

Universidad de Valencia

FACULTAD DE QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica

**Reacciones de acoplamiento cruzado
catalizadas por Pd sobre Csp^3 en α a
grupos sulfínilo: Transformaciones
selectivas y de tres componentes.**

VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

Cristian Mollar Borràs

Valencia, 2012.

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

Certifican:

Que D. Cristian Mollar Borràs ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral titulada:

Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd sobre Csp^3 en α a grupos sulfinilo: Transformaciones selectivas y de tres componentes.

dentro del programa de doctorado 325, titulado “Química Orgánica en la Industria-Químico-Farmacéutica”, y autorizan la presentación de la correspondiente memoria en el departamento de Química Orgánica, para que se cumplan los trámites reglamentarios para la obtención del título de Doctor en Química.

A efectos oportunos expiden y firman la presente autorización

Fdo. Gregorio Asensio Aguilar

Fdo. Mercedes Medio Simón

El experimentador que no sabe lo
que está buscando no comprenderá
lo que encuentra.

Claude Bernard

Lista de abreviaturas y acrónimos

Anh.	anhidro.
Atm.	atmósferas.
9-BBN	9-Boranobiciclo[3.3.1]nonano.
Binap	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil.
Bmim	1-butil-3-metilimidazol.
^tBu	<i>terc</i> -butilo.
°C	grados centígrados o Celsius.
CataCXium A	di(1-adamantil)- <i>n</i> -butilfosfina.
CO	monóxido de carbono.
COD	1,5-ciclooctadieno.
Dbp	dibelcilidenacetona.
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.
DEPhos	1-(2-(difenilfosfino)fenoxi)-2-(difenilfosfino)benceno.
Dcpe	1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano.

Dtbp	1,2-bis(ditercbutilfosfanil)- <i>O</i> -xileno.
HMDS	hexametildisilazano.
MW	microondas.
OTf	triflato.
PCy₃	triciclohexilfosfina.
Ph	fenilo.
Pd(OAc)₂	acetato de paladio.
PPh₃	trifenilfosfina.
ⁱPr	<i>iso</i> -propilo.
Rac	racémico/a.
TBDMSOTf	triflato de butildimetilsilicio.
TMNDA	1,8-bis(dimetilamino)naftaleno.
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

Índice general

Capítulo 1:

Reacciones de Carbonilación en posición α a un grupo sulfinilo.

Objetivos generales	3
Introducción	7
Antecedentes bibliográficos	33
Resultados y discusión	83
Conclusiones	129
Parte experimental	133

Capítulo 2:

Reacciones regioselectivas. Efecto de los ligandos en las reacciones catalizadas por paladio sobre 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.

Parte I: Reacciones regioselectivas catalizadas por paladio sobre 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.

Introducción y Antecedentes bibliográficos	179
Resultados y discusión	195

Parte II: Análisis del efecto del ligando en las Reacciones regioselectivas catalizadas por paladio sobre 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.

Introducción y Antecedentes bibliográficos 209

Resultados y discusión 229

Conclusiones capítulo 2.

Conclusiones 249

Parte experimental capítulo 2.

Parte experimental 253



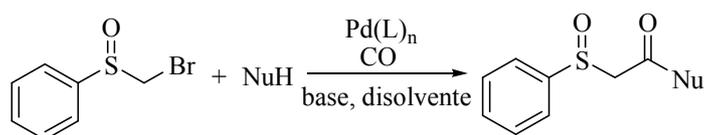
Capítulo 1.

Reacciones de Carbonilación en
posición α a un grupo sulfínico

Objetivos Generales

Objetivos generales.

Los objetivos generales del trabajo que se presenta en este capítulo están dirigidos al estudio de las reacciones de carbonilación catalizadas por paladio sobre un carbono sp^3 en α a un grupo sulfinilo, utilizando como nucleófilos ácidos arilborónicos, es decir, la reacción de Suzuki-Miyaura de tres componentes y también heteronucleófilos, tales como alcoholes, aminas y tioles.



Esquema 1.1

El interés del objetivo planteado se relaciona con la escasa información sobre reacciones de carbonilación catalizadas por Pd sobre Csp^3 y la ausencia de referencias por lo que respecta a la utilización de los α -bromosulfóxidos en este tipo de transformaciones. Además, el objetivo planteado tiene también un interés sintético ya que el procedimiento permitiría acceder a compuestos β -sulfinil carbonílicos, a partir de precursores más sencillos que los requeridos en metodologías previas.

Introducción

Índice

I.1- Introducción.

I.2- Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Reacciones de Suzuki-Miyaura.

I.3- Reacciones competitivas.

I.4- Reacciones de tres componentes catalizadas por paladio.

I.4.1- Reacciones de carbonilación con haluros de arilo.

I.4.1.1- Características de la reacción de carbonilación de Suzuki-Miyaura.

- **I.4.1.1.1- Etapa de adición oxidante.**
- **I.4.1.1.2- Etapa de inserción de CO.**
- **I.4.1.1.3- Etapa de transmetalación.**
- **I.4.1.1.4- Naturaleza de las bases.**
- **I.4.1.1.5- Efectos del ligando.**

I.1- Introducción.

En 1972 Kumada y Tamao¹, e independientemente Corriu², describieron que los complejos de Ni(II) podían catalizar las reacciones de reactivos organometálicos de magnesio con halogenuros de arilo o alqueno para dar los correspondientes productos de acoplamiento cruzado.

Por otro lado Kochi³ observó la eficiencia del Fe(III) como catalizador para el acoplamiento cruzado de reactivos de Grignard con 1-halo-1-alquenos y de la sal Li_2CuCl_4 como catalizador en el caso de los haluros de alquilo.

Tres años después Murahashi describió las reacciones de acoplamiento de halogenuros de arilo con reactivos de Grignard catalizadas con paladio.⁴

Posteriormente Negishi⁵ extendió esta transformación a los reactivos organometálicos de aluminio, cinc y circonio. Tras estos avances iniciales otros muchos reactivos organometálicos han demostrado ser de gran utilidad como nucleófilos en las reacciones de acoplamiento cruzado, por ejemplo, las contribuciones de Migita⁶ y Stille⁷ (organometálicos de estaño), de Normant⁸ (1-

¹ a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374; b) Tamao, K.; Kiso, Y.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9268; c) Tamao, K.; Zembayashi, M.; Kiso, Y.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, C91; d) Hayashi, T.; Konishi, M.; Fukushima, M.; Mise, T.; Kagotani, M.; Tajika, M.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 180; e) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158; f) Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669.

² Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 144.

³ 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; d) Kwan, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4903; e) Kochi, J. K. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351.

⁴ Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39.

⁵ Aluminio: a) Negishi, E.; Baba, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 596; b) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729; Zinc: c) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; d) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683; e) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; f) King, A. O.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358; Zirconio: g) Negishi, E.; Van Horn, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3168; h) Van Horn, D. E.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2252; i) Negishi, E.; Takahashi, T.; Baba, S.; Van Horn, D. E.; Okukado, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2393; j) Negishi, E. *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*; Brewster, J. H., Ed.; Plenum Press: New York, **1978**, p 285; k) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; l) Negishi, E. *Current Trends in Organic Synthesis*; Nozaki, H., Ed. Pergamon: Oxford **1983**; p 269.

⁶ a) Kosugi, M.; Simizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423; b) Kosugi, M.; Hagiwara, I.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 839.

alquenilo de cobre (I)), de Hiyama⁹ (reactivos orgánicos de silicio) y de Murahashi¹⁰ (organometálicos de litio). Todas estas aportaciones han contribuido de manera significativa a la extensión de las posibilidades de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

Independientemente de la variedad de reactivos organometálicos que puedan ser utilizados para las reacciones de acoplamiento, en la última década la atención se ha centrado fundamentalmente, tanto en la esfera académica como industrial, en el uso de reactivos organometálicos derivados de boro. Las razones se relacionan con las ventajas derivadas de la estabilidad térmica, la inercia frente al agua y el oxígeno, por lo que son fáciles de manipular y además los subproductos derivados son inocuos. Las limitaciones a su utilización como nucleófilos derivan del elevado carácter electrofílico que presenta el boro y por tanto de la débil nucleofilia de los grupos orgánicos unidos a éste y que finalmente pudieron ser superadas mediante el uso de bases aniónicas.¹¹

⁷ a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992; b) Scott, W. J.; Crisp, G. T.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630; c) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033; d) Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478; e) Stille, B. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.

⁸ Alexakis, N. J. A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 959.

⁹ a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918; b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268; c) Hatanaka, Y.; Matsui, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2403; d) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7793; e) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 845.

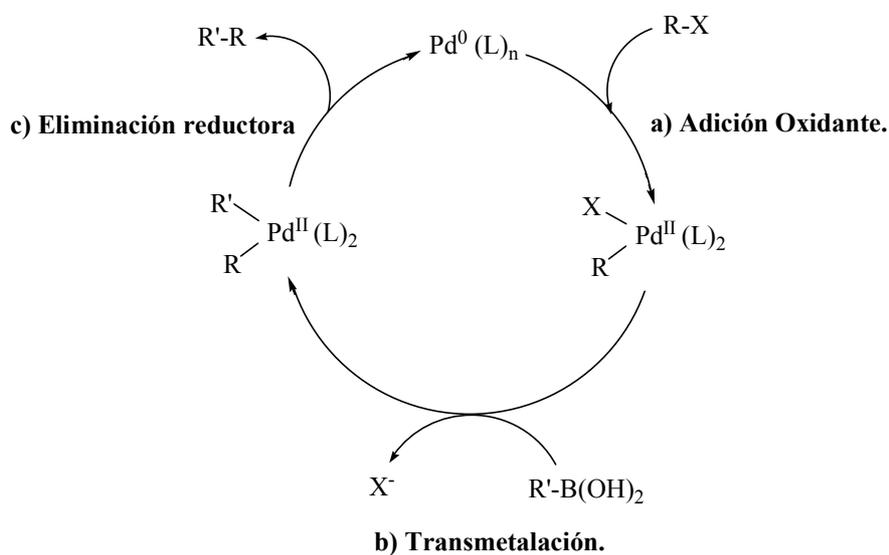
¹⁰ Murahashi, S.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408.

¹¹ a) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178; b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749; c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1988**, *46*, 848; d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, *51*, 1043; e) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419; f) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213; g) Onak, T. *Organoborane Chemistry*; Academic: New York **1975**; h) Mikhailov, B. M.; Bubnov, Yu. N. *Organoboron Compounds in Organic Synthesis*; Hanwood Academic Pub.: Amsterdam, **1983**; i) Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic: New York, **1988**.

I.2- Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.¹²**Reacciones de Suzuki-Miyaura.**

El ciclo catalítico simplificado que se postula para explicar la reacción de acoplamiento cruzado de haluros orgánicos y reactivos organometálicos catalizada por paladio, incluye tres etapas sucesivas que son (*esquema 1.2*):

- Adición Oxidante.
- Transmetalación.
- Eliminación Reductora.



Esquema 1.2

¹² Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

a) Etapa de adición oxidante.

La primera etapa del ciclo catalítico es la adición oxidante de un haluro orgánico a un complejo de Pd(0), generalmente ligado a fosfinas, para formar complejos estables de Pd(II). Los primeros electrófilos utilizados fueron los haluros de 1-alqueno, 1-alquino, alilo, bencilo y arilo.¹³ Estos electrófilos no requieren de fosfinas extremadamente ricas en electrones y de hecho, con fosfinas aromáticas esta etapa transcurre sin dificultad. Los haluros de arilo y de 1-alqueno que se encuentran activados por la proximidad de un grupo aceptor de electrones presentan mayor reactividad, en la etapa de adición oxidante, que aquellos haluros sustituidos con grupos dadores de densidad electrónica. El efecto activante que produce el grupo aceptor de electrones se pone también de manifiesto en los cloruros de arilo. Estos electrófilos sustituidos con grupos aceptores dan la adición oxidante fácilmente, mientras que los electrófilos con grupos dadores de electrones son mucho menos reactivos en este tipo de transformaciones.

Los haluros de alquilo no son, en principio, buenos sustratos ya que presentan una serie de inconvenientes. En primer lugar la adición oxidante de halogenuros de alquilo al catalizador metálico, es por lo general, menos eficiente que la adición de un haluro de arilo o alqueno. La etapa de adición oxidante transcurre más fácilmente con sustratos que presenten enlaces Csp²-halógeno que sobre enlaces Csp³-halógeno (**Tabla 1.1**).

Las razones que explicarían la diferente reactividad guardarían relación con la mayor electronegatividad del carbono con hibridación sp² y con las diferencias de fuerza de enlace entre Csp²-X y Csp³-X.¹⁴

¹³ a) Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*; Academic: New York, **1978**; b) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; Academic: New York, **1985**; c) Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of Metal-Carbon Bond*; Wiley: New York, **1985**; 3; d) McQuillin, F. J.; Parker, D. G.; Stephenson, G. R. *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis*; Cambridge University Press: Cambridge, **1991**; e) Tamao, K. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Pattenden, G., Eds.; Pergamon: New York, **1991**; 3, 435; f) Hegedus, L. S. *Organometallics in Organic Synthesis*; Schlosser, M., Ed.; Wiley: New York, **1994**; 383.

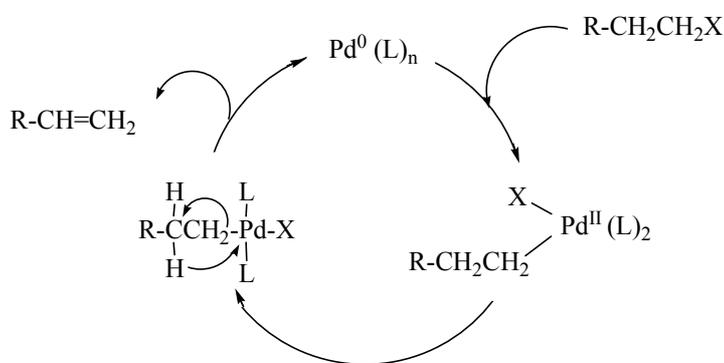
¹⁴ Cárdenas, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 384.

Hibridación sp^3 *Hibridación sp^2*

Enlace	Longitud (Å)	Enlace	Longitud (Å)
C-F	1.3729	C-F	1.8817
C-Cl	1.3767	C-Cl	1.8843
C-Br	1.3823	C-Br	1.8898
C-I	1.3924	C-I	1.8995

Tabla 1.1

Además, los complejos metálicos formados tras la etapa de adición oxidante tienen tendencia a sufrir la eliminación de hidrógeno intramolecular (β eliminación de hidruro)¹⁵ (*esquema 1.3*).



Esquema 1.3

En este sentido las aportaciones de Fu¹⁶ y col. resultaron significativas en el desarrollo de reacciones de acoplamiento con bromuros, cloruros y tosilatos primarios de alquilo, catalizadas por complejos de paladio con fosfinas alifáticas e

¹⁵ a) Luh, T. Y.; Leung, M. K.; Wong, K. T. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3187; b) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018; c) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3018.

¹⁶ a) Kirschhoff, J. H.; Nertherton, M. R.; Hill, I. D.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662; b) Nertherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.

impedidas (fosfinas con mayor densidad electrónica y demanda estérica que las aromáticas).

En 2002 Fu y col.¹⁷ consiguieron aislar por primera vez el complejo de adición oxidante de un bromuro de alquilo mediante el uso de fosfinas impedidas y ricas en densidad electrónica. Con el uso de alcohol *terc*-amílico, como disolvente, se consiguió suprimir la β -eliminación de hidruro. Esta metodología supera las limitaciones de la reacción de Suzuki-Miyaura sobre los bromuros y yoduros de alquilo.

También se encuentra descrita la adición oxidante de tosilatos y bromuros de alquilo a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en presencia de 1,3-butadieno como aditivo.¹⁸

La etapa de adición oxidante tiene lugar con retención de la configuración para haluros de alqueno y con inversión para haluros alílicos y bencílicos. La reactividad relativa de la etapa de adición oxidante decrece en el orden $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$, es decir, cuanto más fuerte sea el enlace carbono-halógeno más dificultada estará esta etapa.¹⁹

Existe una gran variedad de complejos de paladio que pueden ser empleados como catalizadores o precatalizadores en la etapa de adición oxidante, cuando el electrófilo de carbono utilizado presenta hibridación sp^2 . El catalizador utilizado más frecuentemente es el complejo de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. También se pueden llevar a cabo esta etapa con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y PPh_3 u otras fosfinas que también sean eficaces.²⁰ En estos casos el catalizador activo de $\text{Pd}(0)$ puede obtenerse mediante la reducción de un precatalizador de $\text{Pd}(II)$ con el reactivo organometálico o bien con los propios ligandos de fosfina. La presencia de fosfinas es conveniente, entre otras funciones, para promover la adición oxidante en los haluros menos reactivos,

¹⁷ Referencia 16a, pag. 14.

¹⁸ Terao, J.; Naitoh, Y.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Chem. Lett.* **2003**, 32, 890.

¹⁹ Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5749.

²⁰ Binap, Dppf, Xantphos,..etc.

mediante la formación de especies de Pd(0) insaturadas²¹, que además deben ser ricas en densidad electrónica para elevar su reactividad en esta etapa.

Además de los haluros de alquilo no activados, mencionados previamente, existen otros haluros de Csp³, activados por la presencia de grupos aceptores de electrones, frente a la etapa de adición oxidante. Tales sustratos son α -haloesteres²², α -halocetonas²³, α -haloamidas²⁴ y α -halosulfóxidos.²⁵ Algunos de estos sustratos, como α -haloesteres y haloamidas, requieren de ligandos o aditivos especiales para que el ciclo catalítico sea eficiente, si bien no se conoce exactamente que etapas o etapas del mismo son las responsables de esta demanda.

Por otra parte los haluros bencílicos²⁶ presentan una elevada reactividad en la etapa de adición oxidante y pueden utilizarse el mismo tipo de fosfinas que en los haluros de arilo.

b) Etapa de transmetalación.

Es una etapa menos conocida debido que sus características dependen en gran medida del organometálico utilizado y de las condiciones aplicadas en la reacción de acoplamiento cruzado.

En nuestro caso los nucleófilos utilizados van a ser reactivos organobóricos, más concretamente ácidos arilborónicos.

Debido a la complejidad de esta etapa vamos a abordarla desde dos puntos de vista: desde el complejo de adición oxidante por un lado y del transmetalante por otro.

²¹ Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.

²² Goossen, L. J. *Chem. Commun.* **2001**, 669.

²³ Lei, A.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2525.

²⁴ Enzmann, A.; Eckert, M.; Ponikwar, W.; Polborn, K.; Schneiderbauer, S.; Beller, M.; Beck, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1330.

²⁵ Rodríguez, N.; Cuenca, A.; Ramírez de Arellano, C.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1705.

²⁶ Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Hayashi, T.; Suzuki, A.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726.

Con respecto al complejo de paladio, el primer hecho a comentar es la estructura que presenta la especie de Pd(II) sobre la que se va a producir la transmetalación. En torno a este punto se han postulado dos hipótesis. La primera es que la transmetalación tenga lugar sobre un complejo de adición oxidante que presente dos fosfinas (mecanismo asociativo), R-Pd(II)(L)₂X, o bien que esta etapa transcurra sobre un complejo con una única fosfina (mecanismo disociativo) R-Pd(II)(L)X. Este último complejo derivaría de un complejo biligado seguido de la previa disociación de un ligando fosfina. Respecto a esta cuestión se ha observado que un exceso de fosfina retarda e incluso puede inhibir esta etapa²⁷, lo que apuntaría a un mecanismo disociativo. En 2005 Gosseen y col.²⁸ publicaron unos estudios computacionales donde, entre otras cosas, abordaron la etapa de transmetalación y dedujeron que ésta se encuentra más favorecida partiendo de un complejo de Pd (II) monoligado.

En lo que se refiere al reactivo organometálico de boro, la transmetalación del mismo a complejos de paladio(II) y de otros metales como mercurio²⁹, plata³⁰, oro³¹ y platino²⁶, requiere la presencia de una base, generalmente aniónica, para propiciar la activación del compuesto de boro. La reacción de acoplamiento cruzado de compuestos organobóricos con haluros orgánicos o triflatos pueden ser llevadas a cabo con excelentes resultados en presencia de bases aniónicas tales como carbonato

²⁷ a) Farina, V.; Krisnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585; b) Louie, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11598; c) Amatore, C.; Bahsoun, A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ndedi Ntepe, A.; Richard, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4212.

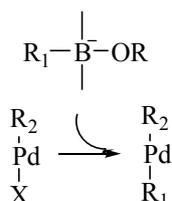
²⁸ Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11102.

²⁹ a) Ainley, A. D.; Challenger, F. *J. Chem. Soc.* **1930**, 2171; b) Torsell, K. *Acta Chem. Scand.* **1959**, *13*, 115; c) Kuivilla, H. G.; Muller, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 377; d) Mattenso, D. S.; Bowie, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *87*, 2587; e) Mattenso, D. S.; Allies, P. G. *J. Am. Soc.* **1970**, *92*, 1891; f) Larock, R. C.; Brow, H. C. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *26*, 35; g) Buhler, J. D.; Brown, H. C. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *40*, 265; h) Larock, R. C.; Brow, H. C. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *36*, 1; i) Mattenso, D. S.; Allies, P. G. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, 35; j) Larock, R. C. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, 27.

³⁰ a) Gardner, J. H.; Borgstrom, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 3375; b) Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 105; c) Johnson, J. R.; Van Campen, M. G.; Grummitt, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 111; d) Brow, H. C.; Verbrugge, C.; Snyder, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1002.

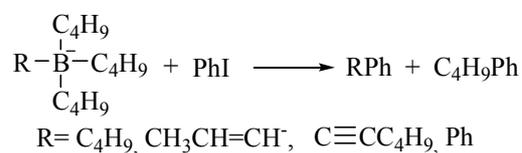
³¹ Brow, H. C.; Herbert, N. C.; Snyder, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1001.

sódico o potásico, fosfatos, hidróxidos o alcoxidos.³² Las bases pueden ser utilizadas como soluciones acuosas (si el sustrato lo permite), como suspensiones en dioxano o DMF. Por el contrario, las reacciones de acoplamiento cruzado con determinados electrófilos, tales como acetatos alílicos³³ y carbonatos de propargilo³⁴, transcurren en condiciones neutras. La transmetalación es fuertemente dependiente de la nucleofilia. La conversión de organoboranos en boratos por cuaternización del átomo de boro aumentaría su capacidad de transmetalación. Así, los boratos dan reacciones de acoplamiento cruzado con haluros orgánicos (*esquema 1.4.1*).³⁵



Esquema 1.4.1

Por ejemplo el yodobenceno reacciona con boratos preparados a partir de tributilborano y los reactivos organolíticos de butilo, 1-propenilo-, 1-hexenilo- o fenilo (*esquema 1.4.2*).



Esquema 1.4.2

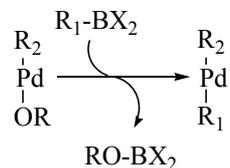
³² a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437; b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A.; Sugimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972; c) Referencia 11a, pag. 11; d) Referencia 11b, pag. 11; e) Referencia 11c, pag 11; f) Referencia 11d, pag. 11; g) Referencia 11e, pag. 11.

³³ Referencia 32a, pag. 18.

³⁴ Moriya, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1994**, 149.

³⁵ Negishi, E. *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*, Brewster, J. H., Ed.; Plenum: New York, 1978; p 285

Otra explicación para el proceso de transmetalación podría ser la propuesta por Suzuki-Miyaura en la que plantean que los compuestos organobóricos, no cuaternizados, transfieran sus grupos orgánicos a los complejos de Pd(II)-alcoxi en condiciones neutras (*esquema 1.5.1*).³⁶



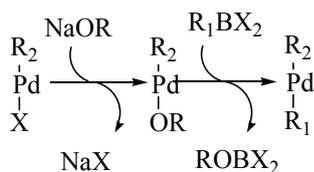
Esquema 1.5.1

Aunque generalmente la reacción de acoplamiento cruzado con haluros orgánicos requiere la asistencia de bases aniónicas, los fenóxidos alílicos y los acetatos de cinamilo reaccionan con 1-alquénilboranos en condiciones neutras para obtener los correspondientes 1,4-dienos. Así los complejos de Pd(II) intermedios generados por adición oxidante experimentan la transmetalación sin necesidad de base. También se ha comprobado la transmetalación de alquénilboranos a complejos ($\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5$)-Pd(II)-X aislados, donde X es un grupo acetoxi o acetilacetato.

Por último existiría otra posibilidad que también incluye al intermedio Pd(II)-alcoxi y es la transmetalación a un complejo alcoxi-, hidrox-, acetoxi- o acetilacetoxi- de Pd(II) generado por el intercambio de ligandos entre el complejo de paladio(II) inicial (R-Pd(II)-X) y una base aniónica, RO⁻. Es conocido que el grupo halógeno en el complejo R-Pd(II)-X puede ser desplazado fácilmente por grupos tales como alcoxi, hidrox o acetoxi para dar lugar a los complejos de tipo R-Pd(II)-OR.³⁷ La elevada reactividad en la etapa de transmetalación de los oxocomplejos de Pd(II) puede atribuirse a la alta basicidad de las especies Pd(II)-OR y a la elevada oxofilia del átomo de boro (*esquema 1.5.2*).

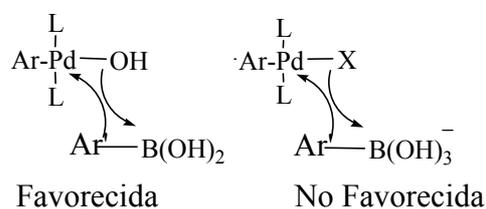
³⁶ Referencia 12, pag. 12.

³⁷ a) Anderson, C. B.; Burrenson, B. J.; Michalowski, T. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1990; b) Blackburn, T. F.; Schwartz, J. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 157; c) Zask, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1619.



Esquema 1.5.2

A este respecto, recientemente Amatore y Jutand postularon, mediante estudios cinéticos, que cuando la base utilizada es de naturaleza hidroxílica, la transmetalación se produce a través de un intermedio Pd(II)-OH y no mediante la cuaternización del átomo de boro (*esquema 1.5.3*).³⁸



Esquema 1.5.3

Simultáneamente Hartwig y col. llegaron a la misma conclusión mediante estudios cinéticos llevados a cabo sobre hidroxocomplejos de paladio.³⁹

Por lo tanto, los datos experimentales más recientes apuntan a la formación de intermedios alcoxi, hidroxí o acetato de Pd(II) como la opción más probable en el proceso de transmetalación.

³⁸ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492.

³⁹ Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116.

c) Eliminación reductora.

La eliminación reductora es la última etapa del ciclo catalítico. Esta etapa, en última instancia, es la responsable de la formación del enlace C-C a partir del complejo de R-Pd(II)-R' y la regeneración de la especie inicial de Pd(0).

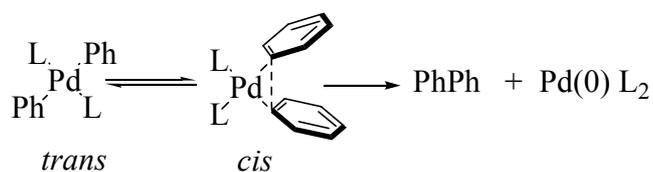
La eliminación reductora se produce a partir del isómero *cis*. En la etapa de adición oxidante puede generarse el complejo *cis* o *trans* en función de una serie de variables. La estereoquímica del complejo dependerá, entre otros factores, de las fosfinas utilizadas y del mecanismo de reacción seguido en esta etapa. El complejo presentará, inicialmente, isomería *cis* si el mecanismo de adición oxidante es concertado, independientemente del tipo de fosfinas que presente el complejo de Pd(0), pudiendo ser éstas mono o bidentadas. Este complejo *cis* puede isomerizar a *trans* rápidamente debido a la mayor estabilidad de este último si las fosfinas son monodentadas o bidentadas con un elevado ángulo de mordisco. Si las fosfinas bidentadas presentan un ángulo de mordisco menor, el complejo de adición oxidante permanecerá en disposición *cis* independientemente del mecanismo que presente esta etapa.

Por otra parte, el complejo de adición oxidante presentará isomería *trans*, con fosfinas monodentadas, si el mecanismo de adición oxidante corresponde a un modelo no concertado y permanece en esta disposición por su mayor estabilidad. La disposición *trans* podrá ser observada de igual forma si las fosfinas utilizadas son bidentadas con elevado ángulo de mordisco. De esta forma las fosfinas monodentadas y bidentadas de gran ángulo de mordisco, por ejemplo Xantphos, generan complejos estables *trans*. Por el contrario las fosfinas bidentadas con bajo ángulo de mordisco, como el Binap, Dppe, Dppp, generan complejos *cis*. El isómero *trans* (si es el que se forma en la etapa de adición oxidante), experimentará la transmetalación y requiere de la isomerización a la configuración *cis* para dar la

eliminación reductora.⁴⁰ La mayoría de los complejos de adición oxidante presentan una isomería *trans*, siendo escasos los complejos *cis* descritos en la literatura.⁴¹

El orden de reactividad observado en la etapa de eliminación reductora: difenilo> alquilo-fenilo> dipropilo> dietilo> dimetil-Pd(II), sugiere la posibilidad de la participación del orbital π del grupo fenilo en los intermedios de las reacciones de acoplamiento cruzado que produzca la eliminación de fragmentos orgánicos partiendo de una especie tetracoordinada.

Cuando en el complejo intermedio participan orbitales π se postula para la etapa de eliminación reductora un mecanismo “asociativo” (*esquema 1.6*).



Esquema 1.6

Los complejos *cis* dialqueno(II) y *cis* difenilpaladio(II), que son intermedios de este tipo de reacciones, directamente eliminan los ligandos orgánicos desde un complejo tetracoordinado.⁴²

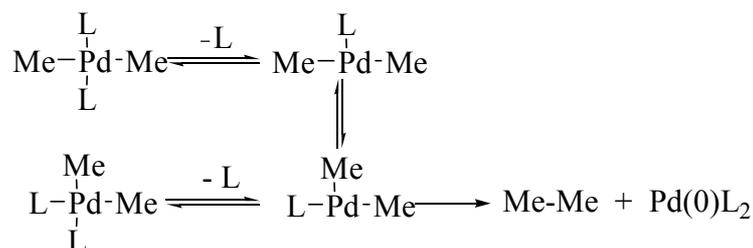
Por el contrario, se ha observado que la termólisis de los complejos *cis*-dialquilpaladio(II)L₂, un intermedio del acoplamiento alquilo-alquilo (Csp³-Csp³), se ve inhibida por el exceso de fosfina (L).

⁴⁰ Ozawa, F.; Yamamoto, A. *Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 773.

⁴¹ a) Kemode, N. J.; Lappert, M. F.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 228, C71; b) Urata, H.; Suzuki, H.; Moro-Oka, Y.; Ikawa, T. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 364, 235; c) Aoki, T.; Ishii, Y.; Mizobe, Y.; Hidai, M. *Chem. Lett.* **1991**, 615; d) Carpentier, J-F.; Castanet, Y.; Brocard, J.; Mortreux, A.; Rose-Munch, F.; Susanne, C.; Rose, E. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 493, C22; e) Kalinin, V. N.; She, F. M.; Khandozhko, V. N.; Petrovskii, P. V. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 525; f) Fürsther, A.; Seidel, G.; Kremzow, D.; Lehmann, C. W. *Organometallics* **2003**, 22, 907.

⁴² a) Yamamoto, A. *Organotransition Metal Chemistry-Fundamental Concepts and Applications*, Wiley, New York, 1986; b) Referencia 40, pag.21.

Para este tipo de intermedios se postula una eliminación reductora a través de un mecanismo “disociativo”⁴³ (*esquema 1.7*).



Esquema 1.7

Se considera que la etapa de eliminación reductora tiene lugar a través de un complejo tricoordinado *cis*-dialquil-paladio^{II}*L, con disociación previa de un ligando de fosfina (L).

El efecto de los ligandos de fosfina sobre la etapa de eliminación reductora es comparable al orden de facilidad de su disociación (para el caso del mecanismo disociativo):



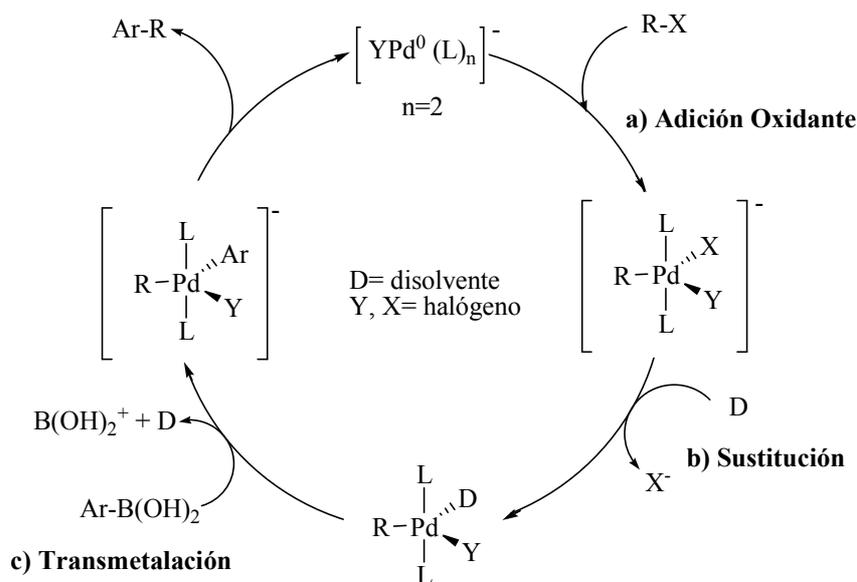
En resumen, la etapa de eliminación reductora se postula un mecanismo “asociativo” cuando en el acoplamiento de los ligandos participan orbitales π . Y cuando no participen estos orbitales el mecanismo postulado será el “disociativo”.

Posteriormente Amatore y Jutand⁴⁴ propusieron un ciclo catalítico alternativo que fue desarrollado por completo para la reacción de Heck pero que el concepto y los pasos

⁴³ a) Ozawa, F.; Ito, T.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457; b) Ozawa, F.; Ito, T.; Yamamoto, A.; Nakamura, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868; c) Ozawa, F.; Ito, T.; Kurikara, K.; Yamamoto, A.; Yamamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 399; d) Ozawa, F.; Hidaka, T.; Yamamoto, A.; Yamamoto, T. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 253.

⁴⁴ a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314; b) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1670; c) Amatore, C.; Jutand, A. Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *113*,

previos fueron extrapolados para la reacción de Suzuki. Este ciclo catalítico (*esquema 1.8*) se vio reforzado por unos cálculos realizados por Goossen⁴⁵ en el año 2005. El ciclo catalítico convencional no explica los efectos que pueden producir los contra iones que se producen cuando en el ciclo catalítico se utiliza un precatalizador de Pd(II) o los contraiones que pudiesen generarse por la adición de sales metálicas.



Esquema 1.8

En este ciclo catalítico se postula la existencia de especies tricoordinadas de Pd(0), que han podido ser confirmadas por espectroscopia y estudios teóricos⁴⁶, y

1670; d) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M' Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605.

⁴⁵ Referencia 28, pag. 17.

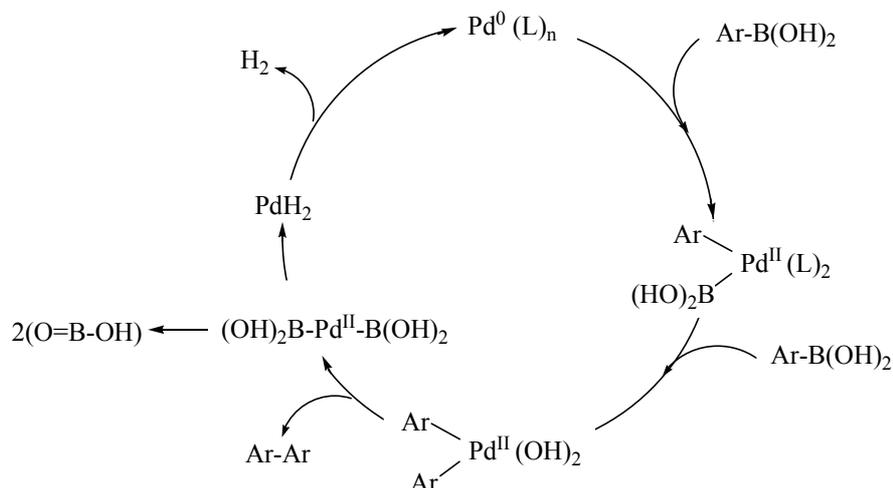
⁴⁶ a) Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. *Chem. Commun.* **2004**, 2141; b) Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. *Organometallics* **2005**, *24*, 2398.

pentacoordinadas de Pd(II), cuya existencia hasta el momento, no ha podido ser constatada experimentalmente.⁴⁷

I.3- Reacciones competitivas.

El homoacoplamiento oxidativo del ácido arilborónico es la reacción no deseada más importante en la reacción de acoplamiento cruzado aunque diversos autores la han utilizado para la síntesis de biarilos simétricos⁴⁸ y oligoméricos⁴⁹

Debido a la importancia de esta reacción lateral, Moreno Mañas y col. estudiaron los factores que influyen en la reacción de homoacoplamiento y llegaron a la conclusión que los ácidos arilborónicos pueden dar biarilos incluso en ausencia de oxidantes (electrófilos o O₂). El ciclo catalítico postulado es el siguiente (*esquema 1.9*).⁵⁰



Esquema 1.9

⁴⁷ Sundermann, A.; Uzan, O.; Martín, J. M. L. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1703.

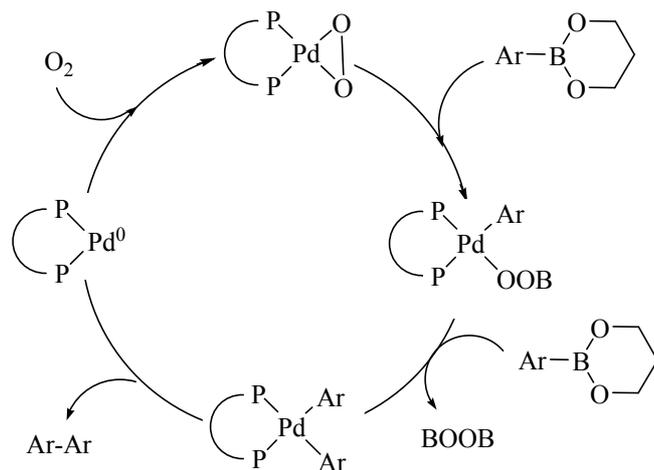
⁴⁸ a) Referencia 23, pag. 16; b) Yamamoto, Y.; Suzuki, R.; Hattori, K.; Nishiyama, H. *Synlett* **2006**, *7*, 1027; c) Zhou, X.; Mao, J.; Zhang, Y. *Catalysis Comm.* **2008**, *9*, 97; d) Chen, J-S.; Krogh-Jespersen, K.; Khinast, J. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *258*, 14.

⁴⁹ Song, Z. Z.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 33.

⁵⁰ Moreno-Mañas, M.; Perez, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346.

Los autores observaron que la reacción de homoacoplamiento transcurre más rápidamente con ácidos arilborónicos ricos en densidad electrónica y en presencia de oxígeno. El hecho que el oxígeno tenga un efecto activante en la reacción ha sido también descrito por otros autores.⁵¹

A este respecto, Yoshida estudio la reacción de homoacoplamiento en presencia de oxígeno, ausencia de base y en presencia de una cantidad catalítica de Pd(0) con Dppp como ligando (*esquema 1.10*).⁵²



Esquema 1.10

También se ha descrito la reacción de protodeboración con la que se produce la ruptura hidrolítica del enlace C-B. Este problema es común en las reacciones de Suzuki cuando se emplean disolventes polares.⁵³

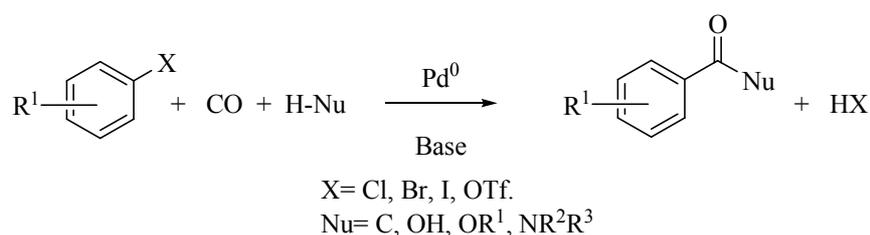
⁵¹ Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434.

⁵² Yoshida, H.; Yamaryo, Y.; Ohsita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1541.

⁵³ a) Clapham, K. M.; Batasanov, A. S.; Bryce, M. R.; Tarbit, B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2155; b) Coudret, C.; Mazena, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5293; c) Referencia. 48d, pag. 25.

I.4- Reacciones de tres componentes catalizadas por paladio.

El término “carbonilación” catalizada por paladio abarca un gran número de reacciones que tienen en común que la molécula de monóxido de carbono se incorpora a un sustrato por la migración/inserción de éste en un complejo de aril-, bencil- o vinil- paladio, en presencia de un nucleófilo, que puede ser de carbono aunque no necesariamente. Las reacciones de carbonilación pueden dividirse en 3 grandes grupos, atendiendo a la naturaleza del nucleófilo utilizado; carbonilaciones con nucleófilos de carbono, alcoxicarbonilaciones y aminocarbonilaciones (*Esquema 1.11*).



Esquema 1.11

El ciclo catalítico de esta reacción de acoplamiento carbonilativo es análogo al ciclo de acoplamiento directo, salvo que se introduce una nueva etapa de migración/inserción de la molécula de monóxido de carbono. En términos generales, se encuentra postulado que la inserción de monóxido de carbono tiene lugar después de la etapa de adición oxidante y previo paso la etapa de incorporación del nucleófilo. Esta afirmación general será posteriormente matizada con detalle para cada tipo de nucleófilo.

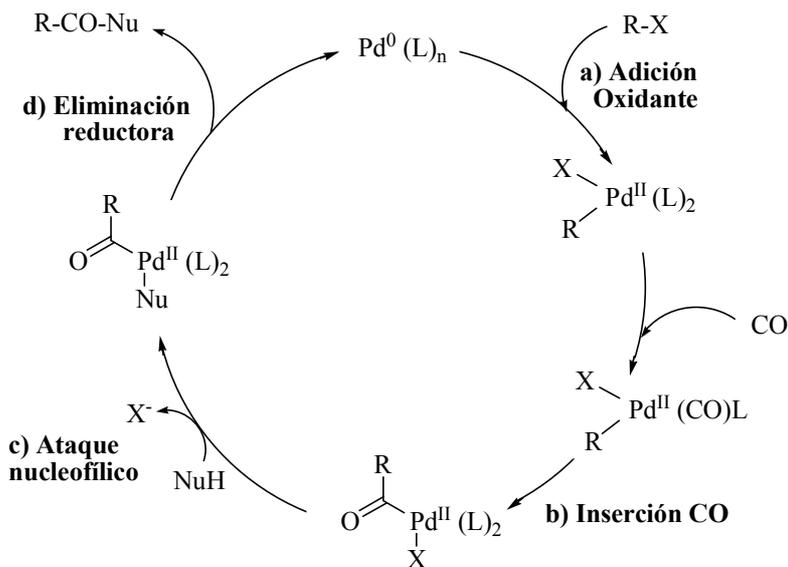
I.4.1- Reacciones de carbonilación con haluros de arilo.

La elevada reactividad de los haluros de arilo y alqueno con los metales de transición ha sido muy útil para el desarrollo de metodologías que permitan acceder a productos de difícil obtención por otras vías sintéticas.

La menor reactividad de los enlaces Csp^3 -halógeno ha supuesto que estos sustratos se hayan visto muy limitados para este tipo de reacciones.

Las reacciones de tres componentes catalizadas por paladio son una variante de las reacciones de acoplamiento pero con la inclusión de un paso adicional.

El ciclo catalítico postulado en términos generales sería el siguiente (*esquema 1.12*);⁵⁴



Esquema 1.12

I.4.1.1- Características de la reacción de carbonilación.⁵⁵

I.4.1.1.1- Etapa de adición oxidante.

La etapa de adición oxidante de haluros o pseudohaluros de arilo y vinilo en la reacción de carbonilación catalizada por paladio sigue las mismas pautas que la

⁵⁴ Referencia 12, pag. 12.

⁵⁵ Referencia 26, pag. 16.

reacción de acoplamiento directo. Cabe tener en cuenta que la presencia de monóxido de carbono puede dificultar esta etapa ya que puede desactivar el catalizador por intercambio de ligandos de éste, de carácter σ donador, por moléculas de CO, que tienen carácter π aceptor. Esto puede implicar una pérdida considerable de actividad del catalizador frente a los haluros de arilo o vinilo menos reactivos.

Por otro lado es conocido que la adición oxidante a haluros de arilo substituidos con grupos aceptores de electrones se produce más rápidamente que en presencia de grupos ricos en densidad electrónica. Este es un factor que puede favorecer la etapa de adición oxidante pero no la inserción de CO, como veremos a continuación.

I.4.1.1.2- Etapa de inserción de CO.

Se ha observado que la migración/inserción de monóxido de carbono es más rápida cuando el haluro de arilo o vinilo es rico en electrones, lo que favorece la carbonilación, pero no la etapa de adición oxidante.

También se ha observado que la inserción de CO en los complejos Ar-Pd(II)-I se produce más fácilmente que en los complejos Ar-Pd(II)-Br. Los yoduros dan mejores resultados que los bromuros en la obtención selectiva del compuesto carbonilado frente al producto de acoplamiento directo. Esto podría deberse a la mayor facilidad para generar especies catiónicas de complejo de Pd(II) yodado, que al proporcionar lugares vacantes en su esfera de coordinación facilitarían la interacción de la molécula de monóxido de carbono.

I.4.1.1.3- Etapa de incorporación del nucleófilo.

Si el nucleófilo utilizado es un ácido arilborónico la selectividad de la reacción de carbonilación frente a la reacción competitiva de acoplamiento directo depende en gran medida de la nucleofilia del ácido arilborónico utilizado. Si éste es rico en

electrones, la transmetalación será más rápida y por lo tanto habrá más competencia de esta etapa frente a la etapa de inserción/migración de CO, de acuerdo con el orden de las etapas del ciclo catalítico propuesto (*esquema 1.12*). Si por el contrario, los sustituyentes electrón aceptores del ácido arilborónico disminuyen su nucleofilia, la velocidad de la etapa de transmetalación será más lenta y competirá menos con la etapa de inserción/migración de monóxido de carbono.

En el caso de reactivos heteronucleófilos, es difícil el acoplamiento directo con fosfinas, tales como Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂ o Pd₂(dba)₃, por tanto es menor la competencia entre la reacción de acoplamiento directo y la reacción de tres componentes.⁵⁶

I.4.1.1.4- Naturaleza de las bases.

La base también puede afectar en la selectividad de la reacción, en la medida que influye en la velocidad de transmetalación. Las bases acuosas, tales como Cs₂CO₃, K₃PO₄ y Ti₂CO₃ favorecen el acoplamiento directo de compuestos organobóricos con haluros o pseudohaluros aromáticos. La presencia de aditivos, tales como KI o NaI, mejora la selectividad de la reacción de carbonilación, sobre todo para los electrófilos bromados y triflatos, en los que la reacción de acoplamiento directo compite considerablemente. Esto podría tener una explicación basándonos en la mayor selectividad de la reacción de carbonilación de los yoduros de arilo que los respectivos bromuros debido y a que la presencia de yoduro podría conducir a la sustitución nucleofílica sobre el complejo de bromuro de paladio (II), generando el complejo de Pd(II) yodado. Este complejo presentaría una mayor facilidad para

⁵⁶ a) Sheng, Q.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4109; b) Vo, G. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11049; c) Burgos, C. H.; Barder, T. E.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4321; d) Zim, D.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2413; e) Fors, B. P.; Watson, D. A.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13552.

formar una especie catiónica de paladio, que proporcionara lugares vacantes en la esfera de coordinación de la especie de Pd (II), que facilitarían la interacción con la molécula de CO.

Cuando los reactivos son heteronucleófilos, en general, la dependencia del tipo de base no es tan acusada. Pueden usarse tanto bases orgánicas como inorgánicas. Entre ellas pueden encontrarse K_2CO_3 , Et_3N , DBU y también alcóxidos.

I.4.1.1.5- Efectos del ligando.

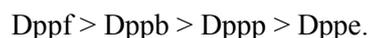
La elección de los ligandos del complejo de paladio es muy importante para la selectividad en la reacción de carbonilación. Los resultados experimentales indican que los ligandos bidentados, por lo general, son más eficaces que los monodentados en las reacciones de carbonilación de sustratos de hibridación sp^2 . Pero no todos los ligandos bidentados. El éxito con estos depende del ángulo de mordisco que presenten. El rendimiento y la selectividad observada en la reacción de carbonilación del electrófilo 4-bromoacetofenona se encuentra relacionado con el ángulo de mordisco del complejo P-Pd-P. El ligando difenilfosfinoferroceno (Dppf) resulta ser muy efectivo en la reacción de carbonilación de bromuros y triflatos de arilo. La proporción de producto carbonilado aumenta con el uso de ligandos bidentados con elevado ángulo de mordisco.

Una posible explicación a este hecho podría hallarse en la hipótesis de Elsevier y col⁵⁷ que sugieren que a través de interacciones no enlazantes, un elevado ángulo P-Pd-P en el estado fundamental de los complejos $(P)_2Pd(II)-(R)(CO)$, inducirá a un pequeño ángulo R-Pd(II)-CO. En el proceso de carbonilación un elevado ángulo de mordisco P-Pd-P aproximaría el grupo R hacia la molécula de CO y favorecería su inserción.

⁵⁷ Dekker Guido P. C. M.; Elsevier, C. J.; Vrieze, K. *Organometallics* **1992**, *11*, 1598.

Los cálculos realizados por Sakaki y col.⁵⁸ muestran que un aumento en el ángulo de mordisco de F-Pt-P en el complejo $\text{Pt}(\text{CH}_3)\text{F}(\text{CO})(\text{PH}_3)$ durante el proceso de migración/inserción disminuye la energía de activación. Esto significa que los ligandos más flexibles pueden facilitar el proceso de inserción y aumentar la selectividad de éste frente a la no inserción. Estos resultados son acordes con las predicciones basadas en los cálculos teóricos. Los ligandos Dppb, Dppp y Dppf tienen una estructura mucho más flexible y un mayor ángulo de mordisco que Dppe y por lo tanto, la migración se llevará a cabo con mayor facilidad para los complejos formados por ligandos Dppp, Dppb y Dppf, que para los complejos Dppe.

Además de su efecto sobre la inserción, la flexibilidad también podría facilitar las *pseudo* rotaciones de los intermedios pentacoordinados involucrados como intermedios en la carbonilación. Esto es de particular importancia para los complejos en los que el intercambio de los ligandos con CO se llevaría a cabo a través de un proceso asociativo.



⁵⁸ Sakaki, S.; Kitaura, K.; Morokuma, K.; Ohkubo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2280.

Antecedentes bibliográficos.

Índice

I- Antecedentes de la reacción de Suzuki-Miyaura sobre un α -bromo metilfenilsulfóxido primario.

II- Reacciones de Suzuki-Miyaura de tres componentes catalizadas por complejos de paladio.

II.1- Reacciones de carbonilación de haluros de arilo.

II.2- Reacciones de carbonilación de haluros de alquilo.

III- Síntesis de derivados de ácidos carboxílicos a partir de haluros de arilo y de alquilo mediante reacciones de carbonilación catalizadas por paladio.

III.1- Reacciones de alcoxicarbonilación.

III.1.1- Reacciones de alcoxicarbonilación de sustratos de hibridación sp^2 .

- **III.1.1.1- Reacciones de alcoxicarbonilación de bromuros/yoduros de arilo/vinilo.**
- **III.1.1.2- Reacciones de alcoxicarbonilación de cloruros de arilo/vinilo.**
- **III.1.1.3- Reacciones de alcoxicarbonilación de tosilatos de arilo.**

III.1.2- Reacciones de alcoxicarbonilación de sustratos de hibridación sp^3 .

III.2- Reacciones de tiocarbonilación.

III.3- Reacciones de aminocarbonilación.

III.3.1- Reacciones de aminocarbonilación de sustratos de hibridación sp^2 .

