination of the symmetrical ether of the benzyl alcohol. In addition, the adequate excess of the aliphatic alcohol **4** used was sufficient to preclude the reaction of alcohol **2a** with the water that built up in the system, thus allowing the reaction to take place without the need of dehydrating agents.

In order to improve those reactions which gave poorer yields a higher concentration of catalyst (5 mol%) was used. Surprisingly, this increase affected to the reaction of *p*-methoxybenzyl alcohol with primary branched alcohols. Moreover, a reduction of the yields was observed (**table 4.3, entries 1**). As comparison with ether **5aa**, which possess a β -branched substituent, the result obtained is lower than it was expected (**table 4.3, entries 3**). A possible explanation is that the increase of the amount of the catalyst produce a higher concentration of carbocation, either of the benzyl alcohol or alcohols **4b**, evolving these last to side products such as alkenes, which due their volatility couldn't be identified.


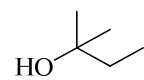
On the other hand, an improvement in the yields of the secondary alcohol **4e** has been observed (**table 4.3, entry 2**). And since, this alcohol cannot suffer any kind of transposition a higher concentration of benzylic carbocation favors the reaction with the aliphatic alcohol. Due the results obtained, we decided to try the etherification reaction with more hindered alcohols, such as the tertiary alcohols *t*-amyl alcohol and *t*-butanol. Owing to the steric hindrance the unsymmetrical ethers were produced in moderate yields (**table 4.3, entries 4 and 5**).

entry	4	5	Yield(%)	
1		4b	5ab	28
2		4e	5ae	71
3		4f	5af	58
4		4g	5ag	40
5		4h	5ah	47

The reactions were performed at 70°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 5mol% NaAuCl₄, 5 eq. alcohol **2**. Reaction run over 1-3h. (*Method B*)

Table 4.3

The excess of tertiary aliphatic alcohol had to be increased (10eq.) to shift the reaction towards the formation of the unsymmetrical ether and as consequence, to improve the reaction rate (table 4.4, entries 1 and 2).

entry	4	5	Yield(%)	
1		4g	5ag	76
2		4h	5ah	58

The reactions were performed at 70°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 5mol% NaAuCl₄, 10 eq. alcohol **2**. Reaction run over 16h. (*Method C*).

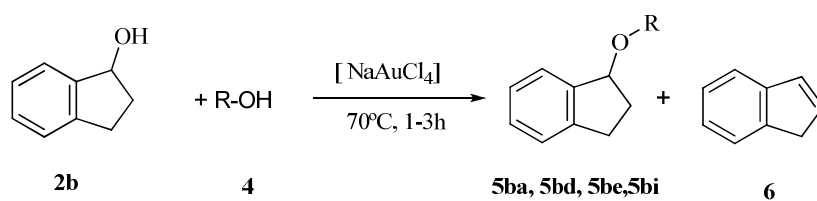
Table 4.4

2.1.2.- Etherification reaction of secondary benzyl alcohols.

Next we undertook the study of the synthesis of unsymmetrical ethers of secondary and even tertiary benzylic alcohols, in order to prove the effectiveness of our methodology.

2.1.2.1- Etherification reaction of 1-indanol.

To our delight, the etherification of the secondary alcohol **2b** with different aliphatic alcohols was achieved under the gold (III) catalyst with high yields and using a considerably low catalyst loading (2-5mol%) under mild conditions.



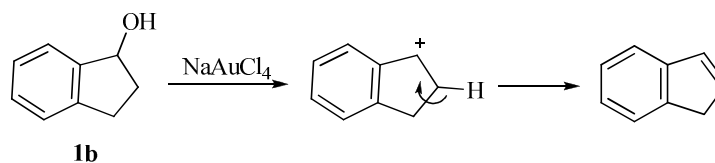
Entry	4	5	Yield (%)
1		4a 5ba	20
2		4e 5be	63

The reactions were performed at 70°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 2mol% NaAuCl₄, 5 eq. alcohol **2**. Reaction run over 1-3h. (*Method A*)

Table 4.5

As happened before with the most hindered alcohols, the reaction with 2 mol% of catalyst took place with moderate and low yields, respectively (**table 4.5, entries 1 and 2**). Here the steric hindrance either of the aliphatic alcohol either of the indanol have to be considered in order to explain the obtained yields. Moreover, as difference with the *p*-methoxybenzyl alcohol indene was obtained as a side product.

Considering that conversion of indanol with a 2 mol% of catalyst is low, the enhance of the catalyst load to 5 mol% increases de proportion of carbocation (scheme 4.5).



Scheme 4.5

However, this side product disappears when the catalyst loading is increased until 5mol%. Moreover, the conversion of the alcohol into the ether compound was really improved and the yields increased until more than 80% (table 4.6, entries 1 and 2). Similar results were obtained with the cyclic secondary alcohol **4i** showing that the increase of the amount of catalyst favors the etherification reaction instead of the formation of the side product **6**.

Entry	4	5	Yield (%)
1		4a 5ba	83
2		4e 5be	96
3		4i 5bi	86

The reactions were performed at 70°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 5mol% NaAuCl₄, 5 eq. alcohol **2**. Reaction run over 1-3h. (Method B)

Table 6

In spite the fact that the amount of alcohol **4c** was increased until 10 equivalents the yield obtained didn't reach the 50% (table 4.7).

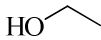
4	5	Yield(%)
	4c	4bd
The reactions were performed at 70°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 2mol% NaAuCl ₄ , 10eq. alcohol 2 . Reaction run over 1-3h.(Method D)		

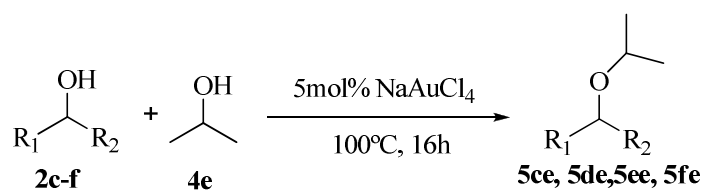
Table 4.7

1.2.2.- Etherification reaction of other secondary benzyl alcohols.

The literature about on the preparation of protected secondary benzylic ethers is controversial. While one report indicates that no reaction occurs with these substrates in presence of iron⁹⁶, a subsequent communication accounts for good results with no change in the catalyst under milder conditions in presence of ytterbium.⁹⁷ In contrast to this, the reaction catalyzed by gold(III) could be extended to other secondary benzyl alcohols, such as benzydrol, methyl DL-mandelate, sec-phenethyl alcohol and 9-fluorenol giving the corresponding protected alcohol in moderate yields.

⁹⁶ Salehi, F.; Iranpoor, N.; Behbahani, F.K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 943.

⁹⁷ Sharma, G.V.M.; Prasad, T.R.; Mahalingam, A.K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 759.



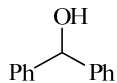
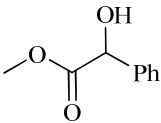

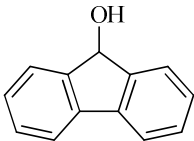
Substrate	5	Yield (%)
	2c 5ce	34

The reactions were performed at 70°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 5mol% NaAuCl₄, 5 eq. alcohol **2**. Reaction run over 16h. (*Method B*)

Tabla 4.8

Although the first experience carried out was disappointing (**table 4.8**), the obtaining of a 34% yield in the etherification of a more hindered benzylic alcohol encouraged us to beat the reaction conditions. In this case, a simple increase of the temperature contributed to enhance the yield until 56% (**table 4.9, entry 1**).