- **III.3.1.1- Reacción de aminocarbonilación de bromuros/yoduros de arilo.**
- **III.3.1.2- Reacción de aminocarbonilación de cloruros de arilo.**

III.3.2- Reacciones de aminocarbonilación de sustratos de hibridación sp^3 .**III.3.2.1-Reacciones de amidación de haluros de alquilo.****IV- Mecanismos de las reacciones de carbonilación.****IV.1- Mecanismo de la reacción de alcoxicarbonilación.**

- **IV.1.1- Mecanismo de la reacción de alcoxicarbonilación sobre haluros de arilo.**
- **IV.1.2- Mecanismo de la reacción de alcoxicarbonilación sobre haluros de alquilo activados.**

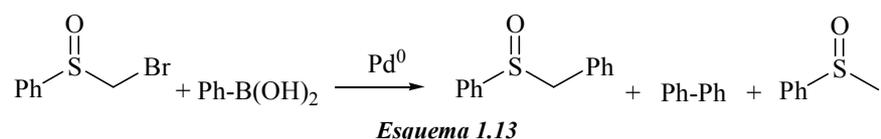
IV.2- Mecanismo de la reacción de aminocarbonilación.

- **IV.2.1- Mecanismo de la reacción de aminocarbonilación sobre haluros de arilo.**

V- Reacciones relacionadas con la aminocarbonilación: Síntesis de Ureas y Oxamidas.

I- Antecedentes de la reacción de Suzuki-Miyaura sobre un α -bromometilfenilsulfóxido primario.

La reacción de Suzuki-Miyaura sobre un α -bromosulfóxido fue descrita por nuestro grupo de investigación y representa el primer ejemplo de participación de este sustrato en una reacción de acoplamiento cruzado (*esquema 1.13*).⁵⁹

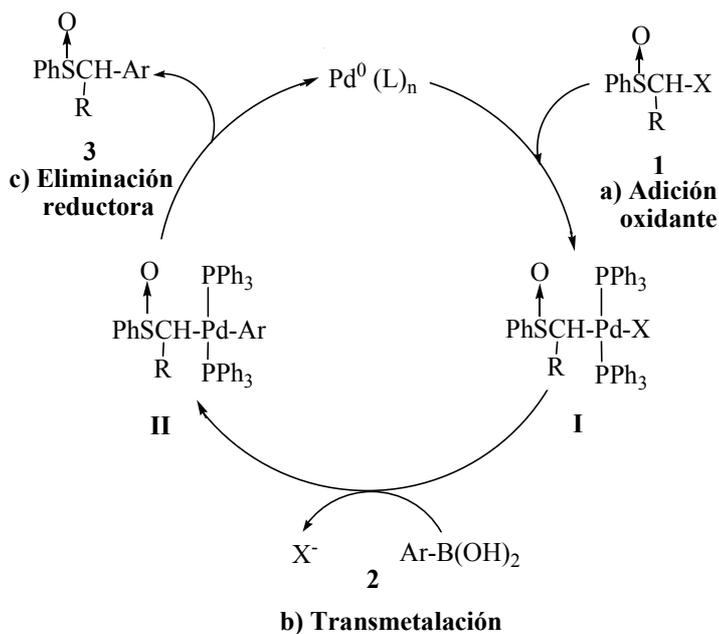


La reacción de α -bromosulfóxido con ácido fenilborónico, en presencia de CsF y Pd(PPh₃)₄, como catalizador, conduce al producto de acoplamiento cruzado, producto de homoacoplamiento y de deshalogenación o reducción.

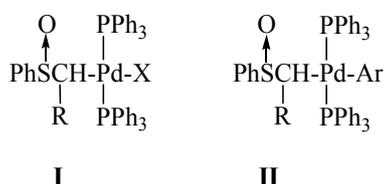
Los resultados de la reacción muestran que la selectividad para los procesos de acoplamiento cruzado y homoacoplamiento del ácido arilborónico depende del carácter dador o aceptor de electrones de los grupos sustituyentes presentes en éste. Los mejores resultados para la reacción de acoplamiento cruzado se obtienen con ácidos arilborónicos dadores de electrones.

Con respecto al mecanismo de reacción de α -arilación del α -halosulfóxido, la propuesta coincide con el ciclo catalítico postulado para haluros de arilo y alquilo activados por grupos aceptores de electrones, es decir, la secuencia de las etapas de adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora (*esquema 1.14*).

⁵⁹ Rodríguez, N.; Cuenca, A.; Ramírez de Arellano, C.; Asensio, G.; Medio Simón, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1705.



El complejo de adición oxidante **I** es suficientemente estable como para poder ser aislado y esto ha permitido comprobar que dicho complejo reacciona con el ácido arilborónico bajo las condiciones de reacción para dar el producto de acoplamiento cruzado, presumiblemente, con la intermediación del complejo **II**, que no ha conseguido aislarse (*esquema 1.15*).



Esquema 1.15

En general los resultados de esta reacción mostraron que la selectividad para los procesos de acoplamiento cruzado y de homoacoplamiento depende del carácter dador o aceptor de electrones de los grupos sustituyentes presentes en el ácido arilborónico.

Los mejores resultados de producto de acoplamiento cruzado se obtienen con los ácidos arilborónicos dadores de electrones.

Las diferencias encontradas en la ratio de acoplamiento:homoacoplamiento:deshalogenación pueden ser explicadas asumiendo que los grupos con capacidad para coordinar a paladio pueden formar un intermedio **II** más estable y que por tanto se ralentice o inhiba la eliminación reductora, lo que puede propiciar una segunda transmetalación. De esta forma disminuiría la selectividad de la reacción en favor de los productos de homoacoplamiento y deshalogenación, con respecto al de acoplamiento cruzado.

Además, otros factores como la presencia de O₂ también tienen influencia en la selectividad de la reacción. En presencia de O₂ se detecta mayor cantidad de productos de homoacoplamiento derivados del ácido arilborónico. Este hecho puede relacionarse con la generación de especies de Pd(II)-oxo y también con la oxidación del ligando fosfina que puede disminuir el porcentaje de catalizador disponible apto para la etapa de adición oxidante del sulfóxido bromado.

La desgasificación del disolvente comporta una disminución del producto de homoacoplamiento con lo que se consigue una apreciable mejora de la selectividad en favor del producto de acoplamiento cruzado.

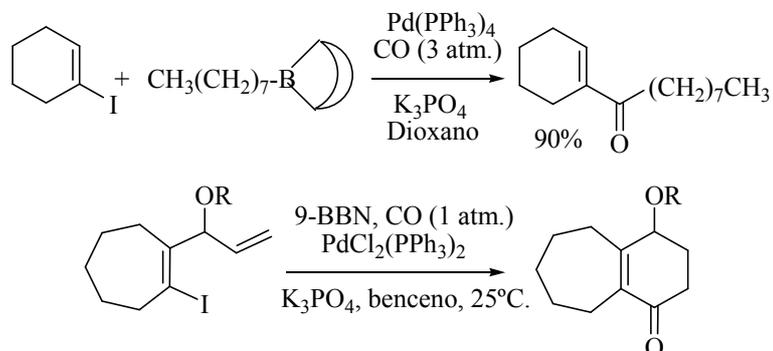
II- Reacciones de Suzuki-Miyaura de tres componentes catalizadas por complejos de paladio.

II.1- Reacciones de carbonilación de haluros de arilo y alquénilo.

De la gran variedad de compuestos organometálicos existentes, el primer reactivo organometálico que se utilizó en una reacción de carbonilación catalizada por paladio fue un compuesto orgánico de boro, aplicado por Kojima en la síntesis de alquilarilcetonas.⁶⁰

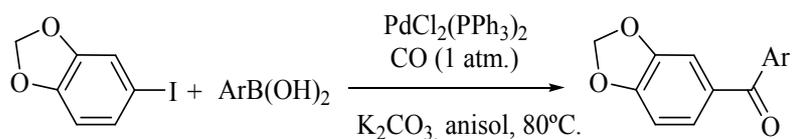
⁶⁰ Wakita, Y.; Yasunaga, T.; Akita, M.; Kojima, M. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, 17.

A principio de la década de los noventa Suzuki y Miyaura llevaron a cabo la síntesis de cetonas mediante la reacción de 9-alkil-9-BBN con yoduros de 1-alkenilo o de arilo, en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_3PO_4 y 3 atmósferas de presión de CO (*esquema 1.16*).⁶¹



Esquema 1.16

También consiguieron llevar a cabo la síntesis de cetonas aromáticas haciendo reaccionar ácidos arilborónicos y yodoarenos en presencia de monóxido de carbono, (*esquema 1.17*).

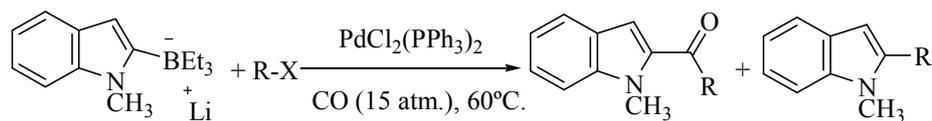


Esquema 1.17

Además de ácidos arilborónicos puede utilizarse como nucleófilo otros tipos de compuestos de boro. Por ejemplo, pueden generarse boratos “*in situ*” mediante la reacción del derivado organolítico correspondiente con un borano (*esquema 1.18*).⁶²

⁶¹ a) Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 1999; b) Referencia 11b, pag. 11.

⁶² Ishikura, M.; Terashima, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2634.



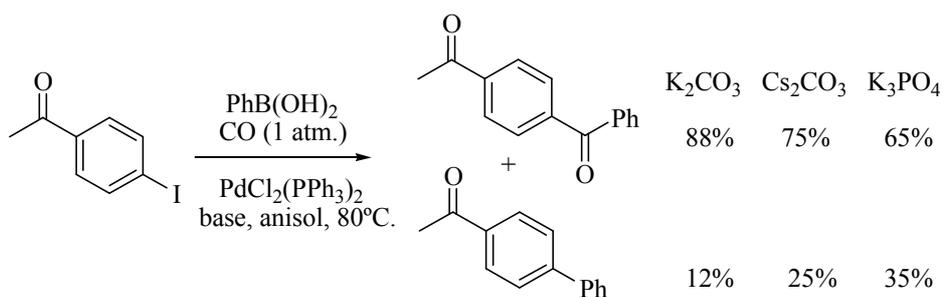
Esquema 1.18

La reacción de carbonilación transcurre a temperaturas moderadas pero requiere presión de CO (15 atmósferas) y un 10% de Pd(PPh₃)₄.

En este trabajo Ishikura y Terashima observaron que tanto los bromuros como los yoduros dan la reacción de carbonilación, pero con estos últimos se obtienen mejores rendimientos. Esto puede ser debido a la mayor facilidad, en el caso del yoduro, de formar especies catiónicas de paladio que liberen lugares de coordinación en la esfera del metal y por lo tanto puedan facilitar la coordinación del CO con el complejo de Pd(II).

La reacción predominante es de carbonilación frente al producto de acoplamiento directo, que no es cuantitativamente importante, a excepción de los casos donde el haluro de arilo o vinilo presente grupos aceptores de electrones. En estos casos la migración/inserción de CO no es suficientemente rápida frente la etapa de transmetalación y eliminación reductora, y consecuentemente el producto de acoplamiento directo es mayoritario.

En 1993 Suzuki y Miyaura realizaron un estudio comparativo de la selectividad carbonilación/acoplamiento directo en base el control de la velocidad de transmetalación con la elección adecuada de bases y disolventes (*esquema 1.19*).⁶³

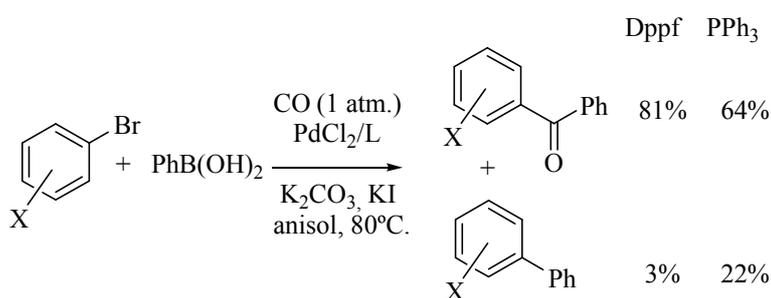


Esquema 1.19

⁶³ Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7595.

Los yoduros de arilo dieron mejores resultados en la reacción de carbonilación pero la disponibilidad de productos yodados comerciales es limitada, probablemente debido a su menor estabilidad. El uso de bromuros presenta el inconveniente de una menor selectividad en la reacción de carbonilación ya que se forman cantidades apreciables de producto de acoplamiento directo. Esto puede solucionarse con el empleo de aditivos, tales como NaI y KI (ver punto *1.4.1.1.4-Naturaleza de las bases*, en la introducción del capítulo 1).

En 1998 estos mismos autores pusieron de manifiesto que era posible aumentar la selectividad de la reacción de carbonilación con la elección adecuada de ligando (*esquema 1.20*)⁶⁴.



Esquema 1.20

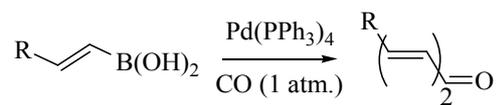
Para el caso de los haluros de arilo, Dppf resulto un ligando adecuado para favorecer la reacción de carbonilación.

Otro tipo de reacción secundaria competitiva de la reacción de carbonilación es el homoacoplamiento carbonilativo del ácido arilborónico. Si la reacción de carbonilación sobre el haluro aromático es rápida la reacción competitiva de homoacoplamiento carbonilativo es inapreciable.

Basándose en esta idea Uemura y col. realizaron la reacción de carbonilación de ácidos arilborónicos en ausencia de haluro de arilo con el objetivo de optimizar una vía sintética para la obtención de cetonas insaturadas simétricas (*esquema 1.21*).⁶⁵

⁶⁴ Referencia 26, pag. 16.

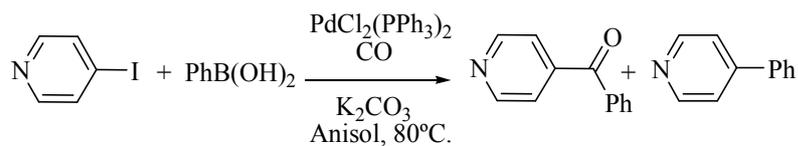
⁶⁵ Sik Cho, C.; Ohe, Y.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 496, 221.



Esquema 1.21

Tras la adición oxidante del ácido alquencilborónico, la molécula de CO se coordina al complejo intercambiándose por un ligando de fosfina. El siguiente paso es la migración/inserción de CO en el enlace Pd(II)-Csp². La transmetalación del ácido arilborónico que también actúa como nucleófilo es la siguiente etapa que finalizada con la eliminación reductora que cierra el ciclo catalítico regenerando la especie de Pd(0).

Castanet y col. aplicaron la metodología de carbonilación de tres componentes a haluros de heteroarilo y observaron la fuerte dependencia existente entre la selectividad de la reacción de carbonilación y las características electrónicas de los haluros aromáticos utilizados (*esquema 1.22*).⁶⁶



Esquema 1.22

En estas condiciones y bajo presión atmosférica de CO el producto de acoplamiento directo fue mayoritario, obteniéndose producto de carbonilación con bajos rendimientos.

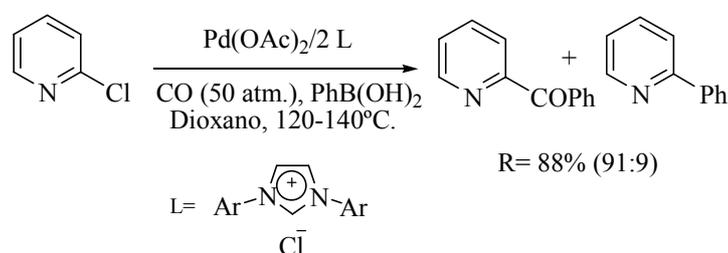
Durante la investigación se observó que si el experimento se llevaba a cabo bajo las mismas condiciones de reacción pero se utilizaba como electrófilo el yodobenceno, la correspondiente cetona obtenida resultaba ser el producto mayoritario (93%).

⁶⁶ Couve-Bonnaire, S.; Carpentier, J-F.; Mortreux, A.; Castanet, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2793.

Esto pone de manifiesto la importancia del efecto aceptor de electrones del átomo de nitrógeno en el anillo de piridina que ralentiza la migración/inserción de CO en el intermedio Pd(II)-piridil en favor de la reacción de acoplamiento directo.

Las tentativas por invertir la selectividad de la reacción en favor del producto de carbonilación tuvieron éxito cuando las reacciones de los electrófilos 2 y 4-yodopiridinas se llevaron a cabo aumentando la presión de CO a 5 atmósferas. Esto condujo a un aumento considerable de la selectividad de la reacción de carbonilación, igualando los rendimientos a los obtenidos en la reacción de carbonilación de yodobenceno.

En ese mismo año los mismos autores describieron la reacción de carbonilación de un electrófilo, como la cloro piridina, catalizada por paladio y NHC (carbeno nitrogenado de heterocíclico) como ligando (*esquema 1.23*).⁶⁷



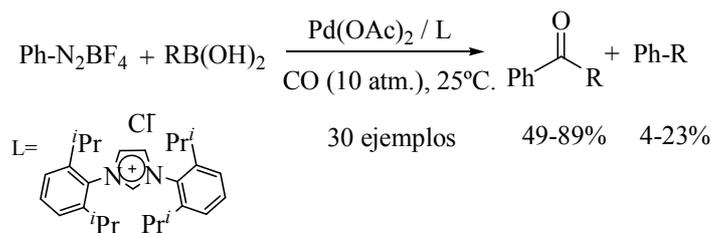
Esquema 1.23

Con el uso de dicho ligando se obtienen rendimientos y selectividades moderadas, bajo drásticas condiciones de reacción.

En ese mismo año fue descrita la carbonilación de la sal de arildiazonio catalizada por paladio aplicando el sistema catalítico Pd(OAc)₂/ⁱPr, es decir, con el empleo de un ligando estéricamente impedido (*esquema 1.24*).⁶⁸

⁶⁷ a) Maerten, E.; Hassouna, F.; Couve-Bonnaire, S.; Mortreux, A.; Carpentier, J. F.; Castanet, Y. *Synlett* **2003**, 12, 1874; b) Maerten, E.; Sauthier, M.; Mortreux, A.; Castanet, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 682.

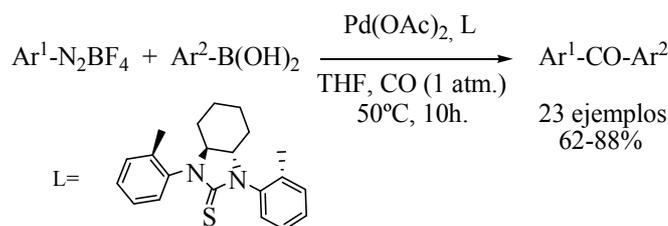
⁶⁸ Andrus, M. B.; Ma, Y.; Zang, Y.; Song, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9137.



Esquema 1.24

Los autores observaron que en el caso de usar ácidos arilborónicos aceptores de electrones, la selectividad en favor del producto carbonilado mejoraba sensiblemente respecto al uso de ácidos borónicos dadores de electrones. Esto es fácilmente explicable en función de la velocidad de transmetalación que compite con la etapa de inserción/migración de CO.

En 2002 fue descrita la reacción de carbonilación de bromuros/yoduros de arilo y de la sal de diazonio aromática mediante el empleo de un catalizador de paladio y como ligando una tiourea (*esquema 1.25*).⁶⁹

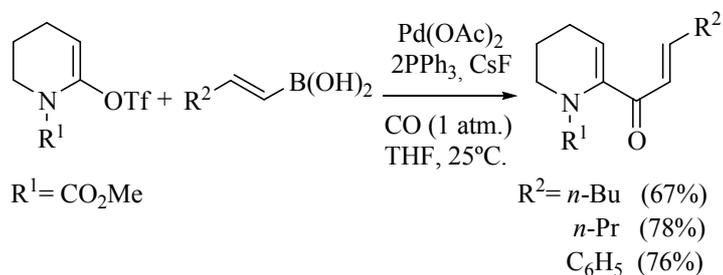


Esquema 1.25

Con el empleo de este ligando pueden obtenerse cetonas asimétricas con buenos rendimientos y de forma selectiva, ya que únicamente se observan trazas de productos de acoplamiento directo, independientemente de las características electrónicas de los ácidos arilborónicos utilizados.

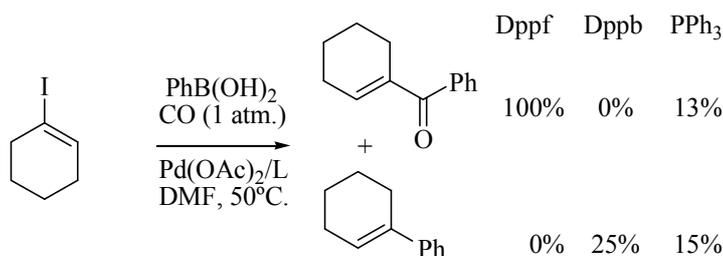
⁶⁹ Mingji, D.; Liang, B.; Wang, C.; You, Z.; Xiang, J.; Dong, G.; Chen, J.; Yanga, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1669.

En 2006 Occhiato y col. describieron la reacción de carbonilación de triflatos de alqueno con el uso de CO y ácidos alquenoilborónicos con buenos rendimientos y selectividad (*esquema 1.26*).⁷⁰



Esquema 1.26

Ese mismo año Kollár y Pintér realizaron un estudio acerca de la reacción de carbonilación sobre 1-yodociclohexeno (*esquema 1.27*).⁷¹



Esquema 1.27

Los autores demostraron que la selectividad en la reacción de carbonilación puede ser modulada con la elección adecuada de ligando.

⁷⁰ Larini, P.; Guarna, A.; Occhiato, E. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 781.

⁷¹ Petz, A.; Péczely, G.; Pintér, Z.; Kollár, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *255*, 97.

II.2- Reacciones de carbonilación con haluros de alquilo.

Las reacciones de acoplamiento cruzado de tres componentes sobre electrófilos que implican la presencia de un Csp^3 en la posición reactiva se encuentran seriamente limitadas debido a que presentan una adición oxidante lenta frente a complejos de Pd(0).

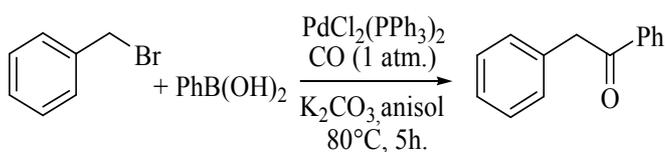
Por otra parte la presencia de hidrógenos en posición β puede conducir la reacción hacia el producto de eliminación (β eliminación de hidruro) en el caso que la etapa de inserción sea lenta (ver *esquema 1.3* Introducción general del capítulo 1).

Además y como se ha expuesto en el apartado anterior, la presencia de CO contribuye a desactivar el catalizador de Pd(0) frente la adición oxidante por el intercambio del ligando monóxido de carbono con los ligandos del catalizador, un efecto que resulta más desfavorable en el caso de los haluros de alquilo.

También puede darse la reacción competitiva de homoacoplamiento de los ácidos arilborónicos, lo que dificulta y ralentiza la reacción de Suzuki-Miyaura carbonilativa al disminuir la cantidad de catalizador disponible para la misma.

La escasez de ejemplos relacionados con la generación de enlaces $Csp^3-CO-Csp^2$ guarda probablemente relación con las dificultades mencionadas y por esto es un reto el diseño de sistemas catalíticos que superen tales limitaciones.

La primera reacción de carbonilación sobre un haluro bencílico fue descrita por Suzuki y Miyaura en 1998. La reacción de carbonilación tenía lugar entre un ácido arilborónico y un haluro de bencilo (*esquema 1.28*).⁷²

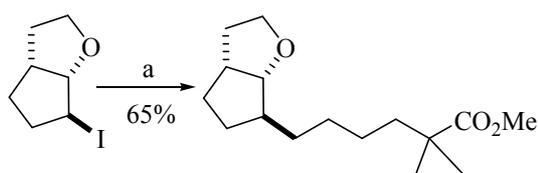


Esquema 1.28

⁷² Referencia 26, pag. 16.

En el trabajo se recoge un sólo ejemplo y por tanto no proporciona datos respecto a la selectividad de la reacción de carbonilación cuando se modifica el carácter electrónico del ácido arilborónico.

Los mismos autores habían intentado realizar carbonilaciones sobre varios yodoalcanos, incluyendo derivados primarios secundarios, terciarios y boranos como reactivos nucleofílicos. Un dato importante en este tipo de reacciones es que sólo tienen lugar cuando el sustrato es yodado, siempre bajo luz ultravioleta y en condiciones muy suaves (*esquema 1.29*).⁷³



a = 9-[MeO₂CCMe₂(CH₂)₃]-9-BBN / CO (1 atm.)
Pd(PPh₃)₄, K₃PO₄, benceno, 25°C, luz ultravioleta.

Esquema 1.29

Estos datos son muy significativos ya que parecen indicar que la reacción sigue un mecanismo radicalario, muy distinto al mecanismo de la reacción de carbonilación catalizada por paladio. Posiblemente la reacción se inicia con la transferencia de electrones desde el complejo de Pd(0) al yodoalcano para formar un par radicalario (Pd⁺X + R^{*}).⁷⁴

III- Síntesis de derivados de ácidos carboxílicos a partir de haluros de arilo y de alquilo activados mediante reacciones de carbonilación catalizadas por paladio.

Tradicionalmente los bromuros/yoduros de arilo han sido empleados como materiales de partida en reacciones de alcoxicarbonilación⁷⁵, aminocarbonilación⁷⁶ e

⁷³ Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6923.

⁷⁴ Kramer, A. V.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7832.

⁷⁵ a) Vinogradov, S. A.; Wilson, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8935; b) Chambers, R. J.; Marfat, A. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 515; c) Cai, M.-Z.; Song, C.-S.; Huang, X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2273; d) Kubota, Y.; Hanaoka, T.; Takeuchi, K.; Sugi, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, 111, 187;

hidroxicarbonilación⁷⁷ catalizadas por paladio. Esto se debe fundamentalmente a que para estos sustratos la etapa de adición oxidante es favorable, al contrario de lo que sucede para los derivados aromáticos clorados, y que por lo tanto han sido menos explorados. En consecuencia, en la literatura existe un mayor número de antecedentes de reacciones de carbonilación con sustratos aromáticos bromados/yodados que respecto los análogos clorados. No obstante en los últimos años las referencias relacionadas con estos últimos han experimentado un aumento considerable.

III.1- Reacciones de alcoxicarbonilación.

Este punto se encuentra dividido en dos apartados atendiendo a la hibridación del átomo de carbono implicado en la formación del nuevo enlace.

III.1.1- Reacción de alcoxicarbonilación de sustratos de hibridación sp^2 .

Debido a la diferente reactividad entre los grupos bromuro, yoduro, cloruro y tosilato de arilo/vinilo serán presentados por separado.

e) Satoh, T.; Ikeda, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *111*, 25; f) Kubota, Y.; Takeuchi, K.; Hanaoka, T.; Sugi, Y. *Catal. Today* **1996**, *31*, 27; g) Kubota, Y.; Hanaoka, T.; Takeuchi, K.; Sugi, Y. *Synlett* **1994**, 515; h) Kubota, Y.; Hanaoka, T.; Takeuchi, K.; Sugi, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1553; i) Moser, W. R.; Wang, A. W.; Kildahl, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2816; j) Stille, J. K.; Wong, P. K. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 532; k) Hidai, M.; Hikita, T.; Wada, Y.; Fujikura, Y.; Uchida, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2075; l) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432; m) Takahashi, T.; Inoue, H.; Tomida, S.; Doi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7843; n) Iro, T.; Mori, K.; Mizoroki, T.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2091.

⁷⁶ a) Wu, G. G.; Wong, Y.; Poirier, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 745; b) Kihlberg, T.; Langström, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9201; c) Cai, M.-Z.; Song, C.-S.; Huang, X. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 361; d) Horino, H.; Sakaba, H.; Arai, M. *Synthesis* **1989**, 715; e) Kobayashi, T.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *231*, C12.

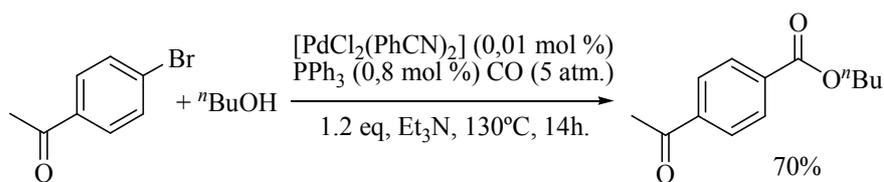
⁷⁷ a) Elmore, C. S.; Dean, D. C.; Melillo, D. G. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2000**, *43*, 1135; b) Uozumi, Y.; Watanabe, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6921; c) Cheprakov, A. V.; Ponomareva, N. V.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 297; d) Grushin, V. V.; Alper, H. *Organometallics* **1993**, *12*, 3846; e) Bumagin, N. A.; Niitin, K. V.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *358*, 563.

III.1.1.1- Reacción de alcoxycarbonilación de bromuros/yoduros de arilo/vinilo.

La primera alcoxycarbonilación catalizada por paladio fue descrita a finales de 1974 por Heck⁷⁸ y col. Los yoduros/bromuros de arilo y de vinilo pueden reaccionar con monóxido de carbono, a presión atmosférica, en *n*-butanol como disolvente a 100°C. para dar lugar a los correspondientes ésteres. En general, se obtienen buenos rendimientos en presencia de PdCl₂(PPh₃)₂ y un ligero exceso de tributilamina como base. En particular, la reacción sin ligandos de fósforo se limita a los yoduros de arilo.

La evolución de la metodología en términos de disolventes, bases y catalizadores, ha ampliado considerablemente el ámbito de aplicación de la misma.

En 2000 Beller y col. realizaron un estudio detallado sobre la reacción de alcoxycarbonilación de 4-bromoacetofenona catalizada por paladio (*esquema 1.30*).⁷⁹



Esquema 1.30

Una forma de mejorar la actividad del catalizador en las reacciones de acoplamiento es el uso de precursores catalíticos de estructuras más estables, que lentamente liberen especies de gran actividad. En esta línea Ramesh y col. sintetizaron una especie dimérica de Pd(II) utilizando oximas y formando paladaciclos (*Figura 1*).⁸⁰

⁷⁸ Schoenberg, A.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318.

⁷⁹ Mägerlein, W.; Beller, M.; Indolese, A. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *156*, 213.

⁸⁰ Ramesh, C.; Kubota, Y.; Miwa, M.; Sugi, Y. *Synthesis* **2002**, 2171.

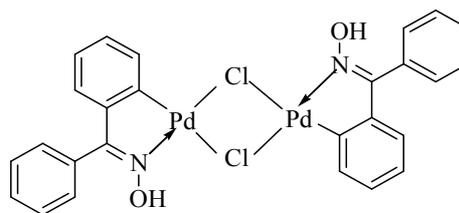


Figura 1

Con estas especies de Pd(II) estabilizadas por oximas se han conseguido, con excelentes rendimientos, reacciones de diversos yoduros de arilo con alcoholes alifáticos y fenoles, aunque bajo condiciones relativamente drásticas (120°C. y 10 atmósferas de CO).

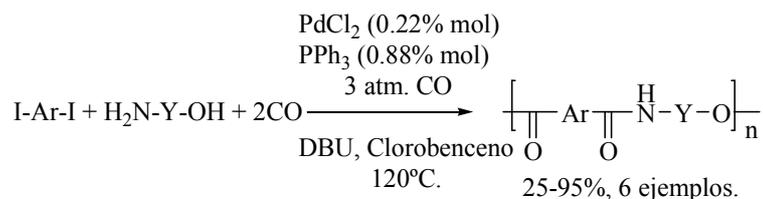
Otros intentos en el desarrollo de catalizadores más eficaces para las reacciones de alcoxicarbonilación de yoduros aromáticos incluyen el uso de catalizadores bimetalicos, mediante la combinación de rutenio y paladio⁸¹, o bien complejos de paladio soportados.⁸² Una ventaja de los catalizadores soportados es que pueden ser eliminados eficazmente de la mezcla de reacción con una simple filtración y el catalizador podría ser reutilizado varias veces con poca pérdida de actividad (en los casos más óptimos).

Si bien la mayoría de los estudios previos se han centrado en las reacciones de monocarbonilación, también se ha observado que pueden llevarse a cabo oligomerizaciones y policondensaciones. Por ejemplo, la reacción de doble carbonilación de compuestos aromáticos diyodados con aminoalcoholes catalizada por paladio fue descrita por Chaudhari y col. en 2001 (*esquema 1.31*).⁸³

⁸¹ Ko, S.; Lee, C.; Choi, M.-G.; Na, Y.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1607.

⁸² a) Ramesh, C.; Nakamura, R.; Kubota, Y.; Miwa, M.; Sugi, Y. *Synthesis* **2003**, 501; b) Ley, S. V.; Ramarao, C.; Gordon, R. S.; Holmes, A. B.; Morrison, A. J.; McConvey, I. F.; Shirley, I. M.; Smith, S. C.; Smith, M. D. *Chem. Commun.* **2002**, 1134.

⁸³ Kulkarni, S. M.; Kelkar, A. A.; Chaudhari, R. V. *Chem. Commun.* **2001**, 1276.

*Esquema 1.31*

Más recientemente Albaneze-Walker y col.⁸⁴ consiguieron mejorar la reacción de alcoxicarbonilación de bromoanisoles y bromoanilinas, que constituyen sustratos poco reactivos para este tipo de reacciones, mediante el uso de Binap y bajo 4 atmósferas de presión de CO.

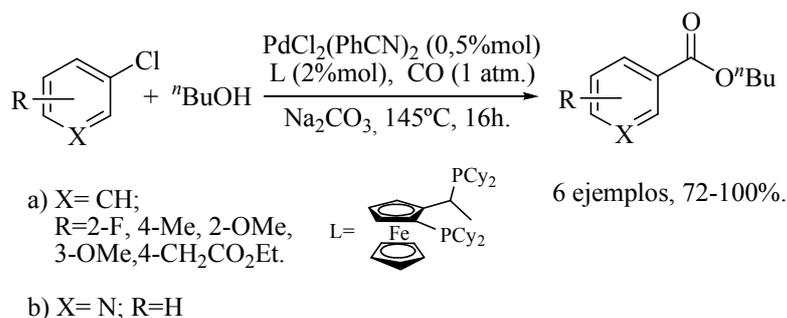
III.1.1.2- Reacción de alcoxicarbonilación de cloruros de arilo/vinilo.

Con respecto a los cloruros de arilo en 2001 Beller y col.⁸⁵ observaron que la carbonilación de cloruros de arilo, (deficientes, excedentes y electrónicamente neutros) puede tener lugar a baja presión de monóxido de carbono. Efectuaron un estudio comparativo de la reacción trabajando con diferentes sistemas catalíticos y observaron las ventajas de los ligandos bidentados de tipo ciclohexilferrocenilfosfina. Estos son estables al aire y existe una amplia variedad y disponibilidad comercial. Con el ligando 1-[2-(dicrohexilfosfanil)ferrocenil]etildicrohexilfosfina se consiguen conversiones cuantitativas y excelentes rendimientos con bajas presiones de CO (*esquema 1.32*).⁸⁶

⁸⁴ Albaneze-Walker, J.; Bazaral, C.; Leavey, T.; Dormer, P. G.; Murry, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2097.

⁸⁵ a) Mägerlein, W.; Indolese, A. F.; Beller, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *641*, 30; b) Mägerlein, W.; Indolese, A. F.; Beller, M. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2856; c) Beller, M.; Indolese, A. F. *Chimia* **2001**, *55*, 684.

⁸⁶ Referencia 85, pag. 52.



Esquema 1.32

Se observó que el número de ciclos catalíticos era bastante elevado, de casi 1600, para la reacción de conversión de clorobenceno en benzoato de *n*-butilo con sólo 0,05% mol de PdCl₂(PhCN)₂.

De nuevo Beller, en 2001, describió que también los cloruros de heteroarilo podían ser activados para la reacción de alcoxicarbonilación en presencia de 1,4-bis(difenilfosfanil)butano (Dppb) o 1,4-bis(difenilfosfanil)ferroceno (Dppf) como ligandos.⁸⁷ En este caso la reacción sólo funciona con el incremento de presión de CO hasta 25 atmósferas y temperaturas de 135°C.

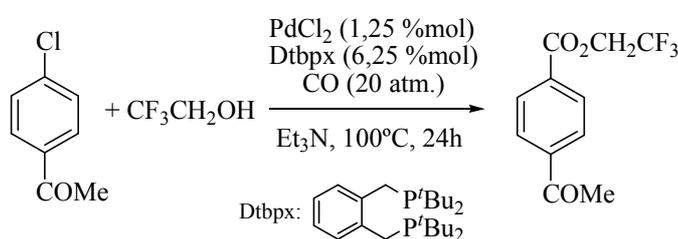
Tres años después Murry y col.⁸⁸ llevaron a cabo la reacción de alcoxicarbonilación de cloruros de heteroarilo utilizando un sistema catalítico formado por PdCl₂/(rac-Binap) a 4,5 atmósferas de CO y 100°C. En este sentido cabe destacar la mejora de las condiciones de reacción respecto a las descritas por Beller tres años antes.

En este estudio observaron una fuerte dependencia del ángulo de mordisco del ligando con respecto al grado de conversión de la reacción. Se obtuvieron conversiones superiores al 85% con fosfinas con un ángulo de mordisco próximo a 90°. La única fosfina con un ángulo de mordisco superior a 90° que presentó buenos resultados fue 4,5-bis(difenilfosfanil)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos).

⁸⁷ a) Referencia 85c, pag. 52; b) Beller, M.; Mägerlein, W.; Indolese, A. F.; Fischer, C. *Synthesis* **2001**, 1098.

⁸⁸ Referencia 84, pág. 52.

Posteriormente, en 2005, Cole-Hamilton y col.⁸⁹ estudiaron detalladamente la reacción de alcoxicarbonilación de cloruros aromáticos en presencia de un sistema catalítico basado en un complejo de paladio 1,2-bis(di-*terc*-butilfosfanil)-*O*-xileno (DtbpX) bajo 20 atmósferas de presión de CO. Sólo se observaron rendimientos moderados para cloruros de arilo muy activados, tales como 4-clorobenzoato de metilo y 4-clorocianobenceno cuando se utilizaron alcoholes primarios como nucleófilos. Desafortunadamente aparecen subproductos no deseados como deshalogenación y trans esterificación, que fueron detectados en todos los casos. Sin embargo la reacción mejora espectacularmente mediante el uso de 2,2,2-trifluoroetanol como nucleófilo y disolvente (97%) (*esquema 1.33*).



Esquema 1.33

III.1.1.3- Alcoxicarbonilación de tosilatos de arilo.

Mientras que los triflatos de arilo son sustratos comúnmente usados en este tipo de reacciones⁹⁰, hasta la fecha sólo se conocen tres reacciones de alcoxicarbonilación sobre *p*-ariltoluensulfonatos (tosilatos) catalizadas paladio.

La primera alcoxicarbonilación de tosilatos de arilo para sustituidos llevada a cabo con éxito fue descrita por Kubota y col.⁹¹ en 1998. Las reacciones fueron llevadas a

⁸⁹ a) Jimenez-Rodriguez, C.; Eastham, G. R.; Cole-Hamilton, D. J. *Dalton Trans.* **2005**, 1826; b) McNulty, J.; Nair, J. J.; Sliwinski, M.; Robertson, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2342.

⁹⁰ a) Lou, R.; Van Alstine, M.; Sun, X.; Wentland, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2477; b) Rahman, O.; Kihlberg, T.; Langström, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3558; c) Rahman, O.; Kihlberg, T.; Langström, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2699; d) Gerlach, U.; Wollmann, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5499; e) Cacchi, S.; Lupi, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3939; f) Dolle, R. E.; Schmidt, S. J.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 904; g) Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3931.

cabo, bien en metanol o etanol, en presencia de PdCl₂, 1,3-bis(difenilfosfino)propano (Dppp) y con presiones inferiores a 10 atmósferas de CO a 150°C. Sin embargo, sólo los tosilatos de 4-acetilfenilo condujeron a los correspondientes ésteres etílicos deseados con rendimientos satisfactorios (81%).

Otra opción para el uso de los tosilatos de arilo en este tipo de reacciones es el empleo de líquidos iónicos no volátiles (ILS) como disolventes. Tanaka y col.⁹² utilizaron por primera vez los líquidos iónicos (1-butil-3-metilimidazol (bmim·BF₄)) en reacciones de carbonilación catalizadas por paladio. En comparación con los rendimientos obtenidos en condiciones normales (disolventes no iónicos) mejoraron para la reacción de alcoxicarbonilación del bromo benceno. El sistema disolvente-catalizador puede ser reciclado hasta siete veces y debido a estas ventajas se empezó a plantear la sustitución de los disolventes tradicionales por haluros de amonio cuaternario derivados de imidazol o piridinio.⁹³

En 2006 Cai y col.⁹⁴ utilizaron un sistema catalítico derivado de Pd(OAc)₂ (4% mol) y un ligando de la familia Josiphos⁹⁵ (Et₂P-Fc-PtBu₂) (4,4% mol), para sintetizar benzoatos de etilo derivados de sulfonatos de arilo a presión de CO de 6 atmósferas. Los rendimientos de los productos aislados resultaron ser superiores a 90% para la mayoría de los *p*-fluorobencenosulfonatos de arilo.

⁹¹ Kubota, Y.; Nakada, S.; Sugi, Y. *Synlett* **1998**, 183.

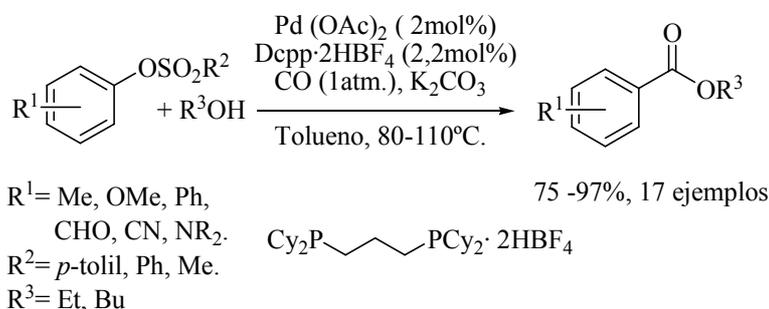
⁹² Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Green Chem.* **2001**, 3, 76.

⁹³ a) Fukuyama, T.; Inouye, T.; Ryu, I. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 685; b) Zhao, X.; Alper, H.; Yu, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3988; c) Zawartka, W.; Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J.; Lis, T.; Ciunik, Z.; Pernak, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1689; d) Cal, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3791; e) Müller, E.; Péczely, G.; Skoda-Földes, R.; Takács, E.; Kokotos, G.; Bellis, E.; Kollár, L. *Tetrahedron* **2005**, 61, 797; f) Wojtków, W.; Trzeciak, A. M.; Choukroun, R.; Pellegatta, J. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 224, 81; g) Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Top. Catal.* **2004**, 29, 163; h) Skoda-Földes, R.; Takács, E.; Horvth, J.; Tuba, Z.; Kollár, L. *Green Chem.* **2003**, 5, 643; i) Trzeciak, A. M.; Wojtków, W.; Ziolkowski, J. J. *Inorg. Chem. Commun.* **2003**, 6, 823; j) Cal, V.; Giannoccaro, P.; Nacci, A.; Monopoli, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 645, 152.

⁹⁴ Cai, C.; Rivera, N. R.; Balsells, J.; Sidler, R. R.; McWilliams, J. C.; Shultz, C. S.; Sun, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5161.

⁹⁵ Esta familia de ligandos se basa en un esqueleto de ferroceno substituido con diferentes fosfinas aromáticas y/o alifáticas en diferentes posiciones de los anillos aromáticos.

Recientemente Buchwald describió la reacción de alcoxicarbonilación de tosilatos de arilo catalizada por Pd(OAc)₂/1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano (Dcpp) en condiciones suaves (80-110°C. y presión atmosférica de CO) (*esquema 1.34*).⁹⁶



Esquema 1.34

La compatibilidad de grupos funcionales, tales como aldehídos, cetonas, ésteres o nitrilos, es satisfactoria con este tipo de metodología. Además, la reacción de alcoxicarbonilación de mesilatos de arilo pudo ser llevada a cabo por primera vez con rendimientos satisfactorios (75-97%).

III.1.2- Reacción de alcoxicarbonilación de sustratos de hibridación sp³.

Del mismo modo que existen escasas referencias para las reacciones de Suzuki-Miyaura carbonilativas con haluros de alquilo, también existen pocas referencias en la bibliografía de reacciones de alcoxicarbonilación de haluros de alquilo funcionalizados en posición α.

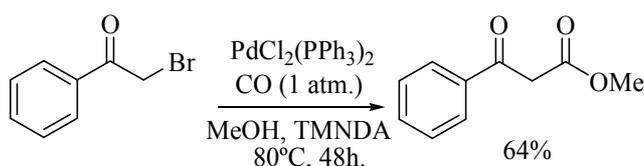
La reacción de alcoxicarbonilación de α-halocetonas conduce a β-cetoésteres, sustratos ampliamente utilizados en síntesis orgánica.⁹⁷ Por ejemplo, la condensación

⁹⁶ Munday, R. H.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2754.

⁹⁷ a) Kenner, G.W.; Todd, A. *Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A., Ed., New York: Wiley, **1957**, 6; b) Brown, D. J. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Weissberger, A., Ed., New York: Wiley, **1962**, *16*, 22; c) Hoebler, D.; Reinerf, T.; Schmidt, A. *J. Sol-Gel Technol.* **1997**, *10*, 115; p) Colguhoun, H. M.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *Carbonylation: Direct Synthesis of Carbonyl Compounds*, New

de β -cetoésteres con compuestos nitrogenados es el principal método de preparación de piridinas y pirazolonas (antiinflamatorios). También pueden aplicarse a la síntesis de otros compuestos biológicamente activos o bien pueden usarse como ligandos para reacciones en catálisis homogénea.

En 1975 Stille y col. llevaron a cabo la primera alcoxicarbonilación de una α -bromocetona catalizada por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, en presencia 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (TMNDA) y metanol como disolvente (*esquema 1.35*).⁹⁸



Esquema 1.35

Posteriormente se llevaron a cabo las reacciones de alcoxicarbonilación con etanol⁹⁹ y *terc*-butanol¹⁰⁰ (como disolventes), con la misma metodología, usando acetato sódico como base, con rendimientos de 25 y 50% respectivamente.

En 1999 Cavinato y Toniolo¹⁰¹ realizaron la reacción de alcoxicarbonilación sobre el electrófilo 2-clorociclohexanona usando como catalizador $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en presencia de PPh_3 . El rendimiento del correspondiente éster fue elevado (80%) cuando la reacción se llevó a cabo bajo 10 atmósferas de presión de CO. La reacción muestra una fuerte dependencia respecto la presión y por debajo de 10 atmósferas no tiene lugar.

York: Plenum, **1991**; q) Parshall, G. W.; Itell, S.D. *Homogeneous Catalysis: The Applications and Chemistry of Catalysis by Soluble Transition Metal Complexes*, New York: Wiley, **1992**.

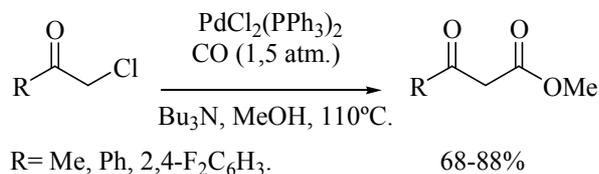
⁹⁸ Referencia 75j, pag. 49.

⁹⁹ Choudary, B. M.; Reddy, N. P.; Jamil, M. Z. *Polyhedron* **1986**, *5*, 911.

¹⁰⁰ Adapa, S. R.; Pasad, C. S. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, *9*, 1706.

¹⁰¹ Cavinato, G.; Toniolo, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *143*, 325.

Lapidus y col. describieron la reacción de alcoxycarbonilación sobre α -clorocetonas, alifáticas y aromáticas, usando como base una amina terciaria (*esquema 1.36*).¹⁰²

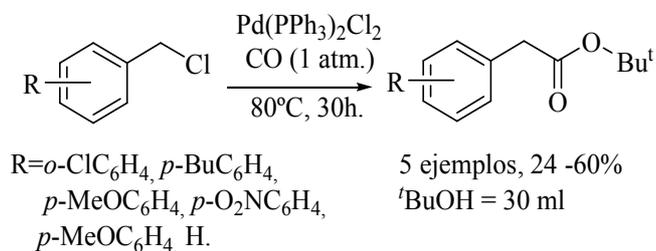


Esquema 1.36

Si la reacción se lleva a cabo con una α -bromocetona, el rendimiento del correspondiente 2-cetoéster disminuye sensiblemente debido a la aparición de producto competitivo de sustitución nucleofílica.

Otros sustratos que experimentan reacciones de alcoxycarbonilación son los haluros bencílicos. La primera alcoxycarbonilación llevada a cabo sobre este tipo de sustratos fue descrita en 1989 (*esquema 1.37*).¹⁰³

Esta reacción presenta importantes restricciones respecto los reactivos de partida, tanto con respecto al halógeno del sustrato bencílico, como por el tipo de nucleófilo utilizado.



Esquema 1.37

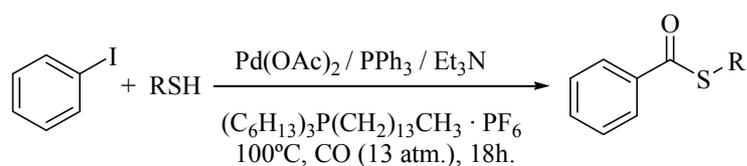
¹⁰² Lapidus, A. L.; Eliseev, O. L.; Bondarenko, T. N.; Sizan, O. E.; Ostapenko, E. G.; Beletskaya I. P. *Kinetics and Catalysis* **2004**, *45*, 234.

¹⁰³ Adapa, S. R.; Pasad, C. S. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1989**, *9*, 1706.

La elevada reactividad de los bromuros de bencilo impide su uso en este tipo de reacciones, debido que la reacción de sustitución nucleofílica es altamente competitiva respecto a la reacción de carbonilación. Por esta misma razón la elección del tipo de alcohol utilizado se encuentra limitado y asociado al impedimento estérico.

III.2-Reacciones de tiocarbonilación.

La única reacción de tiocarbonilación descrita fue llevada a cabo por Alper y col. en 2008. La reacción no se produce en condiciones suaves y requiere de elevadas presiones, temperaturas y el empleo de disolventes iónicos (basado en sales de fósforo) para conducir a los correspondientes tioésteres con buenos rendimientos. Esta reacción se encuentra documentada para tioles alifáticos y aromáticos (*esquema 1.38*).¹⁰⁴



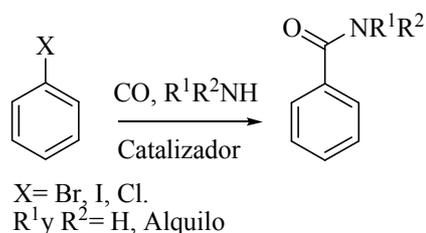
Esquema 1.38

Con respecto a los tioles alifáticos, los primarios (octanotiol, 79%) comportan rendimientos ligeramente mejores que los secundarios (isopropanotiol, 70%). Por su parte los tioles aromáticos conducen a los respectivos tioésteres con buenos rendimientos.

¹⁰⁴ Cao, H.; McNamee, L; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3530.

III.3.-Reacciones de aminocarbonilación.

Las reacciones de aminocarbonilación catalizadas por paladio constituyen una vía de acceso, a partir de precursores sencillos, a amidas primarias (si el nucleófilo es el NH_3), secundarias y terciarias (si el nucleófilo es una amina) (*esquema 1.39*).



Esquema 1.39

Debido a la diferente reactividad entre sustratos reactivos en carbonos de hibridación sp^3 y sp^2 , los antecedentes serán comentados por separado.

III.3.1-Reacción de aminocarbonilación de sustratos de hibridación sp^2 .