Anyway, once the optimal conditions were determined, we evaluated the substrate-scope of this reaction. Secondary benzylic alcohols **2c-f** reacted with isopropanol to give the ethers **5ce-5fe**.

Entry	Substrate	5	Yield (%)	
1		2c	5ce	56
2		2d	5de	95 ^a
3		2e	5ee	53
4		2f	5fe	58

The reactions were performed at 100°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 5mol% NaAuCl₄, 5 eq. alcohol **2**. Reaction run over 16h.(Method E). ^a NMR yield

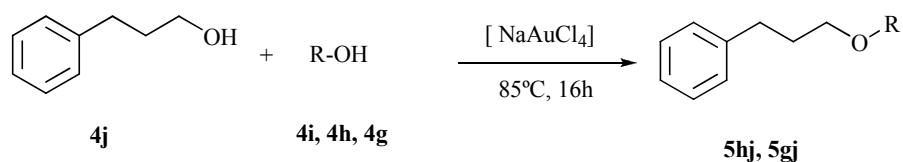
Tabla 4.9

Thus, the substrates **2c-f** and isopropanol posses bulky groups are not surprising the moderate obtained yields (**table 4.9, entries 1, 3 and 4**). The steric hindrance of the benzylic alcohol and of the isopropanol difficult the coordination of the oxygen atom to the gold complex.

It is interesting to notice that in the purification are only obtained the unsymmetric ethers and the starting materials which have not reacted. However, the ether from the reaction of methyl DL-mandelate with isopropanol could not be isolated and fully characterized, because it decomposes during the purification. Therefore, the given yield belongs to the ¹H NMR mixture crude (**table 4.9, entries 2**).

2.2.- Etherification of non benzylic alcohols.

We subsequently checked the catalytic system in a more challenging case, this being the preparation of ethers arising from the reaction of an aliphatic tertiary alcohol with a primary alcohol (**table 4.10**).



Entry	4	Method	5	Yield(%)	
1		4h	F	5hj	23
2		4g	F	5gj	40
3		4i	G	5ij	-

The reactions were performed at 85°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: Method *F*: 5mol% NaAuCl₄, 5eq. alcohol **2**. Reaction run over 16h. Method *G*: 5mol% NaAuCl₄, 10eq. alcohol **2**. Reaction run over 16h

Table 4.10

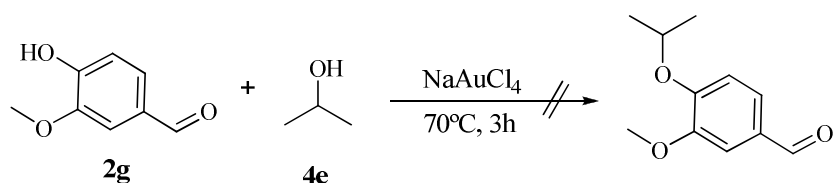
The corresponding ethers were obtained with modest yields (**table 4.10, entries 1 and 2**). These results were not surprising because the carbocations derived from tertiary alcohols (**2h** and **2g**, respectively) are less stable than the benzylic ones. That means that the reactions are more difficult. Despite the yields obtained, these results represent the first examples of reactions between two non benzylic alcohols catalyzed by a transition metal.

On the other hand, in order to test the scope of the reaction further, we attempted an etherification reaction arising from a mixture of an aliphatic secondary and a primary alcohol. Unfortunately, the catalyst was ineffective and the starting materials were recovered unchanged, even under forced conditions (**table 4.10, entry 3**).

Therefore, the tertiary alcohol represents the borderline point regarding the capacity to generate the electrophilic partner needed to accomplish etherification reaction.

2.3.- Etherification of phenolic alcohols.

Vanillin is a natural product which has been extensively used in flavours and in the fragrance industry. We found it an interesting compound to test, due its importance and the presence of another sensitive functional group in the molecule (**equation 4.28**).



Equation 4.28

Thus, we checked the reaction between vanillin (**2g**) with a secondary aliphatic alcohol (**4e**) catalyzed by gold(III). In spite of the expectations put in this substrate, the unsymmetric ether was not obtained. However, the appearance of side products derived from the nucleophilic substitution in the benzene ring were observed.

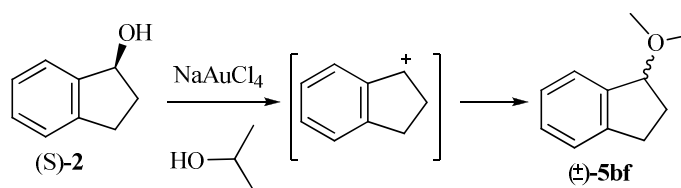
3.- Reaction mechanism.

Since, the dehydration reaction between two alcohols catalyzed by gold(III) has not been described before, we found it should be interesting to contribute some evidence on the reaction mechanism.⁹⁸

As said before, the majority of the dehydration reactions catalyzed by transition metals occurred through a carbocationic intermediate, this fact encouraged us to study the dehydration of a chiral alcohol and determine if our methodology could be used for the obtaining of chiral ethers.

- *Dehydration reaction of a chiral alcohol.*

To determine the reaction mechanism we have tested the stereochemical outcome of the reaction to correlate the obtained results with either the presence or absence of a carbocation in the reaction course. For this purpose, we ran the reaction with homochiral (S)-1-indanol and 2-propanol.



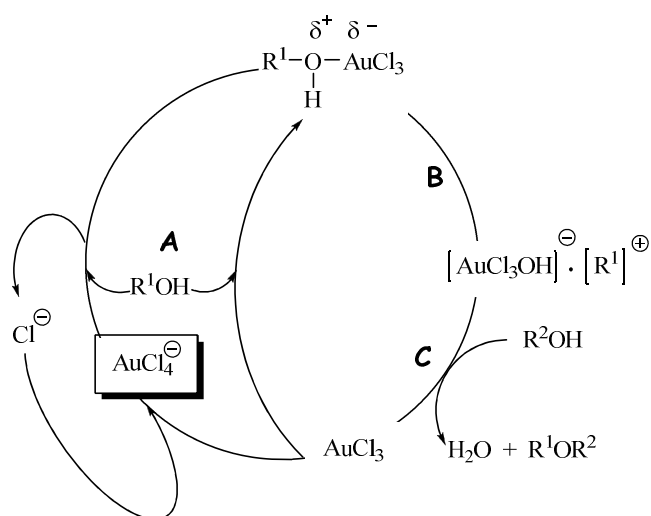
Equation 4.29

The formation of the corresponding racemic ether, as proved by chiral HPLC, is in agreement with the carbocation intermediacy (**equation 4.29**). Therefore, the formation of a benzyl or tertiary cation would be the crucial step in the formation of ether by alcohol dehydration.

⁹⁸ *The hydration mechanisms between a propargylic and an aliphatic alcohol catalyzed by gold has been proposed as a nucleophilic substitution. See: Georgy, M.; Boucard, V.; Campagne, J.M. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 14180.*

- Proposed mechanism.