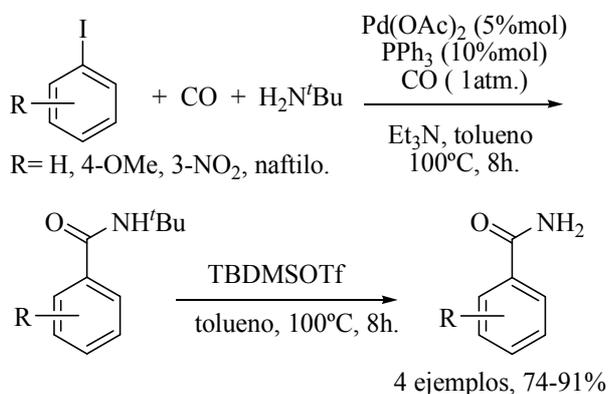
Las reacciones de carbonilación sobre derivados clorados serán comentadas independientemente de las transformaciones con derivados bromados/yodados dada la diferencia de condiciones requeridas por unos y otros sustratos.

III.3.1.1- Reacciones de aminocarbonilación de bromuros y yoduros de arilo.

La primera reacción de aminocarbonilación de haluros (bromo/yodo) de arilo catalizada por paladio fue desarrollada por Heck y col.¹⁰⁵ Demostraron que mediante la reacción de aminocarbonilación catalizada por paladio pueden obtenerse amidas secundarias y terciarias.

¹⁰⁵ Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3327.

Alternativamente puede utilizarse *tert*-butilamina que reacciona con yoduros de arilo bajo presión de una atmósfera de CO. Se observa que la selectividad entre la reacción de monocarbonilación y dicarbonilación es altamente dependiente de la temperatura. La doble carbonilación se produce principalmente a una temperatura de 60°C., mientras que la monocarbonilación se lleva a cabo a 100°C.



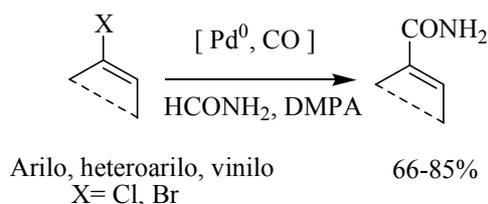
Esquema 1.41

Después del aislamiento de la amida secundaria, el producto se calienta con un equivalente de triflato de butildimetilsililo (TBDMSOTf) en tolueno a 100°C. para obtener los derivados correspondientes de la amida primaria (*Esquema 1.41*).¹⁰⁹

También Indolese y sus colaboradores llevaron a cabo aminocarbonilaciones de bromuros de arilo con formamida, trabajando a 5 atmósferas de presión de monóxido de carbono (*esquema 1.42*).¹¹⁰

¹⁰⁹ Takács, E.; Varga, C.; Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2453.

¹¹⁰ Schnyder, A.; Beller, M.; Mehlretter, G.; Nsenda, T.; M. Studer, A. Indolese, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4311.



Esquema 1.42

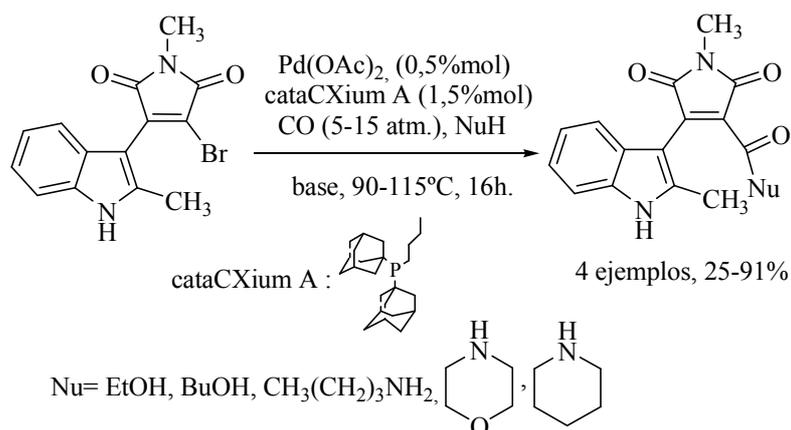
Muy recientemente Beller y col. prepararon ésteres, amidas, ácidos carboxílicos aromáticos y heteroaromáticos, a partir de bromoarenos haciendo uso de un nuevo sistema catalítico compuesto de Pd(OAc)₂ y un ligando comercial como *di*(1-adamantil)-*n*-butilfosfina¹¹¹ (cataCXium A).¹¹² Este sistema catalítico supone una mejora desde el punto de vista de la cantidad de catalizador (<0,5% moles de paladio) y con respecto de la presión de CO, que es comparable a la de métodos anteriores (5 atmósferas).

Recientemente se ha empleado este sistema catalítico en la síntesis de macromoléculas potencialmente bioactivas, tales como 3-alcoxicarbonil y 3-aminocarbonil-4-indolilmaleimida a partir de 3-bromoindolilmaleimida utilizando el correspondiente nucleófilo como disolvente (*esquema 1.43*).¹¹³

¹¹¹ a) Pews-Davtyan, A.; Tillack, A.; Ortinou, S.; Rolfs, A.; Beller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 992; b) Neumann, H.; Brennfürher, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3645; c) Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Möller, N.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1087; d) Tillack, A.; Hollmann, D.; Michalik, D.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8881; e) Tewari, A.; Hein, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9705; f) Frisch, A. C.; Zapf, A.; Briel, O.; Kayser, B.; Shaik, N.; Beller, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 231; g) Tewari, A.; Hein, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Synthesis* **2004**, 935; h) Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 209; i) Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 182 y 515; j) Zapf, A.; Ehrentraut, A.; Beller, M. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153; k) Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *Synlett* **2000**, 1589.

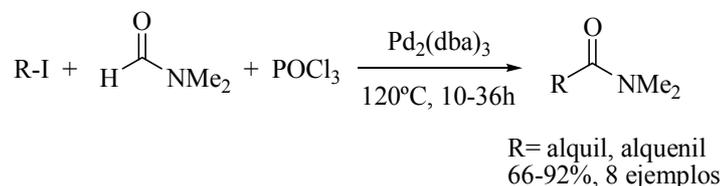
¹¹² Neumann, H.; Brennfürher, A.; Groß, P.; Riermeier, T.; Almerna, J.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1255.

¹¹³ Brennfürher, A.; Neumann, H.; Pews-Davtyan, A.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 38.



Esquema 1.43

A pesar de la simplicidad de las reacciones de carbonilación, la toxicidad del CO ha propiciado la investigación de equivalentes sintéticos ventajosos. Así se realizó la primera aminocarbonilación en ausencia de monóxido de carbono¹¹⁴ y de base, mediante la adición de cloruro de fosforilo en la reacción de yoduros de arilo con *N,N*-dimetilformamida y catálisis de paladio. Mediante esta reacción se obtiene elevados rendimientos cuando se utiliza 2,5% mol $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalizador (esquema 1.44).¹¹⁵



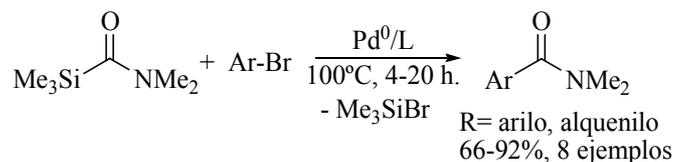
Esquema 1.44

Otro ejemplo de reacción de carbonilación sin monóxido de carbono, con catálisis de paladio, fue publicado por Cunico y Maity. Se utilizó un 2% mol de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, o de

¹¹⁴ a) Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5698; b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580.

¹¹⁵ Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2849.

PdP^tBu_3 , para catalizar la reacción de bromuros heteroarilo y arilo con *N,N*-dimetilcarbamoil(trimetil)silano (*esquema 1.45*).¹¹⁶



Esquema 1.45

Con este procedimiento se pueden preparar amidas terciarias con buenos rendimientos y sin necesidad de utilizar monóxido de carbono. En el sentido estricto no se pueden considerar estas últimas reacciones como aminocarbonilación, sino como reacciones de amidación.

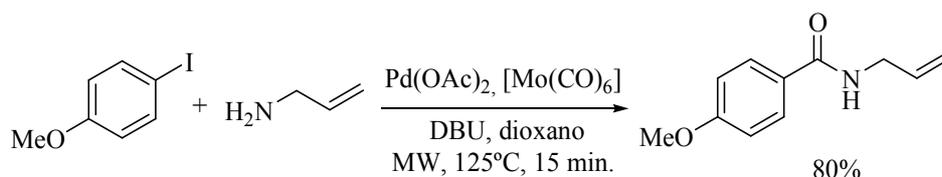
Por otro lado Larhed y col.¹¹⁷ describieron otra alternativa al monóxido de carbono gas para reacciones de carbonilación, que consiste en el empleo de complejos metálicos ricos en ligandos CO, cuya liberación al medio se propicia mediante radiación de microondas. Con esta metodología pueden realizarse reacciones de carbonilación catalizadas por paladio sobre haluros o pseudohaluros de arilo. El complejo más usual como fuente de monóxido de carbono es $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ¹¹⁸ (*Esquema 1.46*).¹¹⁹

¹¹⁶ Cunico, R. F.; Maity, B. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4357.

¹¹⁷ a) Letavic, M. A.; Ly, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2339; b) Lesma, M.; Sacchetti, A.; Silvani, A. *Synthesis* **2006**, 594; c) Wu, X.; Wannberg, J.; Larhed, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4665; d) Wu, X.; Ekegren, J. K.; Larhed, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 1434; e) Wu, X.; Larhed, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3327; f) Wu, X.; Rönn, R.; Gossas, T.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3094; g) Herrero, M. A.; Wannberg, J.; Larhed, M. *Synlett* **2004**, 2335; h) Georgsson, J.; Hallberg, A.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 350; i) Wan, Y.; Alterman, M.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 82; j) Wannberg, J.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5750; k) Wan, Y.; Alterman, M.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6232; l) Kaiser, N.-F. K.; Hallberg, A.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 109.

¹¹⁸ Mägerlein, W.; Beller, M.; Indolese, A. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *156*, 213.

¹¹⁹ Appukkuttan, P.; Axelsson, L.; Van der Eycken, E.; Larhed, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5625.



Esquema 1.46

III.3.1.2-Reacciones de aminocarbonilación de cloruros de arilo.

Debido a las características que poseen los cloruros de arilo, fundamentalmente por lo que se refiere a su disponibilidad comercial y menor coste, existe un considerable interés en la sustitución de bromuros/yoduros de arilo por los cloruros correspondientes. Sin embargo, es bien conocido que los cloroarenos muestran una reactividad mucho menor debido a la alta estabilidad que posee el enlace carbonocloro, lo que dificulta la etapa de adición oxidante. Por lo tanto se necesitan nuevos sistemas catalíticos más eficientes y condiciones de reacción más enérgicas para conseguir activar estos sustratos en dicha etapa para su uso en este tipo de reacciones.¹²⁰

Desde el punto de vista industrial, la reacción de carbonilación de los cloruros de heteroarilo¹²¹, más particularmente los derivados de piridina, es de especial interés debido a que los productos resultantes son valiosos intermedios para la síntesis de compuestos biológicamente activos, como herbicidas y productos farmacéuticos.¹²²

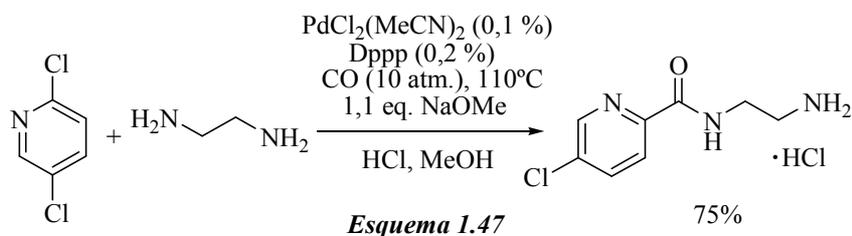
¹²⁰ Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287.

¹²¹ a) Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Soheili, A.; Ceglia, S.; Springfield, S. A.; Bazaral, C.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6330; b) Elghayoury, A.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7757; c) Najiba, D.; Carpentier, J.-F.; Castanet, Y.; Biot, C.; Brocard, J.; Mortreux, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3719; d) Bessard, Y.; Crettaz, R. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2589; e) Bessard, Y.; Roduit, J. P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 393; f) Elghayoury, A.; Ziessel, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4473; g) Henegar, K. E.; Ashford, S. W.; Baughman, T. A.; Sih, J. C.; Gu, R.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6588; h) Ciufolini, M. A.; Mitchell, J. W.; Rosehangar, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8281; i) Takeuchi, R.; Suzuki, K.; Sato, N.; *J. Mol. Catal.* **1991**, *66*, 277; j) Takeuchi, R.; Suzuki, K.; Sato, N. *Synthesis* **1990**, 923; k) Head, R. A.; Ibbotson, A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5939.

¹²² a) De acuerdo con un estudio realizado por AG Bayer aproximadamente un 75% de los compuestos farmacéuticos contienen anillos aromáticos y/o heteroarenos en su estructura; b) Stetter, J.; Lieb, F. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1724; d) Referencia 87b, pag. 53.

Milstein y col utilizaron complejos de paladio con ligandos bidentados, voluminosos y ricos en densidad electrónica de tipo 1,3-bis(diisopropilfosfanil)propano (Dipp), para sintetizar ácidos carboxílicos, ésteres y amidas con buenos rendimientos.¹²³ Sin embargo en estas reacciones sigue siendo necesario el uso de altas temperaturas (150°C.) y el manejo de ligandos pirofóricos, altamente inflamables y peligrosos. No obstante los ligandos PCy₃ (triciclohexilfosfina) y otros similares pueden usarse como ligandos voluminosos y ricos en electrones que pueden activar la adición oxidante de los cloruros de arilo, sin ser ligandos peligrosos.¹²⁴

En la década de los 90, la aminocarbonilación de 2,5-dicloropiridina con etilendiamina se aplicó en la reacción de Hoffmann-La Roche para la producción industrial del clorhidrato de lazabemida, un inhibidor de monoaminooxidasa B (*esquema 1.47*).¹²⁵



En 2006 se describió la transformación de cloroarenos, activados y desactivados, en una amplia variedad de benzamidas usando Mo(CO)₆, como fuente de monóxido de carbono, y un reactor de microondas a 170°C.¹²⁶ La combinación del paladaciclo de

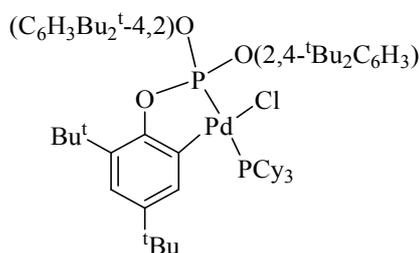
¹²³ a) Portnoy, M.; Milstein, D. *Organometallics* **1993**, *12*, 1655; b) Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8742.

¹²⁴ a) Barnard, C. F. J. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 566; b) Miyawaki, T.; Nomura, K.; Hazama, M.; Suzukamo, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *120*, 9; c) Grushin, V. V.; Alper, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 611; d) Huser, M.; Youinou, M.-T.; Osborn, J. A. *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1386.

¹²⁵ Scalone, M.; Vogt, P. (*Hoffmann-La Roche*, Switzerland), EP0385210, **1990**, A2. El clorhidrato de lazabemida se utiliza para el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson.

¹²⁶ Lagerlund, O.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 4.

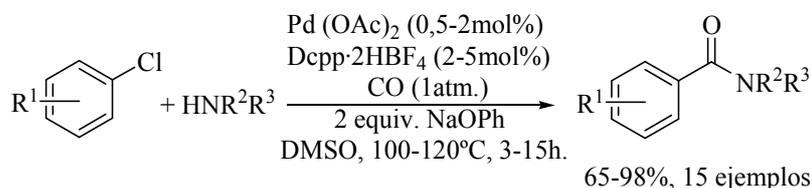
Herrmann (**Figura 2**) y la fosfina [(^tBu)₃PH]-BF₄ dio buenos rendimientos (51-91%) después de sólo 15-25 minutos de reacción.



Paladaciclo de Herrmann

Figura 2

Una metodología más general para la aminocarbonilación de cloruros de arilo y heteroarilo fue presentada en 2007 por Buchwald y col.¹²⁷ Además de sus aportaciones en las reacciones de alcoxicarbonilación también mostraron que los cloruros de arilo y heteroarilo pueden reaccionar con aminas primarias, aminas primarias ramificadas, aminas secundarias cíclicas y acíclicas, así como las aminas aromáticas en presencia de Pd(OAc)₂ y dicitclohexilfosfinopropano (Dcyp) (**esquema 1.48**).



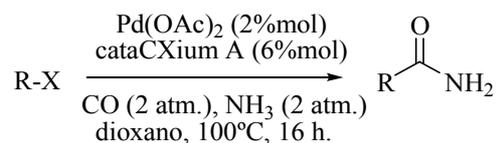
Esquema 1.48

Una ventaja de la reacción es poder llevarla a cabo a presión atmosférica de monóxido de carbono. Los autores atribuyen el éxito de la reacción al hecho que la base utilizada actúa también como nucleofílico. El intermedio clave detectado fue el

¹²⁷ Martinelli, J. R.; Clark, T. P.; Watson, D. A.; Munday, R. H.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8612; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8460.

3-metoxibenzoato de fenilo, que posteriormente puede evolucionar al producto deseado amida, por una reacción de adición-eliminación.

Recientemente Beller y col. llevaron a cabo la síntesis de amidas primarias a partir de haluros (bromo/cloro) de arilo y heteroarilo en presencia de amoníaco y CO (*esquema 1.49*).¹²⁸



Esquema 1.49

III.3.2-Reacciones de aminocarbonilación de sustratos de hibridación sp³.

En el sentido estricto no existen ejemplos de reacciones de aminocarbonilación de sustratos con carbonos de hibridación sp³ pero si se han descrito algunos ejemplos de reacciones equivalentes, desde el punto de vista sintético.

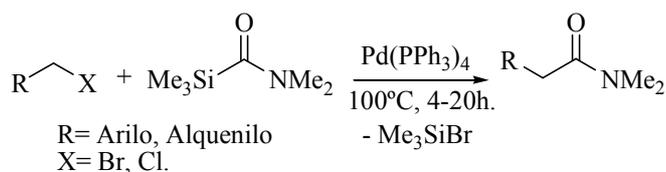
Las reacciones de amidación son, formalmente, reacciones de aminocarbonilación, si bien la gama de productos accesibles está más restringida.

III.3.2.1 Reacciones de amidación de haluros de alquilo.

En 2005 Cunico y col. llevaron a cabo la reacción de amidación de bromuros/cloruros de bencilo y alquenilo con *N,N*-dimetilcarbamoil(trimetil)silano (*esquema 1.50*)¹²⁹

¹²⁸ Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9750.

¹²⁹ Cunico, R. F.; Pandey, R. K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9048.



Esquema 1.50

Con este procedimiento se pueden preparar amidas terciarias con buenos rendimientos y sin necesidad de utilizar monóxido de carbono.

IV- Mecanismos de las reacciones de carbonilación.

IV.1- Mecanismos de la reacciones de alcoxicarbonilación.

IV.1.1- Mecanismo de la reacción de alcoxicarbonilación sobre un haluro de arilo.

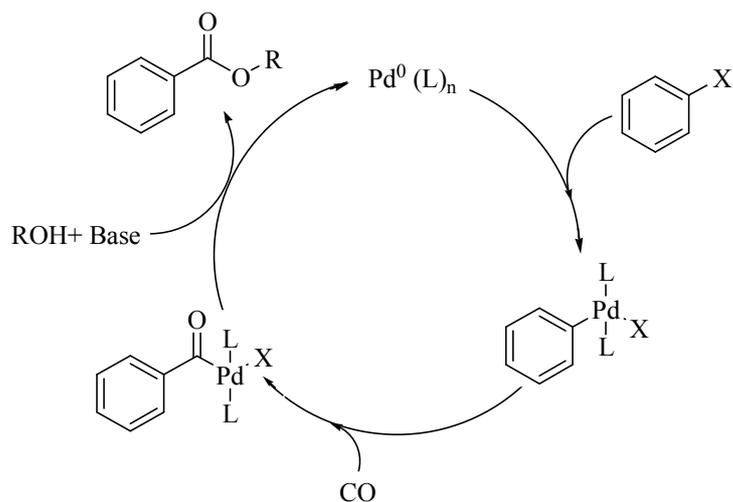
La inserción/migración de CO en el enlace Pd-Ar¹³⁰ de un complejo PdArXL₂ derivado de la etapa de adición oxidante, es una etapa típica en las reacciones de carbonilación de haluros de arilo.¹³¹ Las especies de acilpaladio resultantes, en disolventes inertes, pueden conducir a productos de alcoholisis¹³² o bien evolucionar a un complejo alcoxiacilpaladio (II), (*esquema 1.51*).¹³³

¹³⁰ a) Referencia 12, pag. 12 ; b) Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2.

¹³¹ a) Referencia 75j, pag. 49; b) Hidai, M.; Kokura, M.; Uchida, Y. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *52*, 431; c) Booth, G.; Chatt, J. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 634.

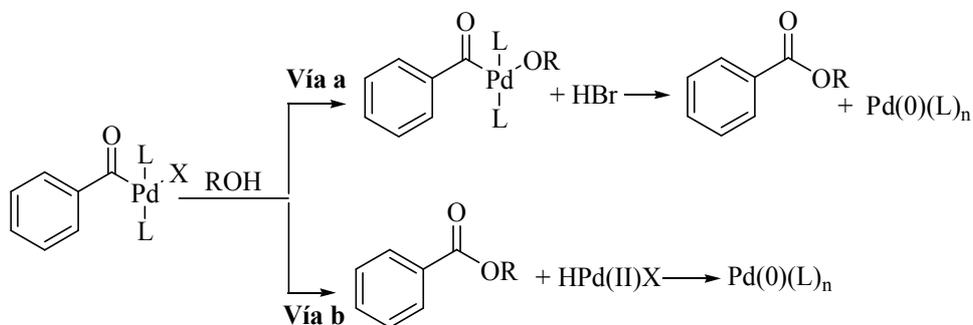
¹³² a) Referencia 78, pag. 50; b) Referencia 75j, pag. 49.; c) Referencia 75k, pag. 49; d) Weil, T. A.; Cassar, L.; Foà M. *In Organic Synthesis via Metal Carbonyl*; Wender, I.; Pino, P., Eds.; Wiley: New York, **1975**; Vol. 2, 517; e) Mori, M.; Chiba, K.; Inotsume, N.; Ban, Y. *Heterocycles* **1979**, *12*, 921; f) Cowell, A.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193; g) Hashem, K. E.; Woell J. B.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4879; h) Kudo, K.; Sato, M.; Uchida, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2823; i) Garrou, P. E.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4115; j) Sugita, M.; Mimkiewicz, J. V.; Heck, R. F. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2809; k) Stille, J. K.; Lau, K. S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5841; l) Stille, J. K.; Hines, L. F.; Fries, R. W.; Wong, P. K.; James, D. E.; Lau, K. *Adv. Chem. Ser.* **1974**, *132*, 90.

¹³³ Referencia 131b, pag. 70.



Esquema 1.51

Estas dos alternativas se corresponden con las dos opciones para la incorporación del alcohol que puede realizarse por dos vías distintas; bien por intercambio de ligando en el $Pd(II)$ (vía a, *esquema 1.52*) o bien por ataque directo al grupo carbonilo (vía b, *esquema 1.52*). En el primer caso se requiere una etapa de eliminación reductora para obtener el éster correspondiente. La vía b transcurriría a través de un proceso de adición-eliminación, seguido de la reducción del $Pd(II)$ a $Pd(0)$.



Esquema 1.52

Algunos autores como Heck¹³⁴, Trzeciak¹³⁵, Barnard¹³⁶, Milstein¹³⁷, entre otros¹³⁸, postulan que el mecanismo predominante es el ataque nucleofílico al carbono del grupo acilo y se cree que es el dominante para la mayoría de reacciones de alcoxycarbonilación.

Sin embargo, Toniolo¹³⁹, Moser¹⁴⁰, Beletskayab¹⁴¹ y Yamamoto¹⁴² (que llegó a la conclusión mediante estudios cinéticos para este tipo de reacciones) postulan que al enlace Pd-nucleófilo se llega mediante un intercambio de ligando, al cual sigue la eliminación reductora.

IV.1.2-Mecanismo de la reacción de alcoxycarbonilación sobre un haluro de alquilo activado.

En 1988 Milstein estudio el mecanismo de inserción de CO en las reacciones de alcoxycarbonilación de haluros de bencilo (*esquema 1.53*).¹⁴³

Existen dos posibles mecanismos que pueden explicar la reacción de alcoxycarbonilación después de la etapa de adición oxidante. Una posible vía es la inserción de CO en el enlace Pd-C del complejo resultante de adición oxidante, PdCsp²X(L)₂ que conduciría la reacción a través de un complejo de acilpaladio(II) (*intermedio 2, esquema 1.53*) que posteriormente podría ser atacado por el alcohol para generar el éster. Otra posibilidad contempla la generación de un intermedio de

¹³⁴ a) Heck, R. F. *Adv. Catal.* **1977**, *26*, 323; b) Referencia 78, pag. 50; c) Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: New York, **1985**.

¹³⁵ Trzeciak, A. M.; Ziólkowski, J. J. *Coordination Chemistry Reviews* **2005**, *249*, 2308.

¹³⁶ Barnard, C. F. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 5402.

¹³⁷ a) Portnoy, M.; Frolow, F.; Milstein, D. *Organometallics* **1991**, *10*, 3960; b) Milstein, D. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 428; c) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981.

¹³⁸ a) Fenton, D. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3192; b) Knifton, J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2885; c) Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer-Verlag: New York, **1980**; d) Lapidus, A. L.; Eliseev, O. L.; Bondarenkoa T. N.; Sizan, O. E.; Ostapenko, A. G.; Beletskayab, I. P. *Synthesis* **2002**, *3*, 317.

¹³⁹ Referencia 101, pag. 57.

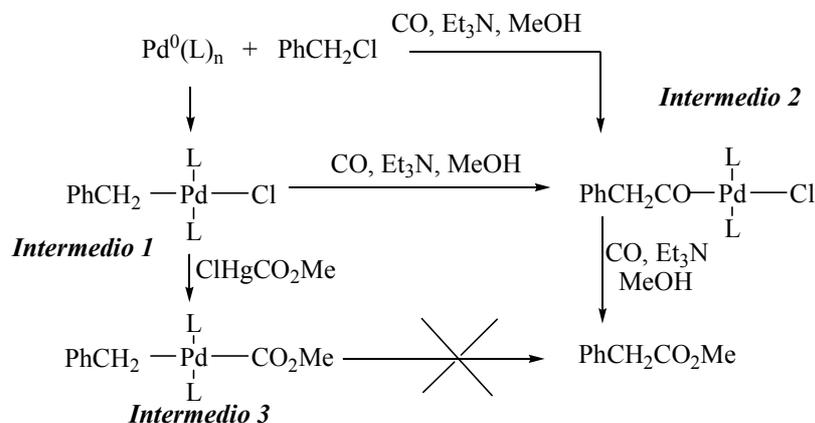
¹⁴⁰ Mom, W. R.; Wang, A. W.; Kildahl, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2816.

¹⁴¹ Lapidus, A. L.; Eliseev, O. L.; Bondarenkoa T. N.; Sizan, O. E.; Ostapenko, A. G.; Beletskayab, I. P. *Synthesis* **2002**, *3*, 317.

¹⁴² Ozawa, F.; Kawasaki, N.; Okamoto, H.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics* **1987**, *6*, 1640.

¹⁴³ Milstein, D. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 428.

alcoxicarbonil o carbometoxi de Pd(II) generado mediante la inserción de CO en el enlace M-O o por el ataque nucleofílico del alcohol sobre en CO coordinado (*intermedio 3, esquema 1.53*). En estos casos el éster se obtendría mediante la eliminación reductora.



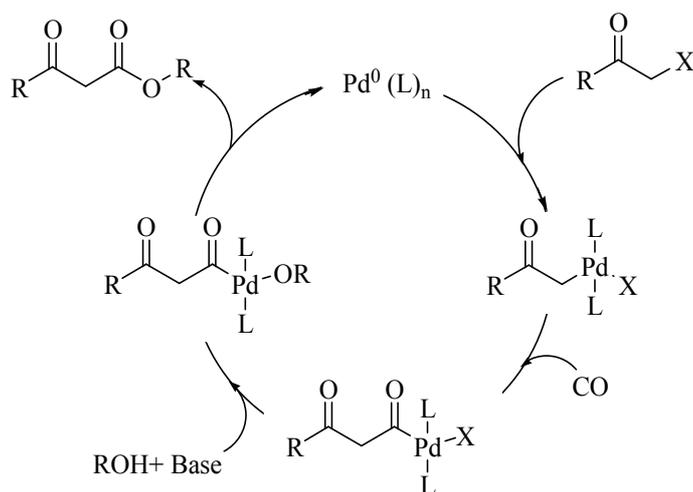
Esquema 1.53

Los complejos acil- y carbometoxi-paladio (*intermedios 2 y 3*) pueden aislarse con el uso de fosfinas ricas en electrones, PMe_3 en lugar de PPh_3 (para poder estabilizar los complejos de adición oxidante). El tratamiento del *intermedio 1* con CO en Et_3N -MeOH a 25 °C conduce exclusivamente al *intermedio 2*, no observándose por RMN el *intermedio 3*. Si se aumenta la temperatura de la disolución del *intermedio 2* a 80 °C resulta la formación cuantitativa del producto de alcoxicarbonilación $\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$. La inserción de CO en Pd-C es irreversible, ya que la descomposición parcial del *intermedio 2* bajo una atmosfera de ^{13}CO no da lugar a la incorporación de monóxido de carbono marcado isotópicamente en los complejos o productos recuperados. El *intermedio 2* puede ser obtenido directamente con $\text{Pd}(\text{PMe}_3)_4$, cloruro de bencilo, y CO en metanol- Et_3N a 25 °C sin ningún rastro del *intermedio 3*. Por otra parte el *intermedio 3* puede obtenerse alternativamente por el tratamiento del *intermedio 1* con ClHgCO_2Me . Este *intermedio 3* es muy estable y no sufre la eliminación reductora para llegar a $\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ a pesar de ser sometido

a temperaturas superiores a 80°C. De hecho el **intermedio 2** es el único complejo de Pd (II) que puede observarse en RMN de ^{31}P bajo las condiciones reales de la reacción.

Los autores consideran que el éster formado proviene de la eliminación reductora del intermedio $\text{PhCH}_2\text{COPd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OR})$, más que por el ataque nucleofílico directo al ligando acilo.

Beletskaya y col. también propusieron un ciclo catalítico donde el intermedio determinante de la reacción de alcoxicarbonilación sobre haluros de alquilo activados es el complejo de inserción de CO en el enlace Pd-Csp³ del complejo de adición oxidante, seguido del desplazamiento del haluro por parte del alcohol y la correspondiente eliminación reductora (**esquema 1.54**).¹⁴⁴



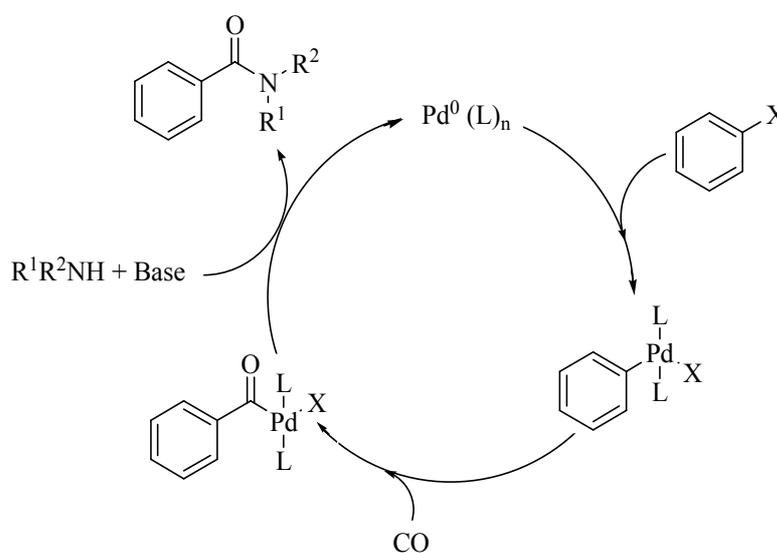
Esquema 1.54

¹⁴⁴ a) Lapidus, A. L.; Eliseev, O. L.; Bondarenko, T. N.; Sizan, O. E.; Ostapenko, A. G.; Beletskaya, I. P. *Synthesis* **2002**, 3, 317; b) Lapidus, A. L.; Eliseev, O. L.; Bondarenko, T. N.; Sizan, O. E.; Ostapenko, A. G.; Beletskaya, I. P. *Kinetics and Catalysis* **2004**, 45, 234.

IV.2-Mecanismo de la reacción de aminocarbonilación.

IV.2.1-Mecanismo de la reacción de aminocarbonilación sobre haluros de arilo.

El mecanismo de reacción postulado para la aminocarbonilación de haluros de arilo es muy similar al de la reacción de alcoxicarbonilación, debido a que se postula una inserción/migración de CO en el enlace Pd-Csp² del complejo resultante de la adición oxidante PdArX(L)₂ previo paso al ataque, en este caso, la amina (*esquema 1.55*).¹⁴⁵



Esquema 1.55

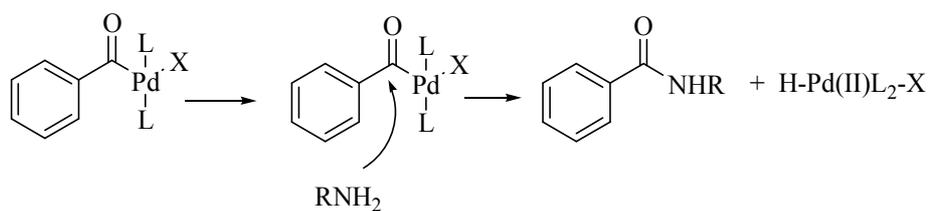
Heck propuso 2 posibles mecanismos para el ataque nucleófilo sobre el complejo de Pd(II)-acilo¹⁴⁶, que posteriormente también son planteados por Barnard.¹⁴⁷

¹⁴⁵ a) Barnard, C. F. J. *Organometallics* **2008**, 27, 5402; b) Referencia 128, pag. 68.

¹⁴⁶ Referencia 105, pag. 60.

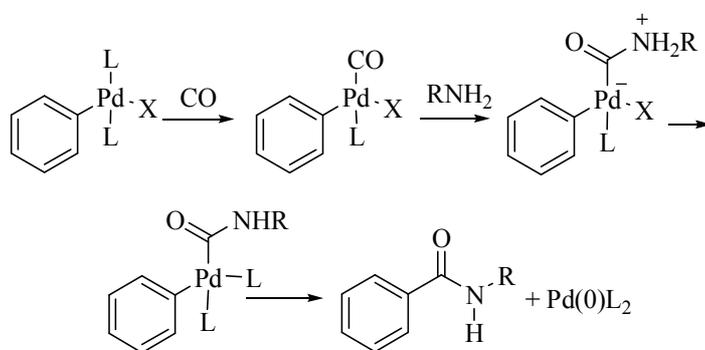
¹⁴⁷ Barnard, C. F. J. *Organometallics* **2008**, 27, 5402.

Un posible mecanismo sería el ataque del nucleófilo al carbonilo del complejo acil-Pd(II) (*Vía a, esquema 1.56*).



Esquema 1.56

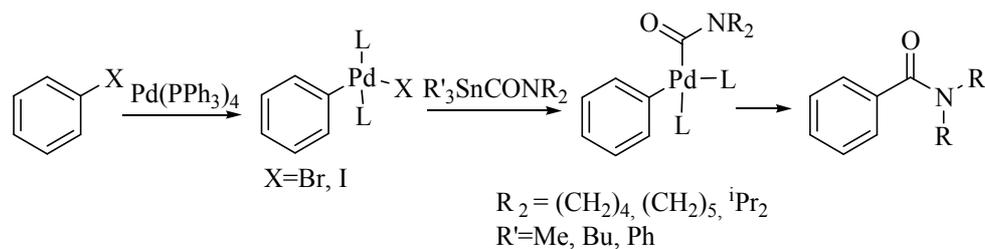
Otra posibilidad sería el ataque del nucleófilo a la molécula de CO ligada al complejo de Pd(II), seguida por la pérdida del protón y del haluro (*Vía b, esquema 1.57*).



Esquema 1.57

Una transformación relacionada, aunque no propiamente de aminocarbonilación, es la descrita por Widdowson y col. para la síntesis de amidas terciarias mediante el empleo de reactivos organometálicos de estaño (*esquema 1.58*).¹⁴⁸

¹⁴⁸ Lindsay C. M.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 569.



Esquema 1.58

Los autores documentan la etapa de eliminación reductora en complejo PdAr(CONR₂)L₂ a elevadas temperaturas.

V- Reacciones relacionadas con la aminocarbonilación: Síntesis de ureas y oxamidas

En las reacciones de aminocarbonilación se producen con frecuencia ureas y oxamidas como productos secundarios. Dada la importancia de estas primeras se han diseñado sistemas catalíticos específicos para su preparación mediante catálisis de paladio a partir de CO y aminas.

Las ureas son compuestos importantes debido a su amplio uso como intermedios sintéticos¹⁴⁹, ligandos de catalizadores metálicos¹⁵⁰ y también por su actividad biológica.¹⁵¹ En consecuencia, el estudio de nuevas metodologías capaces de sustituir la síntesis clásica basada en el fosgeno¹⁵² o los isocianatos¹⁵³ continúa vigente.

¹⁴⁹ a) Ichikawa, Y.; Matsukawa, Y.; Isobe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3934; b) Bar, L. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7308; c) Dunetz, J. R.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011; d) Yoshida, H.; Shirakawa, E.; Honda, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3247; e) Yin, J. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043; f) Nicolau, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2212.

¹⁵⁰ Connon, S. *J. Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.

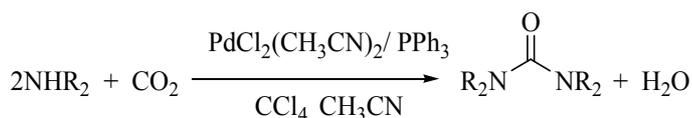
¹⁵¹ a) Hornak, V.; Okur, A.; Rizzo, R. C.; Simmerling, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2812; b) Morioka, C.; Tachi, Y.; Suzuki, S.; Itoh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6788; c) Borthwick, A. D.; Davies, D. E.; Ertl, P. F.; Exall, A. M.; Haley, T. M.; Hart, G. J.; Jacksin, D. L.; Farry, N. R.; Patikis, A.; Trivedi, N.; Weingarten, G. G.; Woolven, J. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4428.

¹⁵² Izdebski, J.; Pawlak, D. *Synthesis* **1989**, *6*, 423.

¹⁵³ Papesch, V.; Schroeder, E. F. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1879.

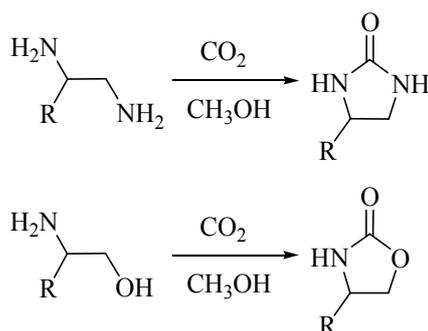
La mayoría de los métodos descritos se basan en el uso de derivados carboxílicos¹⁵⁴, tales como carbonatos, carbonildiimidazoles, dicitclohexilcarbodiimidas o cloruros de trihaloacetilo. El mayor inconveniente que presentan estas metodologías es la mala economía atómica. Desde este punto de vista estaría mejor posicionada la posibilidad de obtener ureas utilizando como fuente de carbono moléculas como el CO₂ o CO.

En 2002 se describió el uso de CO₂ con catálisis de paladio para la obtención de ureas simétricas, bajo condiciones de reacción marcadamente suaves (60°C y 1 atmósfera de presión) (*esquema 1.59*).¹⁵⁵



Esquema 1.59

Poco después, en 2003, Arai y col. describieron la síntesis de ureas y carbamatos partiendo de diaminas y aminoalcoholes en ausencia de catalizador (*esquema 1.60*).¹⁵⁶



Esquema 1.60

¹⁵⁴ a) Janey, J. M.; Hsiao, Y.; Armstrong III, J. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 390; b) Kurz, T.; Widyan, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4403; c) Vaidyanathan, R.; Kalthod, V. G.; Ngo, D. P.; Manley, J. M.; Lapekas, S. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2565; d) Mulvihill, M. J.; Cesario, C.; Smith, V.; Beck, P.; Nigro, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5124.

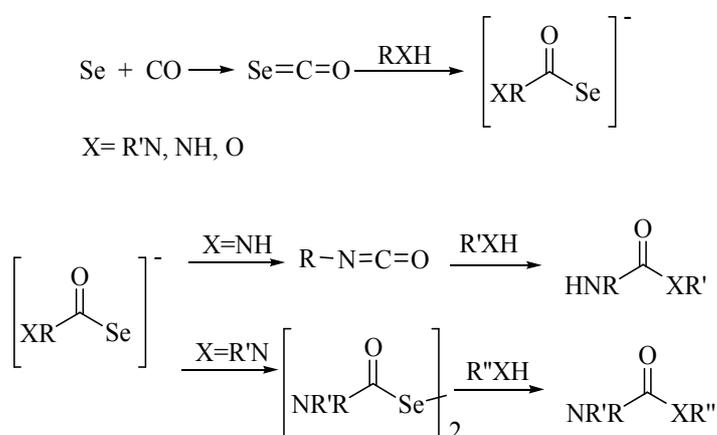
¹⁵⁵ Tai, C. C.; Huck, M. J.; McKoon, E. P.; Won, T.; Jessop, F. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9070.

¹⁵⁶ Bhanage, B. M.; Fujita, S.; Ikushima, Y.; Arai, M. *Green Chem.* **2003**, *5*, 340.

La mayor ventaja que presenta esta reacción es la ausencia de catalizador. Pero esta ventaja se ve contrarrestada por las drásticas condiciones de reacción bajo las que se lleva a cabo (150°C y presiones de CO₂ superiores a 60 atmósferas).

El monóxido de carbono, aunque menos atractivo desde el punto de vista medioambiental, representa una opción de mayor reactividad y se conocen diversos métodos de síntesis de urea basados en reacciones de carbonilación reductora u oxidante.

Las carbonilaciones reductoras no sólo pueden ser catalizadas por paladio y otros metales de transición¹⁵⁷, sino también por elementos no metálicos y sus óxidos, como el azufre, el selenio¹⁵⁸ o el óxido de selenio (*esquema 1.61*).¹⁵⁹



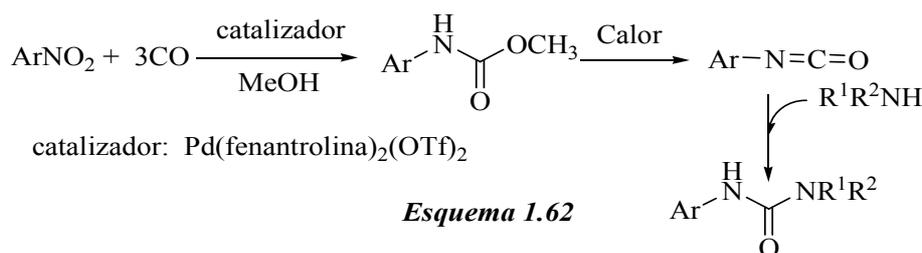
Esquema 1.61

Las carbonilaciones reductoras catalizadas por metales de transición se encuentran limitadas a la utilización de precursores tipo nitroareno, debido a que los nitrocompuestos alifáticos experimentan descomposición (*esquema 1.62*).¹⁶⁰

¹⁵⁷ a) Tafesh, A. M.; Weiguny, J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2035; b) Raigani, F.; Cenini, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *161*, 31; c) Ragaini, F.; Ghitti, A.; Cenini, S. *Organometallics* **1999**, *18*, 4925.

¹⁵⁸ Kihlberg, T.; Karimi, F.; Långström, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3687.

¹⁵⁹ a) Chen, J. Z.; Lung, G.; Lu, S. W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8251; b) Chen, J. Z.; Lung, G.; Lu, S. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3466.



Por el contrario, la carbonilación oxidante directa de aminas se puede llevar a cabo tanto con aminas alifáticas como aromáticas. Esta metodología ha sido descrita para diversos metales, como Ni¹⁶¹, Ru¹⁶², Co¹⁶³, Mn¹⁶⁴ y W.¹⁶⁵

La mayor desventaja que presenta este procedimiento se encuentra en la necesidad de un oxidante estequiométrico debido a que la especie reactiva es M(II) y por ejemplo para el caso del Ni(0), la elevada toxicidad de los complejos de níquel con CO. Además las elevadas presiones (superiores a 40 atmósferas) y temperaturas (100°C) suponen condiciones de reacción bastante drásticas.

En 1989 Alper y col. llevaron a cabo la síntesis de ureas y oxamidas mediante reacciones de carbonilación oxidante. Las aminas primarias conducen a ureas y las aminas secundarias a oxamidas, siendo todos los productos simétricos (**esquema 1.63**).¹⁶⁶

¹⁶⁰ a) Wehman, P.; Borst, L.; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen P.W.N.M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *12*, 23; b) Wehman, P.; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Commun.* **1996**, 217; c) Macho, V.; Králík, M.; Halmó, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *109*, 119.

¹⁶¹ Giannoccaro, P.; Nobile, C. F.; Mastrorilli, P.; Ravasio, N. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *419*, 251.

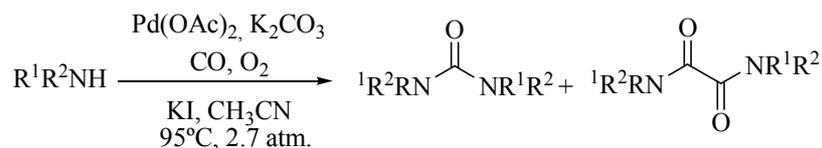
¹⁶² Mulla, S. A. R.; Rode, C. V.; Kelkar, A. A.; Gupte, S. P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *122*, 103.

¹⁶³ Bassoli, A.; Rindone, B.; Tollari, S.; Chioccare, F. *J. Mol. Catal.* **1990**, *60*, 41.

¹⁶⁴ Dombek, B. D.; Angelici, R. J. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *134*, 203.

¹⁶⁵ McCuster, J. E.; Main, A. D.; Johnson, K. S.; Grasso, C. A.; McElwee-White, L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5216.

¹⁶⁶ Alper, H.; Pri-Bar, I. *J. Chem.* **1990**, *68*, 1544.

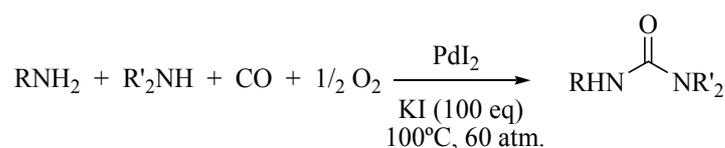


Esquema 1.63

Años después estos mismos autores llevaron a cabo la síntesis de carbamatos con el empleo de la misma metodología descrita previamente.¹⁶⁷

El oxígeno resulta ser un buen oxidante para este tipo de reacciones pero las mezclas de CO y O₂ utilizadas en algunos casos pueden ser peligrosas, debido a las elevadas presiones y concentraciones de O₂. Sin embargo, la reacción de carbonilación oxidante de aminas primarias alifáticas y aromáticas puede ser llevada a cabo bajo condiciones más suaves mediante la combinación de CO/O₂ y una sal de cobre.¹⁶⁸

Tiempo después, en 2003, fue descrita la transformación de aminas en ureas simétricas y asimétricas en presencia de PdI₂ y exceso de KI (*esquema 1.64*).¹⁶⁹



Esquema 1.64

Los inconvenientes que presenta este procedimiento son la elevada presión de la mezcla CO/O₂ (60 atmósferas) y el elevado exceso de KI requerido (100 eq.).

En este sentido en 2004 se utilizó como agente oxidante el 1,4-dicloro-2-buteno en cantidades estequiométricas y con presiones de CO superiores a 50 atmósferas.¹⁷⁰

¹⁶⁷ Alper, H.; Valli, V. L. K. *Organometallics* **1995**, *14*, 80

¹⁶⁸ Giannoccaro, P. J. *Organomet. Chem.* **1987**, *336*, 271.

¹⁶⁹ a) Gabriele, B.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4741; b) Gabriele, B.; Salerno, G.; Mancuso, R.; Costa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 486.

Actualmente y a pesar de la variedad de metodologías descritas para la obtención de ureas/oxamida, todas ellas presentan la desventaja común del uso de una cantidad estequiométrica oxidante y/o presiones elevadas de CO.

En este sentido una metodología alternativa que no requiere el empleo de un oxidante fue descrita por Feroci y col. en 2003 y se basa en un procedimiento electroquímico para oxidar el Pd(0) a Pd(II).¹⁷¹

Además de en fase homogénea, también se han llevado a cabo reacciones de carbonilación oxidante en fase heterogénea¹⁷², con el empleo de Pd(II) soportado sobre una especie ZrO₂-SO₄²⁻.

¹⁷⁰ Hiwatari, K.; Kayaki, Y.; Okita, K.; Ukai, T.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2237.

¹⁷¹ Chiarotto, I.; Feroci, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7137.

¹⁷² Shi, F.; Deng, Y.; SiMa, T.; Yang, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2161.

Resultados y discusión.

Índice

I- Carbonilación de Suzuki-Miyaura de α -bromometilfenilsulfóxido.

I.1- Condiciones de reacción.

- I.1.1- Sistema catalítico.
- I.1.2- Base.
- I.1.3- Disolvente y temperatura.
- I.1.4- Presión de monóxido de carbono.

I.2- Resultados y discusión.

I.3- Mecanismo de reacción.

II- Reacción de alcoxicarbonilación con α -bromometilfenilsulfóxidos.

II.1- Condiciones de reacción.

II.2- Resultados y discusión.

II.3- Mecanismo de reacción.

III- Reacción de tiocarbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido. Resultados y discusión.

IV- Reacción de aminocarbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido.

IV.I- Condiciones de reacción.

IV.2- Resultados y discusión.

IV.2.1- Catálisis con Pd-PPh₃.

IV.2.1.1- Mecanismos de reacción.

- **IV.2.1.1.1- Mecanismo de reacción en condiciones aeróbicas.**
- **IV.2.1.1.2- Mecanismo de reacción en condiciones anaeróbicas.**

IV.2.2- Catálisis con Pd-Xantphos.

IV.2.2.1- Mecanismo de reacción.

IV.2.3- Reacción de carbonilación de α -bromometilsulfóxido y aminoalcoholes catalizada por Pd (0).

IV.2.3.1- Catálisis con Pd(PPh₃)₄

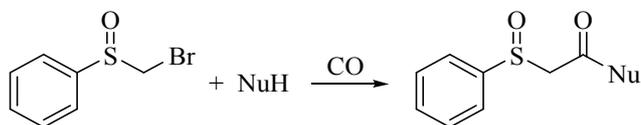
IV.2.3.1.2- Mecanismos de reacción.

IV.2.3.2- Catálisis con Pd-Xantphos.

IV.2.3.2.1- Mecanismo de la reacción.

IV.3- Reacción de aminocarbonilación de (*S*)-Bromometil *p*-tolilsulfóxido con Pd-Xantphos.

El objetivo en este punto del presente trabajo es la evaluación de las reacciones de carbonilación catalizadas por paladio utilizando α -bromometilfenilsulfóxido como componente electrofílico de la reacción y nucleófilos de carbono, así como heteronucleófilos.



El trabajo se ha desarrollado con ácidos arilborónicos, como nucleófilos de carbono y cuatro tipos de heteronucleófilos;

- Alcoholes (nucleófilos de oxígeno).
- Tioles (nucleófilos de azufre).
- Aminas (nucleófilos de nitrógeno).
- Aminoalcoholes (dinucleófilos).

I- Carbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido con ácidos arilborónicos.

I.1- Condiciones de reacción.

En los primeros experimentos realizados se emplearon las mismas condiciones que en las reacciones de acoplamiento cruzado de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** con ácidos arilborónicos, ya descritas por nuestro grupo de investigación anteriormente¹⁷³, y éstas resultaron ser adecuadas para las reacciones de carbonilación. Las reacciones se realizaron con α -bromometilfenilsulfóxido **1a** (1eq), ácidos arilborónicos **2** (2eq), como base CsF (4eq) y Pd(PPh₃)₄ como catalizador (10% mol), bajo presión atmosférica de monóxido de carbono.

¹⁷³ Referencia 59, pag. 37.

I.1.1- Sistema catalítico

Respecto el catalizador, el complejo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ fue el que mejores resultados demostró. Este catalizador es inusual en las reacciones de carbonilación, ya que habitualmente se emplean catalizadores donde la ratio ligando:metal no sea superior a 2:1. La razón principal de esta proporción reside en favorecer la coordinación de CO al metal frente la competencia del ligando de fosfina. Otros sistemas catalíticos basados en ligandos bidentados, como el $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-Binap}$ o el $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-Xantphos}$, condujeron a una disminución en la reactividad, en el primer caso y selectividad (acoplamiento directo frente a carbonilación) en el segundo. Por otra parte, el catalizador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, en ausencia de fosfina, resultó inefectivo probablemente en la etapa de adición oxidante.

En general, la reacción de carbonilación tiene lugar con buenos rendimientos y en tiempos razonables utilizando un 10% de catalizador adecuado, si bien la cantidad del mismo puede ser reducida a 5% en los casos más favorables (cuando el ácido arilborónico utilizado sea un buen nucleófilo).

I.1.2- Base.

Se analizaron distintas bases como Na_2CO_3 , K_3PO_4 y CsF en condiciones anhidras, ya que en este caso no puede emplearse disolventes como agua o alcohol que podrían competir favoreciendo la aparición de reacciones de hidroxilación o alcoxicarbonilación. CsF es la base que mejores resultados ofrece, probablemente, debido en parte a su mayor solubilidad en el medio no acuoso.

I.1.3- Disolvente y temperatura.

En la elección del disolvente es importante considerar la solubilidad de la base y de CO. Además es conveniente un disolvente no demasiado coordinante a especies de paladio para evitar la competencia respecto de CO. De acuerdo con estas premisas

el disolvente que presenta mejores características es THF. Todos los reactivos de la reacción poseen una buena solubilidad en este disolvente, incluso el monóxido de carbono.

En cuanto a la temperatura, es importante que no sea excesivamente elevada para no generar una elevada presión de vapor que dificulte la solubilidad del CO en el medio de reacción. Tampoco debe ser muy baja debido a que es necesaria una temperatura mínima para la formación del complejo de adición oxidante, ya que a temperaturas bajas (temperatura ambiente) no se produce. Una temperatura entorno a 65°C. se determinó como apropiada.

I.1.4- Presión de monóxido de carbono.

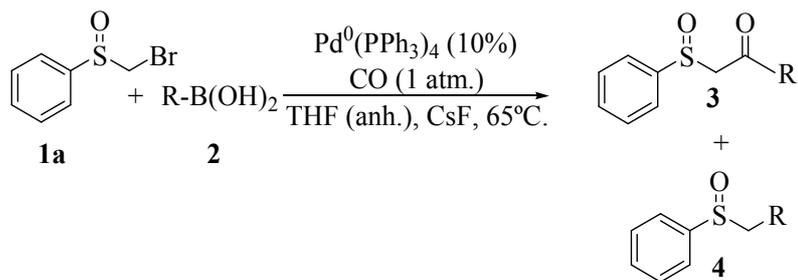
La mayor parte de las reacciones de carbonilación descritas en los últimos años se llevan a cabo bajo presiones de CO bajas, o relativamente bajas (entre 1 y 5 atmósferas), sin necesidad de utilizar equipamientos especiales, aunque si se requiere de sistemas catalíticos con ligandos especiales.

En el caso de la carbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** la reacción tiene lugar a presión atmosférica de CO y con PPh₃ como ligando.

I.2- Resultados y discusión.¹⁷⁴

Una vez se determinaron las condiciones de reacción apropiadas, se procedió a investigar el alcance y la versatilidad de la reacción utilizando ácidos arilborónicos de diferentes características estéricas y electrónicas (*esquema 1.65*).

¹⁷⁴ Medio Simón, M.; Mollar, C.; Rodríguez, N.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4669.



Esquema 1.65

Tabla 1.2

Entrada	1a	2	R	t(h)	3% ^a	4% ^a
1	1a	a	C ₆ H ₅	3	80	0
2	1a	b	4-MeOC ₆ H ₄	2	95	0
3	1a	c	3-MeOC ₆ H ₄	2	88	0
4	1a	d	2-MeOC ₆ H ₄	2	85	0
5	1a	e	2-MeC ₆ H ₄	2	88	0
6	1a	b	4-MeOC ₆ H ₄	3	93 ^b	0
7	1a	f	4-BrC ₆ H ₄	3	54	9
8	1a	g	2-BrC ₆ H ₄	3	45	0
9	1a	h	4-CF ₃ C ₆ H ₄	3	77	23
10	1a	i	2-CF ₃ C ₆ H ₄	3	33	0
11	1a	j	2-CH ₃ CO C ₆ H ₄	3	0	0
12	1a	k	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3	55	0
13	1a	l	3-thienilo	1	99	0
14	1a	m	2-thienilo	3	72	0
15	1a	n	Bu	15	5 ^c	0
16	1a	o	Me	18	0	0

^aRendimientos aislados. ^b 5 mol % de catalizador. ^c Detectado por ¹H-RMN.

La reacción de Suzuki carbonilativa entre α -bromometilfenilsulfóxido **1a** y ácido fenilborónico **2a** se completa después de 2h. y el correspondiente 2-cetosulfóxido **3aa** puede ser aislado con un rendimiento de 80%, no observándose la formación de producto secundario de acoplamiento directo **4aa**. La selectividad fue total y el rendimiento elevado (*tabla 1.2, entrada 1*).

Entrada	1a	2	R	t(h)	3% ^a	4% ^a
1	1a	a	C ₆ H ₅	3	80	0

^aRendimientos aislados.

Así mismo, tampoco se detectaron cantidades significativas de otros productos secundarios habituales en este tipo de transformaciones, tales como los derivados del homoacoplamiento, homoacoplamiento carbonilativo del ácido arilborónico o deshalogenación de α -bromometilfenilsulfóxido **1a**.

Los ácidos arilborónicos **2b-e** sustituidos con grupos dadores de electrones (*tabla 1.2, entradas 2-5*) presentan una excelente reactividad en la reacción de carbonilación. La posición del grupo dador de electrones en el anillo aromático no comporta diferencias en la selectividad de la reacción, ni en el grado de conversión de α - bromometilfenilsulfóxido **1a** (*tabla 1.2, entradas 2-5*).

Entrada	1a	2	R	t(h)	3% ^a	4% ^a
2	1a	b	4-MeOC ₆ H ₄	2	95	0
3	1a	c	3-MeOC ₆ H ₄	2	88	0
4	1a	d	2-MeOC ₆ H ₄	2	85	0
5	1a	e	2-MeC ₆ H ₄	2	88	0

^a Rendimientos aislados.

Es destacable que incluso la reacción funciona con ácidos arilborónicos sustituidos en posición *orto* (con grupos no coordinantes a paladio) y a pesar de su posible efecto estérico, se obtienen muy buenos rendimientos del correspondiente 2-cetosulfóxido (*tabla 1.2, entradas 4-5*).

En ningún de estos casos se detectó la presencia de producto de acoplamiento directo (*tabla 1.2, entradas 2-5*).

Por tanto, la selectividad en la reacción de carbonilación para los ácidos arilborónicos con grupos dadores de electrones en cualquier posición del anillo aromático es total, obteniéndose los correspondientes 2-cetosulfóxidos en tiempos

cortos de reacción y con excelentes rendimientos. No se detecta presencia de los correspondientes productos de acoplamiento directo **4** en ningún de estos casos.

La reacción de carbonilación se lleva a cabo mucho más rápidamente que la correspondiente reacción de acoplamiento directo sobre estos mismos sustratos y sin necesidad de desgasificar el disolvente. Esto podría deberse a un efecto activante de la velocidad en la etapa de eliminación reductora por parte del monóxido de carbono.¹⁷⁵

Por otra lado los ácidos arilborónicos con grupos aceptores de electrones en el anillo aromático, **2k**, presentan menor reactividad que los ácidos arilborónicos con grupos dadores de electrones, **2b-e**, e incluso que el ácido fenilborónico **2a** (*tabla 1.2, entrada 12*).

Entrada	1a	2	R	t(h)	3% ^a	4% ^a
12	1a	k	3-NO ₂ C ₆ H ₄	3	55	0

^a Rendimientos aislados.

En el caso de los ácidos arilborónicos con grupos aceptores de electrones en posición *para* no sólo disminuye el rendimiento del 2-cetosulfóxido correspondiente sino que también la selectividad, ya que empieza a detectarse productos de acoplamiento director **4af** y **4ah** (*tabla 1.2, entradas 7 y 9*).

Entrada	1a	2	R	t(h)	3% ^a	4% ^a
7	1a	f	4-BrC ₆ H ₄	3	54	9
9	1a	h	4-CF ₃ C ₆ H ₄	3	77	23

^a Rendimientos aislados.

¹⁷⁵ Hegedurs, L. S. *Transition Metals in the Sintesis of Complex Organic Molecules*, 2^a ed.; University Sciences Books: Sausalito, 1999.

Por otra parte, la presencia de grupos aceptores de electrones en las posiciones *orto* no conlleva la formación de producto de acoplamiento directo, pero si disminuye sustancialmente la conversión de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** y la formación de producto carbonilado **3ag** y **3ai** (tabla 1.2, entradas 8 y 10).

Entrada	1a	2	R	t(h)	3% ^a	4% ^a
8	1a	g	2-BrC ₆ H ₄	3	45	0
10	1a	i	2-CF ₃ C ₆ H ₄	3	33	0
11	1a	j	2-CH ₃ CO C ₆ H ₄	3	0	0

^aRendimientos aislados.

La reacción no tiene lugar con el ácido arilborónico substituidos en posición *orto* con el grupo acetilo **2j** (tabla 1.2, entrada 11) y tiene lugar más lentamente en el caso del ácido arilborónico **2i** con un grupo fuertemente aceptor de electrones, como el grupo trifluorometilo (tabla 1.2, entrada 10). El origen de esta baja reactividad se relaciona, posiblemente, con la capacidad de estos grupos de comportarse como ligandos de paladio. La coordinación podría estabilizar el complejo de Pd(II) y bloquear o ralentizar la etapa de eliminación reductora (figura 1.3).

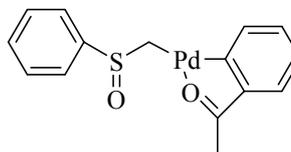


Figura 1.3

Cabe recordar que para que se efectúe la eliminación reductora el complejo debe disponerse en *cis* y esta interacción puede impedir o dificultar la isomerización del complejo *trans*.

La ausencia de acoplamiento cruzado directo puede ser explicada por el mismo efecto, desde el punto de vista de la coordinación del grupo *orto* del ácido arilborónico que puede inhibir la etapa de eliminación reductora.

No obstante, existen otros arilborónicos con grupos en posición *orto* que funcionan en la reacción con altos rendimientos, **3ad** y **3ae**, posiblemente debido a que no coordinan al metal, bien por no poseer un heteroátomo *quelante*, en el caso del grupo metilo, o bien por no tener una posición adecuada de coordinación, en el caso del grupo metóxido (*tabla 1.2, entradas 4 y 5*).

Entrada	1a	2	R	t(h)	3% ^a	4% ^a
4	1a	d	2-MeOC ₆ H ₄	2	85	0
5	1a	e	2-MeC ₆ H ₄	2	88	0

^a Rendimientos aislados.

Los ácidos borónicos heteroaromáticos **2l** y **2m**, que son poco eficaces en las reacciones de acoplamiento cruzado directo¹⁷⁶, dan un rendimiento excelente y bueno, respectivamente, de su correspondiente 2-cetosulfóxido en la reacción de carbonilación (*tabla 1.2, entradas 13 y 14*).

Entrada	1a	2	R	t(h)	3% ^a	4% ^a
13	1a	l	3-tienilo	1	99	0
14	1a	m	2-tienilo	3	72	0

^a Rendimientos aislados.

En contraste con los buenos resultados obtenidos con los ácidos borónicos aromáticos, los alifáticos no siguen la misma tendencia. Con los ácidos alquilborónicos **2n** y **2o** se obtiene bajos rendimientos de producto carbonilado, cuya

¹⁷⁶ Referencia 59, pag. 37.

presencia en el crudo de reacción pudo detectarse por análisis de RMN del mismo (tabla 1.2, entradas 15 y 16).

Entrada	1a	2	R	t(h)	3% ^a	4% ^a
15	1a	n	Bu	15	5 ^c	0
16	1a	o	Me	18	0	0

^c Detectado por ¹H-RMN.

Una posible explicación para este hecho podría residir en la baja nucleofilia de los ácidos alquilborónicos, que de hecho tampoco son efectivos en la reacción de acoplamiento cruzado directo, o bien en la *transfobia*¹⁷⁷ que existiría en el complejo generado, ArS(O)CH₂-Pd(II)L₂-CH₂R, tras la eventual etapa de transmetalación. Cabe indicar que hasta la fecha no ha sido posible el aislamiento y caracterización de complejos de este tipo.

I.3- Mecanismo de reacción.

Los resultados observados para reacción de carbonilación de Suzuki-Miyaura de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** no son explicables en base a los mecanismos postulados en la literatura para el caso de los haluros de arilo o bencilo. Las tendencias observadas en la reacción de carbonilación respecto selectividad frente reacción competitiva de acoplamiento directo, con el sustrato **1a** y distintos ácidos arilborónicos, no son análogas a las descritas para las reacciones del mismo tipo con haluros de arilo. De hecho, para estos últimos se observa que la selectividad hacia el producto de carbonilación es mayor cuanto menor es la nucleofilia del ácido

¹⁷⁷ a) Fernandez, S.; Navarro, R.; Urriolabeitia, E. P. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *602*, 151; b) Albert, J.; Bosque, R.; Cadena, J. M.; Granell, J. R.; Muller, G.; Ordinas, J. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3335; c) Albert, J.; Cadena, J. M.; Granell, J. R.; Solans, X.; Font-Bardía, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1943; d) Albert, J.; Cadena, J. M.; Delgado, S.; Granell, J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 235; e) Larraz, C.; Navarro, R.; Urriolabeitia, E. P. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 623; f) Lohner, P.; Pfeffer, M.; Fischer, J. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 12; g) Jalil, M. A.; Fujinami, S.; Nishikawa, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1091; h) Fernandez-Rivas, C.; Cardenas, D. J.; Martín-Matute, B.; Monge, A.; Gutierrez-Puebla, E.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **2001**, *20*, 2998; i) Carbayo, A.; Cuevas, J. V.; Garcia-Herbosa, G.; Garcia-Granda, S.; Miguel, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2361.

arilborónico utilizado, bien sea debido a un efecto del sustituyente en el anillo, o bien a una menor activación por parte de la base. Esta tendencia es justamente opuesta a la observada en el caso de α -bromometilfenilsulfóxido **1a**, ya que las mejores conversiones y selectividades se obtuvieron en el caso de ácidos arilborónicos más nucleófilos. La disparidad en los resultados sugiere postular un cambio en el mecanismo de reacción.

Para el caso de los haluros de arilo o bencilo, el mecanismo postulado comporta las 4 etapas ya mencionadas:

1) Adición Oxidante.

2) Inserción/migración de CO.

3) Transmetalación.

4) Eliminación Reductora.

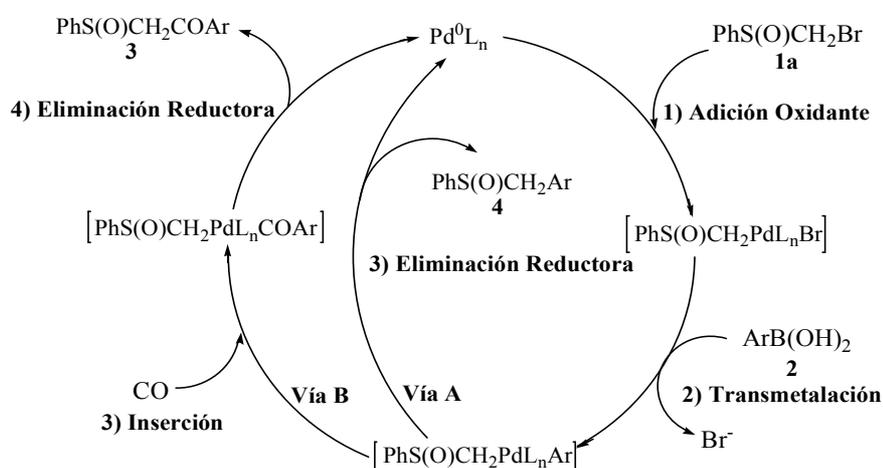
El hecho que la etapa de inserción de monóxido de carbono preceda a la transmetalación, hace comprensible la tendencia observada para este tipo de sustratos (sp^2 -halógeno), para los que los nucleófilos más débiles dan lugar a mejores resultados en la reacción de carbonilación respecto a la reacción competitiva de acoplamiento directo, debido que a menor velocidad de transmetalación, más opciones debería de tener la etapa de inserción/migración.

Para el caso de la reacción de Suzuki-Miyaura carbonilativa con α -bromometilsulfóxido **1a** los resultados son, como se ha mencionado anteriormente, opuestos a lo descrito. En este caso, la mayor selectividad en el producto de carbonilación se obtiene con los ácidos arilborónicos más nucleófilos y por tanto esto sugiere un cambio en el mecanismo en lo que se refiere a la secuencia de las etapas del ciclo catalítico. De hecho, los resultados pueden ser explicados convenientemente si se postula una secuencia, en la que las etapas de migración/inserción de CO y transmetalación estén permutadas. Así, si se admite que la migración/inserción tiene lugar después de la transmetalación pueden comprenderse los datos de selectividad,

puesto que los grupos más nucleófilos tienen mejor comportamiento en la etapa de migración/inserción.¹⁷⁸

Según el ciclo catalítico alternativo propuesto (*esquema 1.66*) la primera etapa sería la adición oxidante que conduciría al complejo de Pd(II)-X.

Respecto a la segunda etapa se propone la transmetalación que conduce al complejo de Pd(II). A partir de este complejo surgen dos posibles vías. La **Vía A** conduce la reacción hacia el producto acoplamiento cruzado directo (la tercera etapa sería la eliminación reductora) y la **Vía B** hacia el producto de acoplamiento cruzado carbonilado (la tercera etapa del ciclo catalítico sería la migración/inserción y finalmente la eliminación reductora).



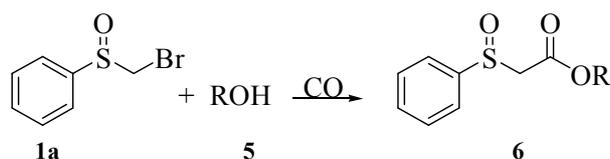
Esquema 1.66

Que este complejo evolucione por una o ambas vías depende del carácter electrónico de los grupos sustituyentes del ácido arilborónico y su aptitud para la inserción/migración.

¹⁷⁸ Referencia 26, pag. 16.

Los resultados obtenidos indican que la presencia de grupos dadores de electrones en el ácido arilborónico favorece la **Vía B**, dirigiendo selectivamente la reacción hacia la inserción de CO de forma exclusiva. Por el contrario, la presencia de grupos aceptores de electrones en el anillo aromático del ácido arilborónico disminuye la selectividad hacia la **Vía B**, y favorece la aparición de producto de acoplamiento directo, **Vía A**.

II- Reacción de alcoxicarbonilación de α -bromosulfóxidos.



Esquema 1.67

Los productos resultantes de esta transformación son 2-sulfinilésteres, que presentan interés desde el punto de vista sintético por sus aplicaciones, principalmente en la síntesis asimétrica de alcoholes.

II.1- Condiciones de reacción.

En primer lugar se ensayaron las mismas condiciones que en la reacción de carbonilación de Suzuki-Miyaura de α -bromometilfenilsulfóxidos **1a** con ácidos arilborónicos descritas en el punto I de este apartado y resultaron ser adecuadas.

Cabe hacer hincapié que en las reacciones de alcoxicarbonilación, habitualmente, el propio alcohol se utiliza como disolvente de la reacción. Sin embargo en la reacción de alcoxicarbonilación con α -bromometilfenilsulfóxido **1a** si se utiliza, por ejemplo, el etanol como disolvente no se observa la formación del éster correspondiente. La conversión es baja y el producto aislado es el correspondiente metilfenilsulfóxido

deshalogenado **7**, posiblemente resultado de un proceso rédox. Por el contrario, cuando se utiliza 2 eq de etanol / 1 eq de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** y THF (10 mL) como disolvente se obtienen los ésteres resultado de la reacción de alcoxycarbonilación.

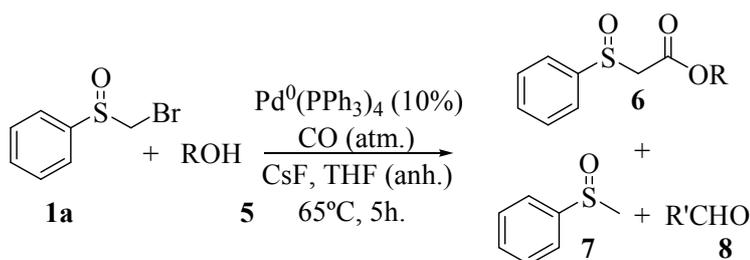
También es importante resaltar que la mayor parte de las reacciones de alcoxycarbonilación se llevaban a cabo bajo presiones relativamente elevadas de CO. Es por esto que la evolución de la metodología se ha dirigido hacia la puesta a punto de sistemas catalíticos que permitan llevar a cabo la reacción a presión atmosférica y por lo tanto, sin necesidad de utilizar equipamientos especiales.

En el caso de α -bromometilfenilsulfóxido **1a**, la reacción tiene lugar a presión atmosférica de CO y sin necesidad de recurrir a sistemas catalíticos sofisticados.

Las reacciones se realizaron con α -bromometilfenilsulfóxido **1a** (1eq), alcoholes alifáticos de diferentes característica estéricas y electrónicas **5** (2eq), CsF como base (4eq) y Pd(PPh₃)₄ (10% mol) como catalizador y bajo presión atmosférica de monóxido de carbono a 65°C.

II.2- Resultados y discusión.

Una vez se determinaron unas condiciones de reacción apropiadas, se procedió a investigar el alcance y la versatilidad de la reacción utilizando alcoholes con diferentes características estéricas y electrónicas (*esquema 1.68*).



Esquema 1.68

La reacción con etanol se completa después de 5 horas y el correspondiente 2-sulfiniléster puede ser aislado con un rendimiento de 83% (*tabla 1.3, entrada 1*).

Las posibles vías competitivas (oxidación del alcohol/deshalogenación del haluro) no son significativas cuando el alcohol utilizado es primario y no ramificado (*tabla 1.3, entrada 1 y 4*).

Tabla 1.3

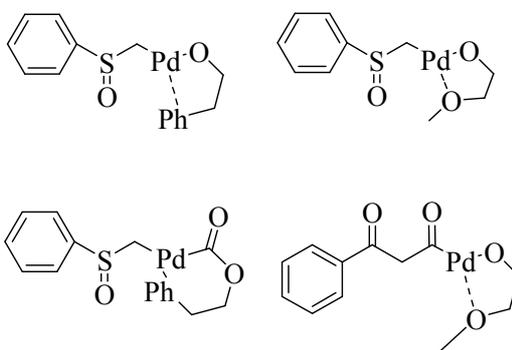
Entrada	1a	5	R	t(h)	1a%	6% ^a	7% ^a	8%
1	1a	a	Et	5	9	83	7	0
2	1a	b	ClCH ₂ CH ₂	5	30	63	5	0
3	1a	c	MeOCH ₂ CH ₂	5	35	60	0	0
4	1a	d	ⁿ Bu	5	25	70	0	0
5	1a	e	Cl ₂ CHCH ₂	22	75	20	0	0
6	1a	f	C ₆ H ₄ CH ₂	5	62	15	23	20
7	1a	g	4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	5	70	16	14	10
8	1a	h	4-CH ₃ O C ₆ H ₄ CH ₂	5	23	9	68	65
9	1a	i	Ph(CH ₂) ₂	5	65	30	0	0
10	1c	a	Et	5	10	83	0	0

^a Rendimientos aislados.

Por otro lado, la reacción muestra una marcada dependencia respecto el carácter electrónico del alcohol utilizado. Cuando el alcohol utilizado presenta una menor nucleofilia, debido a un efecto inductivo, los rendimientos de la reacción disminuyen considerablemente (*tabla 1.3, entradas 2 y 5*).

Además, el alcohol presenta grupos *quelantes* de paladio (heteroátomos o sistemas insaturados) en la posición adecuada, para que resulte favorable la formación de un paladacilo, el rendimiento también disminuye sensiblemente. Este resultado puede ser consecuencia de una competencia entre dichos grupos y el monóxido de carbono por la coordinación al metal o bien también cabe la posibilidad que el grupo

quelante dificulte o ralentice la etapa de eliminación reductora (*tabla 1.3, entrada 3, 9 y esquema 1.69*),.

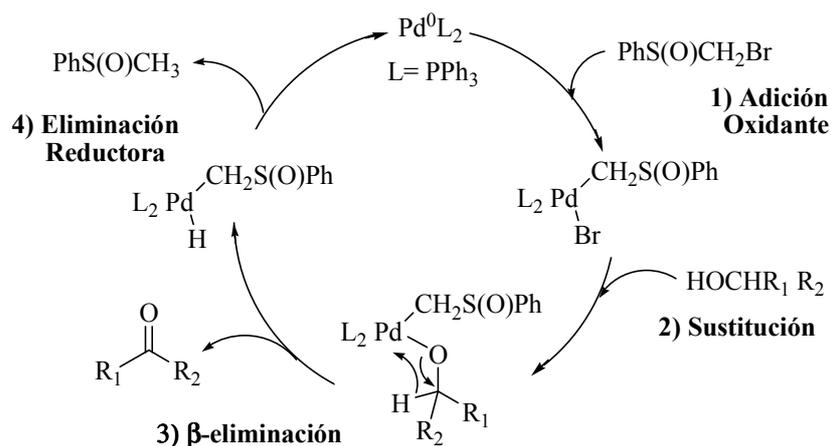


Esquema 1.69

La reacción muestra una gran dependencia respecto al impedimento estérico. Los alcoholes secundarios y terciarios no conducen al producto de alcoxycarbonilación y los reactivos se recuperan prácticamente en su totalidad.

Además, cuando el alcohol es bencílico la reacción predominante no es de alcoxycarbonilación sino de oxidación del alcohol. La selectividad de la reacción de alcoxycarbonilación disminuye drásticamente a favor de la reacción de oxidación del nucleófilo (*tabla 1.3 entradas 6, 7 y 8*). La oxidación del alcohol puede explicarse por el siguiente mecanismo de reacción (*esquema 1.70*).¹⁷⁹

¹⁷⁹ Rodríguez, N; Medio Simón, M.; Asensio, G. *Adv. Synth. Catal* **2007**, *6*, 987.



Cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de CO y en condiciones anaeróbicas el sustrato α -bromometilfenilsulfóxido **1a** actúa como oxidante del Pd(0) a Pd (II) y éste a su vez como oxidante del alcohol.

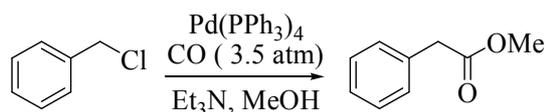
Para confirmar que la oxidación de los alcoholes bencílicos en la reacción de alcoxycarbonilación sigue este mecanismo se procedió al desgasificado del disolvente para descartar la posible oxidación vía oxígeno.

Los resultados de oxidación con los alcoholes bencílicos indicarían que puede darse intercambio de ligando haluro-alcohol (o alcóxido) en el complejo de adición oxidante. Este es un dato que puede ofrecer indicios en relación con la propuesta de un mecanismo para la reacción de alcoxycarbonilación que se descubre en este apartado.

Además, la reacción de alcoxycarbonilación puede ser utilizada para la síntesis de sulfinilésteres quirales mediante el empleo de (*S*)-Bromometil-*p*-tolilsulfóxido **1c** como reactivo quiral de partida (*Entrada 10, tabla 1.3*).

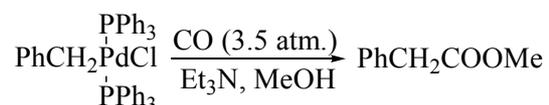
II.2.1- Mecanismo de reacción.

El precedente más afín a nuestro caso, desde el punto de vista de estructura del sustrato, es el caso de la reacción de alcoxycarbonilación sobre haluros de alquilo. En 1986 Milstein describió la inserción de monóxido de carbono en el complejo de adición oxidante derivado de cloruro de bencilo (*Esquema 1.71*).¹⁸⁰



Esquema 1.71

Respecto al mecanismo, el autor demostró que para el caso de sustratos bencílicos, el mecanismo alcoxycarbonilación es similar al descrito para los haluros de arilo, como se expuso anteriormente en el apartado de antecedentes bibliográficos. Los datos experimentales que avalan el postulado se obtuvieron sometiendo el complejo de adición oxidante a presión de CO (3.5 atm.) y observando por RMN el complejo correspondiente. Cuando se utilizó PPh₃ como ligando no fue posible aislar el complejo bajo las condiciones de reacción, ya que conduce al producto de alcoxycarbonilación rápidamente. (*Esquema 1.72*).

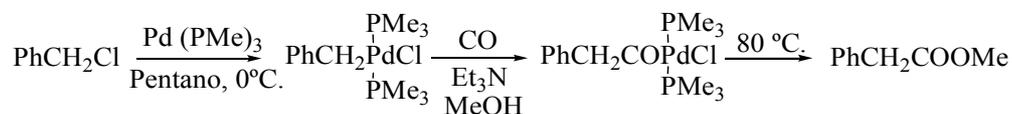


Esquema 1.72

Para intentar ralentizar esta última etapa Milstein sustituyó los ligandos PPh₃ por ligandos más ricos en densidad electrónica, como PMe₃, con el objetivo de generar un complejo de paladio más rico en densidad electrónica que pudiese ralentizar el

¹⁸⁰ Milstein, D *Chem. Commun.* **1986**, 11, 817.

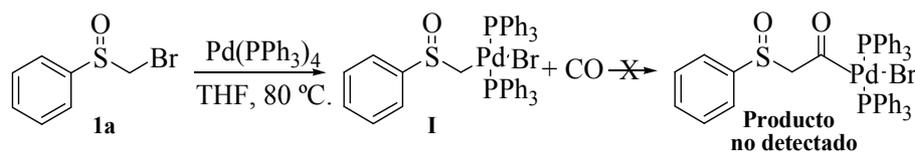
ataque del alcohol al grupo aroilo. Cuando este complejo de adición oxidante se encuentra bajo las condiciones de reacción es posible observar el complejo de inserción de CO (*Esquema 1.73*).



Esquema 1.73

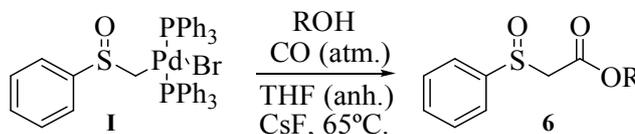
Este complejo de inserción de CO en las condiciones de reacción evoluciona hasta el producto de alcoxicarbonilación.

En principio, este mismo mecanismo podría operar en el caso de la alcoxicarbonilación con el electrófilo α -bromometilfenilsulfóxido **1a**, sin embargo los datos experimentales no respaldan esta hipótesis. Cuando el complejo de adición oxidante **I**, derivado de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** se encuentra en presencia de CO y bajo las condiciones de reacción (presión y temperatura) cabría esperar que se produjese la inserción de monóxido de carbono en el enlace de Pd(II)-Csp³. No obstante, el complejo de adición oxidante inicial se recupera íntegramente y no se observa por RMN ninguna modificación en las señales, lo cual es indicativo que no ha ocurrido la inserción de monóxido de carbono. (*Esquema 1.74*).



Esquema 1.74

Por el contrario, el tratamiento del complejo de adición oxidante **I** en presencia de alcohol, CsF y CO (g), bajo las condiciones de reacción, conduce al producto de alcoxycarbonilación esperado (*esquema 1.75*).



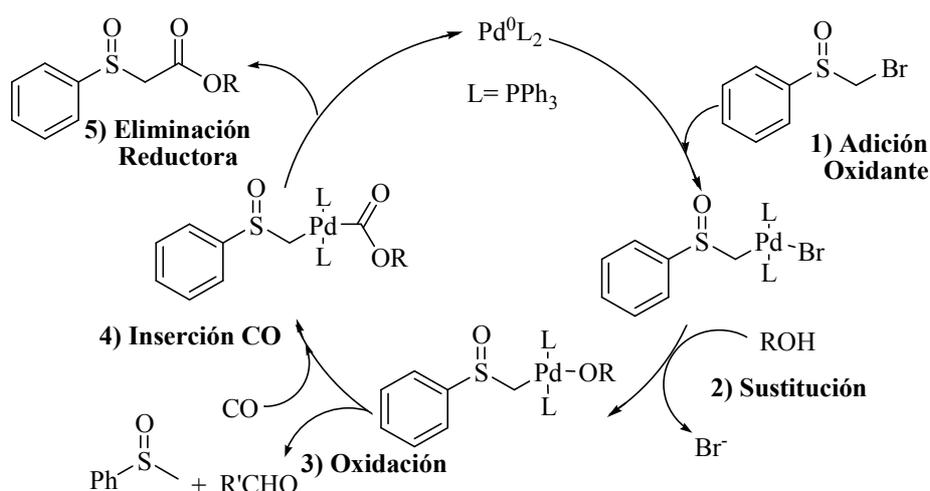
Esquema 1.75

A la vista de estos resultados, el mecanismo de reacción podría ser explicado por otra vía que implica la formación del grupo carboalcoxi. Ahora bien, este grupo puede formarse a su vez, como se ha comentado anteriormente, por dos mecanismos alternativos. En el primero de ellos se produciría la sustitución del halógeno por el alcohol en el complejo de adición oxidante y a continuación tendría lugar la migración/inserción de CO en el enlace Pd(II)-OR. Esta posibilidad estaría avalada por el hecho que en 2004 el grupo de Juan Cámpora y Pilar Palma describieron la inserción de CO en el enlace Pd-OH.¹⁸¹

Previamente en 2003 otro grupo de investigación español ya observó este hecho.¹⁸² Este mecanismo explicaría, la reacción de alcoxycarbonilación y la reacción competitiva de oxidación de alcoholes a través de la distinta evolución de un complejo intermedio común a los dos procesos (*esquema 1.76*). El predominio del producto de oxidación para el caso de alcoholes bencílicos, podría explicarse como consecuencia que la velocidad de la reacción de β -eliminación de hidruro fuera más rápida que la migración/inserción de CO en el enlace Pd(II)-OR.

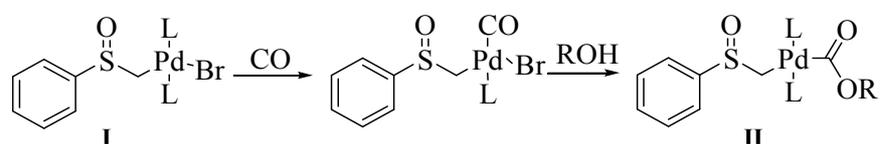
¹⁸¹ Cámpora, J.; Palma, P.; Del Río, D.; Álvarez, E. A. *Organometallics* **2004**, *23*, 1652.

¹⁸² Ruiz, J.; Martínez, M. T.; Florenciano, F.; Rodríguez, V.; López, G.; Pérez, J.; Chaloner, P. A.; Hitchcock, P. B. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3650.



Esquema 1.76

Aunque la migración/inserción de CO en un enlace Pd-OR es posible, no está entre los procesos más favorables y no se puede descartar la posibilidad que la formación de los 2-sulfonilésteres tenga lugar por un mecanismo alternativo. En este caso se produciría el ataque del alcohol sobre el CO ligado a paladio con formación del grupo carboalcoxi que sustituiría al haluro en el complejo de adición oxidante, con formación del complejo previo a la eliminación reductora (*esquema 1.77*).

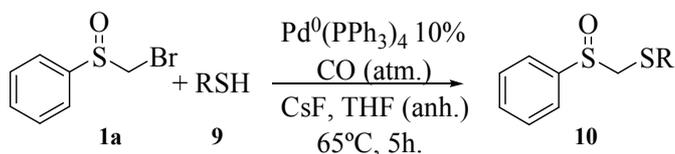


Esquema 1.77

Llegados a este punto no se dispone de evidencias experimentales para poder afirmar cuál de los dos mecanismos anteriores es operativo en la reacción y posiblemente puedan coexistir los dos en alguna medida.

III- Reacción de tiocarbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido. Resultados y discusión.

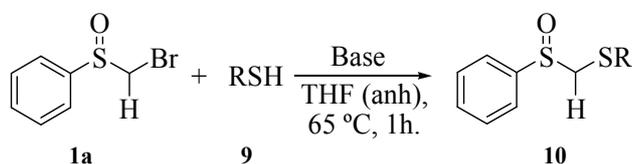
La reacción con tioles de diverso carácter electrónico se llevó a cabo en las mismas condiciones que la reacción de alcoxicarbonilación (*esquema 1.78*).



Esquema 1.78

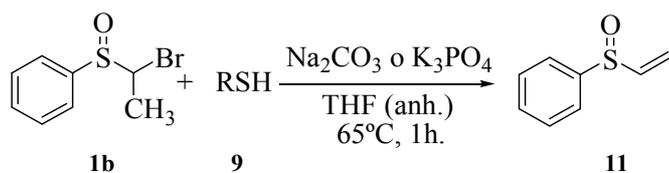
Los resultados experimentales indican que la reacción de tiocarbonilación no puede llevarse a cabo, debido a la elevada velocidad de reacción de sustitución nucleofílica sobre el haluro de partida.

La reacción de sustitución nucleofílica de tioles con α -bromometilfenilsulfóxido **1a** puede llevarse a cabo en presencia de varios tipos de bases, tales como, carbonatos, fosfatos...etc., con buenos rendimientos. En ausencia de base, la reacción de sustitución nucleofílica no se produce. (*Esquema 1.79*).



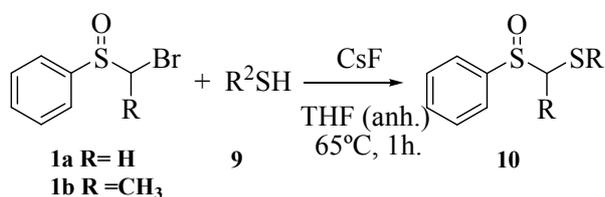
Esquema 1.79

En el caso de un sulfóxido bromado secundario, tal como α -bromoetilfenilsulfóxido **1b**, las anteriores bases pueden promover la reacción de eliminación, en lugar de la sustitución (*esquema 1.80*).



Esquema 1.80

El resultado de la reacción es distinto si se utiliza CsF como base, obteniéndose los productos de sustitución nucleofílica en lugar del producto de eliminación. La diferencia de comportamiento puede deberse a que la base CsF puede labilizar el enlace S-H, promoviendo la activación del nucleófilo, pero no promover la β -eliminación al ser una base suficientemente débil (*esquema 1.81*).



Esquema 1.81

Tabla 1.4

Entrada	1	9	R ²	t(h)	1 (%) ^a	10 (%) ^a
1	a	a	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	3	0	97
2	b	a	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	3	0	98
3	b	b	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	3	85	14
4	a	c	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3	23	75
5	b	c	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3	87	Detectado
6	b	d	2-nafilo	2	0	98

^aRendimientos aislados.

La reacción de SN₂ sobre el sulfóxido bromado es sensible al impedimento estérico y presenta mejores resultados cuando se emplea un sulfóxido bromado primario respecto a un secundario, cuando se usa un nucleófilo no aromático (*tabla 1.4, entradas 4 y 5*). Por el contrario si el tiol utilizado es aromático no se observa

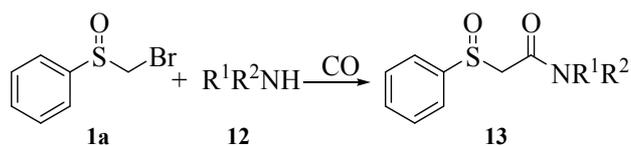
diferencia en el rendimiento de la reacción cuando se utiliza un sulfóxido bromado primario o secundario (*tabla 1.4, entradas 1 y 2*).

También se observa que los tioles aromáticos presentan resultados sensiblemente mejores que los alifáticos, a pesar de ser estos últimos menos nucleófilos. Posiblemente este hecho se encuentre relacionado con la mayor acidez del ión derivado del tiol aromático, y en consecuencia una mayor facilidad para la sustracción del hidrógeno del grupo SH con la base (*tabla 1.4, entradas 1 y 5*).

La reacción muestra una fuerte dependencia al carácter electrónico y cuando se usan tioles desactivados los rendimientos disminuyen drásticamente (*tabla 1.4, entrada 3*).

IV- Reacción de aminocarbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido.

El objetivo de la reacción es la obtención de 2-sulfinilamidas mediante reacciones de aminocarbonilación catalizadas por paladio (*esquema 1.82*).



Esquema 1.82

IV.1- Condiciones de reacción.

Se ensayaron las mismas condiciones que en la reacción de alcoxicarbonilación de Suzuki-Miyaura de α -bromometilfenilsulfóxidos descritas en el punto II.1 de este capítulo y resultaron ser adecuadas.

Las reacciones se realizaron con α -bromometilfenilsulfóxido **1a** (1eq), alifáticas y aromáticas primarias y secundarias **12** (2eq), CsF como base (4eq), Pd(PPh₃)₄ (10% mol) como catalizador y bajo presión atmosférica de monóxido de carbono a 65°C.

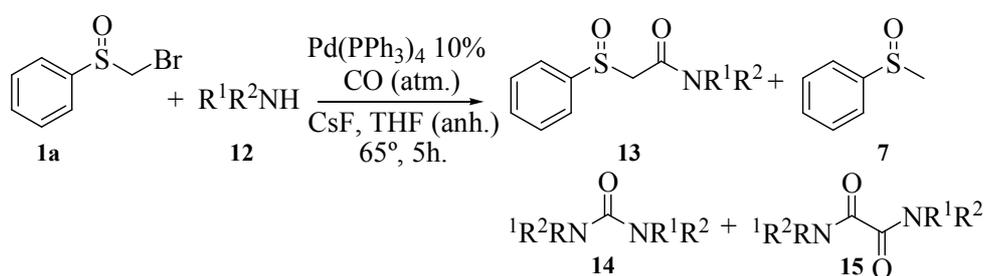
IV.2-Resultados y discusión.

IV.2.1-Catálisis Pd(PPh₃)₄.

La reacción de aminocarbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** catalizada con Pd(PPh₃)₄ conduce, además de las correspondientes sulfanilamidas, a ureas, en el caso de aminas primarias, y oxamidas, en el caso de aminas secundarias.

La selectividad (formación de sulfinilamida frente a urea/oxamida) de la reacción de aminocarbonilación cuando se utiliza el ligando PPh₃, muestra una marcada dependencia a la presencia de oxígeno en el medio de reacción. La selectividad y los rendimientos de los productos de reacción varían considerablemente si la reacción es llevada a cabo en condiciones aeróbicas o anaeróbicas.

Cuando la reacción de aminocarbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** es llevada a cabo en condiciones aeróbicas, los productos predominantes de la reacción fueron ureas, en el caso de las aminas primarias y oxamidas para las aminas secundarias, en detrimento de las correspondientes sulfinilamidas (*esquema 1.83*, *tabla 1.5*).



Esquema 1.83

Tabla 1.5

Entrada	1a	12	R	1a ^a %	13 ^b %	14 ^b %	15 ^b %	7%
1	1a	a	1-Octano	90	6	94	0	0
2	1a	b	1-Heptano	91	4	96	0	0
3	1a	c	4-Fenilbutano	93	5	95	0	0
4	1a	d	Bencilo	89	8	92	0	0
5	1a	e	Dibutil	80	16	0	60	0
6	1a	f	Pirrolidina	88	10	0	48	0
7	1a	g	Morfolina	82	16	0	55	0
8	1a	h	1,2-etanodiamina	99	0	0	0	0
9	1a	i	1,4-propanodiamina	99	0	0	0	0
10	1a	j	Anisidina	98	0	0	0	0
11	1a	k	<i>P</i> -cloroanilina	99	0	0	0	0

^aRecuperado; ^bRendimientos aislados.

En el caso de aminas primarias, las ureas simétricas son los productos mayoritarios de la reacción y se obtienen con rendimientos superiores al 90% (*tabla 1.5, entradas 1-4*). Si por el contrario en esta reacción se emplean aminas secundarias se obtienen rendimientos moderados de oxamida (~50%) y bajos de la correspondiente sulfinilamina (~15%) (*tabla 1.5, entradas 4-7*).

En la reacción no se observan productos de deshalogenación que indicaran que la formación de urea/oxamida pudiera proceder de la reducción de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** (*tabla 1.5, entradas 1-7*).

El empleo de diaminas, tanto primarias como secundarias en esta reacción no proporciona ningún tipo de producto, ya que posiblemente la diamina actúe inhibiendo el catalizador de paladio al comportarse como un ligando bidentado (*tabla 1.5, entradas 9 y 8*). La reacción tampoco tiene lugar con aminas aromáticas (*tabla 1.5, entradas 10 y 11*).

Un dato significativo común a las reacciones con aminas primarias y secundarias se refiere a la baja conversión de bromometilsulfóxido **1a**. Sin embargo, se comprobó que en ausencia de α -bromometilfenilsulfóxido **1a**, la mezcla de Pd(PPh₃)₄, amina y CO, bajo las condiciones de reacción, no evoluciona a los correspondientes productos de carbonilación oxidante (ureas u oxamidas). Esto es indicativo que el bromosulfóxido interviene en la reacción de forma determinante aunque no forme parte del producto final.

Por otra parte, cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones anaeróbicas los resultados difieren sustancialmente (*esquema 1.84, tabla 1.6*).

Tabla 1.6

Entrada	1a	12	R	1a %	13 ^b %	14 ^b %	15 ^b %	7 ^b %
1	1a	a	1-Octano	25	52	26	0	19
2	1a	b	1-Heptano	28	50	25	0	17
3	1a	c	4-Fenilbutano	30	51	26	0	18
4	1a	d	Bencilo	28	53	25	0	24
5	1a	e	Dibutilo	0	90	0	6	5
6	1a	f	Pirrolidina	0	89	0	8	9
7	1a	g	Morfolina	0	91	0	5	6
8	1a	h	1,2-etanodiamina	99	0	0	0	0
9	1a	i	1,4-propanodiamina	99	0	0	0	0
10	1a	J	Anisidina	99	0	0	0	0
11	1a	k	<i>P</i> -cloroanilina	98	0	0	0	0

^aRecuperado; ^bRendimientos aislados.

La reacción de aminocarbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** catalizada por Pd-PPh₃ en condiciones anaeróbicas conduce al mismo tipo de productos pero la distribución de los mismos es manifiestamente distinta. En este caso la sulfanilamidas son los productos predominantes tanto en el caso de aminas primarias como secundarias.

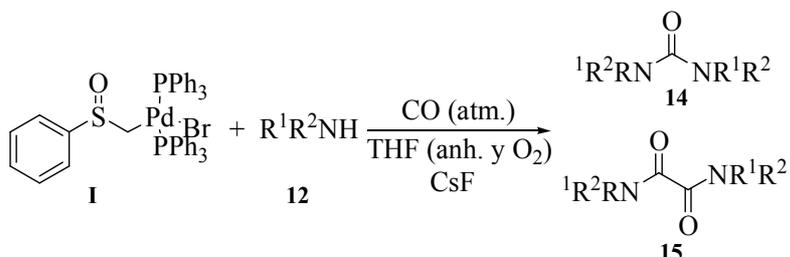
Cuando se aplican condiciones anaeróbicas, si se observa cierta proporción entre la formación de urea/oxamida y de producto deshalogenado, lo que indicaría que la carbonilación oxidante de la amina se produce a expensas de la reducción de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** (*tabla 1.6, entradas 1-7*).

Al igual que ocurría en condiciones aeróbicas, en ausencia de oxígeno, no se observó reacción con aminas aromáticas ni con diaminas (*tabla 1.6, entradas 10-11 y 8-9*)

IV.2.1.1- Mecanismo de reacción.

IV.2.1.1.1- Mecanismo de reacción en condiciones aeróbicas.

Con objeto de obtener información sobre el mecanismo de reacción de aminocarbonilación catalizada con Pd-PPh₃ en condiciones aeróbicas, se realizó la siguiente reacción (*esquema 1.85*).

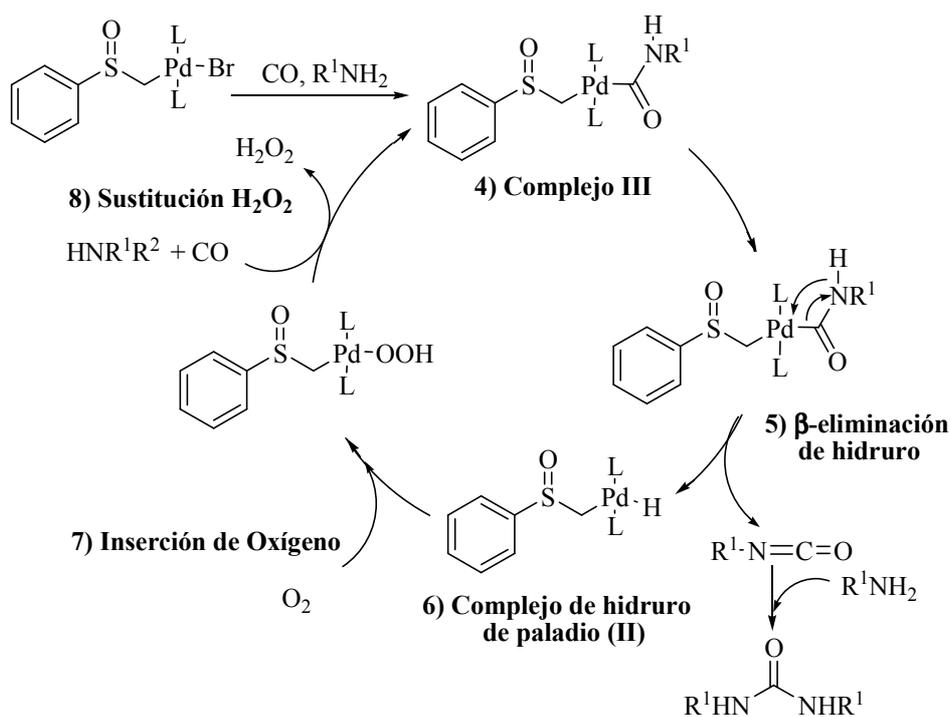


Esquema 1.85

Se hizo reaccionar una cantidad subestequiométrica (10% mmol) de complejo de adición oxidante **I** con amina primaria o secundaria **12** (2 mmol) bajo las condiciones de reacción descritas y se obtuvieron rendimientos de urea u oxamida, (dependiendo si la amina es primaria o secundaria) comparables con los obtenidos cuando la reacción se lleva a cabo con una cantidad estequiométrica de α -bromometilfenilsulfóxido **1a**, y donde, como se ha mencionado anteriormente, el producto **1a** se recupera con rendimientos del orden del 90%. Este dato es indicativo que la especie responsable de la catálisis es el complejo de adición oxidante **I** y éste no se consume en el ciclo catalítico, de modo que una cantidad subestequiométrica de sulfóxido bromado **1a** resulta suficiente para catalizar el ciclo de carbonilación oxidativa de la amina correspondiente y por ello el producto **1a** es recuperado con un alto porcentaje al final de la reacción.

Por lo tanto si el bromometilsulfóxido **1a** no actúa como oxidante y es necesaria la presencia de una especie responsable de la oxidación de Pd(0) a Pd (II) en cada ciclo, ésta debe ser el oxígeno.

Un ciclo catalítico compatible con estos datos y que explicaría la formación de ureas a partir de aminas primarias se muestra en el *esquema 1.86*. El complejo **III** derivado del complejo de adición oxidante **I** por intercambio del grupo carbamoilo por el halógeno, evolucionaría a un complejo de hidruro de paladio (II) tras una β -eliminación de hidruro, que produciría a su vez isocianato. Este último reaccionaría con la amina presente en el medio y daría lugar a la correspondiente urea simétrica.