The reaction starts with the coordination of the oxygen atom to the benzyl alcohol (or tertiary alcohol) to the catalytic species, which can be either NaAuCl_4 or AuCl_3 , this last is obtained by the loss of a chloride atom from the salt (**scheme 4.6**, step **A**). Next, a transfer of the hydroxyl group to the metal would generate the intermediate carbocation (**scheme 4.6**, step **B**), followed by the trapping of the carbocation by the aliphatic alcohol (**scheme 4.6**, step **C**).



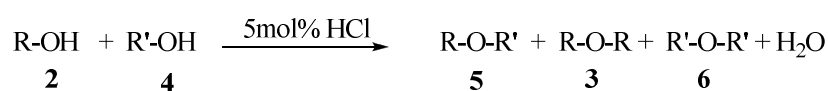
Scheme 4.6

To summarize we have reported that primary and secondary benzylic alcohols which possess electron donating groups are able to stabilize the carbocation, and as consequence to give the corresponding symmetric or unsymmetric ether (for instance, *p*-methoxybenzyl alcohol, 1-indanol and other secondary benzylic alcohols). However, primary benzylic alcohols with electron withdrawing groups do not give any reaction (for example the addition of *p*-bromobenzyl alcohol to phenyl acetylene). Moreover, when two aliphatic alcohols are used in the

dehydration, only is obtained the unsymmetrical ether in the case of tertiary alcohols which can generate a carbocation. Secondary alcohols, such as isopropanol do not generate a carbocation enough stable to allow the reaction to continue. So, it is important to notice, that the stability of the generated carbocation is the crucial step

- *Dehydration reaction catalyzed by hydrogen chloride.*

The HCl produced in the reaction media could be the responsible of the observed etherification reaction, in would imply that gold is not the real catalyst. To verify which the specie catalytic is, several control experiments have been performed.



Entry	R-OH	4	3(%) ^a	5(%) ^a
1	2a	4e	3aa (14)	5ae (35)
2	2b	2e		5be (45) ^b
3	4j	2e	-	

The reactions were performed at 70°C in solvent free conditions. Molar equivalents of the reagents and catalysts were as follows: 5mol% HCl, 5eq. alcohol **2**. Reaction run over 1-3h.^a NMR yields.^b28% indene.

Table 4.11

In general, much less efficient transformations were achieved when reactions were catalyzed by HCl (**table 4.11**). For instance, the reaction with **1a** and **2e** gave a mixture of unsymmetrical and symmetrical ether (**table 4.11, entry 1**). This result contrast with the reaction catalyzed by gold(III), due a higher conversion was observed in the corresponding symmetric ether (72% yield). Moreover, no symmetric ether was obtained. A similar yield was obtained when indanol was employed (**table 4.11, entry 2**). However, in this the β elimination of hydrogen

produced indene as a side product instead of the symmetric ether of the indanol. On the other hand, no reaction took place between tertiary alcohol **2g** and isopropanol, recovering the starting materials (**table 4.11, entry 3**).

This experiment demonstrates that gold(III) is the catalytic species not the hydrogen chloride generated in the reaction mixture.

4.- Further studies

In recent years, efforts in preparative chemistry have focused not only on the development of new processes, but also on improving the sustainability of existing transformations.⁹⁹ In transition metal catalysis, this involves the decrease of the catalyst loading, recycling of the catalyst, and use of environmentally friendly reaction media.

A number of methods for the promotion of direct catalytic substitution of alcohols in organic solvents have been reported. Among them, there are many articles focused to the formation of C-C or C-N bonds by nucleophilic substitution reactions of secondary benzylic alcohols and propargyl alcohols catalyzed by transition metals in organic solvents.¹⁰⁰ However, Zhan et al. have disclosed the first etherification reaction of propargyl alcohols with primary and secondary aliphatic alcohols in acetonitrile catalyzed by bismuth (**equation 4.30**).¹⁰¹ It is

⁹⁹ R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.

¹⁰⁰ a) Yasuda, M.; Somyo, T.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 793.

b) Terrasson, V.; Marque, S.; Georgy, M.; Campagne, J.M.; Prim, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2063.

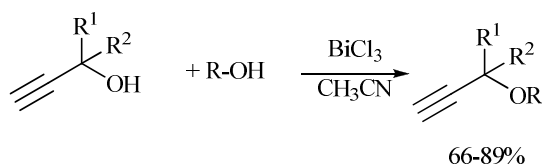
c) Motokura, K.; Fujita, N.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2605.

d) Sanz, R.; Miguel, D.; Martinez, A.; Álvarez-Gutiérrez, J.M.; Rodríguez, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2027.

e) Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 409.

¹⁰¹ Zhan, Z.P.; Yang, W.Z.; Yang, Y.F.; Yu, J.L.; Li, J.P.; Liu, H.J. *Chem. Commun.* **2006**, 3352.

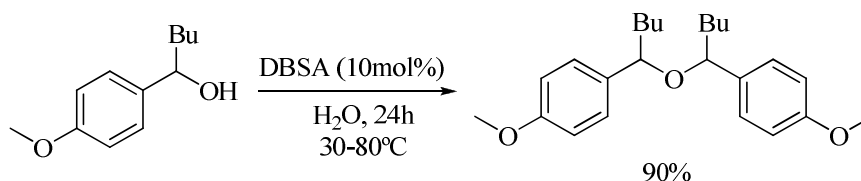
noteworthy to mention that this methodology was adequate for alcohols bearing either a terminal or internal alkyne group.



Equation 4.30

On the other hand, one of the most benign solvents is water due its physical and chemical properties and its harmless and environmentally friendly character. But it is rarely used in transition metal catalysis since many catalysts are highly sensitive towards moisture.

Moreover, only two examples where the etherification reaction is carried out in aqueous media have been reported. In 2002 Kobayashi described the first dehydrative symmetrical ether formation from two alcohols in water catalyzed by dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA) (**equation 4.31**).¹⁰²



Equation 4.31

The catalyst employed by Kobayashi is a surfactant, so alcohols in water would form droplets whose interior is hydrophobic, so the reaction would take place inside of these droplets. He extended this methodology to the synthesis of

¹⁰² a) Manabe, K.; Iimura, S.; Sun, X.M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11971.

b) Kobayashi, S.; Iimura, S.; Manabe, K. *Chem. Lett.* **2002**, 10.

unsymmetrical ethers. At this point, primary, secondary and even tertiary alcohols were used as electrophiles (**figure 4.4**).

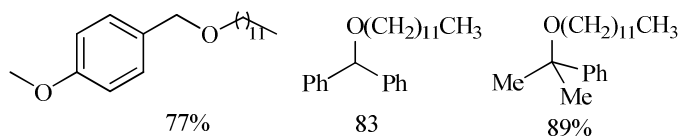
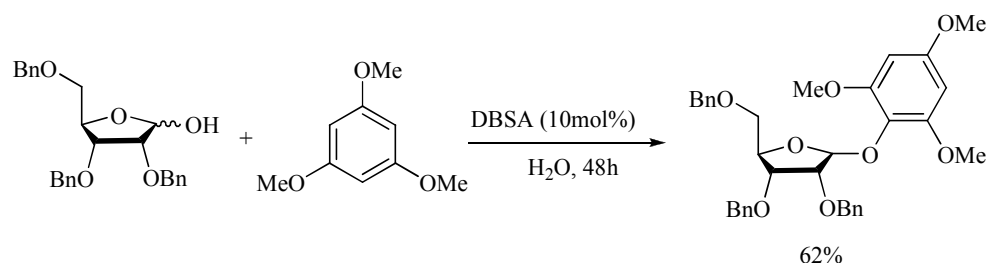


Figure 4.4

Five years later Kobayashi employed DBSA as catalyst for a dehydrative nucleophilic substitution of alcohols with a variety of carbon- and heteroatom-centered nucleophiles in water, preparing a variety of diarylmethanes and 3-substituted indoles.¹⁰³ It is noteworthy to mention that he was able to carry on the C-glycosylations of 1-hydroxy sugars (**equation 4.32**).



Equation 4.32

Later Cozzi described examples of the direct nucleophilic substitution of alcohol on water, without the use of Lewis or Bronsted acids or surfactants.¹⁰⁴ The different secondary alcohols used as electrophiles (**figure 4.5**) reacted with pyrroles, indoles and 1,3-dicarbonyl compounds in good yields. Furthermore, Cozzi postulated that the direct generation of carbocations in water from alcohols was probably driven by the formation of hydrogen bonds between water and the hydrogen group of the alcohol.

¹⁰³ Shirakawa, S.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 311.

¹⁰⁴ Cozzi, P.G.; Zoli, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4162.

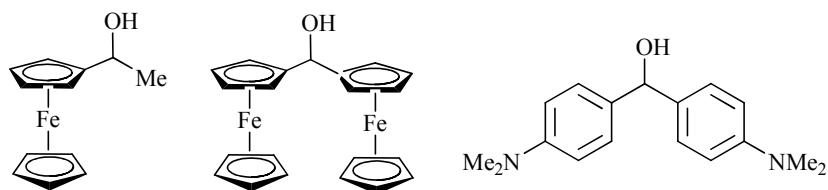
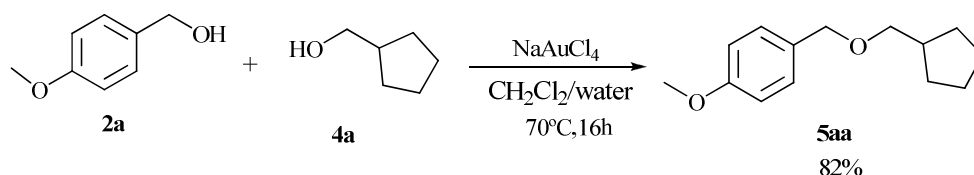


Figure 4.5

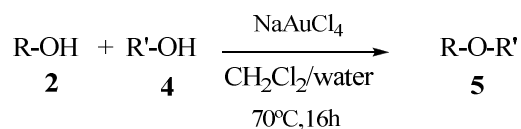
So, this background and the results described before prompted us to study the etherification reaction in water. Nowadays, we have a few preliminary results which are encouraging.

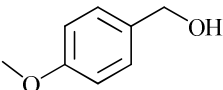
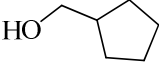
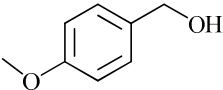
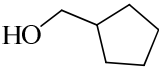
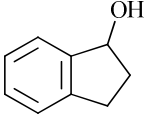
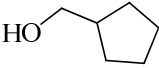
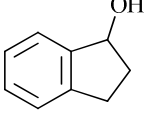
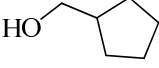
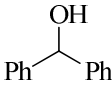

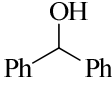

In our first essay we tested the addition of benzyl alcohol **2a** (1eq.) to methylcyclopentyl alcohol (1q) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{water}$ (1:2) catalyzed by NaAuCl_4 (5mol%) at 70°C overnight (**equation 4.33**). In this case the reaction proceeded smoothly with 82% yield and without formation of the symmetrical ether.



Equation 4.33

With this reaction conditions, we evaluated the substrate scope of the etherification reaction in water. Either **2a** or **2b** gave the corresponding unsymmetric ether in high yields (**table 4.12, entries 2 and 4**). Moreover, the secondary benzylic alcohol **2c** gave the unsymmetric ether **5be** in 51% yield (**table 4.12, entry 6**). The comparison of the obtained yields in homo- and heterogeneous catalysis is also interesting. At this point, we found that similar results were obtained in both cases (**table 4.12, entries 1-2, entries, 3-4 and entries 5-6**).



Entry	2	4	Method	5 (%)
1		2a 	4a A	aa (80)
2		2a 	4a H	aa (82)
3		2b 	4a B	ba (83)
4		2b 	4a H	ba (82)
5		2c 	4e E	be (56)
6		2c 	4e H	be (51)

Method A: 2mol% NaAuCl₄, 5 eq. alcohol **2**. Reaction run over 1-3h. *Method B:* 5mol% NaAuCl₄, 5 eq. alcohol **2**, 70°C, 1-3h. *Method E:* 5mol% NaAuCl₄, 5 eq. alcohol **2**, 100°C, 16h. *Method H:* 5mol% NaAuCl₄, 1 eq. alcohol **2**, 70°C, 16h.

Table 4.12

In summary, we have developed a new methodology which presents some advantages such as the reduction of the proportion of alcohol from five equivalents to one, and the use of water as solvent. In addition, these preliminary results have encouraged us to deep in promising reaction.

CONCLUSIONS

In conclusion, our method constitutes a new and efficient procedure for the synthesis of a wide range of ethers.

- The reaction developed herein represents the first example in which an alcohol acts as an electrophile in gold chemistry. Moreover, this is the first effective gold (III) catalyzed method for the synthesis of unsymmetrical ethers from alcohols.

- In the methodology developed, the use of a moderate excess of aliphatic alcohol allows the unsymmetrical ether to be prepared with a good yield and with no formation of the symmetrical ether derived from either benzyl or tertiary alcohols.

- In addition, the water that builds up in the reaction does not compete as a hydroxylic reagent with the aliphatic alcohol, thus allowing a good conversion without the use of dehydrating agents.

- The results show that primary and secondary benzylic alcohols can be efficiently mixed with primary and secondary aliphatic alcohols to provide the corresponding ethers with moderate to good yields under mild conditions.

- The catalyst is also active, although less effective, in the most challenging case, i.e, the etherification of an aliphatic tertiary alcohol. Indeed, no precedents of this type are reported for other transition metals catalytical systems.

- The intermediacy of a carbocation is consistent not only with the profile of the reacting alcohols, but also with the stereochemical outcome of the reaction when chiral alcohols are used.

EXPERIMENTAL SECTION

INDEX

1.- Addition of alcohols to alkynes.

2.- Etherification of benzyl alcohols.

2.1.- Reaction conditions.

2.2.- Etherification reaction of primary benzyl alcohols.

2.3.- Etherification reaction of secondary benzyl alcohols.

2.3.1.- Etherification reaction of 1-indanol.

- *Etherification of racemic indanol.*
- *Etherification of (S)-1-indanol.*

2.3.2.- Etherification reaction of other secondary benzyl alcohols.