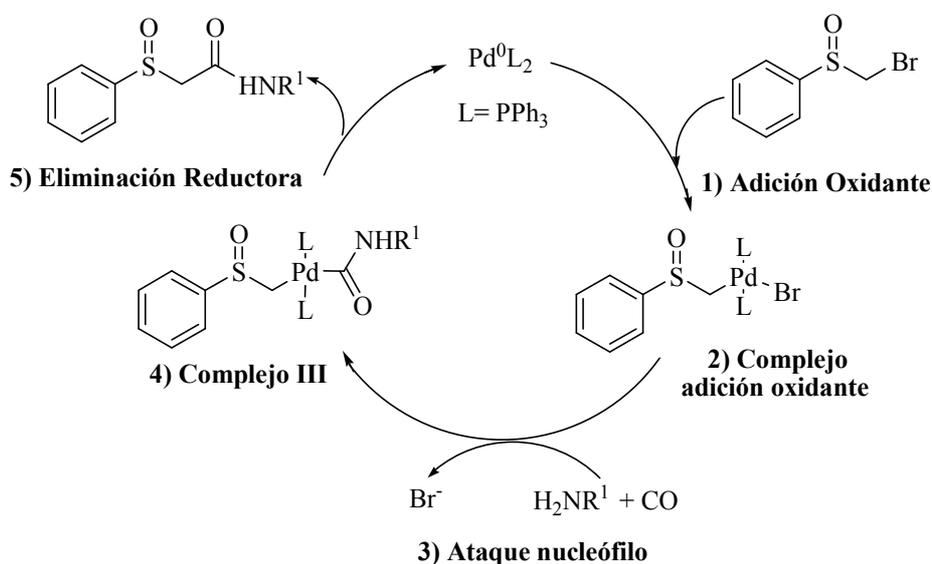
Esquema 1.86

El oxígeno puede insertarse en el enlace Pd-H de la especie hidruro de paladio(II). El grupo -OOH puede ser desplazado fácilmente por un grupo carbamoilo, que regeneraría la especie inicial del ciclo catalítico con la liberación de H₂O₂. Este mecanismo explicaría la formación de las ureas simétricas en presencia de oxígeno y de una cantidad subestequiométrica de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** con un catalizador de paladio cero ligado a trifenilfosfina. Aunque el peróxido de hidrógeno

generado puede actuar como un oxidante, se encuentra descrito que el paladio puede catalizar su descomposición en O_2 y agua. Así, aunque el peróxido de hidrógeno es un oxidante más fuerte que el oxígeno molecular, los datos de diferentes reacciones de oxidación catalizadas por paladio sugieren que no es un oxidante cinéticamente competente.¹⁸³

No obstante, se comprobó la compatibilidad del complejo de adición oxidante en presencia de H_2O_2 , (ante la posibilidad de oxidación de los ligandos de fosfina) y se observó la estabilidad de este en presencia del agente oxidante.

Por su parte, la formación de sulfanilamida, que se produce minoritariamente, sería explicable a partir del mismo intermedio **III** que sufriría la eliminación reductora. Por tanto la evolución a urea o sulfanilamida dependería de las velocidades relativas entre β -eliminación de hidruro/eliminación reductora del complejo **III** (*esquema 1.87*)



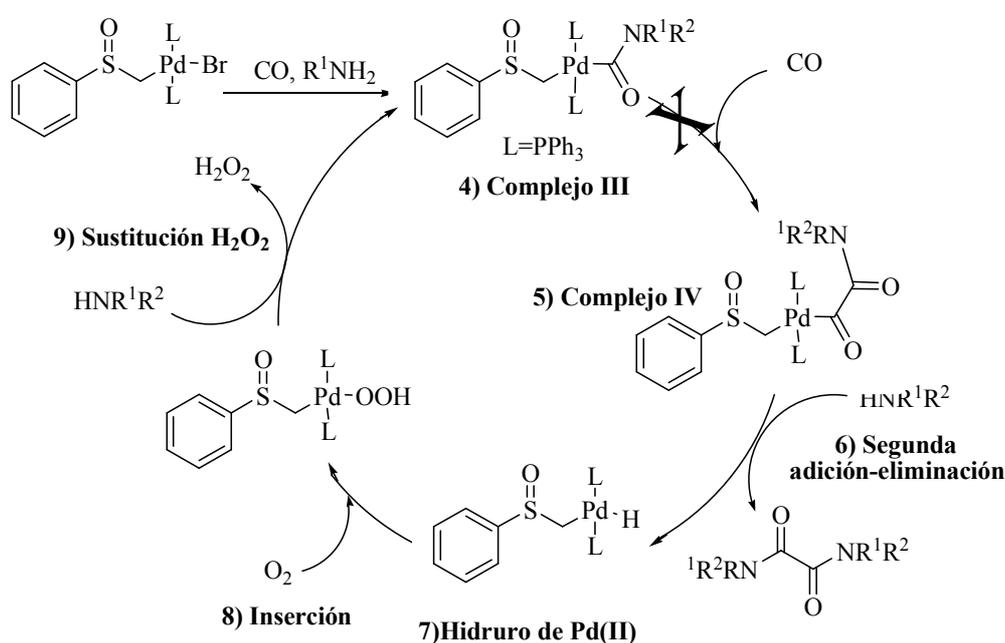
Esquema 1.87

¹⁸³ a) Roussel, M.; Mimoun, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *40*, 5387. b) Remias, J. E.; Sen, A. *J. Mol. Catal. A: Chem* **2002**, *189*, 33. c) Steinhoff, B. A.; Fix, S. R.; Stahl, S.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 766. d) Nashimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6750.

El ataque nucleofílico se llevaría a cabo de la forma descrita en el *esquema 1.57*.

Un ciclo catalítico similar al anterior explicaría también la formación de sulfinilamidas a partir de aminas secundarias.

Respecto a la formación de las oxamidas, la hipótesis más sencilla que consistiría en extrapolar el ciclo propuesto para el caso de aminas primarias, postulando una segunda inserción de CO que diera lugar a un complejo de paladio(II) **IV** (*esquema 1.88*) no es plausible, debido que las reacciones de inserción de carbonilo en enlaces Pd-COR se encuentran muy desfavorecidas termodinámicamente, y es por este motivo que no se obtienen polimerizaciones en las reacciones de carbonilación.¹⁸⁴

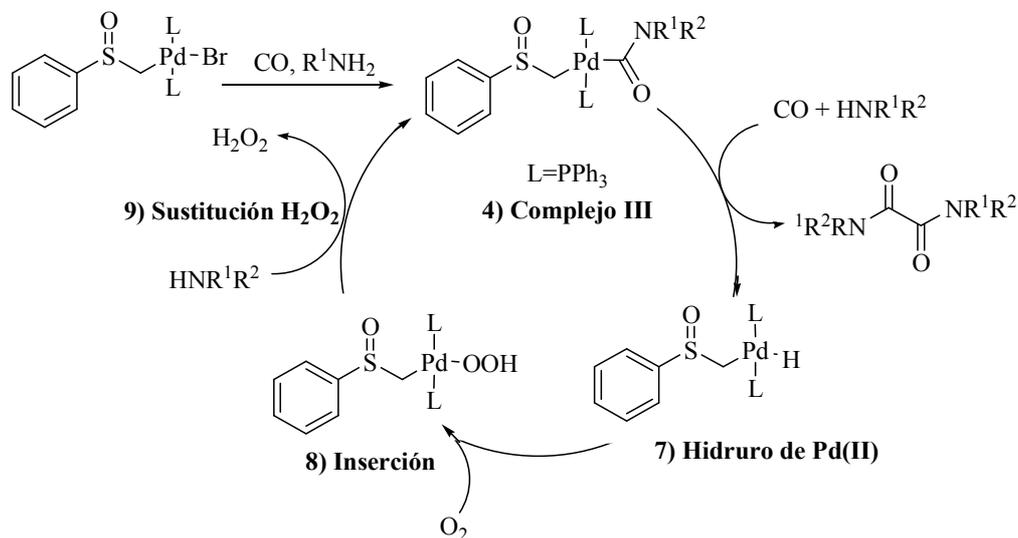


Esquema 1.88

Llegados a este punto, pensamos que es posible que la formación de oxamida tenga lugar a través de intermedios comunes al ciclo catalítico postulado para la formación

¹⁸⁴ La inserción de CO también es desfavorable en los enlaces Pd(II)-H, Pd(II)-CF₃ (ver Astruc D. in "Organometallic Chemistry and Catalysis" Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007).

de ureas a partir de aminas primarias, si bien en este momento no se disponen de datos que permitan precisar la naturaleza del paso que conecta el complejo **III** con la especie de hidruro de paladio (*esquema 1.89*).



Esquema 1.89

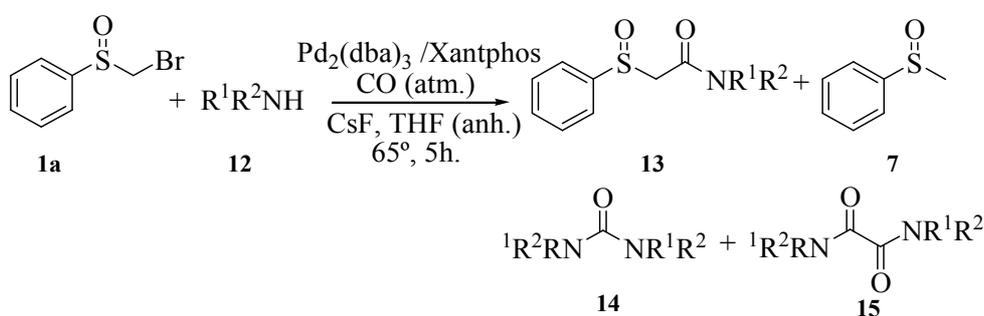
IV.2.1.1.2- Mecanismo de reacción en condiciones anaeróbicas.

A diferencia del caso anterior, en condiciones anaeróbicas, los productos de urea/oxamida se producen a expensas de la oxidación de α -bromometilfenilsulfóxido **1a**, que consecuentemente es deshalogenado.

Con esta metodología pueden obtenerse fácilmente ureas a partir aminas primarias y oxamidas a partir aminas secundarias con rendimientos excelentes y moderados respectivamente. Sin embargo, la preparación de sulfinilaminas no es posible bajo estas condiciones, debido a que los rendimientos de las sulfinilaminas derivadas de aminas primarias no son suficientemente ótimos. El ligando trifenilfosfina no es el adecuado para la obtención de este producto debido, posiblemente, a la baja velocidad en la etapa de eliminación reductora.

IV.2.2- Catálisis con Pd-Xantphos.

Con el objetivo de obtener sulfínilaminas con buenos rendimientos y mediante reacciones de aminocarbonilación se procedió al “screening” de diversos ligandos de fósforo. Los mejores resultados se obtuvieron con el catalizador Pd(0)-Xantphos. A diferencia de PPh₃, con este ligando no se observa variabilidad asociada a la presencia de oxígeno en el medio de reacción. Además, con el uso de este catalizador se consigue una reacción muy selectiva con excelentes rendimientos respecto al producto objetivo, sin la presencia de productos secundarios (proporción Pd:L 1:1) (*esquema 1.90*).



Esquema 1.9

Tabla 1.7

Entrada	1a	12	R	1a ^a %	13 ^b %	14 ^b %	15 ^b %	7%
1	1a	a	1-Octano	0	99	0	0	0
2	1a	b	1-Heptano	0	98	0	0	0
3	1a	c	4-Fenilbutano	0	98	0	0	0
4	1a	d	Bencilo	0	98	0	0	0
5	1a	e	Dibutilo	0	96	0	0	0
6	1a	f	Pirrolidina	0	95	0	0	0
7	1a	g	Morfolina	0	98	0	0	0
8	1a	h	1,2-etanodiamina	99	0	0	0	0
9	1a	i	1,4-propanodiamina	99	0	0	0	0
10	1a	j	<i>P</i> -toluidina	7	99	0	0	0
11	1a	k	<i>P</i> -cloroanilina	0	95	0	0	0

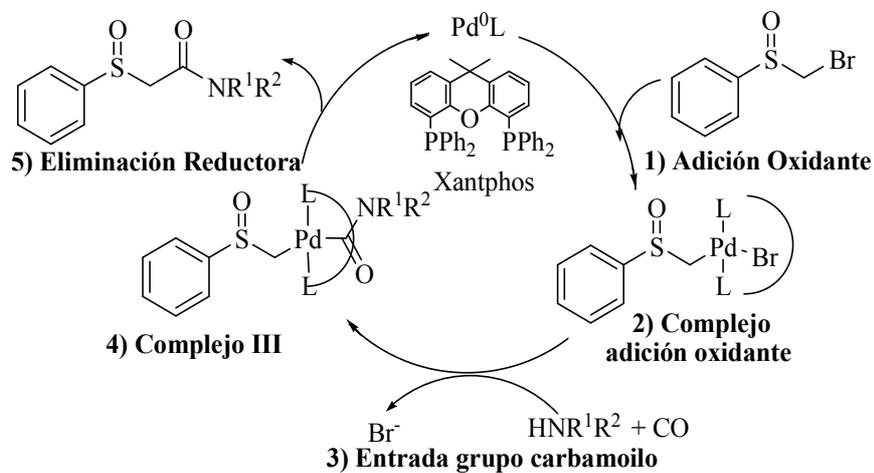
^aRecuperado; ^bRendimientos aislados.

Los datos experimentales parecen indicar que cuando en la reacción de aminocarbonilación se emplea Xantphos como ligando, la etapa de eliminación reductora del complejo carbonilado de paladio (II) se produce a una velocidad superior a la velocidad de la reacción de β -eliminación (para las aminas primarias) y también superior a la velocidad de la etapa que conduciría al producto doblemente carbonilado (para las aminas secundarias). Además, también es posible que la fosfina bidentada ayude a que no existan lugares vacantes de coordinación en la esfera del metal y así no se produzcan en consecuencia las reacciones de β -eliminación de hidruro que pueden conducir la reacción hacia los productos secundarios. Ambos posibles efectos del ligando pueden hacer posible que el producto sulfinilamida pueda ser obtenido con excelentes rendimientos (*tabla 1.7, entradas 1-7*).

La reacción de aminocarbonilación catalizada por Pd-Xantphos puede llevarse a cabo tanto con aminas alifáticas como aromáticas (*tabla 1.7, entradas 10-11*) pero no es posible para el caso de las diaminas, (ligandos bidentados) (*tabla 1.7, entradas 8-9*).

IV.2.2.1 Mecanismo de reacción.

El ciclo catalítico postulado para el caso del ligando Xantphos (*esquema 1.91*);



IV.2.3- Reacción de carbonilación de α -bromometilsulfóxido y aminoalcoholes catalizada por Pd (0).

En los apartados anteriores se ha estudiado la viabilidad de las reacciones de alcoxicarbonilación y aminocarbonilación sobre α -bromometilfenilsulfóxido **1a** cuando los nucleófilos utilizados eran, respectivamente, alcoholes y aminas.

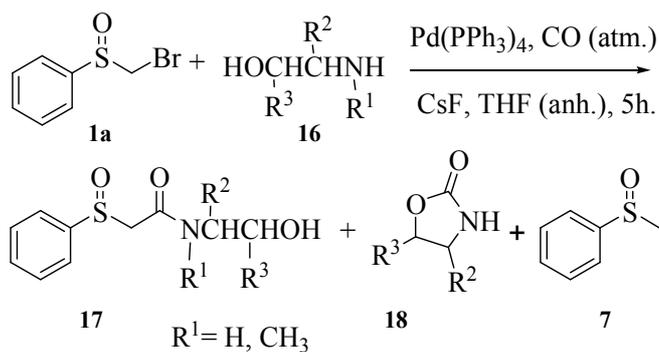
El siguiente paso fue el estudio de las reacciones de carbonilación cuando los nucleófilos utilizados son aminoalcoholes, los cuales por tratarse de dinucleófilos, permiten analizar la selectividad en la reacción de carbonilación, con respecto al heteroátomo, ya que los dos grupos funcionales presentes en el reactivo pueden conducir a reacciones de carbonilación.

Los datos experimentales indican que la reacción de aminocarbonilación se produce a una velocidad superior que la reacción de alcoxicarbonilación, siendo la reacción de carbonilación con respecto a la amina totalmente selectiva.

La selectividad de la reacción de carbonilación con aminoalcoholes, mostró las tendencias análogas a las descritas anteriormente para las aminas, respecto al tipo de ligando en el sistema catalítico de Pd(0) utilizado y también respecto a la presencia o ausencia de oxígeno en el medio de reacción. Por lo tanto, los aminoalcoholes pueden considerarse un caso particular de las aminas aunque la naturaleza de los productos finales es diferente en uno y otro caso.

IV.2.3.1- Catálisis con Pd(PPh₃)₄

Cuando la reacción de carbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** con aminoalcoholes es llevada a cabo en condiciones aeróbicas, la selectividad de la reacción se ve dirigida hacia la formación de oxazolidinonas **18** (carbamatos cíclicos) en detrimento de la correspondiente hidroxisulfinilamida (*esquema 1.92, tabla 1.8*);



Esquema 1.92

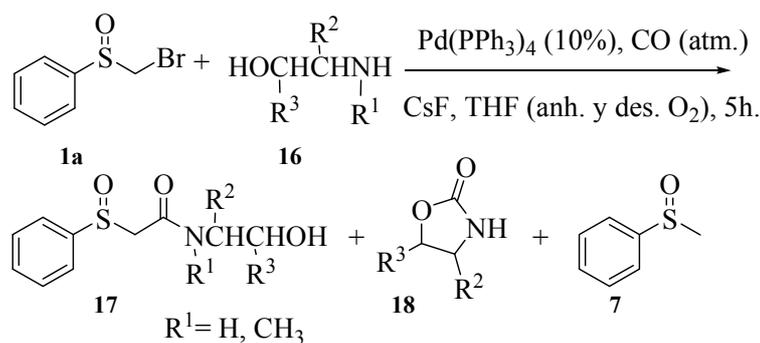
Tabla 1.8

Entrada	1a	16	16	1a ^a %	17 ^b %	18 ^b %	7 ^b %
1	1a	l	2-amino-1-etanol	99	0	75	0
2	1a	m	N,N-Dietanolamina	90	5	76	0
3	1a	n	1-amino-2-propanol	98	0	88	0
4	1a	o	2-amino-1-propanol	95	0	86	0

^aRecuperado; ^bRendimientos aislados.

En la reacción no se observan productos de deshalogenación que pudieran indicar que la formación de producto carbamato pudiese proceder de la reducción de α -bromometilfenilsulfóxido **1a**, el cual es recuperado con porcentajes superiores al 90% (*tabla 1.8, entradas 1-4*).

Por el contrario, cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones anaeróbicas, se obtienen el mismo tipo de productos pero sus proporciones difieren sustancialmente respecto a las condiciones aeróbicas (*esquema 1.93, tabla 1.9*). A este respecto resulta muy significativo el aumento de producto de deshalogenación, resultado de la reducción del bromometilsulfóxido inicial, e indicativo de que éste sustrato es ahora el oxidante que faculta la formación del correspondiente carbamato cíclico.



Esquema 1.93

Tabla 1.9

Entrada	1 ^a	16	16	1a ^a %	17 ^b %	18 ^b %	7 ^b %
1	1 ^a	l	2-amino-1-etanol	18	53	24	25
2	1 ^a	m	N,N-Dietanol-amine	10	45	30	34
3	1 ^a	n	1-amino-2-propanol	19	52	23	20
4	1 ^a	o	2-amino-1-propanol	20	50	25	26

^aRecuperado; ^bRendimientos aislados.

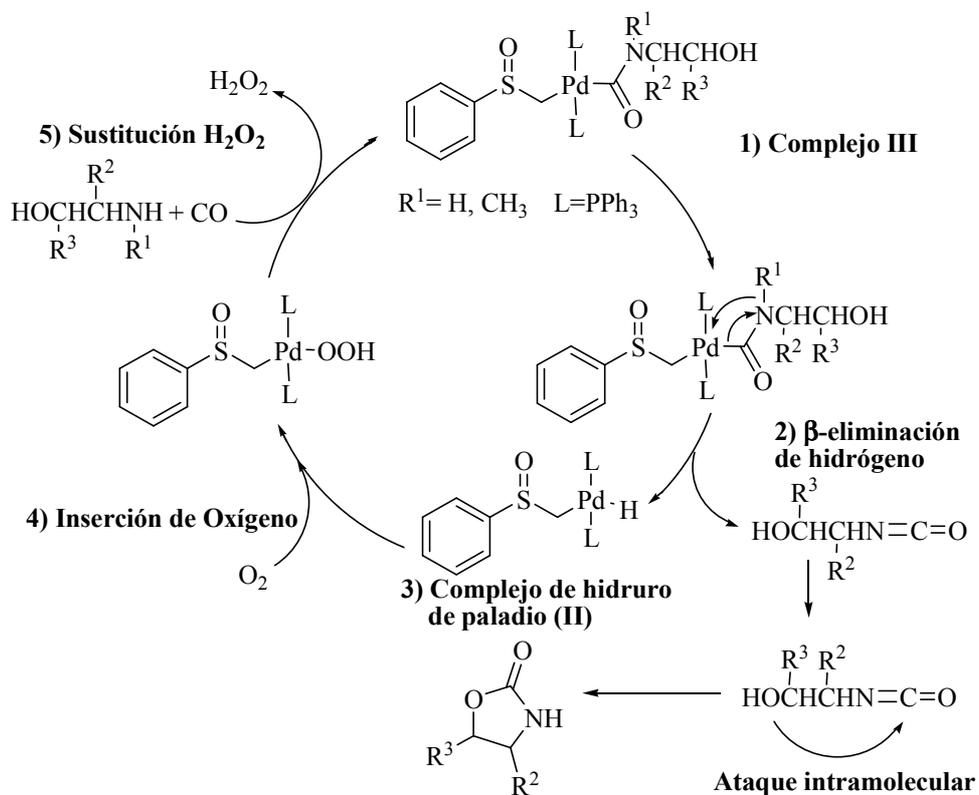
IV.2.3.1.1-Mecanismos de reacción con Pd(PPh₃)₄.

Los resultados experimentales muestran la existencia de selectividad en el ataque nucleófilo por parte de la amina frente al alcohol (mayor nucleofilia). Es por esto que el mecanismo de la reacción es análogo al de las aminas.

En el mecanismo de reacción para la reacción de carbonilación con aminoalcoholes se llega al mismo complejo de Pd(II) **III** responsable de la reactividad en la reacción de carbonilación de las aminas.

Si la etapa de eliminación reductora del complejo de Pd(II) **III** se produce a una velocidad más rápida que la posible reacción de β-eliminación de hidrógeno se obtendrá preferentemente la hidroxisulfonilamida **17**.

No obstante si la eliminación reductora sobre este complejo se produce más lentamente que la β-eliminación de hidrógeno se producirá una especie de hidruro de paladio (II) y β-hidroxiisocianato (*esquema 1.94*).



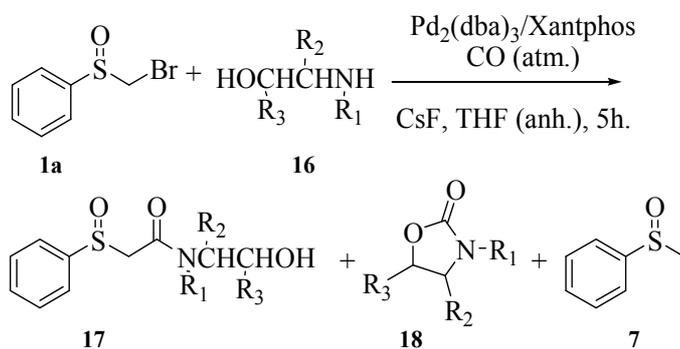
Esquema 1.94

El β -hidroxiisocianato puede derivar al producto carbamato mediante un ataque intramolecular. Continuando con el ciclo catalítico, el O_2 puede insertarse en el enlace Pd-H de la especie hidruro de paladio(II). El grupo OOH sería desplazado fácilmente por una especie de acilaminoalcohol que regeneraría la especie inicial del ciclo catalítico con la liberación de H_2O_2 . Este mecanismo explica la formación de los carbamatos cíclicos simétricos en presencia de oxígeno con la colaboración de una cantidad catalítica de α -bromometilsulfóxido **1a** y un catalizador de Pd(0) con ligando trifenilfosfina.

IV.2.3.2-Catálisis con Pd-Xantphos.

Al igual que en las reacciones de aminocarbonilación, el uso de Xantphos modifica la selectividad de la reacción a favor de la formación de 2-hidroxisulfínilamidas.

La presencia de oxígeno no modifica la selectividad de la reacción. Esto puede deberse a que con el ligando Xantphos la etapa de eliminación reductora se produce a una velocidad mayor que la reacción de β eliminación, que conduciría la reacción hacia una especie de hidruro de paladio (II) (*Esquema 1.95, tabla 1.10*).



Esquema 1.95

Tabla 1.10

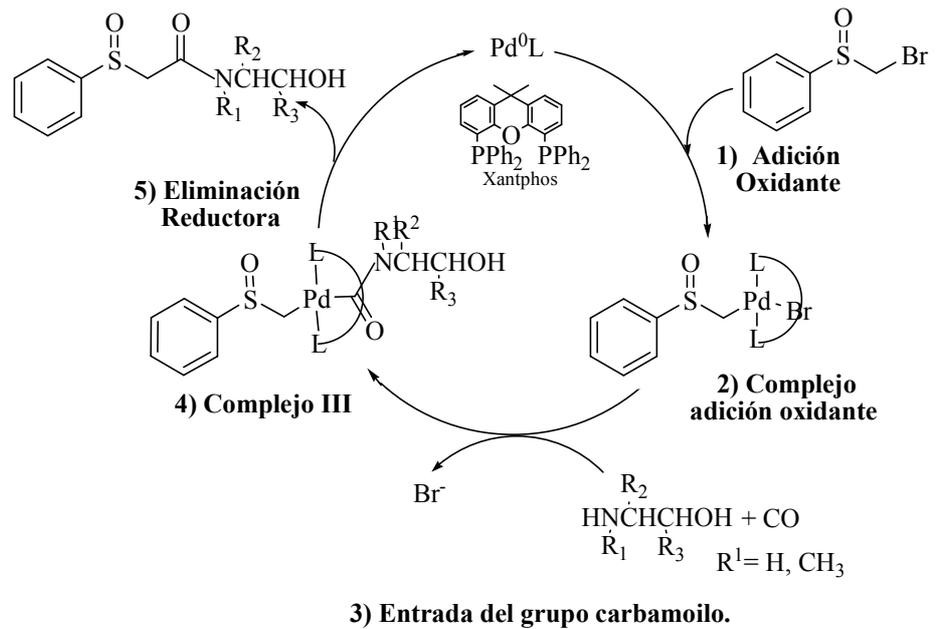
Entrada	1a	16	16	1 ^a %	17 ^b %	18 ^b %	7 ^b %
1	1a	l	2-amino-1-etanol	0	96	0	0
2	1a	m	<i>N,N</i> -Dietanolamina	0	95	0	0
3	1a	n	1-amino-2-propanol	0	93	0	0
4	1a	o	2-amino-1-propanol	0	90	0	0

^aRecuperado; ^bRendimientos aislados.

De esta forma pueden obtenerse de forma fácil y con excelentes rendimientos 2-hidroxisulfínilamidas mediante reacciones de aminocarbonilación catalizadas por paladio (*tabla 1.10*).

IV.2.3.2.1-Mecanismo de reacción.

El mecanismo postulado para esta reacción es análogo al postulado para la obtención de sulfonilamidas cuando se utiliza Xantphos como ligando (*esquema 1.96*).

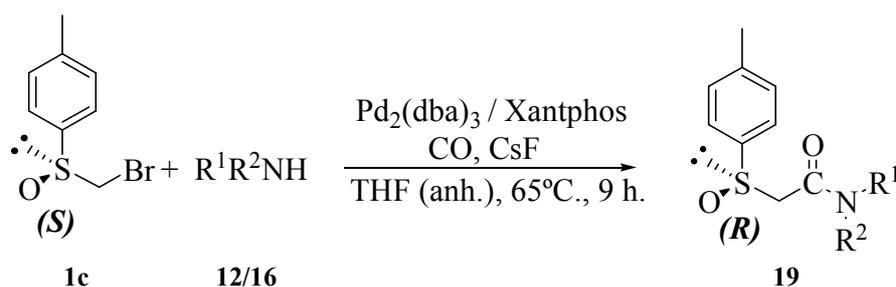


Esquema 1.96

IV.3-Reacción de aminocarbonilación de (*S*)-Bromometil *p*-tolilsulfóxido catalizada por Pd-Xantphos.

La reacción de aminocarbonilación optimizada anteriormente puede ser utilizada para la síntesis de sulfinilamidas quirales mediante el empleo de (*S*)-Bromometil-*p*-tolilsulfóxido como reactivo quiral de partida (*esquema 1.97*).

Estos compuestos tienen interesantes propiedades estructurales que derivan de la interacción S⋯O entre el azufre y el oxígeno del grupo carbonilo.¹⁸⁵



Esquema 1.97

La reacción puede llevarse a cabo tanto con aminas primarias y secundarias alifáticas y aromáticas así como con aminoalcoholes.

Las condiciones de reacción son suaves y excelentes los rendimientos de los productos quirales que pueden prepararse mediante este procedimiento (*tabla 1.11*).

Tabla 1.11

Entrada	1c	12/16/17	12/16	1c ^a %	19 ^b %	19 ([α] _D ²⁵)	19 (ee)
1	1c	a	Octilamina	0	99	208.3	> 99%
2	1c	f	Pirrolidina	0	96	140.2	> 99%
3	1c	j	Paratoluidina	0	99	211.4	> 99%
4	1c	l	2-amino-1-etanol	0	95	198.1	> 99%

^aRecuperado; ^bRendimientos aislados

¹⁸⁵ Nagao, Y.; Miyamoto, S.; Miyamoto, M.; Takeshige, H.; Hayashi, K.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9722.

La formación de los correspondientes productos quirales puede explicarse, obviamente, mediante los ciclos catalíticos postulados anteriormente para sus análogos racémicos.

El procedimiento descrito supone una mejora sustancial de los métodos precedentes para la preparación de sulfonilamidas quirales y que implican una etapa de resolución.

Conclusiones

I-Conclusiones.

El estudio de la reacción de tres componentes catalizadas por Pd(0) con α -bromosulfóxidos ha conducido a las siguientes conclusiones:

Reacciones de tres componentes de Suzuki-Miyaura:

- Se ha descrito por primera vez una reacción de Suzuki-Miyaura carbonilativa en la que el electrófilo es un α -bromosulfóxido. La reacción se lleva a cabo utilizando condiciones de reacción muy suaves, a temperaturas moderadas y a presión atmosférica de monóxido de carbono.
- El catalizador que ha ofrecido mejores resultados es Pd(PPh₃)₄, un complejo de fácil accesibilidad y sin embargo inusual en este tipo de transformaciones, debido a su elevado contenido en fosfina.
- Se han observado diferentes resultados dependiendo del carácter electrónico del ácido arilborónico utilizado que tiene una marcada influencia en la selectividad y efectividad de la reacción.
- Se ha postulado un ciclo catalítico alternativo para este tipo de reacciones, en el que se propone una permuta en las etapas de Inserción/Transmetalación respecto al orden postulado para la reacciones de carbonilación con haluros de arilo o alqueno como electrófilos.
- El procedimiento descrito aporta una vía alternativa de síntesis que permite obtener una gran variedad de β -cetosulfóxidos difíciles de preparar por otras metodologías.

Reacciones de tres componentes con heteronucleófilos:

- Se ha comprobado que los α -bromosulfóxidos son electrófilos eficientes en reacciones de alcoxicarbonilación y aminocarbonilación catalizadas por paladio. Las transformaciones descritas permiten acceder a β -sulfinil derivados

de ácidos carboxílicos con altos rendimientos, a partir de precursores sencillos, con una eficiente economía atómica y en condiciones suaves de reacción.

- En el caso de la reacción de alcoxycarbonilación se obtienen β -sulfinilésteres con buenos rendimientos, particularmente en el caso de alcoholes primarios alifáticos.
- La reacción de aminocarbonilación descrita es el primer ejemplo de este tipo de transformación sobre un Csp^3 . La reacción conduce a productos diferentes en función del sistema catalítico utilizado y es posible llevarla a cabo con elevada selectividad, con la elección adecuada del ligando empleado en el sistema catalítico. Con el uso del catalizador $Pd(PPh_3)_4$ se obtienen con excelentes rendimientos ureas (a partir de aminas primarias), oxamidas (a partir de aminas secundarias) y carbamatos (a partir aminoalcoholes). Si por el contrario el catalizador empleado es $Pd_2(dba)_3/Xantphos$ se obtiene de forma selectiva β -sulfinilamidas derivadas de aminas primarias, secundarias y aminoalcoholes. En el caso de los aminoalcoholes, la reacción tiene lugar selectivamente en el grupo amino para dar las correspondientes hidroxi- β -sulfinilamidas
- Se han postulado varios ciclos catalíticos que explican las diferentes reactividades de cada sistema catalítico y su relación con las condiciones aeróbicas o anaeróbicas de la reacción.
- Se ha descrito la síntesis de una amplia gama de sulfinilamidas quirales con buen rendimiento químico y óptico, preparadas por primera vez, mediante una reacción de aminocarbonilación de un α -bromometilsulfóxido quiral.

Parte experimental

Generalidades.¹⁸⁶

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

Todos los valores de rendimiento se dan como rendimientos aislados, salvo que se indique lo contrario.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se obtuvieron con los espectrofotómetros Bruker 300 y Bruker 400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) 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 (77.00 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 IA 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.

¹⁸⁶ 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 luz UV de 254nm de longitud de onda.

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

Disolventes y reactivos

Todos los disolventes utilizados en reacciones que requerían condiciones anhidras fueron secados siguiendo procedimientos descritos.¹⁸⁷

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 y Aldrich.

¹⁸⁷ “Purification of Laboratory Chemicals” 2ª edición; Perrin, D. D.; Ed. Pergamon Press; England, 1988.

I-Índice

I-Preparación de los productos de partida.

- Síntesis de α -Bromometilfenilsulfóxido (**1a**).
- Síntesis de α -Bromoetilfenilsulfóxido (**1b**).
- Síntesis de (*S*)-Bromometil-*p*-tolilsulfóxido (**1c**).

II-Reacción de Suzuki-Miyaura de tres componentes catalizada por paladio de α -bromometilfenilsulfóxido. Procedimiento general.

- II.1-Characterización de los productos de reacción obtenidos.

III-Reacción de alcoxicarbonilación catalizada por paladio de α -bromometilfenilsulfóxido. Procedimiento general.

- III.1-Characterización de los productos obtenidos.

IV-Reacción de S_N2 con tioles de α -bromometilfenilsulfóxido primario y secundario. Procedimiento general.

- IV.1-Characterización de los productos de reacción obtenidos.

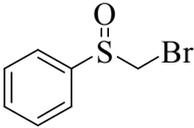
V-Reacción de aminocarbonilación catalizada por paladio de α -bromometilfenilsulfóxido. Procedimiento general.

- V.1-Characterización de los productos de reacción obtenidos.

I- Síntesis de α -Bromometilfenilsulfóxido de partida (1a).¹⁸⁸

A una disolución de metilfenilsulfóxido (10 mmol) y piridina anhidra (22 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a -40°C . y bajo atmósfera de argón se adiciona una solución de Br_2 (20 mmol) en acetonitrilo anhidro a (20 ml) a -40°C . La mezcla se mantiene en agitación continua a -40°C . durante 1 hora y seguidamente a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en diclorometano. El crudo orgánico se lava con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.02N, 30 ml), seca con Na_2SO_4 anhidro y concentra hasta la sequedad. El crudo se purificada en columna cromatográfica *flash* (hexano/acetato de etilo 5:1)

 α -Bromometilfenilsulfóxido (1a).

Fórmula empírica:	$\text{C}_7\text{H}_7\text{BrOS}$.	
Masa molecular:	219 g/mol.	
Estado físico:	Sólido.	
Punto de fusión:	$39-40^{\circ}\text{C}$.	
Rendimiento:	80- 90%.	

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.26-4.36$ (AB, 2H, $J = 12.3$ Hz) $7.69-7.47$ (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 49.5, 125.5, 129.7, 132.5$ y 141.9 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrOS}$ 217.9401, observada 217.9363.

Síntesis de α -Bromoetil fenilsulfóxido (1b).¹⁸⁹

Sobre una disolución de etilfenilsulfuro (1 eq., 13 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura de 0°C ., se adiciona lentamente una disolución de ácido *m*-cloroperbenzoico (1,2 eq., 15.6 mmol) en diclorometano (15 ml). Finalizada la etapa

¹⁸⁸ Cinquini, M.; Colonna, S. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1972**, 1883.

¹⁸⁹ Drabowicz, J. *Synthesis* **1986**, 10, 831.

de adición, se deja que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente y se mantiene a esa temperatura durante 18 horas. Trascurrido ese tiempo, la reacción se hidroliza con una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 0.02N (20 ml). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3x10ml) y el extracto orgánico se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra hasta la sequedad. El crudo de reacción se purifica en cromatografía *flash* [hexano-AcOEt (4:1)] en sílica gel.

Etilfenilsulfóxido.¹⁹⁰

Fórmula empírica:

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}$

Masa molecular:

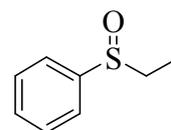
154.23 g/mol.

Estado físico:

Aceite.

Rendimiento:

85%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (t, 3H, J = 7.5 Hz), 2.75-2.90 (c, 2H), 7.45-7.64 (m, 5H) ppm.

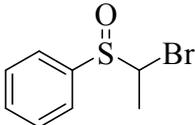
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 6.3, 50.6, 124.5, 129.5, 131.3, 143.6 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}$ 154.0452, observada 154.0452.

A una disolución de etilfenilsulfóxido (10 mmol) y piridina anhidra (22 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a -40°C . bajo atmósfera de argón se adiciona una solución de Br_2 (20 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) a la misma temperatura. La mezcla se mantiene en agitación continua a -40°C . durante 1 hora y seguidamente a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en diclorometano. El crudo orgánico se lava con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.02N, 30 ml), se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra hasta la sequedad. El crudo se purifica en columna cromatográfica *flash* (hexano:acetato de etilo 5:1)

¹⁹⁰Oh, K.; Knabe, W. E. *Tetrahedron* **2009**, *15*, 2966.

α -Bromoetilfenilsulfóxido (1b).¹⁹¹

Fórmula empírica:	C ₈ H ₉ BrOS	
Masa molecular:	233.13 g/mol.	
Estado físico:	Aceite.	
Rendimiento:	70%.	

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.79 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 4.73 (c, 1H, J = 6.8 Hz), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.65-7.67 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.0, 62.1, 125.5, 128.5, 131.6, 139.0 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₈H₉BrOS 232.9636, observada 232.9631.

Síntesis de (S)-Bromometil-*p*-tolilsulfóxido (1c).

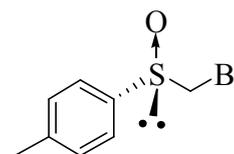
Sobre una disolución de LDA (1.15 eq., 5.75 mmol) en THF anhidro (12 ml) a -78°C, se añade lentamente, bajo atmósfera de argón, una disolución de (+)-(*R*)-metil-*p*-tolilsulfóxido (1 eq., 5 mmol) en THF anhidro (20 ml). Después de 1 hora de agitación a -78°C, se lleva la disolución a 0°C. La disolución se enfría nuevamente a -78°C, y se añade lentamente a un matraz donde se ha enfriado previamente Br₂ a -78°C (0,6 eq., 3 mmol) sin disolvente. La mezcla de reacción se agita a dicha temperatura durante 5 minutos y posteriormente se hidroliza con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ (0.02N, 30 ml). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 15ml), se seca con Na₂SO₄ anhidro y se concentra hasta sequedad. El crudo se purificado en columna cromatográfica *flash* (hexano:acetato de etilo 5:1).

Mediante este procedimiento sólo es posible obtener un 46% de producto. No obstante, el valor del exceso enantiomérico medido por HPLC (Chiracel OD, hexano/2-propanol, 90:10, flujo 0.8) es de 99%.

¹⁹¹ Referencia 188, pag. 138.

(S)-Bromometil-*p*-tolil sulfóxido (1c)

Fórmula empírica:	C ₈ H ₉ OS
Masa molecular:	23.133 g/mol.
Estado físico:	Sólido.
Rendimiento:	46%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 2.42 (s, 3H), 4.20-4.31 (AB, 2H, *J*= 10.0 Hz), 7.35 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz), 7.57 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 21.5, 48.8, 124.8, 130.0, 138.3, 142.8 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₈H₉OS 231.9557, observada 231.9500

ee > 99% (Chiracel OD, Hexano/2-Propanol 90:10, flujo 0.8 ml/min.).

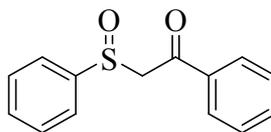
II-Reacción de Suzuki-Miyaura de tres componentes catalizada por paladio de α-bromometilfenilsulfóxido. Procedimiento general.

Una mezcla de α-bromometilfenilsulfóxido **1a** (0.4 mmol), ácido arilborónico **2** (0.8 mmol), CsF (1.6 mmol) y 10% de Pd(PPh₃)₄, se introduce en un bulbo con "septum". A continuación se adicionan 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agita a 65°C. bajo presión atmosférica de monóxido de carbono. Después del tiempo apropiado, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se hidroliza con NH₄Cl (10 ml) y se extrae con dietiléter (2 x 15ml) y diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se mezclan, se secan con Na₂SO₄ y el disolvente se evapora a baja presión.

II.1- Caracterización de los productos de reacción obtenidos.

1-Fenil-2-(fenilsulfinil)etanona (3aa).¹⁹²

Fórmula empírica:	C ₁₄ H ₁₂ O ₂ S
Masa molecular:	244 g/mol.
Estado físico:	Sólido.
Punto de fusión:	68 -72 °C.
Rendimiento:	80%.



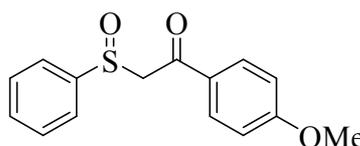
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.29 (d, 1H, J= 14.1 Hz), 4.45 (d, 1H, J= 14.1 Hz), 7.41-7.88 (m, 10H) ppm .

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 66.0, 124.2, 128.7 (2), 129.3, 131.5, 134.1, 135.9, 143.2, 191.3 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₂O₂S 244.0558, observada 244.0569.

1-(4-metoxifenil)-2-(fenilsulfinil)etanona (3ab).¹⁹³

Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ S
Masa molecular:	274 g/mol.
Estado físico:	Sólido.
Punto de fusión:	89 -91 °C.
Rendimiento:	95%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.78 (s, 3H), 4.16 (d, 1H, J= 14 Hz), 4.44 (d, 1H, J= 14 Hz), 6.83 (d, 2H, J= 9 Hz), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.80 (d, 2H, J=9 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 55.5, 65.8, 113.9, 124.1, 129.1, 129.2, 131.2, 131.4, 143.3, 164.0, 190.4 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₅H₁₄O₃S 274.0663, observada .274.0644.

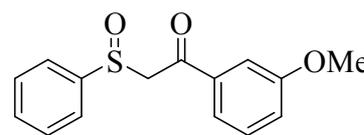
¹⁹² Batigalha, F.; Zaldini-Hernandes, M.; Ferreira, A. G.; Malvestiti, I.; Cass, Q. B. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9669.

¹⁹³ Olivato, P. R.; Guerrero, S. A.; Zukerman-Schpector, J. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2000**, B56(1), 112

1-(3-metoxifenil)-2-(fenilsulfinil)etanona (3ac).¹⁹⁴

Fórmula empírica:
Masa molecular:
Estado físico:
Punto de fusión:
Rendimiento:

$C_{15}H_{14}O_3S$
 274.07 g/mol.
 Sólido.
 67-70 °C.
 88%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.83 (s, 3H), 4.27 (d, 1H, J = 15 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 7.05-7.39 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.60-7.70 (m, 2H) ppm.

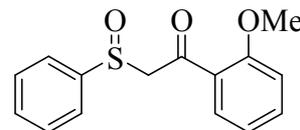
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.5, 66.2, 112.5, 120.9, 121.6, 124.3, 129.3, 129.8, 131.6, 137.3, 143.3, 160.1, 191.1 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) $C_{15}H_{14}O_3S$ 274.0663, observada 274.0669.

1-(2-metoxifenil)-2-(fenilsulfinil)etanona (3ad).

Fórmula empírica:
Masa molecular:
Estado físico:
Punto de fusión :
Rendimiento:

$C_{15}H_{14}O_3S$
 274.07 g/mol.
 Sólido.
 80-83 °C.
 85%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.90 (s, 3H), 4.44 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 4.75 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 6.90-7.05 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.68-7.74 (m, 3H) ppm.

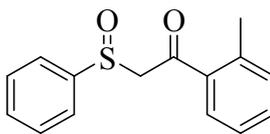
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.6, 71.2, 111.6, 121.0, 124.6, 126.0, 129.1, 131.0, 131.2, 135.2, 144.0, 159.1, 192.0 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) $C_{15}H_{14}O_3S$ 274.0663, observada 274.0667.

¹⁹⁴ Satoh, T.; Fujii, T.; Yamakawa, K. *Bull. Chem. Soc Jpn* **1990**, 63, 1266.

1-(2-metilfenil)-2-(fenilsulfinil)etanona (3ae).

Fórmula empírica: C₁₅H₁₄O₂S
Masa molecular: 258.34 g/mol.
Estado físico: Aceite.
Rendimiento: 88%.



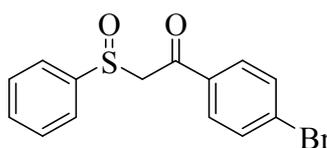
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 2.47 (s, 3H), 4.27 (d, 1H, *J*= 14.5 Hz), 4.56 (d, 1H, *J*= 14.5 Hz), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz), 7.50-7.52 (m, 3H), 7.64 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 7.69-7.72 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 21.5, 68.2, 124.2, 125.8, 129.3, 129.9, 131.5, 132.2, 132.6, 135.5, 139.7, 143.2, 193.9 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₅H₁₄O₂S 258.0715, observada 258.0719.

1-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfinil)etanona (3af).¹⁹⁵

Fórmula empírica: C₁₄H₁₁BrO₂S
Masa molecular: 321.20 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 90-94 °C.
Rendimiento: 58%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.26 (d, 1H, *J*= 14.1 Hz), 4.50 (d, 1H, *J*= 15 Hz), 7.50-7.75 (m, 9H) ppm.

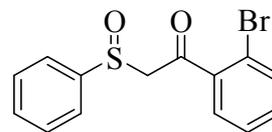
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 65.6, 124.2, 129.4, 129.7, 130.3, 131.7, 132.1, 134.8, 142.9, 190.4 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₁BrO₂S 321.9663, observada 321.9655.

¹⁹⁵ Issa, Y. M.; Etaiw, S. H.; El Ansary, A. L. *Indian J. Chem., Sect. A: Inorg., Bio-inorg., Phys., Theor. Anal. Chem* **1979**, *18A*, 480.

1-(2-bromofenil)-2-(fenilsulfinil)etanona (3ag).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₁BrO₂S
Masa molecular: 321.20 g/mol.
Estado físico: Aceite.
Rendimiento: 45%.



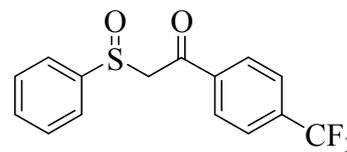
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.40 (d, 1H, J= 14.4 Hz), 4.57 (d, 1H, J= 14.4 Hz), 7.31-7.71 (m, 9H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 68.6, 119.4, 124.3, 127.7, 129.4, 130.0, 131.6, 132.8, 133.7, 139.5, 143.0, 194.31 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₁BrO₂S 321.9663, observada 321.9657.

2-(fenilsulfinil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanona (3ah).

Fórmula empírica: C₁₅H₁₁O₂F₃S
Masa molecular: 312.04 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 128-131°C.
Rendimiento: 77%.



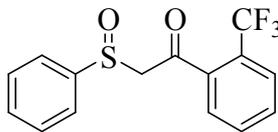
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.33 (d, 1H, J= 13.9 Hz), 4.52 (d, 1H, J= 13.9 Hz), 7.43-7.44 (m, 3H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.65 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.93 (d, 2H, J= 8.1 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 65.6, 123.3 (q, J= 271.8 Hz), 124.1, 125.8, 129.2, 129.4, 131.8, 135.2, 138.7, 142.8, 190.6 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₅H₁₁O₂F₃S 312.0432, observada 312.0434.

2-(fenilsulfinil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etanona (3ai).

Fórmula empírica: C₁₅H₁₁O₂F₃S
Masa molecular: 312.04 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 70-74 °C.
Rendimiento: 33%.



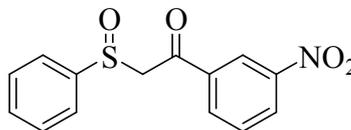
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.19 (d, 1H, *J*= 14.7 Hz), 4.41 (d, 1H, *J*= 14.7 Hz), 7.52-7.73 (m, 9H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 69.2, 123.3 (q, *J*= 272 Hz), 124.2, 125.1, 127.8, 129.5, 131.1, 131.7, 132.1, 138.1, 142.9, 148.0 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₅H₁₁O₂F₃S 312.0432, observada 312.0437.

1-(3-nitrofenil)-2-(fenilsulfinil)etanona (3ak).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₁NO₄S
Masa molecular: 289.04 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 118-120°C.
Rendimiento: 55%.



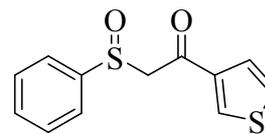
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.38 (d, 1H, *J*= 13.8 Hz), 4.50 (d, 1H, *J*= 13.8 Hz), 7.49-7.51 (m, 3H), 7.64-7.69 (m, 3H), 8.23 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 8.41 (dd, 1H, *J*= 7.8 y 1.2 Hz), 8.63 (d, 1H, *J*= 1.2 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 65.0, 123.6, 124.0, 128.1, 129.5, 130.1, 131.8, 134.3, 137.4, 142.4, 148.3, 189.4 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₁NO₄S 289.0408, observada 289.0410.

2-(fenilsulfinil)-1-(3-tienil)etanona (3al).

Fórmula empírica:	$C_{12}H_{10}O_2S_2$
Masa molecular:	250.01 g/mol.
Estado físico:	Sólido.
Punto de fusión:	90-94°C.
Rendimiento:	99%.



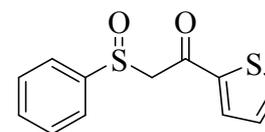
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.10 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 4.34 (d, 1H, J = 13.5 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 5.1 y 2.8 Hz), 7.40-7.44 (m, 4H), 7.58-7.61 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H, J = 2.8 y 0.9 Hz) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 66.8, 124.1, 126.8, 126.9, 129.3, 131.5, 134.8, 141.5, 143.0, 184.9 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_{12}H_{10}O_2S_2$ 250.0122, observada 250.0110.

2-(fenilsulfinil)-1-(2-tienil)etanona (3am).¹⁹⁶

Fórmula empírica:	$C_{12}H_{10}O_2S_2$
Masa molecular:	250.01 g/mol.
Estado físico:	Aceite.
Rendimiento:	72%.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.18 (d, 1H, J = 13.3 Hz), 4.43 (d, 1H, J = 13.3 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 4.7 y 4.0 Hz), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.67-7.71 (m, 4H) ppm.

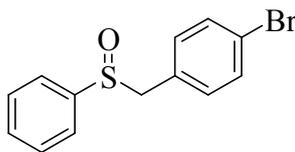
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 66.3, 124.2, 128.5, 129.3, 131.7, 134.4, 135.9, 143.0, 143.6, 183.3 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_{12}H_{10}O_2S_2$ 250.0122, observada 250.0110.

¹⁹⁶ Kunick, C.; Messinger, P. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1429.

(4-bromobencil)fenil sulfoxido (4af).¹⁹⁷

Fórmula empírica: C₁₃H₁₁BrOS
Masa molecular: 293.97 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 155-159.
Rendimiento: 9%.



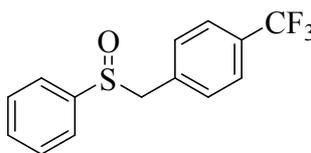
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.92-4.02 (AB, 2H, J= 12.7 Hz), 6.82, (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.35-7.47 (m, 7H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 62.4, 122.6, 124.3, 127.9, 129.0, 131.3, 131.5, 131.9, 142.3 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₃H₁₁BrOS 293.9714, observada 293.9714.

(4-trifluorometilbencil)fenil sulfoxido (4ah).¹⁹⁸

Fórmula empírica: C₁₄H₁₁F₃OS
Masa molecular: 284.08 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 141°C. (Subl.).
Rendimiento: 23%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.99-4.13 (AB, 2H, J= 12.7 Hz), 7.08 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.35-7.51 (m, 7H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 62.5, 123.9 (q, J= 272.1 Hz), 124.2, 125.2, 129.0, 130.5, 130.6, 131.4, 133.0, 142.2 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₁F₃OS 284.0483, observada 284.0479.

¹⁹⁷ Rodríguez, N.; Cuenca, A.; Ramírez de Arellano, C.; Medio Simon, M.; Peine, D.; Asensio, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8070.

¹⁹⁸ Kersten, M.; Wenschuh, E. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **1993**, *80*(1-4), 81

III-Reacción de alcoxycarbonilación catalizada por paladio de α -bromometilfenilsulfóxido. Procedimiento general.

Una mezcla de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** (0.4 mmol), alcohol **5** (0.8 mmol) CsF (1.6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ 10% mmol (0.04 mmol) se adiciona a un bulbo con "septum". A continuación se adicionan 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agita a 65°C. bajo presión atmosférica de monóxido de carbono. Después del tiempo apropiado, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se hidroliza con NH₄Cl (10ml), se extrae con dietiléter (2 x 15ml) y diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se mezclan, se secan con Na₂SO₄ y el disolvente se evapora a baja presión.

III.1-Characterización de los productos de reacción obtenidos.

2-(fenilsulfinil)acetato de etilo (**6aa**).¹⁹⁹

Fórmula empírica:

C₁₀H₁₂O₃S

Masa molecular:

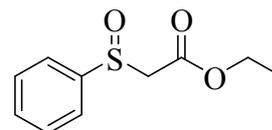
212.3 g/mol.

Estado físico:

Aceite.

Rendimiento:

83%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.58-3.80 (AB, 2H, J = 13.5 Hz), 4.08 (c, 2H, J = 6.9 Hz), 7.46-7.48 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.9, 61.6, 61.9, 124.1, 129.3, 131.7, 143.0, 164.0 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₀H₁₂O₃S 212.0507, observada 212.0500.

¹⁹⁹ Zhang, Q.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10189.

2-(fenilsulfinil)acetato de 2-cloroetilo (6ab).

Fórmula empírica:C₁₀H₁₁ClO₃S**Masa molecular:**

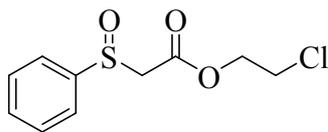
246.7 g/mol.

Estado físico:

Aceite.

Rendimiento:

63%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.54 (t, 2H, J= 5.7 Hz), 3.65-3.84 (AB, 2H, J= 13.8 Hz), 4.27 (t, 2H, J= 5.7 Hz), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 40.9, 61.3, 65.2, 124.1, 129.4, 131.9, 142.8, 164.3 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₀H₁₁ClO₃S 246.0117, observada 246.0110.

2-(fenilsulfinil)acetato de 2-metoxietilo (6ac).

Fórmula empírica:C₁₁H₁₄O₄S**Masa molecular:**

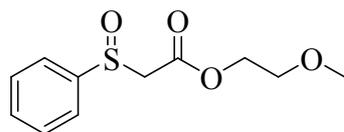
242.3 g/mol.

Estado físico:

Aceite.

Rendimiento:

60%.



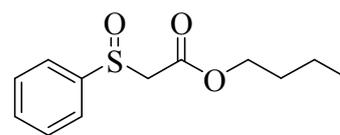
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.29 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, J= 4.8 Hz), 3.63-3.85 (AB, 2H, J= 13.8 Hz), 4.18 (t, 2H, J= 4.8 Hz), 7.46-7.48 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 58.9, 61.5, 64.8, 69.9, 124.2, 129.4, 131.8, 143.0, 164.7 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₁H₁₄O₄S 242.0613, observada 240.0620.

2-(fenilsulfinil)acetato de butilo (6ad).

Fórmula empírica: C₁₂H₁₆O₃S
Masa molecular: 240.3 g/mol.
Estado físico: Aceite.
Rendimiento: 70%.



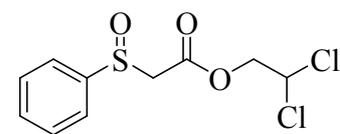
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 0.83 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz), 1.18-1.28 (m, 4H), 3.58-3.82, (AB, 2H, *J*= 13.5 Hz), 4.03 (t, 2H, *J*= 6.6 Hz), 7.46-7.48 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ=13.6, 18.9, 30.3, 61.7, 65.8, 124.1, 129.3, 131.7, 143.1, 164.7 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₂H₁₆O₃S 274.0820, observada 274.0808.

2-(fenilsulfinil)acetato de 2,2-dicloroetilo (6ae).

Fórmula empírica: C₁₀H₁₀Cl₂O₃S
Masa molecular: 281.16g/mol.
Estado físico: Aceite.
Rendimiento: 20%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.68-3.86 (AB, 2H, *J*= 13.5 Hz), 4.39 (d, 2H), 5.67 (t, 1H, *J*= 6 Hz), 7.49-7.50 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 61.1, 67.6, 69.1, 124.1, 132.0, 129.5, 134.8, 163.8 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₀H₁₀Cl₂O₃S 279.9728, observada 279.9715.

2-(fenilsulfinil)acetato de bencilo (6af).²⁰⁰**Fórmula empírica:**C₁₅H₁₄O₃S**Masa molecular:**

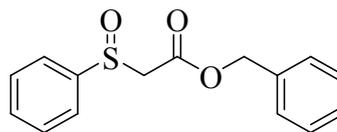
274.33 g/mol.

Estado físico:

Aceite.

Rendimiento:

15%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.62-3.86 (AB, 2H, *J*= 13.5 Hz), 5.05 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.56-7.59 (m, 3H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 61.6, 67.7, 124.2, 128.5, 128.6, 128.7, 129.4, 131.8, 134.7, 143.0, 164.5 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₅H₁₄O₃S 274.0664, observada 274.0655.

2-(fenilsulfinil)acetato de 4-(trifluorometil)bencilo (6ag).**Fórmula empírica:**C₁₆H₁₃F₃O₃S**Masa molecular:**

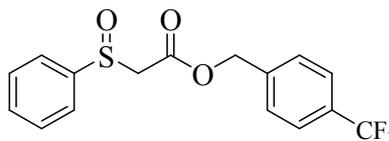
342.33 g/mol.

Estado físico:

Aceite.

Rendimiento:

16%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.65-3.85 (AB, 2H, *J*= 13.5 Hz), 5.1 (s, 2H), 7.33 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.42-7.59 (m, 7H),

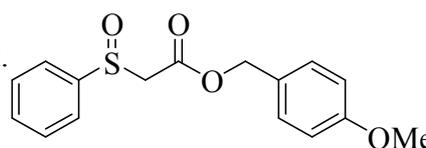
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 61.3, 66.5, 123.9 (c, *J*= 272.1 Hz), 124.1, 125.5, 125.6, 128.4, 129.4, 131.9, 138.7, 142.8, 164.4 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₆H₁₃O₃S 342.0769, observada 342.0777.

²⁰⁰ Referencia 198, pag. 149.

2-(fenilsulfinil)acetato de 4-metoxibencilo (6ah).**Fórmula empírica:****Masa molecular:****Estado físico:****Rendimiento:**

$C_{16}H_{16}O_4S$
 304.36 g/mol.
 Aceite.
 9%.



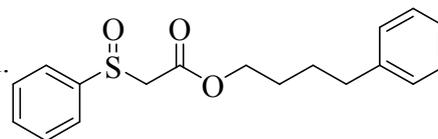
1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.58-3.84 (AB, 2H, J = 13.5 Hz), 4.99 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.80 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.42-7.44 (m, 3H), 7.55-7.58 (m, 2H) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 53.4, 55.3, 61.6, 114.0, 124.2, 126.9, 129.4, 130.5, 131.7, 143.0, 160.0, 164.6 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_{16}H_{16}O_4S$ 304.0769, observada 304.0777.

2-(fenilsulfinil)acetato de 4-fenilbutil (6ai).**Fórmula empírica:****Masa molecular:****Estado físico:****Rendimiento:**

$C_{18}H_{20}O_3S$
 316.41 g/mol.
 Aceite.
 30%.



1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.52-1.57 (m, 4H), 2.48-2.60 (m, 2H), 3.57-3.81 (AB, 2H, J = 13.5 Hz), 4.03 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 7.08-7.24 (m, 5H), 7.43-7.63 (m, 5H) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.5, 27.9, 35.3, 61.7, 65.9, 66.6, 124.2, 125.9, 128.4, 129.4, 131.8, 141.8, 143.1, 164.7 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_{18}H_{20}O_3S$ 316.1133, observada 316.1125.

(R)- 2-(p-tolilsulfinil)acetato de etilo (6bi).**Fórmula empírica:**C₁₁H₁₄O₃S**Masa molecular:**

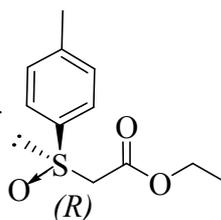
226.0664 g/mol.

Estado físico:

Aceite.

Rendimiento:

81%.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ=1.15 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.55-3.81 (AB, *J*= 13.5 Hz, 2H), 4.09 (q, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.27 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H),; 7.51 (d, *J*= 8.1, Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ= 14.0, 21.5, 61.7, 62.0, 124.2, 130.0, 139.8, 142.4, 164.8 ppm.

HRMS (EI) *m/z* (M⁺): calcd for C₁₁H₁₄O₃S 226.0664, found 226.0660.

[α]_D²⁵ =155.3 (c= 1, acetone), ee> 99%, (Chiralcel OD-H, Hexane: 2-Propanol 99:1, flow 2 mL/min).

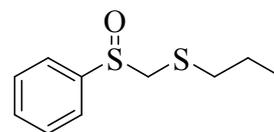
IV-Reacción de SN₂ con tioles de un α-bromosulfóxido primario y secundario.**Procedimiento general.**

Una mezcla compuesta por α-bromoetilfenilsulfóxido **1a** (0.3 mmol), tiol **9** (0.6 mmol) y CsF (1.2 mmol) se adiciona a un bulbo con “septum”. A continuación se adicionan 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agita a 65°C. y después del tiempo apropiado la mezcla se lleva a temperatura ambiente, se hidroliza con NH₄Cl (10ml) y se extrae con dietiléter (2 x 15 ml) y diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se mezclan, se secan con Na₂SO₄ y el disolvente se evapora a baja presión.

IV.1- Caracterización de los productos de reacción obtenidos.

1-((Propiltio)metilsulfinil)benceno (10ac).

Fórmula empírica: C₁₀H₁₄OS₂
Masa molecular: 214.35 g/mol.
Estado físico: Aceite.
Rendimiento: 75%.



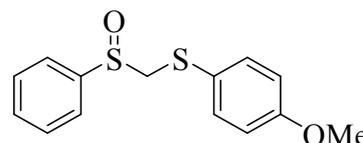
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 0.89 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz), 1.48-1.60 (m, 2H), 2.51 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz) 3.65-3.78 (AB, 2H, *J*= 13.5 Hz), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.61-7.66 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 13.1, 22.6, 35.4, 58.7, 124.6, 128.9, 133.5, 143.0 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₀H₁₄OS₂ 214.0486, observada 214.0475.

1-((4-metoxifeniltio)metilsulfinil)benceno (10aa).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₄O₂S₂
Masa molecular: 278.39 g/mol.
Estado físico: Aceite.
Rendimiento: 97%.

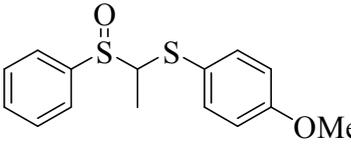


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.79 (s, 3H), 3.97-4.10 (AB, 2H, *J*= 13.5 Hz), 6.83 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 7.43 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 7.48-7.5 (m, 3H), 7.67-7.70 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 55.2, 62.7, 114.7, 121.7, 124.7, 129.0, 131.4, 134.5, 142.6, 159.8 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₄O₂S₂ 278.0435, observada 278.04746.

1-(1-(4-metoxifenil)etil)etil)benzeno (10ba).

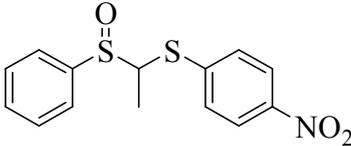
Fórmula empírica:	$C_{15}H_{16}O_2S_2$	
Masa molecular:	292.42 g/mol.	
Estado físico:	Sólido.	
Punto de fusión:	64-67°C.	
Rendimiento:	98%.	

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.35 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.74 (c, 1H, J = 6.9 Hz), 6.77 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 2H) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 12.7, 55.3, 68.3, 114.6, 121.7, 125.2, 128.8, 131.2, 136.7, 142.6, 160.3 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_{15}H_{16}O_2S_2$ 292.0592, observada 292.0580.

1-(1-(Fenilsulfonil)etil)etil)-4-nitrobenzeno (10bb).

Fórmula empírica:	$C_{14}H_{13}NO_3S_2$	
Masa molecular:	307.39 g/mol.	
Estado físico:	Sólido.	
Punto de fusión:	40-44°C.	
Rendimiento:	14%.	

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 4.19 (c, 1H, J = 7.2 Hz), 7.38-7.43 (m, 5H), 7.58-7.59 (m, 2H), 8.03 (d, 2H, J = 9.0 Hz) ppm.

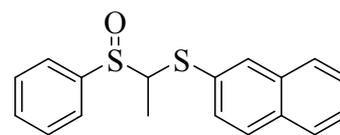
^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.7, 66.1, 123.9, 125.5, 129.0, 130.5, 131.9, 140.6, 142.6, 146.6 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_{14}H_{13}NO_3S_2$ 307.0337, observada 307.0330.

2-(1-(Fenilsulfinil)etil)naftaleno (10bd).

Fórmula empírica:
Masa molecular:
Estado físico:
Punto de fusión:
Rendimiento:

$C_{18}H_{16}OS_2$
312.45 g/mol.
Sólido.
61-65°C.
98%.



1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 3.99 (c, 1H, J = 7.2 Hz), 7.31-7.33 (m, 3H), 7.40-7.43 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.80-7.81 (m, 1H) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.2, 67.6, 125.3, 126.7, 126.8, 127.6, 127.7, 128.8, 129.2, 130.1, 131.3, 132.7, 133.0, 133.3, 141.8 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_{18}H_{16}OS_2$ 312.0643, observada 312.0638.

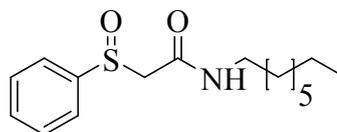
V-Reacción de aminocarbonilación de α -bromometilfenilsulfóxido catalizada por paladio. Procedimiento general.

En un bulbo con “septum” se introduce una mezcla de α -bromometilfenilsulfóxido **1a** (0.4 mmol), amina **12** (0.8 mmol), CsF (1.6 mmol) y un 10% mmol del catalizador de Pd(0) adecuado (0.04 mmol). A continuación se adicionan 10 ml de THF anhidro. La mezcla se agita a 65°C bajo presión atmosférica de monóxido de carbono. Después del tiempo apropiado, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se hidroliza con NH_4Cl (10 ml) y se extrae con dietiléter (2 x 15 ml) y con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se mezclan, se secan con Na_2SO_4 y el disolvente se evapora a baja presión.

V.1- Caracterización de productos obtenidos.

N-octil-2-(fenilsulfinil)acetamida (13aa).

Fórmula empírica: C₁₆H₂₅NO₂S
Masa molecular: 295.44 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 40-44°C.



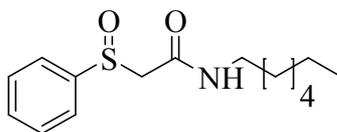
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 0.81 (t, 3H, J= 6.6 Hz), 1.19 (m, 12H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.39-3.65 (AB, 2H, J= 14.1 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 7.67-7.70 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 14.0, 22.6, 26.8, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 39.7, 58.8, 124.4, 129.1, 131.3, 143.8, 163.7 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₆H₂₅NO₂S 295.1606, observada 295.1600.

N-heptil-2-(fenilsulfinil)acetamida (13ab).

Fórmula empírica: C₁₅H₂₃NO₂S
Masa molecular: 281.42 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 39-42°C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 0.81 (t, 3H, J= 6.6 Hz), 1.19-1.37 (m, 10H), 3.16-3.08 (m, 2H), 3.39-3.65 (AB, 2H, J= 14.1 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 7.67-7.70 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 14.0, 22.6, 26.8, 28.9, 29.3, 31.7, 39.7, 58.7, 124.4, 129.1, 131.3, 143.8, 163.6 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₅H₂₃NO₂S 281.1450, observada 281.1445.

***N*-(4-phenylbutyl)-2-(phenylsulfinyl)acetamide (13ac).**

Fórmula empírica:	$C_{18}H_{21}NO_2S$	
Masa molecular:	315.43 g/mol.	
Estado físico:	Sólido.	
Punto de fusión:	55-59 °C.	

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36-1.59 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 3.24-3.06 (m, 2H), 3.36-3.64 (AB, 2H, J = 14.3 Hz), 6.80-6.90 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 5H), 7.42-7.44 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 29.0, 29.4, 35.8, 39.9, 59.0, 124.3, 126.2, 128.7, 128.8, 129.8, 132.0, 141.9, 142.4, 163.9 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_{18}H_{21}NO_2S$ 315.1293, observada 315.1285.

***N*-bencil-2-(fenilsulfinil)acetamida (13ad).²⁰¹**

Fórmula empírica:	$C_{15}H_{15}NO_2S$	
Masa molecular:	273.35 g/mol.	
Estado físico:	Aceite.	

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.39-3.71 (AB, 2H, J = 14.4 Hz), 4.37 y 4.39 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 4.27 y 4.28 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 7.13-7.25 (m, 5H), 7.40-7.49 (m, 5H) ppm.

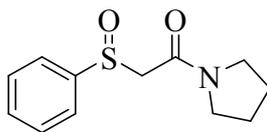
^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 43.6, 58.3, 123.9, 127.5, 127.9, 128.7, 129.4, 131.5, 137.5, 141.3, 163.5 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_{15}H_{15}NO_2S$ 273.0823, observada 273.0811.

²⁰¹ Huang, C. G.; Chang, B. R.; Chang, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2721.

2-(Fenilsulfinil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona (13af).

Fórmula empírica: C₁₂H₁₅NO₂S
Masa molecular: 237.32 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 104-108°C.



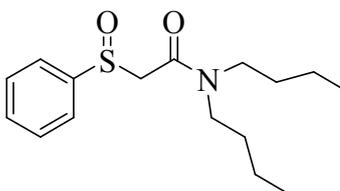
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ=1.63-1.86 (m, 4H), 3.01-3.09 (m, 1H), 3.32-3.45, (m, 3H), 3.57-3.95 (AB, 2H, *J*= 13.2 Hz), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.66-7.69 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 24.3, 25.9, 46.0, 47.3, 63.2, 124.2, 129.2, 131.4, 143.7, 162.3 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₂H₁₅NO₂S 237.0824, observada 237.0814.

***N,N*-dibutil-2-(fenilsulfinil)acetamida (13ae).²⁰²**

Fórmula empírica: C₁₆H₂₅NO₂S
Masa molecular: 295.44 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 41-45°C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 0.87 (t, 6H, *J*= 7.2 Hz), 1.15-1.46 (m, 8H), 3.00-3.29 (m, 4H), 3.64-4.00 (AB, 2H, *J*= 13.9 Hz), 7.50-7.52 (m, 3H), 7.73-7.76 (m, 2H) ppm.

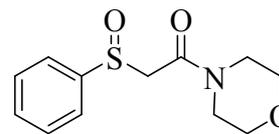
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 13.6, 13.7, 19.8, 20.0, 29.6, 31.0, 46.0, 48.2, 62.2, 124.5, 129.1, 131.3, 143.8, 163.7 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₆H₂₅NO₂S 295.1606, observada 295.1593.

²⁰² Kannan, S.; Fun, H. K. *J. Chem. Res.* **2007**, *11*, 668.

1-Morfolino-2-(fenilsulfinil)etanona (13ag).

Fórmula empírica: C₁₂H₁₅NO₃S
Masa molecular: 253.32 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 146-150°C.



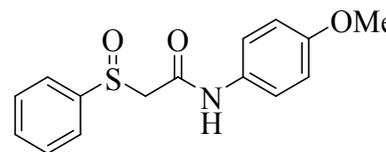
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.41-3.63 (m, 8H), 3.64-3.95 (AB, 2H, *J*= 13.2 Hz), 7.47-7.49 (m, 3H), 7.64-7.67 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 42.3, 46.8, 60.9, 66.5, 66.6, 124.1, 129.3, 131.6, 143.3, 162.7 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₂H₁₅NO₃S 253.0773, observada 253.0761.

N-(4-Metoxifenil)-2-(fenilsulfinil)acetamida (13aj).

Fórmula empírica: C₁₅H₁₅NO₃S
Masa molecular: 319.42 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 121-125°C.



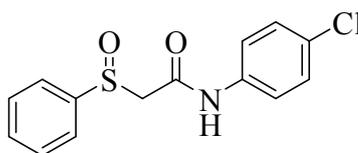
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.46-3.86 (AB, 2H, *J*= 14.4 Hz), 3.71 (s, 3H), 6.75 (d, 2H, *J*= 9.3 Hz), 7.28 (d, 2H, *J*= 9.3 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 55.4, 58.5, 114.1, 122.0, 123.9, 129.5, 130.4, 131.8, 140.8, 156.6, 161.4 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₅H₁₅NO₃S 319.1242, observada 319.1235.

***N*-(4-clorofenil)-2-(fenilsulfinil)acetamida (13ak).**

Fórmula empírica: C₁₄H₁₂ClNO₂S
Masa molecular: 293.77 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 165-169°C.



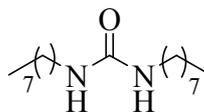
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.49-3.88 (AB, 2H, *J*= 14.1 Hz), 7.17 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.34 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.44-7.46 (m, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 58.5, 114.1, 121.4, 123.8, 128.9, 129.6, 131.9, 135.9, 140.6, 161.6 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₂ClNO₂S 293.0277, observada 293.0270.

1,3-Dioctilurea (14aa).²⁰³

Fórmula empírica: C₁₇H₃₆N₂O
Masa molecular: 284.48 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 87-90 °C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 0.80 (t, 6H, *J*= 6.0 Hz), 1,10-1,30 (m, 20H), 1.37-1.42 (m, 4H), 3.03-3.09 (m, 4H), 5.00-5.01 (bb, 2H) ppm.

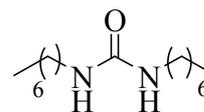
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 14.0, 22.6, 27.0, 29.3, 29.4, 30.4, 31.8, 40.2, 158.9 ppm

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₇H₃₆N₂O 284.2828, observada 284.2827.

²⁰³ Bigi, F.; Frullanti, B.; Maggi, R.; Sartori, G.; Zambonin, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1004.

1,3-diheptilurea (14ab).²⁰⁴

Fórmula empírica: C₁₅H₃₂N₂O
Masa molecular: 256.43 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 87-90 °C.



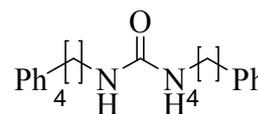
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 0.78-0.83 (m, 6H), 1.10-1.30 (m, 16H), 1.38-1.43 (m, 4H), 3.03-3.10 (m, 4H), 4.61-4.65 (bb, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 14.0, 22.6, 26.9, 29.0, 30.3, 31.8, 40.5, 158.6 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₅H₃₂N₂O 256.2515, observada 256.2512.

1,3-bis(4-fenilbutil)urea (14ac).

Fórmula empírica: C₂₁H₂₈N₂O
Masa molecular: 324.46 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 76-80 °C.



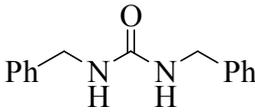
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ=1.37-1.51 (m, 4H), 1.54-1.61 (m, 4H), 2.51-2.57 (m, 4H), 3.04-3.11 (m, 4H), 4.30-4.33 (bb, 2H), 7.07-7.10 (m, 6H), 7.12 -7.22 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 28.6, 29.8, 35.5, 40.3, 125.8, 128.3, 128.4, 142.2, 158.2 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₂₁H₂₈N₂O 324.2202, observada 324.2217.

²⁰⁴ Ion, A.; Parvulescu, V.; Jacobs, P.; De Vos, D *Green Chem.* **2007**, *9*, 158.

1,3-Dibencilurea (14ad).²⁰⁵

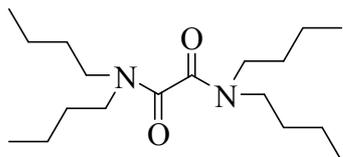
Fórmula empírica:	$C_{15}H_{16}N_2O$	
Masa molecular:	240.30 g/mol.	
Estado físico:	Sólido.	
Punto de fusión:	170-171 °C.	

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.24 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.80 (bs, 2H), 7.15-7.25 (m, 10H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 44.5, 127.3, 127.4, 128.6, 139.1, 158.0 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₂₁H₂₈N₂O 240.1263, observada 240.1255.

N¹,N¹,N²,N²-tetrabutiloxalamida (15ae).²⁰⁶

Fórmula empírica:	$C_{18}H_{36}N_2O_2$	
Masa molecular:	312.49 g/mol.	
Estado físico:	Líquido.	

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 0.88-0.95 (m, 12H), 1.21-1.39 (m, 8H), 1.50-1.63 (m, 8H), 3.13-3.38 (m, 8H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 13.6, 13.7, 20.0, 20.1, 29.2, 30.5, 43.5, 47.7, 165.0 ppm.

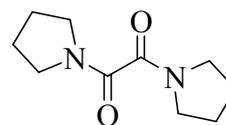
EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₈H₃₆N₂O₂ 312.2777, observada 312.2766.

²⁰⁵ Pasha, M. A.; Jayashankara, V. P. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1787.

²⁰⁶ Tsuda, T.; Isegawa, Y.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2670.

1,2-di(pirrolidin-1-il)etano-1,2-diona (15af).²⁰⁷

Fórmula empírica: C₁₀H₁₆N₂O₂
Masa molecular: 196.25 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 73-75°C.



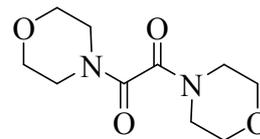
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 1.83-1.90 (m, 8H), 3.42-3.49 (m, 8H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 24.1, 25.8, 45.0, 46.8, 163.1 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₀H₁₆N₂O₂ 196.1212, observada 196.1199.

1,2-Dimorfolinoetano-1,2-diona (15ag).²⁰⁸

Fórmula empírica: C₁₀H₁₆N₂O₄
Masa molecular: 228.25 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 181-185°C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.37-3.40 (m, 4H), 3.57-3.68 (m, 12H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 41.4, 46.4, 66.4, 66.7, 162.7 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₀H₁₆N₂O₄ 228.1110, observada 228.1103.

²⁰⁷ Crumrine, D. S.; Dieschbourg, T. A.; O'Toole, J. G.; Tassane, B. A.; Vandeburg, S. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3699.

²⁰⁸ Lemoucheux, L.; Seitz, T.; Rouden, J.; Lasne, M. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3703.

***N*-(2-hidroxiethyl)-2-(fenilsulfinil)acetamida (17al).**

Fórmula empírica:C₁₀H₁₃NO₃S**Masa molecular:**

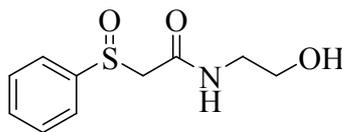
227.28 g/mol.

Estado físico:

Sólido.

Punto de fusión:

101-104°C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.33 (c, 2H, *J*= 5.7 Hz), 3.50 (d, 1H, *J*= 13.8 Hz), 3.64 (d, 1H, *J*= 13.8 Hz), 3.60 (c, 2H, *J*= 5.7 Hz), 7.47-7.49 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 42.6, 59.9, 61.4, 124.0, 129.5, 131.7, 141.4, 164.2 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₀H₁₃NO₃S 227.0616, observada 227.0610.

***N,N*-bis(2-hidroxiethyl)-2-(fenilsulfinil)acetamida (17am).**

Fórmula empírica:C₁₂H₁₇NO₄S**Masa molecular:**

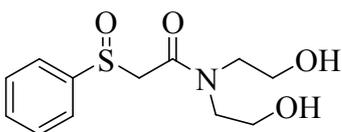
271.33 g/mol.

Estado físico:

Sólido.

Punto de fusión:

112-114 °C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.47-3.71 (m, 10H), 3.23-3.78 (AB, 2H, *J*= 14.1 Hz), 7.45-7.47 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 50.4, 52.6, 60.0, 61.6, 72.2, 124.4, 129.4, 131.6, 142.4, 166.1 ppm

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₂H₁₇NO₄S 271.0878, observada 271.0870.

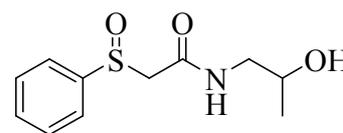
***N*-(2-hidroxipropil)-2-(fenilsulfinil)acetamida (17an).**

Fórmula empírica:C₁₁H₁₅NO₃S**Masa molecular:**

241.31 g/mol.

Estado físico:

Aceite.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 1.20 (d, 3H), 3.33 (c, 2H, *J*= 5.7 Hz), 3.48-3.69 (AB, 2H, *J*= 13.8 Hz), 3.80 (m, 1H) 7.48-7.50 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 22.3, 42.6, 59.9, 68.3, 124.0, 129.5, 131.7, 141.4, 164.2 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₁H₁₅NO₃S 241.0773, observada 241.0780.

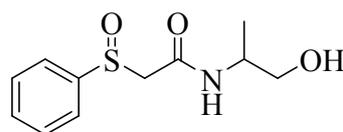
***N*-(1-hidroxipropan-2-il)-2-(fenilsulfinil)acetamida (17ao).**

Fórmula empírica:C₁₁H₁₅NO₃S**Masa molecular:**

241.31 g/mol.

Estado físico:

Aceite.

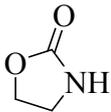


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 1.30 (d, 3H), 3.35 (c, 2H, *J*= 5.7 Hz), 3.47-3.70 (AB, 2H, *J*= 13.8 Hz), 3.75 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 17.1, 42.6, 58.9, 68.3, 124.0, 129.4, 131.8, 141.3, 164.3 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₁H₁₅NO₃S 241.0773, observada 241.0785.

Oxazolidin-2-one (18al).

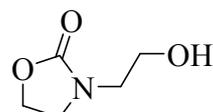
Fórmula empírica:	$C_3H_5NO_2$	
Masa molecular:	87.08 g/mol.	
Estado físico:	Sólido.	
Punto de fusión:	186-191°C.	

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.55 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 4.37 (t, 2H, J = 7.9 Hz), 6.10-6.40 (br s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 40.6, 64.9, 160.7 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_3H_5NO_2$ 87.0320, observada 87.0299.

3-(2-hidroxiethyl)oxazolidin-2-ona (18am).

Fórmula empírica:	$C_5H_9NO_3$	
Masa molecular:	131.13 g/mol.	
Estado físico:	Aceite.	

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.36 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.50-3.60 (br s, 1H), 3.65-3.75 (m, 4H), 4.32 (t, 2H, J = 7.9 Hz) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 45.4, 46.6, 59.9, 62.1, 159.3 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_5H_9NO_3$ 131.0582, observada 131.0878.

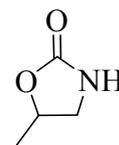
5-Metiloxazolidin-2-ona (18an).

Fórmula empírica: $C_4H_7NO_2$ **Masa molecular:**

101.10 g/mol.

Estado físico:

Aceite.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 3.17 (dd, 1H, J = 16.2 y 8.2 Hz), 3.67 (dd, 1H, J = 16.2 y 8.7 Hz), 4.69-4.80 (m, 1H), 6.50-6.70 (br s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.4, 47.3, 73.4, 160.4 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_4H_7NO_2$ 101.0477, encontrada 101.0479.

4-Metiloxazolidin-2-ona (18ao).

Fórmula empírica: $C_4H_7NO_2$ **Masa molecular:**

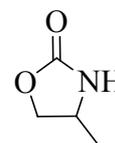
101.10 g/mol.

Estado físico:

Sólido.

Punto de fusión:

44-48C.



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 3.85-3.98 (m, 2H), 4.43 (dd, 1H, J = 7.9 y 7.5 Hz), 6.40-6.60 (br s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.7, 48.2, 71.6, 160.1 ppm.

EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $C_4H_7NO_2$ 101.0477, encontrada 101.0478.

(R)-2-(p-tolilsulfinil)-N-octilacetamida (19ca).

Fórmula empírica:C₁₇H₂₇NO₂S**Masa molecular:**

309.46 g/mol.

Estado físico:

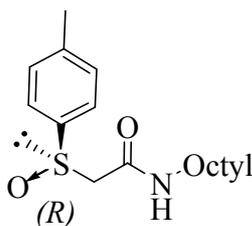
Sólido

Punto de fusión:

42-45°C.

Rendimiento:

97%.



¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0.81 (t, 3H, *J*= 6.9 Hz), 1.20 (m, 12H), 2.34 (s, 3H), 3.03-3.24 (m, 2H), 3.36-3.62 (AB, 2H, *J*= 14.1 Hz), 7.26 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.22 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃):** δ= 14.1, 21.4, 22.6, 26.9, 29.1, 29.2, 29.4, 31.8, 39.7, 58.5, 123.9, 130.1, 138.2, 142.1, 163.6 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₇H₂₇NO₂S 309.1762, encontrada 309.1755.

[α]_D²⁵ = 208.3 (c= 1, acetona), ee > 99% (Chiracel IA, Hexano/2-Propanol 95:5, flujo 1 ml/min.).

(R)-2-(p-tolilsulfinil)-1-(pirrolidin-1-il)etano (19cf).

Fórmula empírica:C₁₃H₁₇NO₂S**Masa molecular:**

251.34 g/mol.

Estado físico:

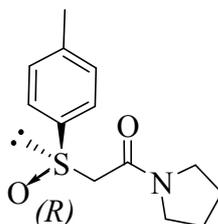
Sólido.

Punto de fusión:

121-125°C.

Rendimiento:

96%.



¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1.68-1.86 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 3.05-3.49 (m, 4H), 3.55-3.93 (AB, 2H, *J*= 12.9 Hz), 7.26 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.55 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ= 21.4, 24.3, 46.0, 25.9, 47.3, 63.2, 124.2, 129.9, 140.4, 141.9, 162.4 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₃H₁₇NO₂S 251.0980, encontrada 251.0985.

[α]_D²⁵ = 140.2 (c= 1, acetona), ee > 99% (Chiracel IA, Hexano/2-Propanol 96:4, flujo 4 ml/min.).

(R)-2-(*p*-tolillsulfinil)-N-*p*-tolilacetamida (19cj).**Fórmula empírica:**C₁₆H₁₇NO₂S**Masa molecular:**

287.37 g/mol.

Estado físico:

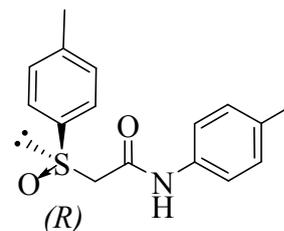
Sólido.

Punto de fusión:

170-172°C.

Rendimiento:

99%.



¹H-NMR (CDCl₃): δ=2.33 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.46-3.84 (AB, 2H, *J*= 14.1 Hz), 7.00 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.22 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.27 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.43 (d, 2H, *J*=8.1 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ= 21.0, 21.4, 60.3, 120.3, 123.8, 129.4, 130.2, 134.2, 134.8, 137.6, 142.3, 161.6 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₆H₁₇NO₂S 287.0980, encontrada 287.0986.

[α]_D²⁵ = 211.4 (c= 1, acetona), ee > 99% (Chiracel IA, Hexano/2-Propanol 85:15, flujo 3 ml/min.).

(R)-2-(*p*-tolilsulfinil)-N-(2-hidroxietil)acetamida (19cl).**Fórmula empírica:**C₁₆H₁₇NO₂S**Masa molecular:**

241,3067 g/mol.

Estado físico:

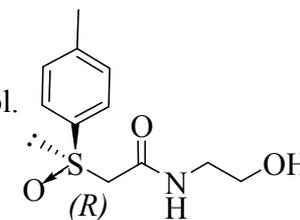
Sólido.

Punto de fusión:

123-125°C.

Rendimiento:

95%.



¹H-NMR (CDCl₃): δ= 2.33 (s, 3H), 3.27-3.65 (m, 7H) 7.24 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.44 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz) ppm.

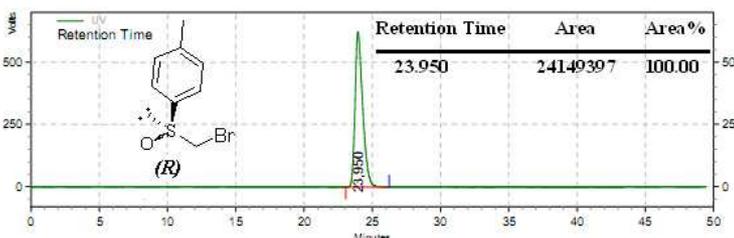
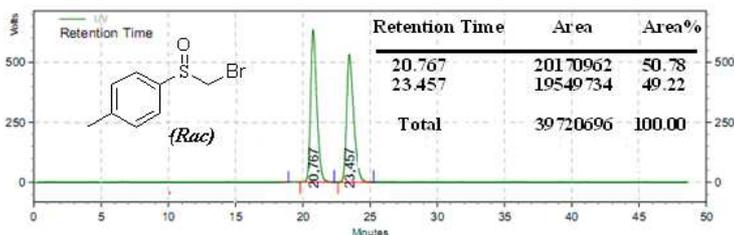
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 21.4, 60.8, 61.1, 124.1, 130.1, 138.3, 142.3, 164.3 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₁H₁₅NO₃S 241.0773, encontrada 241.0770

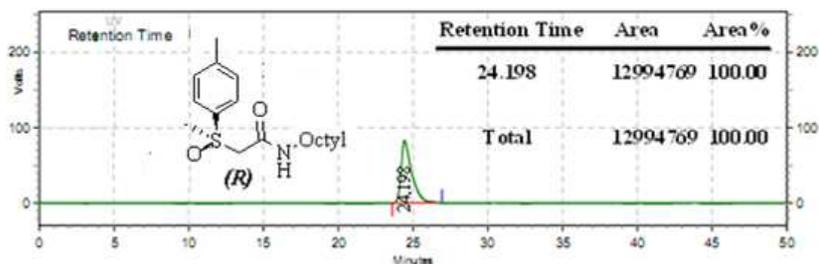
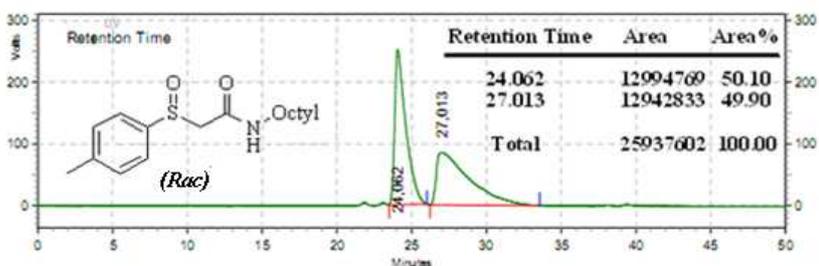
[α]_D²⁵ = 198.1 (c= 1, acetona), ee > 99% (Chiracel IA, Hexano/ 2-Propanol 90:10, flujo 2 ml/min.).

Datos HPLC.

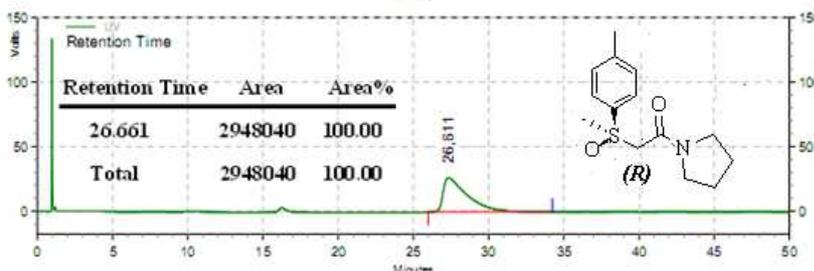
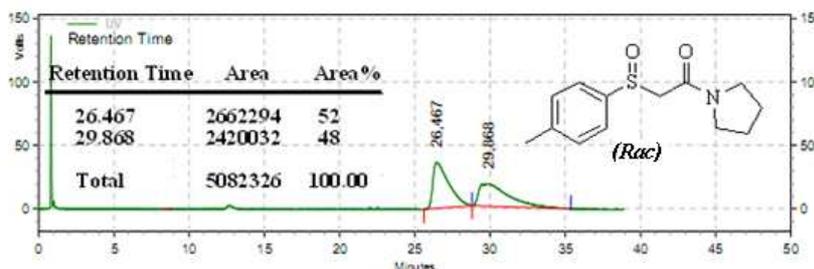
1-(bromometilsulfinil)-4-metilbenceno y (R)-1-(bromometilsulfinil)-4-metilbenceno.



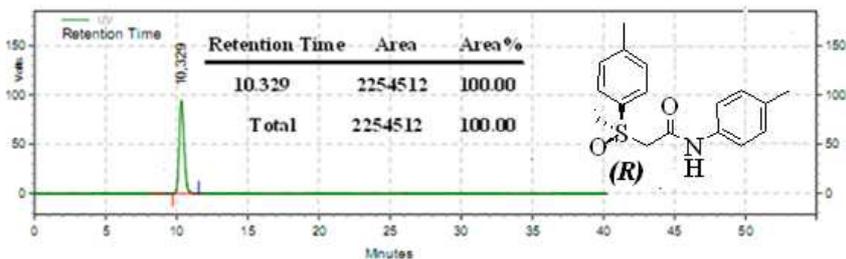
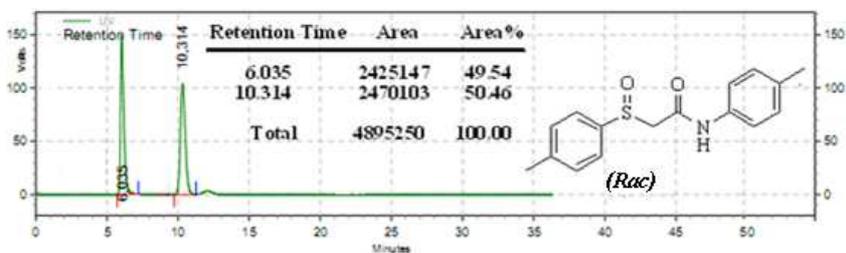
2-(p-tolilsulfinil)-N-octilacetamida y (R)-2-(p-tolilsulfinil)-N-octilacetamida (3ba).



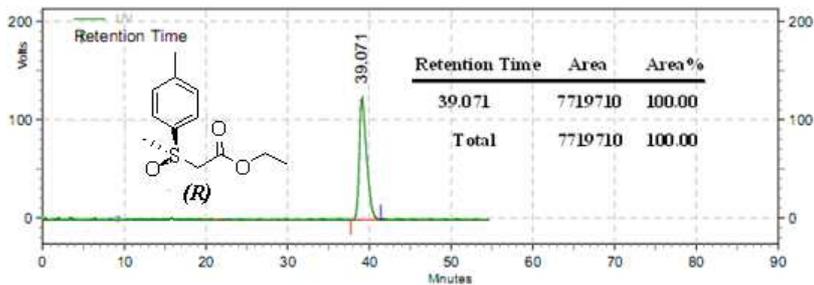
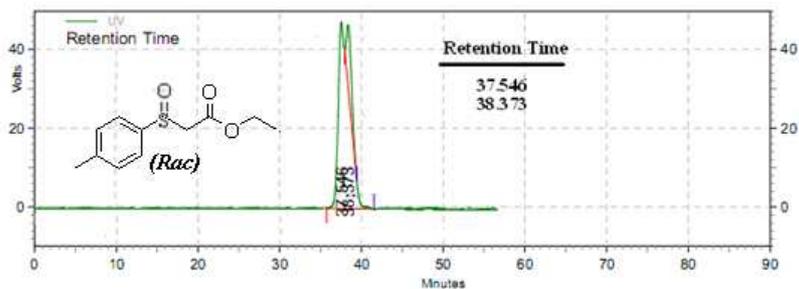
2-(*p*-tolilsulfinil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona y (*R*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-1-(pirrolidin-1-il)etanona.



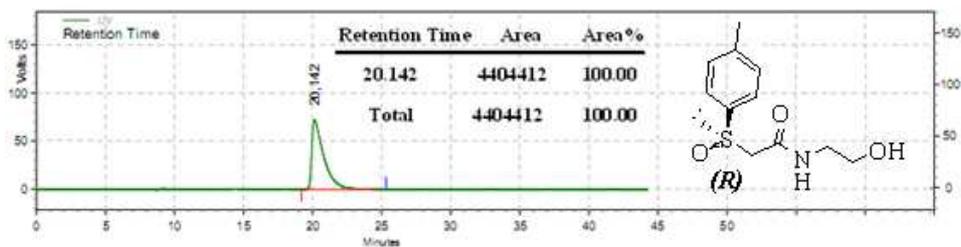
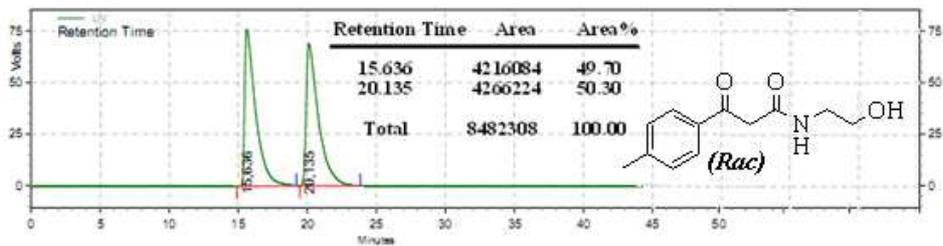
2-(*p*-tolilsulfinil)-*N*-*p*-tolilacetamida y (*R*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-*N*-*p*-tolilacetamida (3bh).



Etil 2-(*p*-tolilsulfinil)acetato y (*R*)-Etil 2-(*p*-tolilsulfinil)acetato.



2-(*p*-tolilsulfinil)-*N*-(2-hidroxietil)acetamida y (*R*)-2-(*p*-tolilsulfinil)-*N*-(2-hidroxietil)acetamida (11ba).





Capítulo 2

Reacciones regioselectivas. Efecto de los ligandos en las reacciones catalizadas por paladio sobre 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.



Parte 1^a

Reacciones regioselectivas catalizadas
por paladio sobre 1-Bromo-4-
(bromometilsulfinil)benceno.

Introducción y
Antecedentes bibliográficos

Índice

II.1- Introducción.

II.2- Reacciones de acoplamiento cruzado regioselectivas.

II.2.1- Reacciones de acoplamiento cruzado regioselectivas por competencia entre carbonos electrofílicos de hibridación sp^2 .

II.2.1.1- Antecedentes.

II.2.1.2- Ejemplos de aplicabilidad de interés sintético.

II.2.2- Reacciones regioselectivas por competencia entre carbonos electrofílicos de hibridación sp^2 frente a sp^3 .

II.2.2.1- Antecedentes.

II.1- Introducción.

Las reacciones de acoplamiento de haluros o pseudohaluros de arilo o vinilo catalizadas por paladio con reactivos organometálicos representan un excelente método para la obtención de enlaces C-C.

A pesar de la importancia de este tipo de reacciones las transformaciones selectivas han sido poco exploradas en las reacciones de acoplamiento, y más concretamente en la reacción de Suzuki-Miyaura. En estas reacciones la regio y estereoselectividad se deben principalmente, aunque no exclusivamente²⁰⁹, a las diferentes reactividades de los electrófilos frente a la etapa de adición oxidante, que en la mayoría de los casos suele ser la etapa limitante en este tipo de reacciones.²¹⁰ Además, los parámetros estéricos también pueden desempeñar un importante papel.

Sin embargo, las diferencias de reactividad en las reacciones de acoplamiento cruzado, asociadas al tipo de hibridación del átomo de carbono implicado en la formación del nuevo enlace, aunque conocidas, no han sido exploradas con el objetivo de desarrollar reacciones selectivas. Es bien conocido que los halogenuros de alquilo presentan una etapa de adición oxidante extremadamente lenta, además de la competencia existente con la reacción de β -eliminación de hidruro.²¹¹ Incluso en el caso de electrófilos de alquilo activados por un grupo carbonilo vecino (compuestos α -halocarbonilo), suelen ser necesarias condiciones y ligandos especiales para llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado, sobre estos sustratos, a pesar de la ausencia de hidrógenos en posición β , que imposibilita la eliminación de hidruro.

En general, todos los antecedentes bibliográficos sobre las diferencias de reactividad entre los haluros de arilo/vinilo y de alquilo en las reacciones de acoplamiento

²⁰⁹ Espino, G.; Kurbangalieva, A.; Brown, J. M. *Chem. Commun.* **2007**, 1742.

²¹⁰ Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13944.

²¹¹ a) Referencia 16, pag. 14; b) Hills, I. D.; Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5927; Referencia 19, pag. 15; c) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527; d) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726; e) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4066; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910; f) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2025; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945; g) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.

cruzado catalizadas por paladio, indican una elevada reactividad para los sustratos de carbono sp^2 ⁽²¹²⁾ y baja para los de hibridación sp^3 , a excepción de los halogenuros de bencilo.²¹³ Por tanto, estas diferencias pueden ser tenidas en cuenta para llevar a cabo reacciones selectivas.

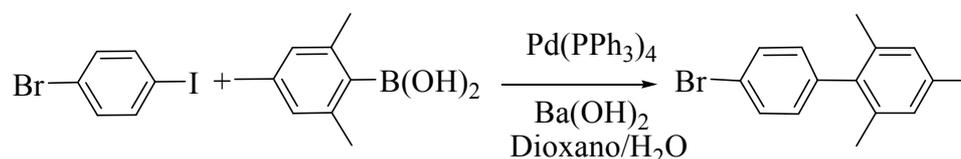
II.2.1- Reacciones de acoplamiento cruzado regioselectivas por competencia entre carbonos electrofilicos de hibridación sp^2 .

II.2.1.1- Antecedentes

El orden de reactividad en la adición oxidante para un Csp^2 -halógeno se encuentra, en parte, relacionado con la fuerza de enlace. La reactividad relativa en esta etapa decrece en el orden; $I > OTf > Br >> Cl$

Existen varias referencias sobre reacciones regioselectivas sobre dihalogenuros de arilo.

En 2000 se describió por primera vez una reacción regioselectiva sobre un enlace Csp^2 -I en presencia de un Csp^2 -Br con excelentes rendimientos y regioselectividad total (*esquema 2.1*).²¹⁴



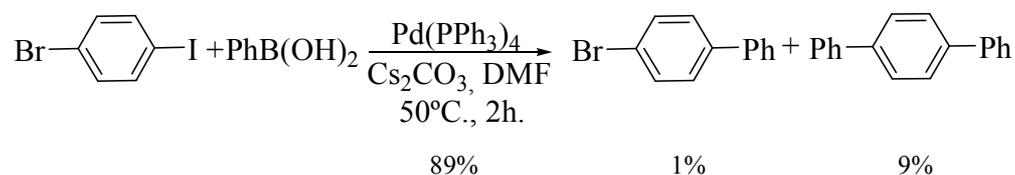
Esquema 2.1

²¹² Referencia 12, pag. 12.

²¹³ a) Nobre, S. M.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8225; b) Chowdhury, S.; Georghiou, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7599.

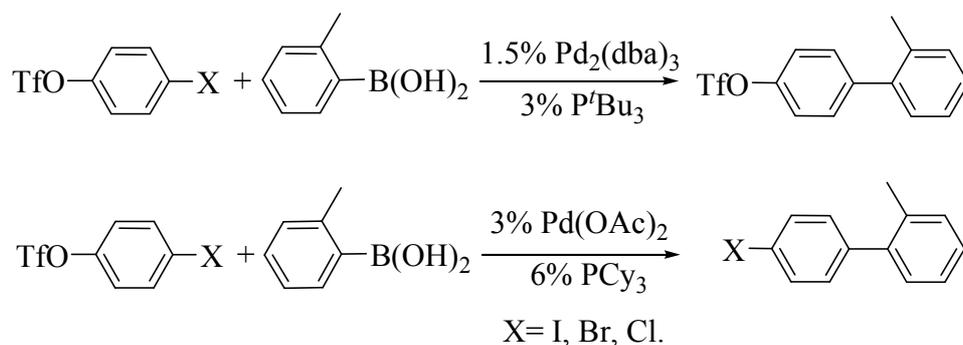
²¹⁴ Jung, J. K.; Wipf, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6319.