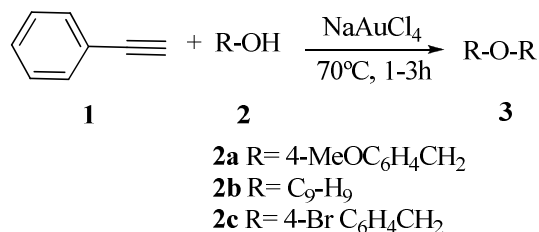
- *Benzhydrol*
- *Methyl DL-mandelate*
- *Sec-phenetyl alcohol*
- *9-fluorenol*

3.- Etherification of non benzylic alcohols.

3.2.- Etherification reaction of aliphatic tertiary alcohols.

3.1.- Etherification reaction of aliphatic secondary alcohols.

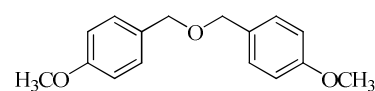
4.- Etherification of phenolic alcohols.

1.- Addition of alcohols to terminal alkynes.*Experimental procedure:*

A mixture of phenyl acetylene (0.4mmol), alcohol **2** (20mmol) and NaAuCl₄ (5mol%) was added to a flask fitted and was heated to 70°C. After being refluxed for 3h, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (5mL), and filtered over Aluminium oxide activated. Then the solution was evaporated under reduced pressure.

Analysis of the crude:

The crude was purified by column chromatography on silica gel (hexane) to afford the corresponding symmetric ether, in the case of alcohols **2a** and **2b**. However, when alcohol **2c** was tested the starting materials were recovered.

4,4'-oxybis(methylene)bis(methoxybenzene)**3a**

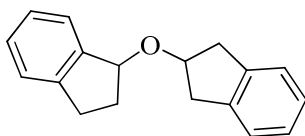
Molecular formula:	C ₁₆ H ₁₈ O ₃
Molecular weight (g/mol) :	258.3
Physical state:	White solid
Melting point (°C):	140-142

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 3.84 (s, 6H), 4.53 (s, 4H), 6.95 (d, J= 8.7Hz, 4H), 7.32 (d, J= 8.7Hz, 4H).
δppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 54.5, 71.3, 113.7, 129.0, 129.4, 159.0.
δppm

EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₄H₁₄O: 258.1255 found: 258.12.

1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yloxy)-2,3-dihydro-1H-indene



3b

Molecular formula: C₁₈H₁₈O

Molecular weight (g/mol) : 250,33

Physical state:

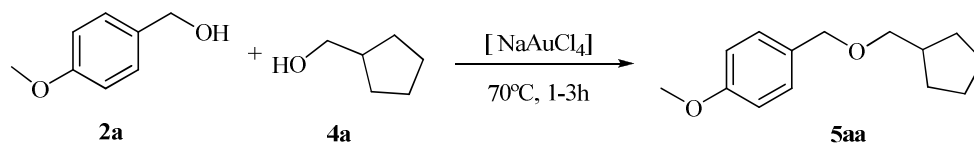
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.99-2.10 (m, 2H), 2.31- 2.43 (m, 2H), 2.69-2.19 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 2H), 5.07-5.11 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 8H), 7.28-7.35 (m, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 30.0, 30.1, 33.3, 33.9, 81.7, 82.3, 124.7, 124.8, 125.0, 126.3, 126.3, 128.0, 128.1, 143.4, 143.6.

EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₈H₁₈O: 250.1357: found: 250.13.

2.- Etherification of benzyl alcohols

2.1.- Reaction conditions.



Experimental procedure.

A mixture of alcohol **2a** (0.4mmol), alcohol **4a** (2mmol) and [Au] (2mol%) was added to a flask fitted and was heated to 70°C. After being refluxed for 1h, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (5mL),

and filtered over Aluminium oxide activated. Then the solution was evaporated under reduced pressure.

Essay A: NaAuCl₄ (2mol%)

Essay B: AuCl₃ (2mol%)

Essay C: AuCl(PPh₃) (2mol%)

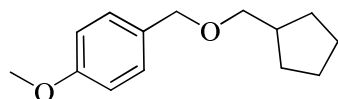
Essay D: AuCl(PPh₃) (2mol%)/ AgSbF₆ (3mol%)

Analysis of the crude:

The crude material was purified by flash column chromatography (hexane). Only in essays A, B and D the asymmetric **5aa**, while in essay C the starting materials were recovered.

To see the yields of the different essays, see Results and Discussion, **Table 4.1**.

1-((cyclopentylmethoxy)methyl)-4-methoxybenzene



5aa

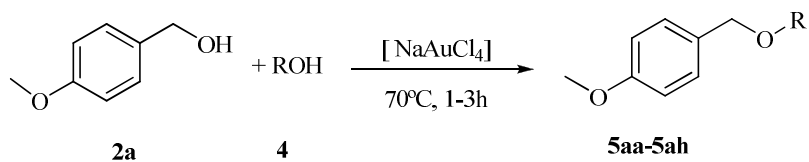
Molecular formula:	C ₁₄ H ₂₀ O ₂
Molecular weight (g/mol) :	220.31
Physical state:	Colorless oil

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.12-1.21 (m, 2H), 1.41-1.42 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.0 (sept, J=7.5Hz, 1H), 3.23 (d, J=7.1Hz, 2H) 3.73 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 25.5, 29.7, 39.5, 55.3, 72.6, 74.8, 113.8, 129.2.

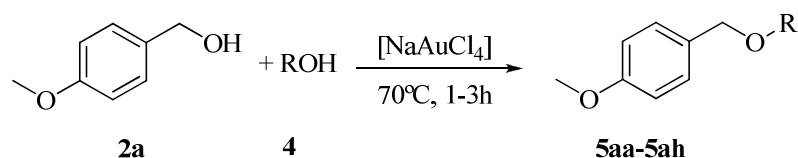
EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₄H₂₀O₂: 220.1463 found: 220.14.

2.2.- Etherification reaction of primary benzyl alcohols.



R-OH	4	5
	4a	5aa
	4b	5ab
	4c	5ac
	4d	5ad
	4e	5ae
	4f	5af
	4g	5ag
	4h	5ah

Below we include the files corresponding to the different ethers obtained by the reaction of *p*-methoxy benzyl alcohol and different primary, secondary and tertiary aliphatic alcohols.



Experimental procedure.

A mixture of alcohol **1a**, alcohol **2** and NaAuCl₄ was added to a flask fitted and was heated to 70°C. After being refluxed for 1h, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (5mL), and filtered over Aluminium oxide activated. Then the solution was evaporated under reduced pressure.

Method A: **2a** (1eq, 0.4mmol)

4 (5eq, 2mmol)

Na AuCl₄ (2mol%)

70°C

Method B: **2a** (1eq, 0.4mmol)

4 (5eq, 2mmol)

Na AuCl₄ (5mol%)/

70°C

Method C: **2a** (1eq, 0.4mmol)

4 (10eq, 4mmol)

Na AuCl₄ (2mol%)/

70°C

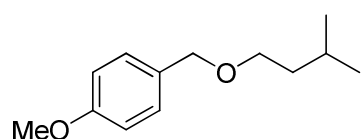
Analysis of the crude:

The crude material was purified by flash column chromatography (hexane). In the employed methods were obtained the corresponding symmetric ethers.