Sin embargo la selectividad depende marcadamente de las condiciones de reacción (*esquema 2.2*).²¹⁵



Esquema 2.2

En ese mismo año Fu y col. describieron la regioselectividad de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki de halotriflatos de arilo utilizando diferentes ligandos de fósforo (*Esquema 2.3*).²¹⁶



Esquema 2.3

Los autores observaron que cuando el ligando utilizado es triciclohexilfosfina (PCy₃) se obtiene el acoplamiento sobre la posición C-OTf. Por el contrario, si el ligando

²¹⁵ Young, M. L.; Choong, H. Y.; Chang, H. O. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4645.

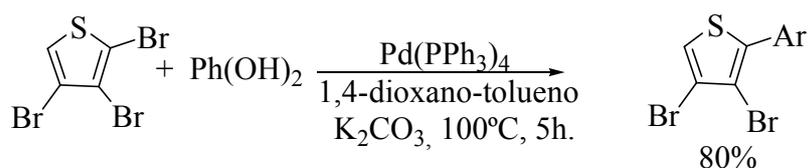
²¹⁶ Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020.

elegido es *tert*-butilfosfina (P^tBu_3) se conduce la reacción exclusivamente sobre el enlace C-X, pudiendo ser el halógeno cloro, bromo o yodo.

La hipótesis más plausible se encuentra en que probablemente el catalizador activo en esta reacción pueda ser un complejo de paladio insaturado, con un único ligando de fosfina. El volumen y la marcado carácter σ dador de este tipo de fosfinas son, probablemente, clave para la elevada actividad de estos sistemas, pero los autores no aportan una explicación sobre la regioselectividad observada entre haluros y pseudohaluros con respecto al ligando fosfina utilizado.

Años después otros autores²¹⁷ mediante estudios teóricos y datos experimentales llegaron a la conclusión que era probable que los ligando P^tBu_3 y PCy_3 puedan reaccionar a través de una especie de Pd(0) monoligada. Estas dos especies de paladio insaturadas presentan una excelente reactividad en este tipo de reacciones.

En 2010 fue descrita la regioselectividad entre enlaces Csp^2-Br y Csp^2-Br activado (*esquema 2.4*).²¹⁸

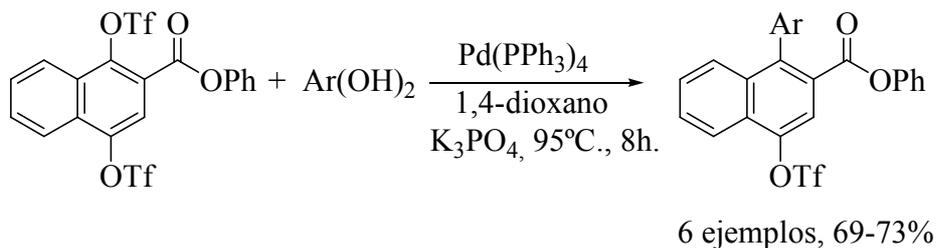


Esquema 2.4

²¹⁷ a) Los estudios experimentales Fu y col. concluyen que la reacción funciona más lentamente en presencia de un exceso de este tipo de fosfinas; b) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 366; c) Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046; d) Galardon, E.; Ramdeehul, S.; Brown, J. M.; Cowley, A.; Hii, K. K.; Jutand, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1760; e) Stambuli, J. P.; Buehl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346; f) Stambuli, J. P.; Incarvito, C. D.; Buehl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184; g) Yamashita, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5344; h) Barrios-Landeros, F.; Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141; i) Li, Z.; Fu, Y.; Guo, Q. X.; Liu, L. *Organometallics* **2008**, *27*, 4043; j) Lam, K. C.; Marder, T. B.; Lin, Z. *Organometallics* **2007**, *26*, 758; k) Ahlquist, M.; Norrby, P. O. *Organometallics* **2007**, *26*, 550.

²¹⁸ Tengho Toguem, S. M.; Villinger, A.; Langer, P. *Synlett* **2010**, *6*, 909.

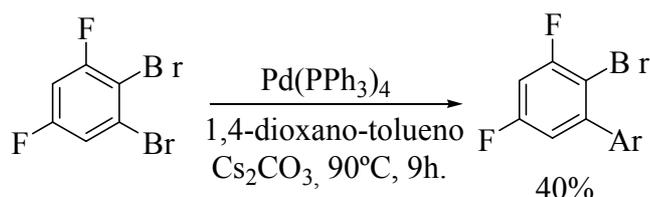
La regioselectividad entre enlaces Csp²-OTf y Csp²-OTf activado también fue descrita recientemente (*esquema 2.5*).²¹⁹



Esquema 2.5

En los dos casos anteriormente comentados la selectividad es debida a la proximidad de un grupo activante a la posición reactiva.

Además la regioselectividad puede derivar de un factor estérico, en lugar de electrónico (*esquema 2.6*).²²⁰



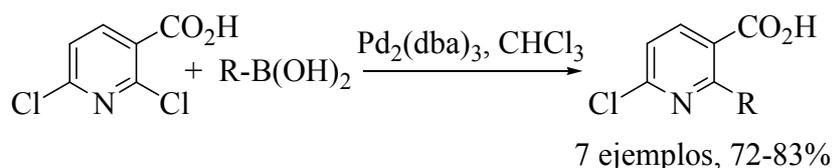
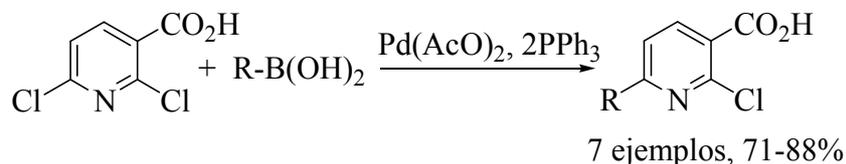
Esquema 2.6

La mayor parte de las transformaciones anteriores corresponden a casos de quimioselectividad, es decir, se puede conseguir la reacción de manera consecutiva en una u otra posición pero siempre en el mismo orden, de posición más a menos reactiva.

²¹⁹ Abid, O.; Ur, R.; Ibad, M, F.; Nawaz, M.; Ali, A.; Sher, M.; Rama, N. H.;Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1541.

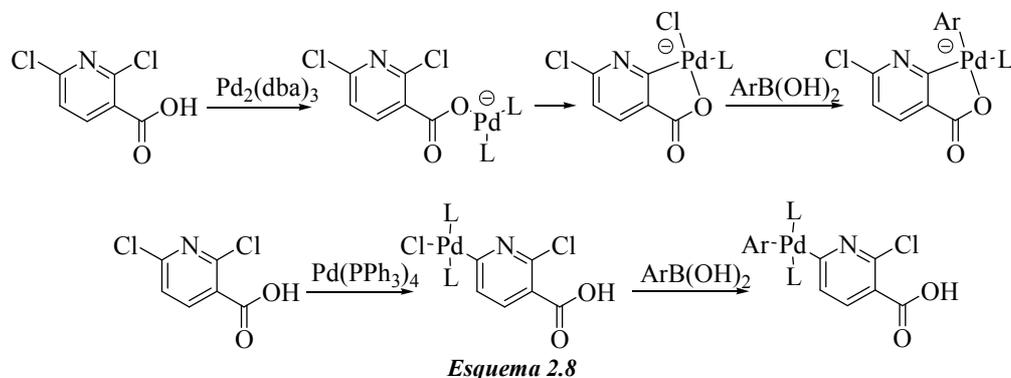
²²⁰ Sharif, M.; Reimann, S.; Villinger, A.; Langer, P. *Synlett* **2010**, *6*, 913.

Sin embargo resulta más interesante lograr, gracias al efecto de determinados grupos en el sustrato y sobre todo de los ligandos presentes en el catalizador, que la transformación pueda realizarse indistintamente en cualquiera de las posiciones reactivas. A este respecto un ejemplo reciente es la reacción regioselectiva entre C_{sp^2} -Cl y C_{sp^2} -Cl en posición *orto* a un grupo quelante de paladio (**esquema 2.7**).²²¹



Esquema 2.7

Los autores atribuyen el éxito de la reacción a que en ausencia de ligando fosfina es posible la coordinación entre el paladio y el grupo carboxílico, lo cual dirige la adición oxidante en posición *orto* a éste, mientras que en presencia de ligando PPh_3 el efecto estérico dirige la reacción hacia la posición menos impedida (**esquema 2.8**).



²²¹ Houpis, I. N.; Liu, R.; Wu, Y.; Yuan, Y.; Wang, Y.; Nettekoven, U. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6965.

II.2.1.2- Ejemplos de aplicabilidad de interés sintético.

Tanto desde el punto conceptual como sintético es interesante el estudio de las reacciones regioselectivas en el campo de la síntesis orgánica. La importancia a nivel sintético y económico de este tipo de reacciones radica en la obtención en mayor proporción del regioisómero deseado.

Un posible ámbito de aplicación sería la síntesis regioselectiva de terfenilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado competitiva entre carbonos de hibridación sp^2 .

Los terfenilos son hidrocarburos aromáticos formados por un esqueleto de tres anillos de benceno. La mayoría de los terfenilos naturales son derivados *p*-terfenilo. Los derivados de *m*-terfenilo son producidos de forma natural, únicamente por hongos, y los *o*-terfenilos no se producen de forma natural.²²²

En los últimos años se ha descubierto que gran cantidad de terfenilos presentan actividad biológica, por ejemplo, como neurosupresores²²³ (**esquema 2.9**), antioxidantes²²⁴ (**esquema 2.10**), neuroprotectores²²⁵, antitrombóticos²²⁶, anticoagulantes²²⁷ y citotóxicos.²²⁸

²²² Liu, J.-K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2209.

²²³ Kamigauchi, T.; Sakazaki, R.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Yasuda, Y.; Matsushima, K.; Tani, H.; Takahashi, Y.; Ishii, K.; Suzuki, R.; Koizumi, K.; Nakai, H.; Ikenishi, Y.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 445.

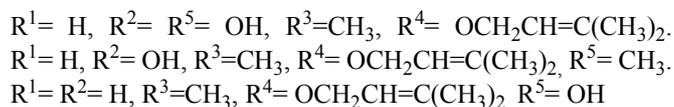
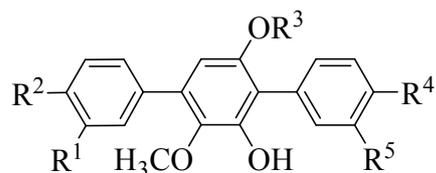
²²⁴ a) Yun, B. S.; Lee, I. K.; Kim, J. P.; Yoo, I. D. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 114; b) Quang, D. N.; Hashimoto, T.; Nukada, M.; Yamamoto, I.; Tanaka, M.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 649; c) Quang, D. N.; Hashimoto, T.; Nukada, M.; Yamamoto, I.; Tanaka, M.; Asakawa, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1064.

²²⁵ Holzapfel, M.; Kilpert, C.; Steglich, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 797.

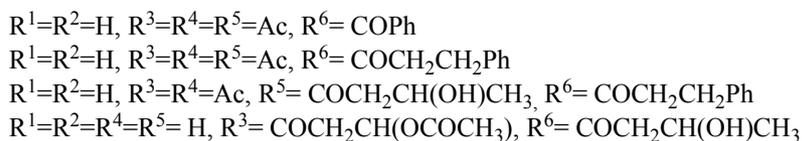
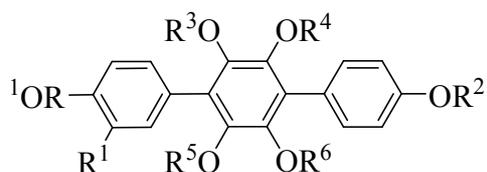
²²⁶ Miyamae, T.; Hashizume, H.; Ogawa, T.; Okayama, T.; Nukui, E.; Oshima, K.; Morikawa, T.; Hagiwara, M. *Arzneim. Forsch.* **1997**, *47*, 13.

²²⁷ Khanna, J. M.; Malone, M. H.; Euler, K. L.; Brady, L. R. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 1016.

²²⁸ a) Burton, J. F.; Cain, B. F. *Nature* **1959**, *184*, 1326; b) Cali, V.; Spatafora, C.; Tringali, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 592; c) Kim, J. H.; Lee, J. S.; Song, K. S.; Kwon, C. S.; Kim, Y. K.; Kim, J. S. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 451.



Esquema 2.9

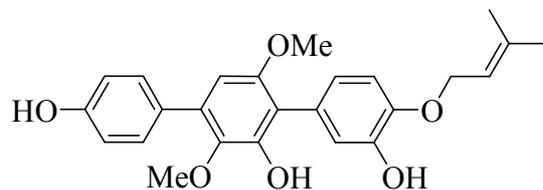


Esquema 2.10

En comparación con otro tipo de productos naturales más complejos, los terfenilos pueden ser fácilmente sintetizados, desde el punto de vista que o no contienen, o contienen un número limitado de centros quirales. Debido a su actividad biológica e importantes propiedades los terfenilos han generado un creciente interés en la síntesis orgánica.

Un ejemplo concreto es la síntesis del *Terprenin*. Este terfenilo fue descubierto en el caldo de fermentación de *Aspergillus Candidus* durante un programa de investigación de productos naturales dirigido al descubrimiento de nuevos

inmunosupresores.²²⁹ El *Terprenin* presenta un potente efecto supresor, *in vitro* e *in vivo*, sobre la producción de inmunoglobulina E (IgE) sin ningún efecto toxicológico.²³⁰ Su síntesis total se llevó a cabo en 1998 (**Figura 2.11**).



Esquema 2.11

Una posibilidad sintética directa para la obtención de dichos sustratos podría ser llevar a cabo reacciones regioselectivas de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio sobre sustratos con dos posiciones electrofilicas, por ejemplo en el síntesis de *Terprenin*.

La aplicación de catalizadores que permitieran llevar a cabo estas reacciones de forma regioselectiva no se ha llevado a cabo, lo que permitiría mejorar la metodología y los rendimientos, ya que se podrían reducir el número de etapas en la reacción.

²²⁹ Kamigauchi, T.; Sakazaki, R.; Nagashima, K.; Kawamura, Y.; Yasuda, Y.; Matsushima, K.; Tani, H.; Takahashi, Y.; Ishii, K.; Suzuki, R.; Koizumi, K.; Nakai, H.; Ikenishi, Y.; Terui, Y. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 445.

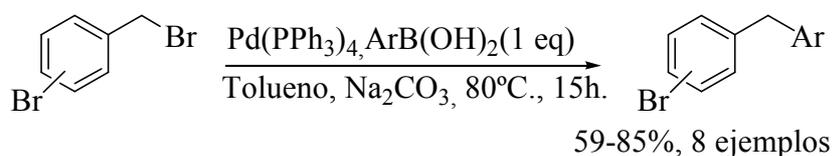
²³⁰ Kawada, K.; Arimura, A.; Tsuru, T.; Fuji, M.; Komurasaki, T.; Yonezawa, S.; Kugimiya, A.; Haga, N.; Mitsumori, S.; Inagaki, M.; Nakatani, T.; Tamura, Y.; Takechi, S.; Taishi, T.; Kishino, X.; Ohtani, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 973.

II.2.2- Reacciones regioselectivas entre enlaces Csp² y Csp³.

II.2.2.1- Antecedentes.

Por lo que respecta a las reacciones regioselectivas en derivados dihalogenados en las que los halógenos se encuentran enlazados a átomos de carbono de diferente hibridación, los únicos precedentes en la literatura se refieren a sustratos en los que el enlace Csp³-halógeno corresponde a un carbono bencílico.

En el año 2003 Duchêne y col. llevaron a cabo la reacción de acoplamiento cruzado en dibromuros con el objetivo de estudiar la posible quimioselectividad en la reacción (*esquema 2.12*).²³¹

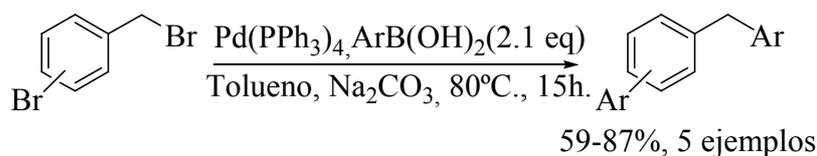


Esquema 2.12

Cuando se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado catalizada con Pd(PPh₃)₄ (3 mol%) en presencia de un equivalente de ácido arilborónico se obtuvo única y exclusivamente producto de acoplamiento cruzado sobre el carbono de hibridación sp³. No se observó mezcla de productos. Este hecho pone de manifiesto la quimioselectividad del catalizador utilizado a favor del carbono de hibridación sp³.

Si la reacción se lleva a cabo en presencia de dos equivalentes de ácido arilborónico se obtiene producto de doble acoplamiento cruzado (*esquema 2.13*).

²³¹ Langle, S.; Abarbri, M.; Duchêne, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9255.

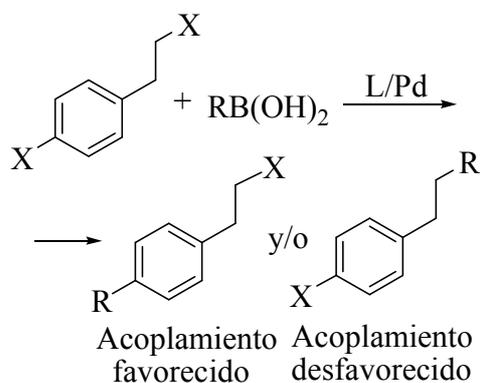


Esquema 2.13

Con esta metodología pueden llevarse a cabo acoplamientos secuenciales con ácidos arilborónicos realizando en primer lugar la reacción sobre el carbono de hibridación sp^3 y a continuación sobre el carbono de hibridación sp^2 .

No existen datos experimentales que indiquen la posibilidad de una quimioselectividad modulable, que pueda ser utilizada para invertir la regioselectividad a favor del carbono de hibridación sp^2 .

El cambio de halogenuro de bencilo a halogenuro de alquilo supone una variación considerable de reactividad en las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio. Aunque no existen datos experimentales de reactividad comparada entre un enlace Csp^2-X y un Csp^3-X (correspondiente a una posición no bencílica ni activada por un grupo funcional) pero en base a las tendencias generales mencionadas en la química del paladio se puede predecir que con el sistema catalítico apropiado, podrían llevarse a cabo transformaciones sobre el carbono de hibridación sp^2 con preferencia sobre el carbono sp^3 no activado (*esquema 2.14*).



Esquema 2.14

A pesar de la notable diferencia en la reactividad asociada con la hibridación del átomo de carbono directamente implicado en la formación del nuevo enlace no existen estudios sistemáticos que exploren y exploten la existencia de una posible quimioselectividad en este tipo de reacciones.

Por otro lado, no existen tampoco precedentes sobre reactividad comparada en derivados dihalogenados en los que el Csp^3 esté activado por un grupo funcional en posición α , siendo en este caso la eventual regioselectividad más difícil de predecir que en el caso anterior. El segundo de los objetivos de este trabajo de Tesis está dirigido a estudiar esta modalidad de regioselectividad para el caso de sulfóxidos dihalogenados.

Resultados y discusión.

Índice

I- Optimización de las condiciones de reacción.

II- Reacción de acoplamiento cruzado regioselectiva catalizada por paladio de 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno. Resultados y discusión.

III.- Aislamiento y caracterización del complejo de adición oxidante regioselectivo.

I-Optimización de las condiciones de reacción.

Las reacciones se realizaron con 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno **1d** (1 eq.), ácido arilborónico **2** (1 eq.), como base CsF (2 eq.) y un catalizador de paladio (10% mol).

Con respecto al catalizador se emplearon catalizadores de paladio con diferentes tipos de ligandos fosfina. De todos los ligandos analizados sólo los siguientes resultaron apropiados para llevar a cabo la reacción de forma regioselectiva: PPh₃, Xantphos, PCy₃, P(*o*-tolyl)₃ y P(1-Np)₃.

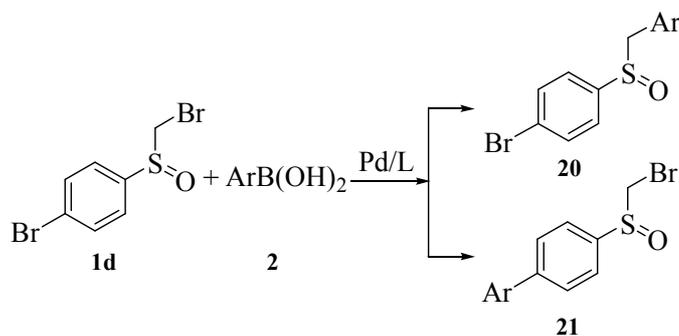
La cantidad de ácido arilborónico óptima para la reacción no debe ser superior a un equivalente (respecto al electrófilo) para poder estudiar la posible regioselectividad de la reacción.

En lo que respecta a la base, análogamente a lo descrito para las transformaciones del Capítulo 1, se obtienen los mejores resultados con CsF.

El disolvente y la temperatura son los mismos que los utilizados en las reacciones de acoplamiento cruzado descritas en el capítulo 1 (THF anhidro y 65°C.).

II- Reacción de acoplamiento cruzado regioselectiva catalizada por paladio de 1-Bromo-4 (bromometilsulfinil)benceno.

La elección adecuada del ligando de fosfina presente en el catalizador de paladio, permite que la reacción de Suzuki-Miyaura de 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno **1d** pueda ser dirigida con total regioselectividad sobre cualquier de las dos posibles posiciones reactivas. Los resultados que se describen a continuación son el primer ejemplo de una reacción de acoplamiento catalizada por paladio que se lleva a cabo con total regioselectividad sobre el grupo arilo (Csp²-Br) o alquilo (Csp³-Br) activado por un grupo funcional en posición α , mediante un simple cambio de tipo de ligando presente en el catalizador de paladio (*esquema 2.15*).



Esquema 2.15

Se aplicaron las condiciones indicadas en apartado I de este capítulo.

Tabla 2.1

Entrada	1	Método ^a	Ligando	2	2	20(%)	21(%)
1	d	A	PPh ₃	a	C ₆ H ₅	50	4
2	d	B	PPh ₃	a	C ₆ H ₅	48	4
3	d	A	PPh ₃	b	4-MeOC ₆ H ₄	69	5
4	d	A	PPh ₃	c	3-MeOC ₆ H ₄	60	5
5	d	A	PPh ₃	d	2-MeC ₆ H ₄	40	7
6	d	A	PPh ₃	f	4-BrC ₆ H ₄	50	2
7	d	A	PPh ₃	h	4-CF ₃ C ₆ H ₄	37	3
8	d	A	PPh ₃	l	3-Tienilo	-	-
9	d	A	PPh ₃	m	2-Tienilo	-	-
10	d	A	PPh ₃	o	Me	-	-
11	d	C	P(<i>p</i> -tolil) ₃	b	4-MeOC ₆ H ₄	-	-

^aMétodo A: [Pd(PPh₃)₄], 16h.; Método B: Pd(OAc)₂/ 2 PPh₃, 16h.

En estas condiciones la reacción de acoplamiento cruzado de sulfóxido **1d** con el ácido arilborónico **2** catalizada por Pd(0)/PPh₃ tiene lugar, prácticamente, en su totalidad sobre el Csp³ para dar el producto arilado **20** con un rendimiento moderado. Se observan trazas de producto de arilación **21** sobre el Csp². Tanto Pd(PPh₃)₄ como Pd(OAc)₂/PPh₃, a pesar que puedan dar lugar a especies catalíticas de distinta naturaleza, resultan ser catalizadores efectivos para la reacción general utilizando una serie de ácidos arilborónicos que presenten diferentes características estéricas y

electrónicas (*tabla 2.1, entradas 1-11*). Las propiedades estéricas y electrónicas del ácido arilborónico influyen en los rendimientos de los productos arilados **20**, pero no en la quimioselectividad en favor del Csp^3 , que es casi completa. Puede apreciarse que los ácidos arilborónicos dadores de densidad electrónica conducen al producto de arilación con rendimientos superiores a los observados para los ácidos arilborónicos con grupos aceptores (*tabla 2.1, entradas 3 ,4 ,5 y 7*). También se observa una disminución en el rendimiento del producto arilado **20** con los ácidos arilborónicos impedidos estéricamente (*tabla 2.1, entrada 6*). Los ácidos heteroarilborónicos (*tabla 2.1, entradas 8 y 9*) y alquilborónicos (*tabla 2.1, entradas 10*) no condujeron al producto deseado bajo estas condiciones.

En la reacción catalizada se observa que un cambio en las propiedades electrónicas y estéricas de los ligandos del metal puede modificar el resultado de la transformación. De hecho, cuando el ligando PPh_3 es sustituido por otro ligando con propiedades estéricas similares pero con un aumento de la basicidad, como $P(p\text{-tolil})_3$, el catalizador de paladio resultante es inactivo en la reacción (*tabla 2.1, entradas 11*).

Otras fosfinas (Binap, Dppf, Dppe, Dppp)²³² se muestran ineficaces²³³, y únicamente la fosfina bidentada Xantphos, bajo estas condiciones de reacción²³⁴, presenta igual regioselectividad que la encontrada con PPh_3 , aunque la reactividad aumentó considerablemente y la regioselectividad es total. Tanto los rendimientos como los tiempos de reacción mejoran notablemente con el uso Xantphos (*tabla 2.2, entradas 12-15 y 17-20*), con excepción del ácido arilborónico estéricamente impedido (*tabla 2.2, entrada 15*). Incluso los ácidos heteroarilborónicos que no condujeron al producto de acoplamiento deseado en los ensayos con el catalizador $Pd(PPh_3)_4$,

²³² Binap: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil; Dppf: 1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno; Dppe; 1,2-Bis(difenilfosfino)etano; Dppp; 1,2-Bis(difenilfosfino)propano.

²³³ Desde el punto de vista que no presentan actividad catalítica en la reacción.

²³⁴ Ácido arilborónico (1 equivalente), 10% $Pd(OAc)_2$, 10% Xantphos, CsF (2 equivalentes), 10 ml THF (anhidro), 65°C. durante 5 horas.

proporcionan los productos de acoplamiento con elevados rendimientos (85% y 95%) con el catalizador Pd(OAc)₂/Xantphos (*tabla 2.2, entradas 18 y 19*).

Tabla 2.2

Entrada	1	Método	Ligando	2	2	20(%)	21(%)
12	d	C	Xantphos	a	C ₆ H ₅	90	-
13	d	C	Xantphos	b	4-MeOC ₆ H ₄	91	-
14	d	C	Xantphos	c	3-MeOC ₆ H ₄	89	-
15	d	C	Xantphos	e	2-MeC ₆ H ₄	23	-
16	d	C	Xantphos	f	4-BrC ₆ H ₄	83	-
17	d	C	Xantphos	H	4-CF ₃ C ₆ H ₄	90	-
18	d	C	Xantphos	L	3-Tienil	95	-
19	d	C	Xantphos	M	2-Tienilo	88	-
20	d	C	Xantphos	O	Me	n.r.	-

^aMétodo C: Pd(OAc)₂/Xantphos, 5h.

Por el contrario, cuando se modifica la basicidad y volumen en el ligando de fósforo, se observa un cambio en la quimioselectividad de la reacción. Los ligandos voluminosos, como PCy₃, (triciclohexilfosfina) muestran una preferencia por el carbono de hibridación sp², aunque la selectividad es moderada (*Tabla 2.3, entradas 1 y 2*). La regioselectividad puede incrementarse con el uso de ligandos de fosfina impedidos estéricamente y no excesivamente básicos, como P(*o*-tolil)₃²³⁵ (*tabla 2.3, entradas 3-11*) y también P(1-naftil)₃²³⁶ (*tabla 2.4, entradas 12-20*), siendo en ambos casos el Pd(OAc)₂ la fuente de paladio.

²³⁵ Ácido arilborónico (1 equivalente), 10% Pd(OAc)₂, 10% P(*o*-tolyl)₃, CsF (2 equivalentes), 10 ml THF (anhidro), 65°C. durante 3 horas.

²³⁶ Ácido arilborónico (1 equivalente), 10% Pd(OAc)₂, 10% P(1-Np)₃, CsF (2 equivalentes), 10 ml THF (anhidro y desgasificado), 65°C. durante 16 horas.

Tabla 2.3

Entrada	1	Método ^a	Ligando	2	2	20(%)	21(%)
1	d	D	PCy ₃	b	4-MeOC ₆ H ₄	31	69
2	d	D	PCy ₃	c	3-MeOC ₆ H ₄	27	65
3	d	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	a	C ₆ H ₅	-	92
4	d	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	b	4-MeOC ₆ H ₄	-	99
5	d	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	c	3-MeOC ₆ H ₄	-	89
6	d	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	e	2-MeC ₆ H ₄	-	94
7	d	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	f	4-BrC ₆ H ₄	-	62
8	d	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	h	4-CF ₃ C ₆ H ₄	-	86
9	d	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	l	3-Tienil	-	96
10	d	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	m	2-Tienil	-	94
11	d	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	o	Me	-	n.r.

^aMétodo D: Pd(OAc)₂/PCy₃ (1:1), 4 h.; Método E: Pd(OAc)₂/P(*o*-tol)₃(1:1).

Tabla 2.3

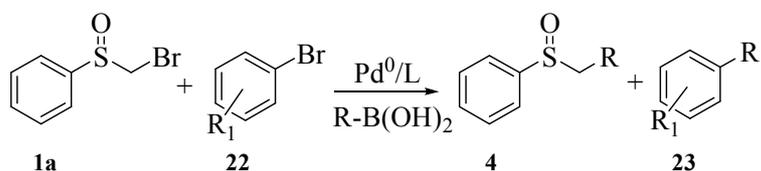
Entrada	1	Método ^a	Ligando	2	2	20(%)	21(%)
12	d	F	P(1-Np) ₃	a	C ₆ H ₅	-	76
13	d	F	P(1-Np) ₃	b	4-MeOC ₆ H ₄	-	85
14	d	F	P(1-Np) ₃	c	3-MeOC ₆ H ₄	-	75
15	d	F	P(1-Np) ₃	e	2-MeC ₆ H ₄	-	50
16	d	F	P(1-Np) ₃	f	4-BrC ₆ H ₄	-	80
17	d	F	P(1-Np) ₃	h	4-CF ₃ C ₆ H ₄	-	72
18	d	F	P(1-Np) ₃	l	3-Tienil	-	61
19	d	F	P(1-Np) ₃	m	2-Tienil	-	40
20	d	F	P(1-Np) ₃	o	Me	-	n.r.

^aMétodo F: Pd(OAc)₂/P(1-naftil)₃ (1:1), 16 h.

Estos sistemas catalíticos resultan ser eficaces para las reacciones de acoplamiento sobre el Csp² y conducen a los correspondientes derivados biarilo **21** con excelentes rendimientos y regioselectividad de 100%. La única diferencia en el comportamiento de estos ligandos se encuentra en los rendimientos y tiempos de reacción. Una vez más puede apreciarse que la regioselectividad depende exclusivamente de los ligandos de paladio y es la misma para todos los ácidos borónicos (arilos o heteroarilos), con independencia del carácter electrónico y/o estérico que presenten.

La reacción intermolecular, también puede llevarse a cabo de forma selectiva. Al igual que en las reacciones intramoleculares, puede apreciarse la independencia entre la selectividad y el carácter electrónico del ácido arilborónico utilizado.

La selectividad observada en las reacciones intermoleculares es análoga a la descrita en la reacción intramolecular (*esquema 2.16*).



Esquema 2.16

Cuando la reacción de acoplamiento cruzado se realiza en presencia de dos sustratos, (**1a** y **22** en cantidades equimolares), que presentan posiciones reactivas de diferente hibridación, la elección apropiada del ligando puede, también en este caso, dirigir la reacción sobre una posición reactiva u otra.

En el caso que el ligando elegido sea Xantphos, la reacción se produce de forma selectiva sobre el sustrato que presenta el carbono reactivo de hibridación sp³ (*tabla 2.4*).²³⁷

Tabla 2.4

Entrada	1	Método ^a	Ligando	22	4(%)	23(%)
1	1a	C	Xantphos	C ₆ H ₅ Br	89	-
2	1a	C	Xantphos	4-MeOC ₆ H ₄ Br	63	-
3	1a	C	Xantphos	4-ClC ₆ H ₄ Br	64	-
4	1a	C	Xantphos	2-MeC ₆ H ₄	23	-
5	1a	C	Xantphos	2-H ₂ NC ₆ H ₄ Br	65	-

^aMétodo C: Pd(OAc)₂/Xantphos, 5h.

Si por el contrario el ligando utilizado es P(*o*-tolil)₃, la reacción se produce de forma selectiva sobre el sustrato donde el carbono reactivo presenta hibridación sp² con excelentes resultados (*tabla 2.5*).

²³⁷ Ácido arilborónico 4-(trifluorometil)fenil (1 equivalente), 10% Pd(OAc)₂, 10% (Xantphos), CsF (2 equivalentes), 10 ml THF (anhidro), 65°C. durante 5 horas.

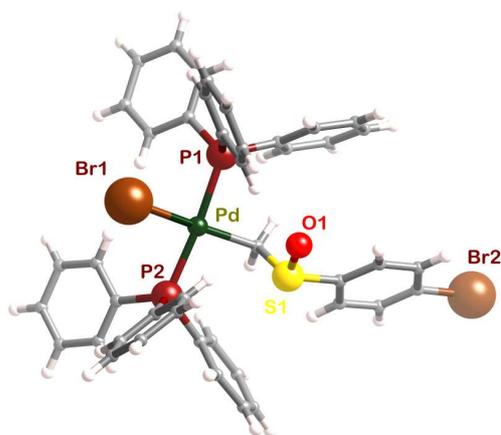
Tabla 2.5

Entrada	1	Método ^a	Ligando	22	4(%)	23(%)
1	1a	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	C ₆ H ₅ Br	-	46
2	1a	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	4-MeOC ₆ H ₄ Br	-	84
3	1a	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	4-ClC ₆ H ₄ Br	-	75
4	1a	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	2-MeC ₆ H ₄	-	38
5	1a	E	P(<i>o</i> -tolyl) ₃	2-H ₂ NC ₆ H ₄ Br	-	46

^aMétodo E: Pd(OAc)₂/P(*o*-tol)₃(1:1).

III.- Aislamiento y caracterización del complejo de adición oxidante regioselectivo.

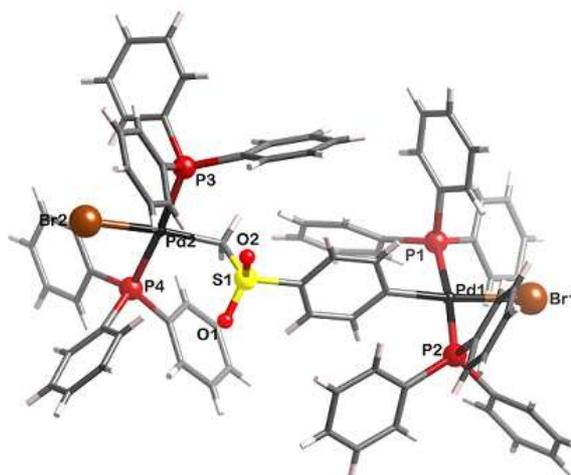
La adición a una disolución de 1-Bromo-4 (bromometilsulfinil)benceno **1d** en tolueno, de Pd(PPh₃)₄ en pequeñas porciones, permite comprobar que la adición oxidante transcurre de forma regioselectiva y en consecuencia es posible el aislamiento y caracterización por difracción de Rayos X del complejo resultante de la reacción sobre el carbono de hibridación sp³ (**Complejo 1**).



Complejo 1

Por el contrario, si la adición de Pd(PPh₃)₄ a la disolución de 1-Bromo-4 (bromometilsulfinil)benceno **1d** en tolueno se realiza de forma estequiométrica, se

obtiene el complejo de adición oxidante de forma no regioselectiva; se produce la dipaladación en las dos posiciones reactivas. Este complejo fue aislado y caracterizado por difracción de Rayos X (**Complejo 2**).



Complejo 2

En el medio de reacción el complejo sufrió la oxidación de sulfóxido a sulfona, debido posiblemente a su elevada densidad electrónica.

La estructura muestra el átomo de paladio en un entorno plano-cuadrado ligeramente distorsionado (desviación media del plano PdBr(1)P(1)P(2)C 0.048 Å con el ligando sulfinilo *trans* a bromo). La distancia Pd-Br 2.5193(9) Å se sitúa en la parte superior del rango, 2.346-2.616 Å, encontrado para bromocomplejos plano-cuadrados no iónicos de paladio en la base de datos cristalográficos de Cambridge²³⁸, lo cual es consistente con la fuerte influencia *trans* del ligando sulfinilo. Las distancias Pd-C [2.035(4) Å] y Pd-P [2.339(2) y 2.334(2) Å] son similares a las encontradas en complejos análogos. Las distancias S-C(Pd) y S=O del compuesto X, se localizan en el rango encontrado para arilalquilsulfóxidos no metalados (1.765-1.884 Å y 1.472-1.519 Å respectivamente). El grupo sulfinilo presenta desorden configuracional, encontrándose que ambos enantiómeros se hayan alternativamente presentes con

²³⁸ Cambridge Crystallographic Data Base, version 5.32; 525095.

distinto grado de ocupación. Este desorden configuracional ha sido también descrito en otros sulfinil complejos de paladio.



Parte 2^a

Análisis del efecto del ligando en las
Reacciones regioselectivas catalizadas
por paladio sobre 1-Bromo-4-
(bromometilsulfinil)benceno.

Introducción y Antecedentes.

Índice

II.- Análisis del efecto de los ligandos en la reacciones regioselectivas de 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.

II.1- Introducción.

II.2- Antecedentes bibliográficos.

- **II.2.1- Efecto de los ligandos en la etapa de adición oxidante.**
- **II.2.2- Efecto de los ligandos en otras etapas del ciclo catalítico. Estudio a partir de complejos de monoorganopaladio (II). Métodos de preparación y geometría de los complejos.**

II- Análisis del efecto de los ligandos en la reacciones regioselectivas de 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.

II.1- Introducción.

En esta segunda parte del capítulo se aborda el estudio del efecto de los ligandos sobre el resultado de la reacción, tanto en los que respecta a la clarificación del control ejercido por los ligandos sobre la selectividad, como a la eficacia/ineficacia de determinados ligandos como catalizadores de la reacción. En relación con el primer aspecto, se han llevado a cabo cálculos computacionales en los que se ha estudiado la etapa de adición oxidante del ciclo catalítico.

Respecto a la segunda cuestión, se plantea la racionalización de las diferencias observadas en los sistemas catalíticos de fosfinas bidentada²³⁹: Binap, Dppf, Dppe y Dppp frente a Xantphos, en base en la estructura y reactividad de complejos de monoorganopaladio(II).

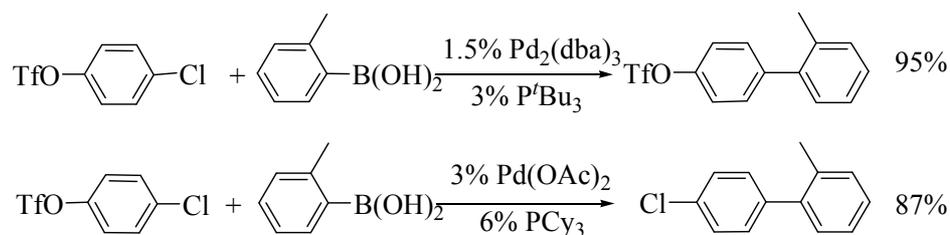
II.2- Antecedentes bibliográficos.

II.2.1- Efecto de los ligandos en la etapa de adición oxidante.

La regioselectividad en la reacción competitiva de acoplamiento cruzado de Suzuki entre cloruros y triflatos de arilo utilizando diferentes ligandos de fósforo fue descrita por Fu en 2000. Recientemente Houk y Schoenebeck intentaron explicar la diferente regioselectividad que exhiben los ligando P^tBu₃ y PCy₃ mediante un estudio teórico (*esquema 2.17*).²⁴⁰

²³⁹ Binap, Dppf, Dppe y Dppp sólo forman complejos *cis* frente Xantphos que puede formar complejos *cis* y *trans*.

²⁴⁰ Schoenebeck, F.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2496.



Esquema 2.17

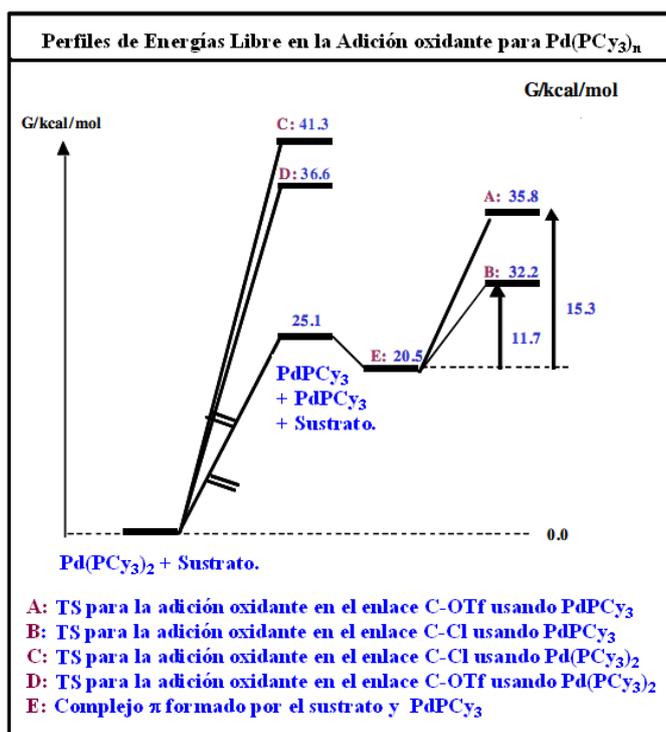
El estado de transición (TS) asociado a la etapa de adición oxidante del reactivo para obtener el complejo de Pd(II)-P'Bu₃ (monoligado) presenta una diferencia energética de 5,8 kcal/mol en favor de la adición en el enlace C-Cl, frente a la adición en el enlace C-OTf. Cuando el ligando utilizado es PCy₃, formando una especie monoligada con el Pd(II), los cálculos de los TS también indican la preferencia de la reacción sobre la posición C-Cl, 3,6 kcal/mol más bajo, frente al enlace C-OTf. Estos datos indican que cuando ambos ligandos forman especies insaturadas (monoligadas) con el paladio, tales complejos son regioselectivos sobre el enlace C-Cl. Esto no coincidiría con la regioselectividad observada experimentalmente. Teniendo en cuenta las energías de disociación de PdL₂ a PdL, así como las energías de adición oxidante, la energía libre de la vía monoligada es más favorable que la diligada. Sin embargo, la concentración relativa de PdL₂ respecto PdL en la mezcla de reacción puede ser modulada mediante la concentración de ligando utilizado.²⁴¹

Recientemente Hartwig y col. establecieron la dependencia de la concentración de la fosfina con la reacción de adición oxidante de Pd-PCy₃ sobre cloruros de arilo.²⁴² Esta se basa en la formación de especies diligadas menos activas que las monoligadas. Houk y col. observaron que un aumento en la concentración de ligando en el medio de reacción puede favorecer la formación de la especie diligada Pd(PCy₃)₂ y que ésta muestra una adición oxidante más favorable (4,7 kcal/mol) en

²⁴¹ a) Referencia 215, pag. 184; b) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 366; c) Referencia 216b, pag. 185; Galardon, E.; Ramdeehul, S.; Brown, J. M.; Cowley, A.; Hii, K. K.; Jutand, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1760; e) Referencia 216e, pag. 185; f) Referencia 216f, pag. 185; g) Yamashita, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5344.

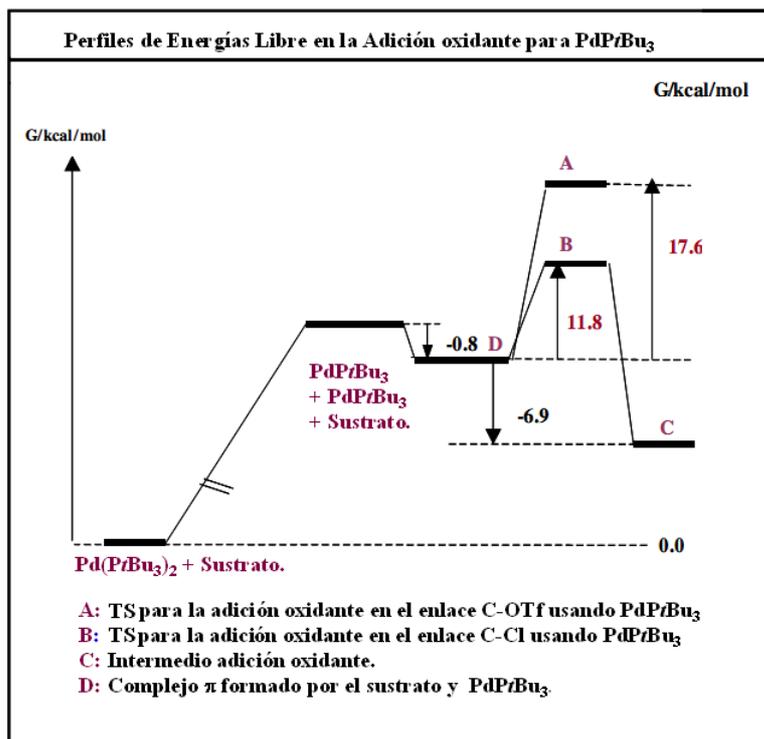
²⁴² Barrios-Landeros, F.; Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141.

en el enlace C-OTf, frente al enlace C-Cl. Esto sugiere que la especie Pd(PCy₃)_n reacciona a través de un complejo diligado en las condiciones empleadas. Por otro lado no se consiguió caracterizar el TS de la adición oxidante por parte del complejo Pd(P^tBu₃)₂. Esto podría deberse a la elevada inestabilidad de este complejo y pondría de manifiesto que la especie reactiva sería siempre monoligada (*diagramas 2.1*).²⁴³



Diagramas 2.1

²⁴³ Los cálculos se efectuaron con el método de cálculo ONIOM.



Diagramas 2.1

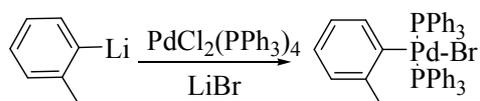
II.2.2- Efecto de los ligandos en otras etapas del ciclo catalítico. Estudio a partir de complejos de monoorganopaladio (II). Métodos de preparación y geometría de los complejos.

Los complejos de Pd(0) y fosfinas monodentadas tras la adición oxidante de haluros de 1-alqueno, 1-alquino, alilo, bencilo, y arilo, conducen a complejos de paladio (II) estables (*trans* P-P).²⁴⁴ Si por el contrario las fosfinas utilizadas son bidentadas, pueden conducir a complejos *cis* si el ángulo de mordisco de la fosfina es suficientemente pequeño o complejos *trans* si presentan mayor ángulo de mordisco.

²⁴⁴ Referencia 12, pag. 12.

Aunque el aislamiento y estudio de los complejos de adición oxidante resulta interesante, con el objetivo de poder profundizar en los aspectos mecanísticos de la reacción de acoplamiento, no resulta sencillo debido a su inestabilidad. No obstante ha conseguido aislarse y caracterizar por difracción de rayos X cierto número de intermedios metálicos de paladio (II) que aportan valiosa información sobre su geometría.

Los complejos de adición oxidante pueden obtenerse de forma directa, mediante la reacción de adición oxidante, o bien de forma indirecta a partir de reactivos organometálicos de Li o Mg y sales de paladio (II)²⁴⁵ (*esquema 2.18*).



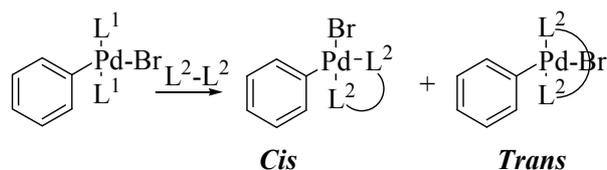
Esquema 2.18

Esta metodología ha sido ampliamente utilizada en la obtención de complejos de monoarilpaladio(II)²⁴⁶ y presenta la ventaja de poder aplicar unas condiciones de reacción más suaves que eviten la descomposición de los mismos, particularmente de los complejos más inestables.

Otra alternativa para obtener derivados de complejos de adición oxidante es el intercambio de ligandos por reacciones de sustitución. A partir de un complejo se puede obtener otro diferente mediante el intercambio de sus ligandos. La sustitución de fosfinas monodentadas por bidentadas resulta una alternativa exitosa en este tipo de reacciones (*esquema 2.19*).

²⁴⁵ Cross, R. J.; Kennedy, A. R.; Muir, K. W. *Acta Cryst.* **1995**, C51, 208.

²⁴⁶ a) Cave, G. W. V; Errington, W.; Rourke, J. R. *Acta Cryst.* **1999**, C55, 1461; b) Takenaka, K.; Minakawa, M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12273.



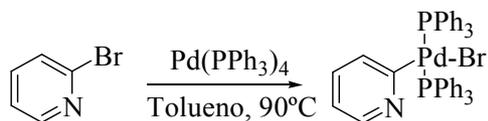
Esquema 2.19

La obtención de un isómero u otro depende del tipo de sustrato y ligando. Los ligandos bidentados con pequeño ángulo de mordisco conducen a complejos *cis* y los de mayor ángulo de mordisco pueden conducir tanto a complejos *cis* o *trans*, en función de las características estéricas y electrónicas de los ligandos (ver apartado siguiente).²⁴⁷

a) Complejos de aril y heteroarilpaladio (II).

En la bibliografía se encuentran descritos un cierto número de complejos de adición oxidante derivados de un haluro de arilo o heteroarilo aunque la variedad estructural es muy limitada, probablemente debido a que la elevada reactividad de dichos complejos dificulta en muchos casos su aislamiento y caracterización.

No obstante en el año 1980 Nakatsu y col. aislaron y caracterizaron el complejo de adición oxidante de la bromopiridina (*esquema 2.20*).²⁴⁸



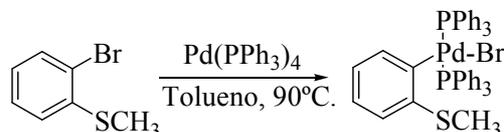
Esquema 2.20

²⁴⁷ Zuideveld, M. A.; Swennenhuis, B H. G.; Boele, M. D. K.; Guari, Y.; Van Strijdonck, G. P. F.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; Lutz, M.; Speck, A. L.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 2308.

²⁴⁸ Isobe, K.; Kai, E.; Nakamura, Y.; Nishimoto, K.; Miwa, T.; Kawaguchi, S.; Kinoshita, K.; Nakatsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2475.

Este complejo presenta una geometría plano cuadrada, con un ángulo de enlace P-Pd-P de 175.88° y una Pd-Br de 2.524 Å.

Años después Spek y col. hicieron lo propio con un yodobenceno *orto* sustituido (*esquema 2.21*).²⁴⁹



Esquema 2.21

La geometría del complejo es la plano-cuadrada, con una ángulo de enlace P-Pd-P 176.95° y una distancia de enlace Pd-I de 2.692 Å.

En la literatura existen otros ejemplos de complejos de adición oxidante con un sustituyente de tipo arilo y PPh₃ como ligando, cuya estructura es muy similar a los ya mencionados. Son complejos formados a partir de haluros de arilo sin sustituyentes²⁵⁰, haluros de arilo *orto*²⁵¹, *meta*²⁵² y *para*²⁵³ sustituidos, yoduros de piridinas²⁵⁴, cloruros de pirimidinas²⁵⁵, cloruros de naftilo²⁵⁶ y bromuros de difenilnitraceno.²⁵⁷ Todos ellos presentan una geometría plano cuadrada con ángulos de enlace P-Pd-P que se encuentran entre 170 y 180° (*trans* P-P), y una distancia de enlace Pd-X comprendida entre 1,8 y 2,7 Å, dependiendo del halógeno presente.

²⁴⁹ Van Der Voort, L.; Van Der Sluis, P.; Spek, A. L. *Acta Cryst.* **1987**, C43, 461.

²⁵⁰ Flemming, J. P.; Pilon, M. C.; Borbulevitch, O. Y.; Antipin, M. Y.; Grushin, V. V. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 280, 87.