To see the yields of the different essays, see *Results and Discussion*, **Table 4.2** (Method A), **Table 4.3** (Method B), **Table 4.4** (Method C).

- **1-((cyclopentylmethoxy)methyl)-4-methoxybenzene 5aa**

(See *Experimental Section*, paragraph 2.1, product 5aa)

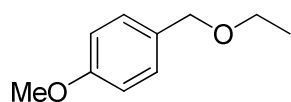
1-(isopentyloxymethyl)-4-methoxybenzene**5ab**

Molecular formula:	C ₁₃ H ₂₀ O ₂
Molecular weight (g/mol) :	208.30
Physical state:	Colorless oil

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.82 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.42 (q, J=6.7Hz, 2H), 1.65 (sept, J=6.7Hz, 1H), 3.39 (t, J=6.7Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.79-6.82 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H),
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 22.6, 25.0, 38.5, 55.2, 68.5, 72.5, 113.7,
 δ ppm 129.1, 130.7, 159.0.

EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₃H₂₀O₂: 208.1463 found: 208.14.

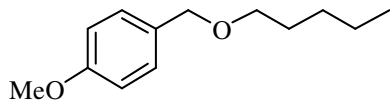
1-(ethoxymethyl)-4-methoxybenzene**5ac**

Molecular formula:	C ₁₀ H ₁₄ O ₂
Molecular weight (g/mol) :	166.10
Physical state:	Colorless oil

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.15 (t, J=7.0Hz, 1H), 1.15 (s, 6H), 1.52(q,

δ ppm	J=7.8Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.2 (s, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H).
^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz): δ ppm	8.3, 25.2, 32.7, 55.2, 63.2, 75.2, 113.6, 128.7, 132.0, 158.7.
EMAR (EI^+): Calculated for (M^+) $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 166.0993 found: 166.093.	

1-methoxy-4-(pentyloxymethyl)benzene

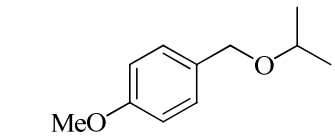
 <p style="text-align: center;">5ad</p>	Molecular formula:	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$
	Molecular weight (g/mol) :	208.30
	Physical state:	Colorless oil

^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz): δ ppm	0.79-0.84 (m, 3H), 1.23-1.28 (m, 4H), 1.50-1.55(m, 2H), 3.36 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H).
---	--

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz): δ ppm	14.0, 22.5, 28.3, 29.4, 55.2, 70.1, 72.4, 113.6, 129.1, 130.7, 159.0.
---	---

EMAR (EI^+): Calculated for (M^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 208.1463 found: 208.14.

1-(isopropoxymethyl)-4-methoxybenzene

 <p style="text-align: center;">5ae</p>	Molecular formula:	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$
	Molecular weight (g/mol) :	180.12
	Physical state:	Colorless oil

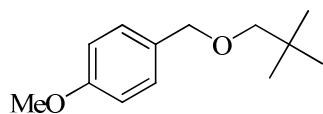
^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz):	1.12 (t, J=6.1Hz, 36H), 3.58 (sept, J=6.1Hz,
---	--

δ ppm 1H), 3.71 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 6.78-6.80 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz): 22.0, 55.2, 69.6, 70.5, 113.6, 129.0, 131.1, δ ppm 158.9.

EMAR (EI^+): Calculated for (M^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 180.1150 found: 180.11.

1-methoxy-4-(neopentyloxymethyl)benzene



5af

Molecular formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$

Molecular weight (g/mol) : 208.30

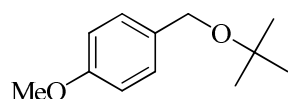
Physical state: Colorless oil

^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz): 084 (s, 9H), 3.01 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), δ ppm 4.38(s, 2H), 6.77-6.82 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz): 26.7, 32.0, 55.2, 72.8, 80.5, 113.6, 128.8, δ ppm 131.1, 158.8.

EMAR (EI^+): Calculated for (M^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 208.1463 found: 208.14.

1-(tert-butoxymethyl)-4-methoxybenzene



5ag

Molecular formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$

Molecular weight (g/mol) : 194.27

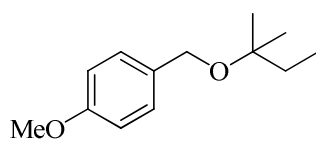
Physical state: Colorless oil

^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz): 1.21 (s, 9H), 3.71 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 6.73- δ ppm 6.80 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H).

^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz): 27.7, 55.3, 63.7, 73.2, 113.7, 128.9, 131.9, δppm 158.8.

EMAR (EI^+): Calculated for (M^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 194.1306 found: 194.12.

1-methoxy-4-(tert-pentyloxymethyl)benzene



Molecular formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$
Molecular weight (g/mol) : 208.30
Physical state: Colorless oil

^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz): 0.85 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.52 (q, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.2 (s, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H).
 δppm

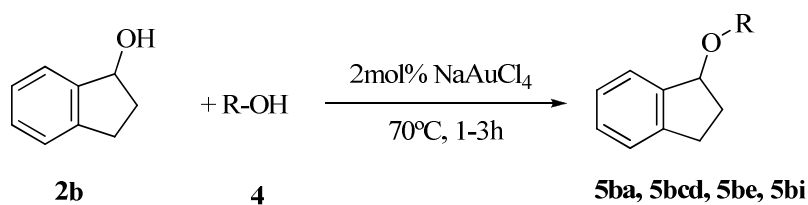
^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz): 8.3, 25.2, 32.7, 55.2, 63.2, 75.2, 113.6, δppm 128.7, 132.0, 158.7.

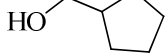
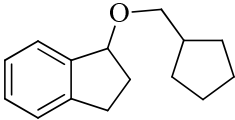
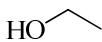
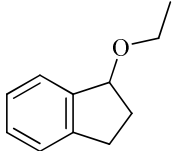

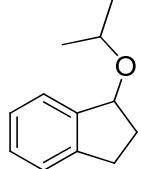
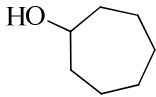
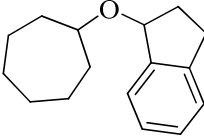
EMAR (EI^+): Calculated for (M^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 208.1461 found: 208.14.

2.3.- Etherification reaction of secondary benzyl alcohols.

2.3.1. Etherification reaction of 1-indanol.

- *Etherification of racemic indanol.*



R-OH		3	
	4a		5ba
	4c		5bc
	4e		3be
	4i		3bi

Herein after we report the files corresponding to the ethers obtained through a gold(III) catalyzed reaction between 1-indanol and the alcohols **4a**, **4c**, **4e**, **4i**.

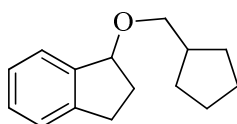
Experimental procedure:

The reaction conditions employed are similar to those previously described in *paragraph 2.2*, either for **Method A**, **B** and **C**.

Analysis of the crude:

The crude material was purified by flash column chromatography (hexane). In the employed methods were obtained the corresponding symmetric ethers.

To see the yields of the different essays, see *Results and Discussion*, **Table 4.5** (Method A), **Table 4.6** (Method B), **Table 4.7** (Method C).

1-(cyclopentylmethoxy)-2,3-dihydro-1H-indene**5ba**

Molecular formula:	C ₁₅ H ₂₀ O
Molecular weight (g/mol) :	216.32
Physical state:	Colorless oil

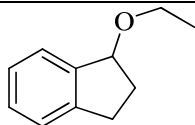
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.16-1.21 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 4H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.29-3.03 (m, 1H), 3.26-3.37 (m, 2H), 4.18-4.85 (m, 1H), 7.11-7.32 (m, 4H).
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 25.3, 29.6, 29.6, 30.1, 32.3, 39.6, 73.2, 83.1, 124.7, 124.9, 126.2, 128.0, 143.1, 143.6.
 δ ppm

EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₅H₂₀O: 216.1514 found: 216.15.

1-ethoxy-2,3-dihydro-1H-indene

Molecular formula:	C ₁₁ H ₁₄ O
Molecular weight (g/mol) :	162.23

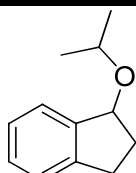
**5bc****Physical state:**

Colorless oil

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.15 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H), 2.22-2.33 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.95-3.06 (m, 1H), 3.53 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.48 (q, J=6.6, 4.3Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.33 (m, 2H).
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 15.5, 30.1, 32.4, 63.9, 82.9, 124.8, 124.9, 126.2, 128.1, 143.0, 143.8.
 δ ppm

EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₁H₁₄O: 162.1044 found: 162.10.

1-isopropoxy-2,3-dihydro-1H-indene**5be****Molecular formula:**C₁₂H₁₆O**Molecular weight (g/mol) :**

176.25

Physical state:

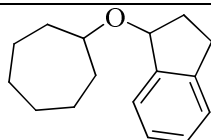
Colorless oil

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.15 (dd, J=6.1, 1.0Hz, 6H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 2.71 (quint, J=7.7Hz, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 3.78 (sept, J=6.1Hz, 1H), 4.91 (t, J=6.2Hz, 1H), 7.10-7.17 (m, 3), 7.27-7.30 (m, 1H).
 δ ppm

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 22.5, 23.1, 29.9, 33.6, 70.2, 80.9, 124.6, 124.7, 126.3, 127.9, 143.3, 143.8.
 δ ppm

EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₂H₁₆O: 176.1201 found: 176.12.

1-(cycloheptyloxy)-2,3-dihydro-1H-indene**Molecular formula:**C₁₆H₂₂O

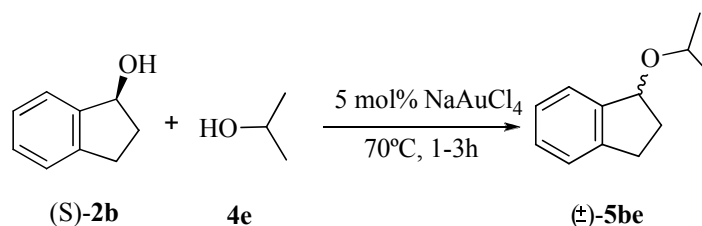
**5bi****Molecular weight (g/mol) :** 230.35**Physical state:** Colorless oil

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.31-1.38 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 4H), 1.56-1.68 (m, 4H), 1.84-1.93 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 3.61 (sept, J=6.0Hz, 1H) 4.90 (t, J=6.1Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 3H), 7.26-7.29 (m, 1H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 22.8, 23.0, 28.2, 28.4, 29.9, 33.6, 34.2, 35.1, 78.9, 80.8, 124.6, 124.7, 126.3, 127.8, 143.2, 143.9.

EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₆H₂₂O: 230.1670 found: 230.16.

- *Etherification of chiral indanol.*



Experimental procedure:

The reaction conditions employed are similar to those previously described in *paragraph 2.2*, for **Method B**.

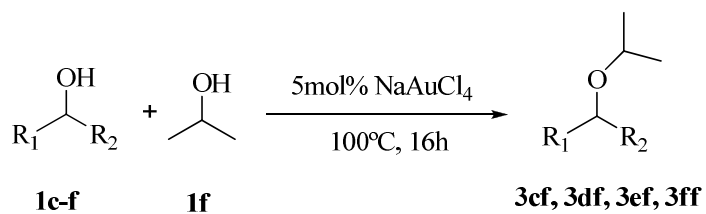
Analysis of the crude:

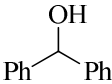
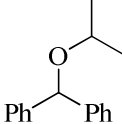
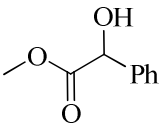
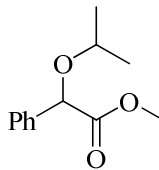

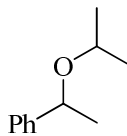
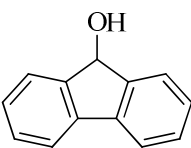
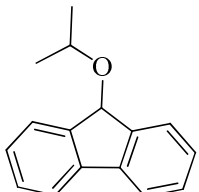
The crude material was purified by flash column chromatography (hexane). The racemic ether of o indanol was obtained in 96% yield.

- **1-isopropoxy-2,3-dihydro-1H-indene**

(See *Experimental Section*, paragraph 2.3.1, product **5be**)

2.3.2.- Etherification reaction of other secondary benzyl alcohols.



Substrate		3	
	2c		5ce
	2d		5de
	2e		5ee
	2f		5fe

Experimental procedure.

A mixture of alcohol **2c-f**, alcohol **4** and NaAuCl₄ was added to a flask fitted and was heated. After being refluxed for 16h, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (5mL), and filtered over Aluminium oxide activated. Then the solution was evaporated under reduced pressure.

Method D: **2c-f** (1eq, 0.4mmol)

4 (5eq, 2mmol)

Na AuCl₄ (5mol%)

70°C/ 16h

Method E: **2c-f** (1eq, 0.4mmol)

4 (5eq, 2mmol)

Na AuCl₄ (5mol%)

100°C/ 16h

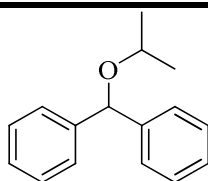
Analysis of the crude:

The crude material was purified by flash column chromatography (hexane). In the employed methods were obtained the corresponding symmetric ethers.

To see the yields of the different essays, see *Results and Discussion*, **Table 4.8** (Method D), **Table 4.9** (Method E).

- *Benzhydrol*

(isopropoxymethylene)dibenzene



5ce

Molecular formula: C₁₆H₁₈O

Molecular weight (g/mol) : 226.31

Physical state: Colorless oil

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.16 (d, J=6Hz, 6H), 3.62 (sept, J=6Hz, 1H),

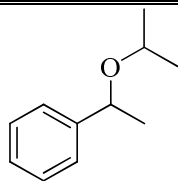
δ ppm	5.43 (s, 1H), 7.15-7.32 (m, 10H).
^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz):	22.2, 69.0, 80.4, 127.0, 127.2, 128.2, 142.2.
δ ppm	
EMAR (EI^+): Calculated for (M^+) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$: 226.1357 found: 226.13.	

- *Methyl DL-mandelate*

The analysis of ^1H NMR indicated that the reaction proceeded quantitatively. However, it was not possible to isolate the product, because it decomposed in the purification.

- *Sec-phenethyl alcohol*

(1-isopropoxyethyl)benzene

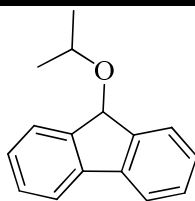


5ee

Molecular formula:	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$
Molecular weight (g/mol) :	164.24
Physical state:	Colorless oil

^1H RMN (CDCl_3 ; 300MHz):	1.06 (d, J=6Hz, 3H), 1.11 (d, J=6Hz, 3H),
δ ppm	1.37 (d, J=6Hz, 3H), 3.44 (sept, J=6Hz, 1H),
	4.50 (q, J=6Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 8H).
^{13}C RMN (CDCl_3 ; 75.5MHz):	21.3, 23.3, 24.7, 68.4, 74.5, 126.0, 127.1,
δ ppm	128.2, 144.8.
EMAR (EI^+): Calculated for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$: 121.0653 found for $[\text{M}-43]^+$: 121.0640.	

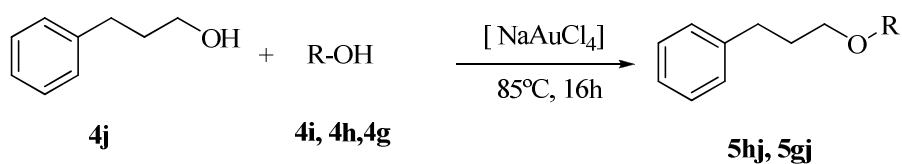
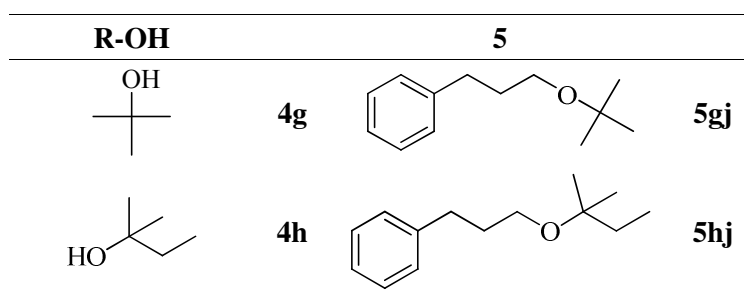
- *9-Fluorenol*

9-isopropoxy-9-H-fluorene**5fe****Molecular formula:** C₁₆H₁₆O**Molecular weight (g/mol) :** 224.30**Physical state:** Colorless oil

¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 1.13 (d, J=6Hz, 6H), 3.74 (sept, J=6Hz, 1H),
 δppm 5.50 (s, 1H), 7.18-7.33 (m, 4H), 7.53-7.59 (m, 4H),.

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 23.7, 69.9, 79.7, 119.8, 125.4, 127.4, 128.7,
 δppm 140.4, 144.3.

EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₆H₁₆O: 224.1201 found: 224.12.

3.- Etherification of non benzylic alcohols.**3.1.- Etherification reaction of aliphatic tertiary alcohols.****Method F:**

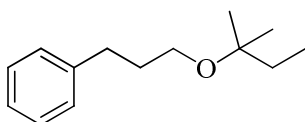
Experimental procedure.

A mixture of alcohol **4j** (2mmol), alcohol **4g-h** (0.4mmol) and NaAuCl₄ (5mol%) was added to a flask fitted and was heated to 85°C. After being refluxed for 16h, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (5mL), and filtered over Aluminium oxide activated. Then the solution was evaporated under reduced pressure.

Analysis of the crude:

The crude material was purified by flash column chromatography (hexane). In the employed methods were obtained the corresponding symmetric ethers.

To see the yields of the different essays, see *Results and Discussion*, **Table 4.10** (Method D).

(3-(tert-pentyloxy)propyl)benzene**5hj**

Molecular formula:	C ₁₄ H ₂₂ O ₂
Molecular weight (g/mol) :	206.32
Physical state:	Colorless oil

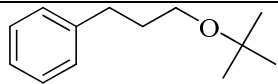
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): 0.80 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.05 (s, 6H), 1.42 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.73-1.82 (m, 2H), 2.61 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.25 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.07-7.22 (m, 5H).

¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): 8.2, 25.0, 32.1, 32.5, 32.7, 60.2, 74.4, 125.5, 128.2, 128.4, 142.3.

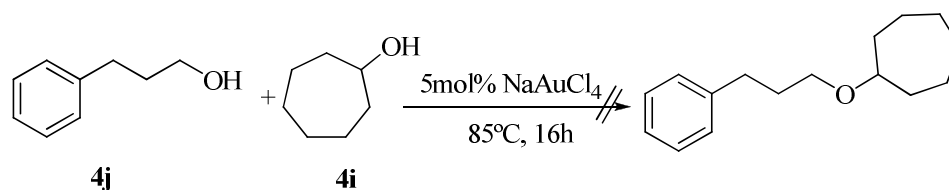
EMAR (EI⁺): Calculated for (M⁺) C₁₄H₂₂O₂: 205.1592 found: 205.15.

(3-tert-butoxypropyl)benzene

Molecular formula:	C ₁₃ H ₂₀ O ₂
---------------------------	--

	Molecular weight (g/mol) :	192.30
5g	Physical state:	Colorless oil
Yield (%) :		40
¹H RMN (CDCl₃; 300MHz): δppm		1.13 (s, 9H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.63 (t, J=8.1Hz, 2H), 3.3 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.09-7.24 (m, 4H).
¹³C RMN (CDCl₃; 75.5MHz): δppm		27.6, 32.1, 32.4, 60.7, 72.5, 125.6, 128.2, 128.4, 142.2.
EMAR (EI⁺): Calculated for (M ⁺) C ₁₃ H ₂₀ O ₂ : 208.1463 found: 208.14.		

3.2.- Etherification reaction of aliphatic secondary alcohols.



Method G:

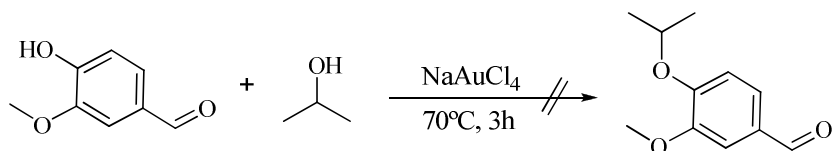
Experimental procedure.

A mixture of alcohol **4j** (2mmol), alcohol **4i** (0.4mmol) and NaAuCl₄ (5mol%) was added to a flask fitted and was heated to 85°C. After being refluxed for 16h, the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (5mL), and filtered over Aluminium oxide activated. Then the solution was evaporated under reduced pressure.

Analysis of the crude:

The analysis by ^1H NMR indicates that the synthesis of the asymmetric ether has not taken place. The starting materials were recovered unchanged after purification by flash column chromatography (hexane).

4.- Etherification of phenolic alcohols.



Experimental procedure:

The reaction conditions employed are similar to those previously described in *paragraph 2.2*, for **Method B**.

Analysis of the crude:

The analysis by ^1H NMR indicates that the synthesis of the asymmetric ether has not taken place. However, a mixture of condensation products in the aromatic ring was observed.