²⁵¹ a) Bocelli, G.; Catellani, M.; Chiusoli, G. P.; Cugini, F.; Lasagni, B.; Neri Mari, M. *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 270, 123; b) Vicente, J.; Abad, J. A.; Martínez-Viviente, E.; Ramírez de Arellano, M. C. *Organometallics* **2000**, 19, 752; c) Lu, G.; Portscheller, J. L.; Malinakova, H. G. *Organometallics* **2005**, 24, 945; d) Edward Lindsell, W.; Palmer, D. D.; Preston, P. N.; Rosair, G. M. *Organometallics* **2005**, 24, 1119; e) Vicente, J.; Abad, J. A.; López-Nicolás, R. M. *Organometallics* **2004**, 23, 4325; f) Kimura, T.; Uozumi, Y. *Organometallics* **2006**, 25, 4883.

²⁵² Vicente, J.; Lyakhovych, M. *Organometallics* **2001**, 20, 4695.

²⁵³ Taher, D.; Walfort, B.; Lang, H. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 1899.

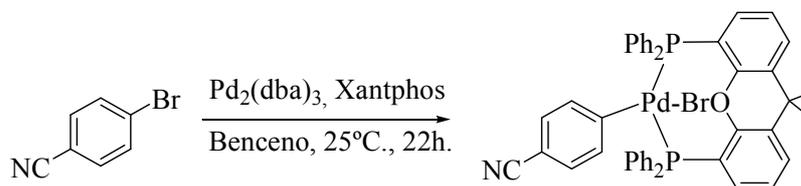
²⁵⁴ Jasim, N. A.; Perutz, R. N.; Whitwood, A. C.; Braun, T.; Izundu, J.; Neumann, B.; Rothfeld, S.; Stammer, H. G. *Organometallics* **2004**, 23, 6140.

²⁵⁵ a) Steffen, A.; Sladek, M. I.; Braun, T.; Neumann, B.; Stammer, H. G. *Organometallics* **2005**, 24, 4057; b) Peng, Z. H.; Journet, M.; Humphrey, G. *Org. Lett.* **2006**, 8, 395.

²⁵⁶ Schuster, O.; Raubenheimer, H. G. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 7997.

²⁵⁷ Singh, S.; Sharp, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5998.

Con respecto a complejos de ligandos bidentados, en 2002 Buchwald y col. aislaron, en el contexto del estudio de la reacción de aminación, el primer complejo de adición oxidante de un haluro de arilo con este tipo de ligando. El ligando de fósforo utilizado fue Xantphos (*esquema 2.22*).²⁵⁸



Esquema 2.22

Observaron que el complejo de adición oxidante aislado conducía al producto de aminocarbonilación deseado cuando se aplicaban las condiciones de la reacción.

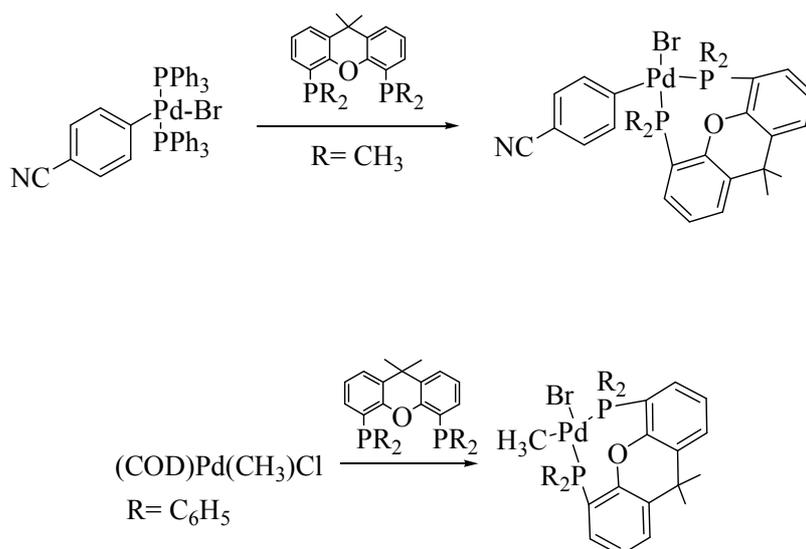
La geometría presente en este complejo es plano-cuadrada distorsionada. Un aspecto importante de la geometría del complejo obtenido es que presenta una coordinación *trans* P-P, con un ángulo de mordisco de 150.7°, a pesar de ser un ligando bidentado. Esto se debe a que el ángulo de mordisco natural del ligando es de 110°⁽²⁵⁹⁾. Este dato contrasta con cálculos efectuados sobre la flexibilidad del ángulo de mordisco de Xantphos y que se encuentra entre 97° y 135° de ángulo. Buchwald apuntó que este inusual ángulo de mordisco podría deberse a una débil interacción presente entre el paladio y el átomo de oxígeno, (Pd-O= 2.697 Å) la cual impone una distancia ligeramente superior al enlace Pd-Br 2.5324 Å. El átomo de oxígeno del complejo *trans* podría situarse en posición *apical* sobre el paladio, formando un complejo piramidal cuadrado.²⁶⁰ En esta disposición, las interacciones π - π entre los grupos fenilo en el fósforo y el grupo arilo unido al átomo de paladio resultan también favorables al complejo *trans* en relación al *cis*. Además la presencia de grupos aceptor de densidad electrónica en el anillo aromático del electrófilo puede

²⁵⁸ Referencia 149e, pag. 77.

²⁵⁹ a) Albaneze-Walker, J.; Bazaral, C.; Leavey, T.; Dormer, P. G.; Murry, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2097; b) Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2.

²⁶⁰ a) Green, M. J.; Britovsek, G. J. P.; Cavell, K. J.; Skelton B. W.; White, A. H. *Chem. Commun.* **1996**, 1563; b) Referencia 246, pag. 217.

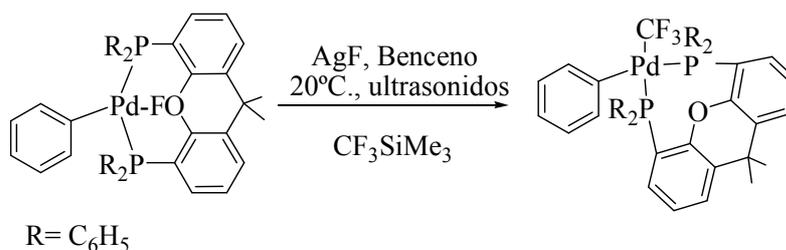
amplificar este efecto. En el caso de complejos de adición oxidante, en grupos arilo o heteroarilo, el átomo de paladio resulta ser más electrofílico que en complejos alquílicos y esto puede aumentar la interacción oxígeno-paladio. Por el contrario en complejos de paladio con ligandos de mayor carácter dador la isomería *cis* resultaría más favorable. En estos casos la interacción Pd-oxígeno desaparece debido a la menor electrofilia del átomo metálico y esto provocaría la formación única de complejo *cis* (**esquema 2.23**).



Esquema 2.23

En 2006 Grushin y col.²⁶¹ fueron los primeros en aislar y caracterizar complejos de transmetalación (en este caso se trata de complejos de diorganopaladio(II), en el contexto del estudio de reacciones de formación de enlaces C-C con derivados de intermedios de adición oxidante con el ligando Xantphos (**esquema 2.24**).

²⁶¹ Grushin, V. V.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12644.

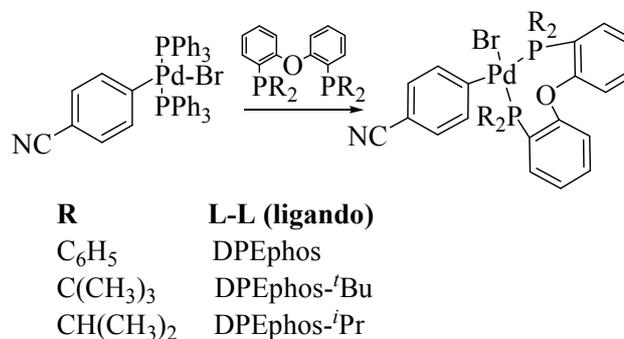


Esquema 2.25

La posibilidad de aislamiento de complejos de diorganopaladio (II) con ligandos de fosfina es altamente improbable, y en este caso particular pudo ser aislado debido a la baja reactividad que presentan los grupos trifluoruro de metilo frente a la etapa de eliminación reductora. El complejo presenta una geometría plano cuadrada distorsionada, con un ángulo de enlace P-Pd-P de 102.07°.

En 2002 van Leeuwen y col. aislaron complejos de adición oxidante con fosfinas bidentadas de la familia del Xanteno.²⁶² Los complejos se obtuvieron a partir del complejo de adición oxidante de bromoarilo a Pd(PPh₃)₄ y posterior intercambio por diversos ligandos bidentados de la familia del Xanteno.

Cuando el ligando bidentado introducido es DPEphos en todos los casos se obtienen complejos *cis* P-P (*esquema 2.26*).



Esquema 2.26

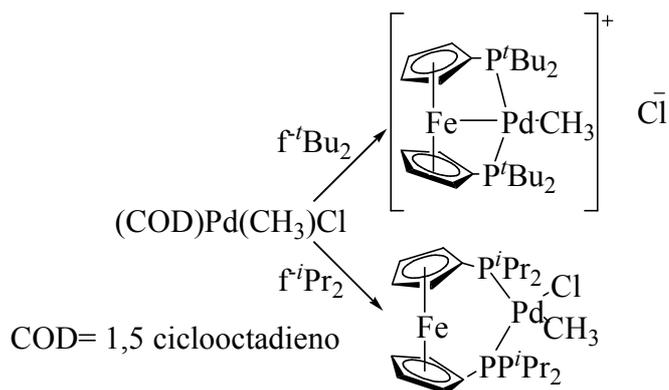
²⁶² Referencia 246, pag. 217.

Todos los complejos de monoarilpaladio(II) que contienen el ligando DPEphos presentan una coordinación *cis*, con una geometría plano cuadrada. El valor del ángulo P-Pd-P es 100.82° y no muestran interacción entre el paladio y el oxígeno presente en el ligando (Pd-O= 3.441 Å), independientemente de los otros grupos de coordinación unidos a los átomos de fósforo. El ligando DPEphos presenta un valor para el ángulo de mordisco en estado natural de 102°⁽²⁶³⁾, que es muy similar al de 100.82°, presente en los complejos.

Además de trabajar con ligando bidentados de la familia del Xanteno, van Leeuwen y col. también estudiaron complejos de paladio(II) con ligandos bidentados derivados de ferroceno. Estudios anteriores habían mostrado que Dppf se comporta generalmente como ligando *cis*-coordinado en los complejos de alquílicos de paladio(II), con una geometría plano-cuadrada.²⁶⁴ Sin embargo los complejos formados por ligandos ferroceno sustituidos por dialquifosfinas impedidas en complejos de metilpaladio (II) presentan una geometría *trans* y son catiónicos. Todos los complejos de paladio(II) que contienen como ligando un grupo ferroceno-P'Bu₂, muestran una única señal de fósforo (1.70 ppm, ³J= 4.8 Hz). Estas observaciones apoyan una coordinación *trans* en estos complejos. El volumen del ligando podría obstaculizar una coordinación *cis* en el complejo de paladio (II). Debido a que los átomos de fósforo se sitúan en disposición *trans*, el átomo de hierro puede interactuar con el paladio(II) debido a la proximidad entre los dos metales formando un complejo catiónico de geometría plano cuadrada. Al igual que el ligando Xantphos, el ligando en ferroceno-P'Bu₂ puede comportarse como un ligando tridentado Los átomos de fósforo son *trans* coordinados (P-Pd-P = 158.21°) y el átomo hierro del ligando tiene una interacción débil con el átomo de paladio (Pd-Fe = 3,0683 Å). Por el contrario, los ligandos de ferroceno con sustituyentes en los átomos de fósforos menos voluminosos, como *iso*-propilo, conducen a complejos *cis* coordinados, en los cuales no se detecta interacción Pd-Fe (**esquema 2.27**).²⁶²

²⁶³ Referencia 258, pag. 219.

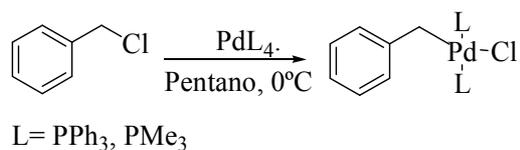
²⁶⁴ Dekker, G. P. C. M.; Elsevier, C. J.; Vrieze, K. ; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **1992**, *11*, 1598.



Esquema 2.27

b) Complejos de alquilpaladio (II).

En 1986 Milstein aisló el primer complejo de adición oxidante derivado de cloruro de bencilo, durante el estudio de las reacciones de alcoxicarbonilación de este sustrato (*esquema 2.28*).²⁶⁵

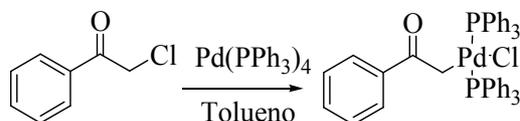


Esquema 2.28

El complejo, que se obtiene bajo suaves condiciones de reacción y con excelentes rendimientos, presenta una geometría plano cuadrada, encontrándose los ligando de fósforo coordinados en *trans*. El complejo fue caracterizado por RMN de ¹H y ³¹P, y bajo las condiciones de reacción evoluciona al producto de acoplamiento cruzado.

²⁶⁵ Milstein, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 11, 817.

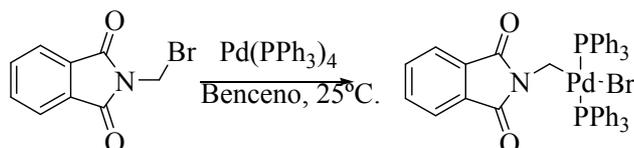
Pocos años después, 1993 Floriani y col. observaron la formación del complejo de adición oxidante derivado de una α -halocetona, en el marco del estudio de las reacciones de inserción de isonitrilo catalizadas por paladio sobre estos sustratos. (*esquema 2.29*).²⁶⁶



Esquema 2.29

Observaron que el complejo presentaba una coordinación plano-cuadrada distorsionada P-Pd-P 160.7° (*trans* P-P) y Cl-Pd-C 162.7°. También Espinet y col.²⁶⁷ estudiaron los complejos de adición oxidante derivados de α -halocetonas y su reactividad.

Años después Beller y col. obtuvieron el complejo de adición oxidante derivado de la bromometilftalimida (*esquema 2.30*).²⁶⁸



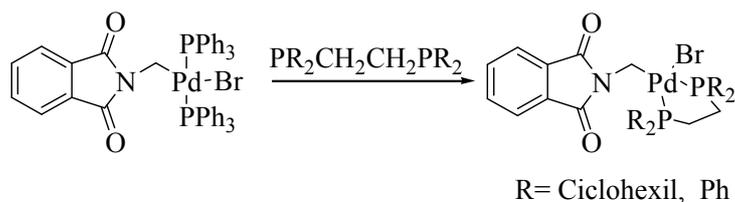
Esquema 2.30

El complejo resultante con la fosfina monodentada presentaba una coordinación *trans* y geometría plano-cuadrada. A partir de este complejo se obtuvieron otros complejos por intercambio con ligandos bidentados (*esquema 2.31*).

²⁶⁶ Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C.; Veya, P.; Floriani, C. *Organometallics* **1993**, *12*, 499.

²⁶⁷ Albéniz, A. C.; Marta Catalina, N.; Espinet, P.; Redón, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 5571.

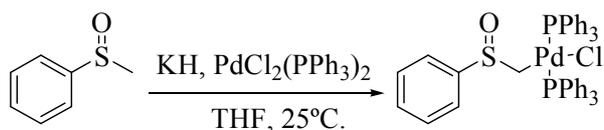
²⁶⁸ Enzmann, A.; Eckert, M.; Ponikwar, W.; Polborn, K.; Schneiderbauer, S.; Beller, M.; Beck, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1330.



Esquema 2.31

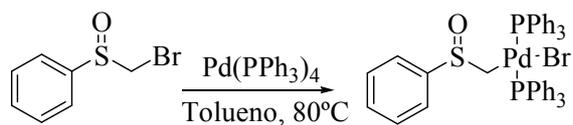
Se utilizaron ligandos bidentados de la familia de etano (Dppe y Dcpe) que presentan un ángulo de mordisco natural de 78° y se obtuvieron complejos *cis* coordinados con una geometría plano cuadrada, y con un ángulo P-Pd-P de 86.66° y una distancia de enlace Pd-Br de 2.5068 \AA . Estos complejos, tanto los *cis* como los *trans*, no conducen al producto de acoplamiento cruzado cuando se encuentran bajo las condiciones de reacción de Suzuki.

El primer complejo de paladio(II) derivado de un sulfóxido fue obtenido por Floriani y col. en 1994 siguiendo una estrategia indirecta (*esquema 2.32*).



Esquema 2.32

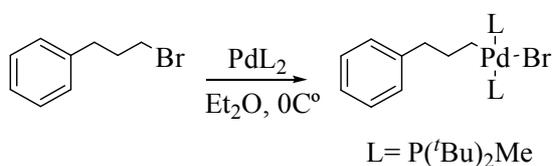
En nuestro grupo de investigación se preparó un complejo similar pero en este caso mediante una estrategia directa por adición oxidante de un α -bromosulfóxido. Este complejo presenta una geometría plano cuadrada distorsionada con un ángulo P-Pd-P de 174.3° y una distancia de enlace Pd-Br de 2.390 \AA (*esquema 2.33*).



Esquema 2.33

Cuando el complejo aislado se somete a las condiciones de la reacción de Suzuki, descritas en el capítulo 1, se obtiene el producto de acoplamiento cruzado.

El primer complejo de adición oxidante derivado de haluro de alquilo no activado fue descrito por Fu y col. en 2002 en el estudio la reacción de Suzuki sobre electrófilos de carbono sp³ no activados (*esquema 2.34*).²⁶⁹



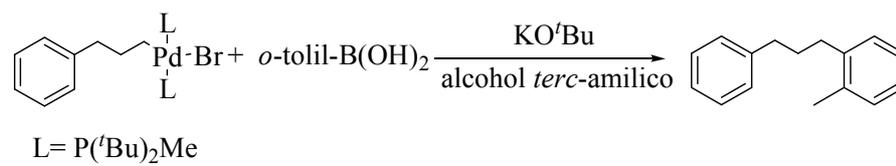
Esquema 2.34

Debido a la alta reactividad del catalizador Pd/P(^tBu)₂Me en la etapa de adición oxidante, es posible generar complejo de paladio en condiciones que sean lo suficientemente suaves para evitar que se produzca la reacción de β-eliminación de hidruro, que se postula como el principal inconveniente en este tipo de reacciones.

El complejo presenta una geometría plano-cuadrada, con un ángulo P-Pd-P de 174.28° y una distancia de enlace Pd-Br de 2.5783 Å.

Dicho complejo evoluciona al producto deseado bajo las condiciones de reacción (*esquema 2.35*).

²⁶⁹ Referencia 16, pag. 14.



Esquema 2.35

Resultados y discusión.

Índice

II.1- Resultados y discusión.

- **II.1.1- Efecto de los ligandos en la etapa de adición oxidante. Análisis de la regioselectividad por cálculos computacionales.**
- **II.1.2- Efecto de los ligandos en otras etapas del ciclo catalítico. Estudio a partir de complejos de monorganopaladio (II). Preparación de complejos de adición oxidante de α -bromometilsulfóxidos y reactividad de los mismos con ácidos arilborónicos.**

II.1.1- Efecto de los ligandos en la etapa de adición oxidante. Análisis de la regioselectividad por cálculos computacionales.

Con objeto de racionalizar la selectividad observada entre los átomos de carbono de hibridación sp^2 y sp^3 en función del ligando de fósforo utilizado, se realizaron cálculos computacionales. Se procedió al estudio de las energías de los estados de transición de las etapa de adición oxidante del catalizador de paladio formado por ligandos PPh_3 (**método A**) y $P(1\text{-naftil})_3$ (**método F**). El ligando PPh_3 fue elegido como ejemplo de una fosfina menos impedida y que conduce la reacción principalmente sobre el C_{sp^3} . Por otro lado el ligando $P(1\text{-naftil})_3$ se escogió como ejemplo de fosfina más impedida, con similares efectos electrónicos y que sólo conduce la reacción sobre la posición de hibridación sp^2 . La combinación de dos complejos metálicos y dos tipos de activación producen cuatro posibles vías de estudio. Este número se duplicó, ya que también se consideró la posibilidad de complejos monoligados o biligados.

Las energías de los aductos y estados de transición para cada una de las ocho posibles vías se recogen en la **tabla 2.6**. Las especies se encuentran etiquetadas como **Mnth**, donde **M** corresponde al tipo de fosfina: **A** para el ligando PPh_3 y **F** para $P(1\text{-naftil})_3$; **n** indica el número de fosfinas que forman el complejo: **1** para $Pd(PR_3)$, y **2** para $Pd(PR_3)_2$; **t** es la naturaleza de la especie: **add** para el aducto previo al estado de transición y **ts** para el estado de transición, y finalmente **h** muestra la hibridación del carbón activado, para el sp^3 corresponde el número **3** y **2** para la hibridación sp^2 .

Tabla 2.6

		PPh_3		$P(1\text{-naftil})_3$	
$sp^3 C$	A2add3	7.1	F2add3	5.6	
	A2ts3	17.3	F2ts3	18.6	
	A1add3	-5.7	F1add3	-3.2	
	A1ts3	19.5	F1ts3	9.0	
$sp^2 C$	A2add2	9.0	F2add2	7.1	
	A2ts2	20.5	F2ts2	23.3	
	A1add2	16.0	F1add2	5.6	
	A1ts2	18.8	F1ts2	6.7	

Energías relativas en Kcal/mol

La **tabla 2.6** muestra las energías y los estados de transición para la etapa de adición oxidante de un complejo dado con respecto las dos posibles posiciones reactivas C-Br. En la tabla se observa claramente que la reacción en el carbono sp^3 es más favorable para los dos tipos de fosfina, en los complejos biligados (**A2ts3 vs A2ts2**; 17.3 vs 20.5 kcalmol⁻¹ y **F2ts3 vs F2ts2**; 18.6 vs 23.3 kcalmol⁻¹) mientras que la reacción en el carbono sp^2 se ve favorecida, también en el caso de ambas fosfinas, si se trata de complejos monoligados (**A1ts2 vs A1ts3**; 18.8 vs 19.5 kcalmol⁻¹ y **F1ts2 vs F1ts3**; 6.7 vs 9.0 kcalmol⁻¹).

Por tanto los datos energéticos indican que la naturaleza del producto mayoritario no se correlaciona directamente con el tipo de ligando PPh₃ o P(1-naftil)₃, pero si con el número de coordinación (1 ligando frente a 2).

Esta tendencia está sólo aparentemente en contradicción con la asociación “selectividad-tipo de ligando” observada experimentalmente, puesto que existe correlación entre el número de coordinación y el tipo de ligando.

Los datos de energía obtenidos permiten concluir que independientemente del ligando de fosfina usado, los complejos de adición oxidante biligados presentan unos estados de transición más estables para la formación del complejo de adición oxidante en la posición de hibridación sp^3 que para la posición sp^2 . Esto puede parecer contrario a la dependencia observada experimentalmente entre el producto mayoritario respecto al tipo de ligando utilizado, ya que en este caso se debería de observar una ausencia de selectividad. Sin embargo, además del tipo de ligando utilizado es muy importante el número de coordinación que presente el complejo de paladio y ambos factores están directamente relacionados.

Por tanto los datos de la **tabla 2.6** apuntan a que la selectividad de la reacción viene marcada por la posibilidad que los ligandos de fósforo puedan formar complejos mono o biligados.

Los complejos de fosfina biligados pueden disociar uno de los ligandos fosfina para formar el complejo monoligado. Este complejo monoligado Pd(PR₃) es más reactivo, pero su formación depende del equilibrio de disociación, donde las fosfinas más voluminosas podrán desplazar más fácilmente el equilibrio hacia la disociación (*esquema 2.36*).²⁷⁰



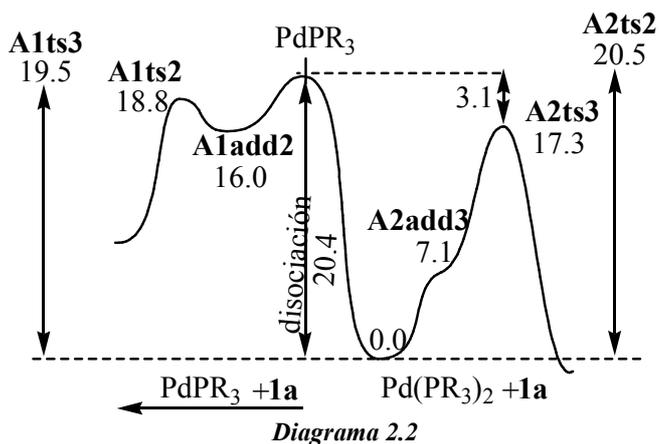
Esquema 2.36

La energía de disociación de una fosfina, calculada para el complejo Pd(PPh₃)₂ es 20,4 kcal/mol y 6,3 kcal/mol para el complejo Pd(P(1-naftil)₃)₂. Es importante señalar que se trata de una estimación aproximada. Estas energías son por lo general muy dependientes del método, el disolvente y otras moléculas en el medio de reacción y los efectos entrópicos, que son difíciles de estimar con precisión. Aplicando la corrección entrópica se acentúa todavía más la diferencia de energías de disociación para ambos complejos biligados, siendo 7,3 kcal/mol para Pd(PPh₃)₂ frente a -14,1 kcal/mol de Pd(P(1-naftil)₃)₂.

Esta diferencia en las energías de disociación entre ambos ligandos es fácilmente explicable en relación al diferente volumen estérico.

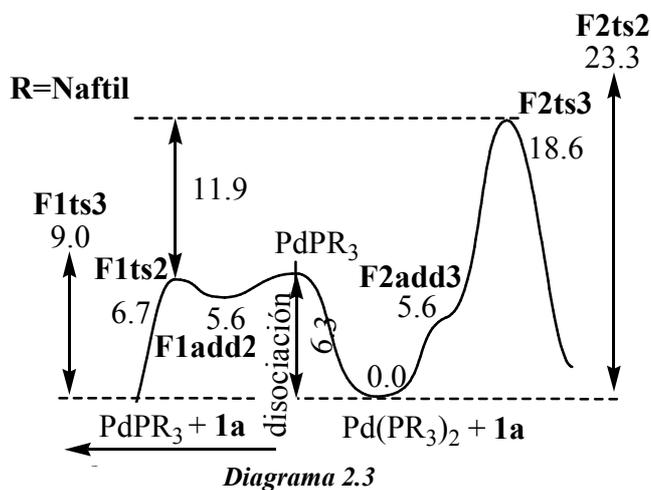
Teniendo en cuenta las cuatro vías más favorecidas de la *tabla 2.6*, **A2ts3** (3.2 Kcal/mol más estable que A2ts2), **A1ts2** (0.7 Kcal/mol más estable que A1ts3), **F2ts3** (4.7 Kcal/mol más estable que F2ts2), **F1ts2** (2.3 Kcal/mol más estable que F1ts3) y las energías de disociación estimadas para los complejos biligados fosfina, se pueden obtener los perfiles energéticos (*Diagrama 2.2 y 2.3*).

²⁷⁰ a) Ananikov, V. P.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 5390; b) Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647; c) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Lledos, A.; Maseras, F. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4459; d) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298; e) Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. *Chem. Comm.* **2004**, 2141; f) Referencia 216f, pag. 185; g) Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685; h) Barrios-Landeros, F.; Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8141.



Para el caso del ligando PPh_3 , la competencia entre las vías **A2ts3** y **A1ts2** viene marcada por la barrera energética de la energía de disociación. El coste de energía estimado para la disociación de la fosfina es superior en 3,1 kcal/mol al valor del TS **A2ts3**. Por consiguiente, para el ligando PPh_3 , la elevada energía de disociación del complejo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ provoca que se generen, mayoritariamente, complejos biligados que dan lugar a complejos de adición oxidante en el Csp^3 a través de estados de transición de menor energía a la requerida para la disociación, que podrían conducir la reacción sobre la posición Csp^2 .

Los datos energéticos para el ligando $\text{P}(\text{1-naftil})_3$ se muestran en *diagrama 2.3*;



La baja energía de disociación del complejo Pd(P(1-naftil)₃)₂ (6.3 kcal/mol) hace que la reacción pueda canalizarse a través de TS **F1ts2** (6.7 kcal/mol), el cual presenta una diferencia de energía 11,9 kcal/mol respecto al TS **F2ts3** (18.6 Kcal/mol). Además **F1ts2** se encuentra más estabilizado (12.1 kcal/mol) que **A1ts2**. Estos resultados muestran que para este ligando la activación del carbono sp² se ve favorecida, a través de la disociación de fosfina.²⁷¹

Los resultados del cálculo computacional presentan, por tanto, una buena correlación con el comportamiento observado experimentalmente para las dos fosfinas analizadas. Otras fosfinas que pueden formar complejos de paladio monoligados, como PCy₃, P(*o*-tolil)₃, muestran experimentalmente un comportamiento análogo a P(1-naftil)₃, debido a que sus características estéricas son similares y por tanto, pueden explicarse con parámetros similares. El cálculo computacional también proporciona una explicación coherente para el comportamiento observado experimentalmente con el ligando Xantphos, puesto que debido a su carácter bidentado forma complejos equivalentes a los complejos biligados y en consecuencia, presentará un comportamiento similar a Pd(PPh₃)₂. Sin embargo, los datos computacionales no proporcionan explicación para la falta de reactividad observada experimentalmente en otras fosfinas bidentadas (Ddpp, Dppf, Dppe), si bien este hecho podría estar relacionado con la existencia de una etapa ineficiente del ciclo catalítico diferente de la adición oxidante.²⁷²

Llegados a este punto, la cuestión que todavía queda por responder es por qué los complejos de fosfina monoligados activan preferentemente los centros de hibridación sp² y los complejos biligados reaccionan más fácilmente con los centros de hibridación sp³. Este hecho puede estar relacionado con el mecanismo de adición

²⁷¹ Se observada una disminución de la velocidad de reacción cuando la cantidad de fosfina más voluminosa es aumentada por encima del 30% mol, lo cual se correlaciona bien con la hipótesis de un catalizador complejo de mono-ligado.

²⁷² a) Sicre, C.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Cid, M. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7437;. b) Referencia 269c, pag. 232; c) Zuidema, E.; Van Leeuwen, P.; Bo, C. *Organometallics* **2005**, *24*, 3703.

oxidante que es diferente en cada caso y en consecuencia con los factores que determinan las energías de los estados de transición.

Las dos posibilidades, así como las conformaciones alternativas, se evaluaron para cada uno de los sistemas considerados, y sólo los correspondientes a los valores más bajos de energía se analizan a continuación.

El estado de transición **A2ts3** corresponde a un mecanismo S_N2 que presenta un sistema Pd-C-Br casi lineal (**Figura 2.1**). Esta geometría es representativa de todos los estados de transición encontrados para la activación del carbono sp^3 en este trabajo. Cabe destacar que la flexión del ángulo de enlace P-Pd-P es mínima en esta estructura, aunque esta posibilidad fue considerada en el punto de partida de las optimizaciones geométricas. Por el contrario, el estado de transición **F1ts2** corresponde a un proceso concertado, con la formación simultánea de los enlaces Pd-C (2.037 Å) y Pd-Br (2.632 Å) (**Figura 2.1**).

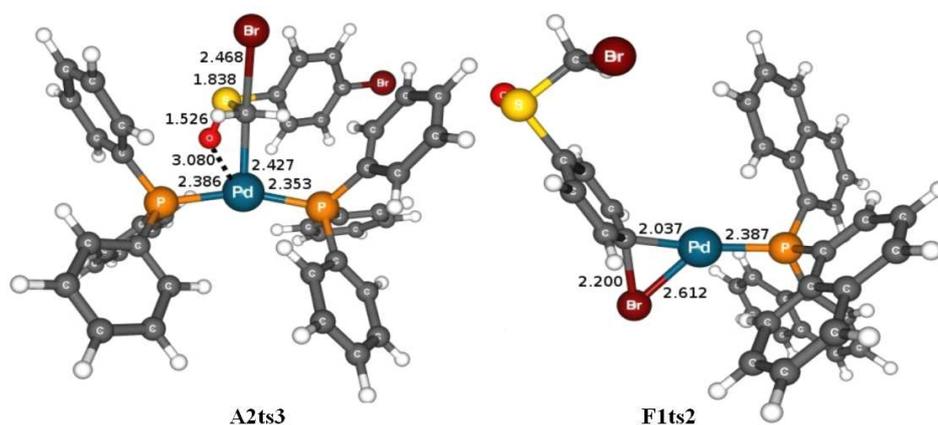


Figura 2.1

Este es también el caso más frecuente de las activaciones en átomos de carbono de hibridación sp^2 .

Curiosamente, la interacción del oxígeno y el paladio en el sulfóxido resulta bastante débil en **A2ts3**, con una distancia de 3,080 Å, posiblemente por el impedimento

derivado de la presencia de los dos ligandos fosfina. La hipótesis del impedimento es coherente con el valor de 2,162 Å encontrado para **A1ts3** (Figura 2.2). Estos datos sugieren que la interacción sulfinilo paladio no es un factor clave en la activación del carbono sp^3 ya que no se encuentra favorecida en sistemas biligados donde esta interacción es débil.

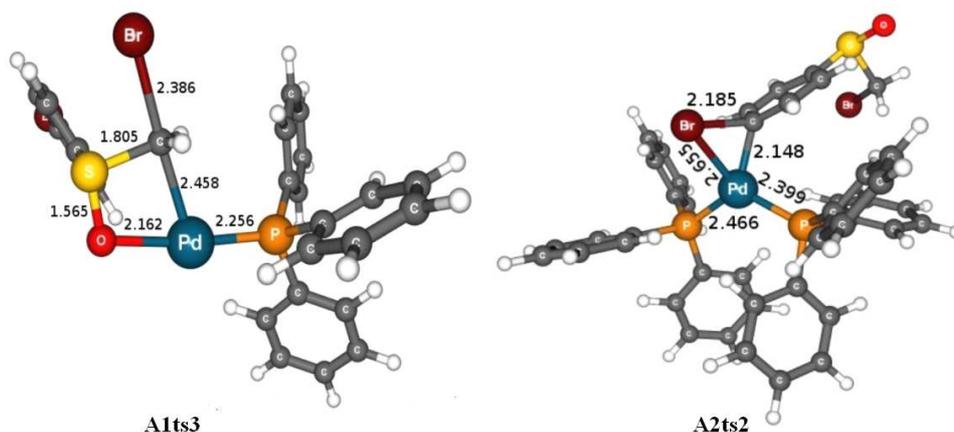


Figura 2.2

Con el fin de obtener una visión más precisa de los factores determinantes, se procedió a separar la energía relativa de los estados de transición con respecto a la distorsión de los reactivos y otros términos de interacción. Esta misma técnica se ha aplicado recientemente por Schoenebeck-Houk para analizar los resultados de competición en la etapa de adición oxidante de C-Br y frente C-OTf.²⁷³

En los cuatro casos considerados para el ligando PPh_3 (A1ts2, A1ts3, A2ts2, A2ts3), las energías potenciales relativas de los estados de transición en la fase gaseosa se descompusieron en los términos de energía de distorsión (ΔE_{dist} del sustrato **1d** y el catalizador $Pd(PPh_3)_n$) y la interacción (ΔE_{int}) mediante el cálculo de la energía de los fragmentos separados $Pd(PH_3)_n$ y **1d** en la geometría del estado de transición. Los resultados se resumen en la *tabla 2.7*.

²⁷³ Referencia 239, pag. 212.

Tabla 2.7

	$\Delta E_{\text{gas}}^{\ddagger}$	ΔE_{dist} Total (Pd(PPh ₃) _n + 1d)	ΔE_{int}
A1ts2	-12.2	22.6 (2.3 + 20.3)	-34.8
A1ts3	-10.7	23.3 (0.9 + 22.4)	-34.0
A2ts2	11.6	38.2 (17.7 + 20.5)	-26.6
A2ts3	10.5	35.3 (4.6 + 30.7)	-24.8

Energías en kcal/mol

El análisis se lleva a cabo con los valores de las energías en fase gaseosa, debido a la simplicidad y a que éstos siguen las mismas tendencias que los valores en disolución. Para los estados de transición con PPh₃, monoligada, **A1ts2** y **A1ts3**, los términos de distorsión e interacción contribuyen de forma similar al valor de la diferencia de energía entre los estados de transición contemplados. La activación del carbono sp² se ve favorecida por 0,7 kcal/mol en términos de distorsión, y por 0,8 kcal/mol en términos de interacción, resultando en una diferencia total de 1,5 kcal/mol entre ambos estados de transición. La situación es diferente para las especies de fosfina biligadas **A2ts2** y **A2ts3**. El término de interacción sigue favoreciendo la activación sp² en un 1,8 kcal/mol (-26,6 frente -24,8 kcal/mol), pero esto se ve contrarrestado por el término de distorsión, que favorece fuertemente la activación sp³ en 3,9 kcal/mol (35,3 frente 38,2 kcal/mol). Además la descomposición del término distorsión en los componentes para cada reactivo aclara todavía más las cosas. La diferencia principal se encuentra en el complejo metálico. ΔE_{dist} del catalizador es de 17,7 kcal/mol para **A2ts2** y apenas 4,6 kcal/mol para **A2ts3**. El estado de transición concertado **A2ts2** necesita distorsionar más el complejo Pd(PPh₃)₂ que el estado de transición **A2ts3** en el mecanismo SN₂. En el estado de transición **A2ts2**, *Figura 2.2*, la ruptura concertada del enlace Csp²-Br tiende a ocupar dos sitios de coordinación en el paladio, y esto obliga al P-Pd-P a reducir su ángulo de mordisco a 120,4°, el valor aproximadamente lineal que se encuentra en el reactivo. En **A2ts3**, *Figura 2.2*, únicamente el carbono coordinada al centro metálico debido a la naturaleza SN₂ del

estado de transición. El ángulo P-Pd-P sigue siendo elevado 160,2° y la energía de la distorsión es mucho menor.

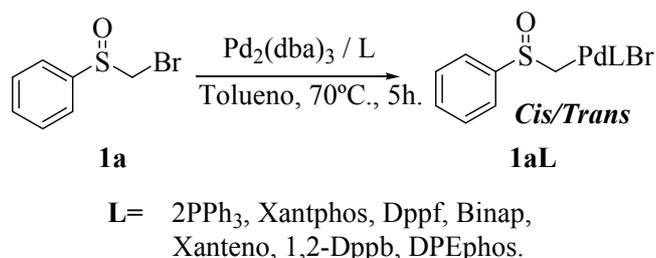
II.1.2- Efecto de los ligandos en otras etapas del ciclo catalítico. Estudio a partir de complejos de monorganopaladio (II). Preparación de complejos de adición oxidante de α -bromometilsulfóxidos y reactividad de los mismos con ácidos arilborónicos.

Los datos del cálculo computacional no ofrecen una explicación al hecho de que algunas fosfinas bidentadas como Binap, Dppf, Dppe y Dppp, no muestran un comportamiento análogo al mostrado por el sistema catalítico Pd-Xantphos, por lo que respecta a la actividad catalítica. Puesto que el cálculo computacional analiza exclusivamente la etapa de adición oxidante, cabe la posibilidad de que las diferencias radiquen en otras etapas del ciclo catalítico. Para comprobar esta hipótesis se planteó la preparación de los correspondientes complejos de adición oxidante y el estudio de su reactividad con ácidos borónicos bajo las condiciones de reacción.

Dado que la geometría e isomería del complejo de monoorganopaladio(II) resultante de la adición oxidante pueden tener influencia en las etapas posteriores del ciclo catalítico y ambos aspectos son modulables en función de las características del ligando, se describe a continuación la información estructural más significativa sobre los mismos.

Debido a la dificultad de obtener elevadas cantidades complejos de adición oxidante del complejo regioselectivo dibromado **1d** se sintetizaron complejos derivados de sulfóxido bromado **1a**

La obtención de los complejos de adición oxidante derivados de α -bromometilfenilsulfóxido sometidos a estudio se lleva a cabo bajo las mismas condiciones de reacción (*esquema 2.37*).



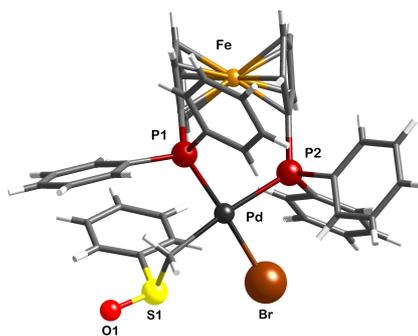
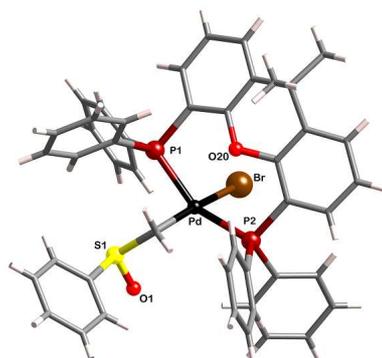
Esquema 2.37

Los complejos de adición oxidante con ligandos de fósforo, algunos de los cuales se habían mostrado ineficaces en las reacciones regioselectivas catalizadas por paladio de Suzuki, pueden ser obtenidos en rendimientos aislados cuantitativos y algunos pueden ser, incluso, purificados en columna cromatográfica debido a su elevada estabilidad.

Los ligandos bidentados presentan isomería *cis*, a excepción Xantphos (que posee un elevado ángulo de mordisco) que muestra isomería *trans* y PPh₃ que es un ligando monodentado. Tres de estos complejos han sido determinados por difracción de rayos X y el resto han sido identificados por RMN de ¹H y ³¹P, pudiéndose obtener de esta forma la información estructural relevante respecto su isomería.

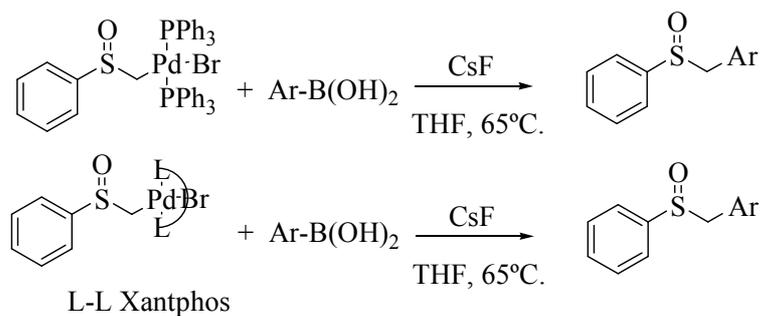
Tabla 2.8

L	Nombre	Complejos	Isomería	³¹ P-RMN (ppm)	J (Hz)
1	2PPh ₃	1a1	<i>Trans</i>	28.8	<i>S</i>
2	Xantphos	1a2	<i>Trans</i>	12.8	<i>S</i>
3	Dppf	1a3	<i>Cis</i>	12.8 y 35.5	² J _{P-P} = 25.2
4	Binap	1a4	<i>Cis</i>	13.5 y 31.6	² J _{P-P} = 36.4
5	DEPhos	1a5	<i>Cis</i>	6.2 y 19.3	² J _{P-P} = 27.4
6	Dppb	1a6	<i>Cis</i>	6.2 y 48.7	² J _{P-P} = 19.9
7	Dppe	1a7	<i>Cis</i>	42.7 y 59.0	² J _{P-P} = 19.5

*Complejo 1a3**Complejo 1a2*

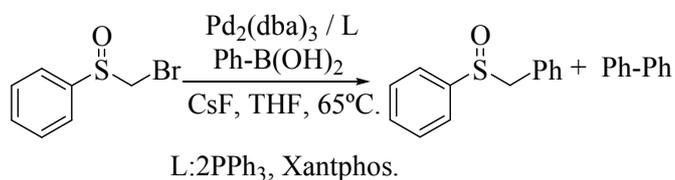
Con los complejos de adición oxidante aislados se llevaron a cabo reacciones de Suzuki, en cantidades estequiométricas, con el objetivo de conocer su reactividad e intentar explicar la razón de la inactividad de algunos de estos ligandos en las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de α -bromometilfenilsulfóxido.

Solamente los complejos que incorporan como ligandos PPh_3 o Xantphos, cuando se hicieron reaccionar con 1 equivalente de ácido arilborónico, 2 equivalentes de CsF a 65°C . en THF (anhidro), condujeron a la obtención de producto de acoplamiento cruzado (*esquema 2.38*).



Esquema 2.38

Estos ligandos, además de ser eficaces cuando forman parte del complejo de adición oxidante en cantidad estequiométrica para la obtención del producto de acoplamiento, también son efectivos formando parte del catalizador en las reacciones catalíticas (*esquema 2.39*).

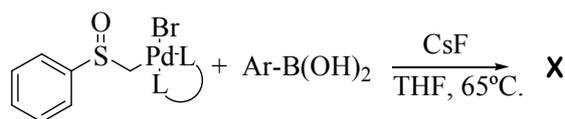


Esquema 2.39

La reacción transcurre más rápidamente con el ligando Xantphos, no apreciándose producto de homoacoplamiento, al contrario de lo observado para PPh₃ donde si es apreciable.²⁷⁴

Por otro lado los restantes complejos que incorporan como ligandos las fosfinas Binap, DEPhos, Dppf, Dppe, Dppb, bajo las mismas condiciones de reacción, no conducen al producto de acoplamiento sino a productos de descomposición y trazas de producto de homoacoplamiento (*esquema 2.40*).

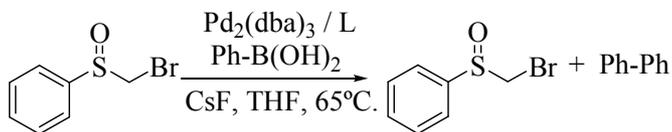
²⁷⁴ Referencia 59, pag. 37.



L-L: Dppf, Binap, Dppe, 1,2-Dppb, DPEphos.

Esquema 2.40

La presencia de producto de descomposición y homoacoplamiento puede ser indicativa de la existencia de algún inconveniente relacionado con la etapa de transmetalación y/o bien de la etapa de eliminación reductora. Si alguna de estas etapas no se produce con eficacia, el complejo puede finalizar descomponiendo en el medio de reacción. Por otro lado, cuando en las reacciones de acoplamiento cruzado de α -bromometilfenilsulfóxido se utilizan estos ligandos, se recupera el producto de partida y homoacoplamiento derivado del ácido arilborónico (*esquema 2.41*).



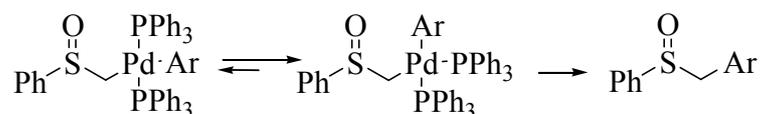
L: Dppf, Binap, Dppe, 1,2-Dppb, DPEphos.

Esquema 2.41

Los resultados indican que todos los ligandos sometidos a estudio son efectivos en la etapa de adición oxidante de α -bromosulfóxido y que los que no conducen la reacción de acoplamiento de Suzuki es debido a la ineficacia de otra etapa distinta a ésta. Los indicios parecen apuntar en la dirección que una de la etapas sucesivas a la adición oxidante no transcurre en todos los complejos de adición oxidante. Observando los complejos aislados y los datos de espectroscópicos de RMN podemos observar la isomería de los complejos efectivos y los que no. Cabe la posibilidad que la isomería o el tipo de ligando presentes en el complejo sean decisivas en la etapa de transmetalación y/o eliminación reductora, para un electrófilo de hibridación sp^3 como el sulfóxido bromado.

Observando los resultados puede apreciarse que los ligandos que son eficaces en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio presentan complejos de adición oxidante *trans* fósforo-fósforo. Por el contrario, los ligandos inactivos en esta reacción presentan complejos *cis*.

Aparentemente no existen razones para pensar que sea la transmetalación la etapa diferencial en los complejos *trans* y *cis*, debido a que la transmetalación a un complejo *cis* genera menor *transfobia* que a un complejo *trans*. Los complejos *trans* presentan una elevada estabilidad debido a que los átomos fósforo-fósforo y carbono-halógeno en disposición *trans* no generan efecto *transfobia*. Cuando sobre estos complejos se produce la etapa de transmetalación se genera un complejo *trans* carbono-carbono. Esto genera una elevada inestabilidad, que induce la isomerización del complejo *trans* a *cis*. Este complejo *cis* posee los átomos de carbono *trans* respecto los átomos de fósforo. El efecto *transfobia* fósforo-carbono, que es menor que la *transfobia* carbono-carbono²⁷⁵, también es elevado y estos complejos generan una eliminación reductora rápida (*esquema 2.42*).

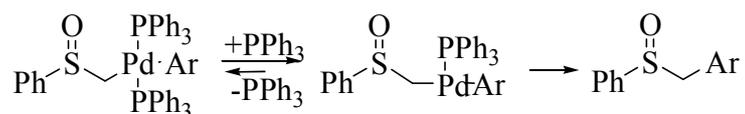


Esquema 2.42

Por otro lado cabría la posibilidad que en la etapa de eliminación reductora se encuentre el paso diferenciador en la eficacia de estos ligandos. Es conocido que la eliminación reductora puede transcurrir a través de un mecanismo *disociativo*, mediante la formación de un complejo “T”. Este mecanismo se encuentra postulado

²⁷⁵ La *transfobia trans* C-C resulta mayor que la *transfobia* de dos grupos *trans* C-P.

cuando la eliminación reductora tiene lugar para la generación de enlaces sp^3-sp^3 .²⁷⁶ El complejo resultante de la transmetalación $\text{PhS(O)CH}_2\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Ar}$ debe disociar una PPh_3 para poder llevar a cabo la isomerización a *cis*. Este proceso transcurre a través de un complejo “T”²⁷⁷, que posee una elevada reactividad en la etapa de eliminación reductora, debido fundamentalmente a efectos electrónicos relacionados con la desestabilización del paladio (II) como consecuencia de la pérdida de ligandos en el complejo (*esquema 2.43*).



Esquema 2.43

Esta podría ser la razón por la que los ligandos bidentados *cis* resultan ineficaces, debido a que estos complejos son estables en esta disposición y habitualmente no experimentan isomerización a la forma *trans*, proceso para el cual deberían disociar uno de los átomos de fósforo con la consecuente formación de un complejo “T”. Además la disociación se encuentra muy desfavorecida, lo que puede ralentizar la formación de este complejo reactivo, posible paso determinante en la eliminación reductora eficaz para un sp^3 como el sulfóxido.

Esta hipótesis ofrecería una explicación también compatible con la eficacia del ligando bidentado Xantphos ya que cabe recordar que el complejo de adición

²⁷⁶ a) Ozawa, F.; Ito, T.; Yamamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457; b) Ozawa, F.; Ito, T.; Yamamoto, A.; Nakamura, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868; c) Ozawa, F.; Ito, T.; Kurikara, K.; Yamamoto, A.; Yamamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 399; d) Ozawa, F.; Hidaka, T.; Yamamoto, A.; Yamamoto, T. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 253; e) Collman, A. H.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed.; University Science Books: Mill Valley, CA, 1987; b) Vicente, J.; Arcas, A.; Bautista, D. *Organometallics* **1997**, *16*, 2127.

²⁷⁷ Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1232; *Organometallics* **2004**, *23*, 1533.

oxidante con la fosfina Xantphos como ligando, presenta isomería *trans* debido a la interacción Pd-oxígeno.²⁷⁸ Esto se debe a la electrofilia del átomo de paladio. Sin embargo, tras la etapa de transmetalación se perdería la interacción Pd-oxígeno que posibilita la geometría *trans* del complejo, debido al aumento en densidad electrónica del átomo de paladio.²⁷⁹ Como consecuencia la desaparición de esta interacción y debido al efecto de *transfobia* generado por la disposición *trans* carbono-carbono, el complejo isomeriza rápidamente a *cis*. En el transcurso de la isomerización, un átomo de fósforo debe disociarse del complejo *trans* y pasar temporalmente por un complejo de geometría “T”. Este complejo, de elevada reactividad, podría generar la eliminación reductora, si esta etapa transcurriera de forma más rápida que la isomerización a *cis*.²⁸⁰

Si la isomerización transcurriera de forma más rápida que la eliminación reductora, se generaría el complejo *cis*. Debido al elevado ángulo de mordisco natural de este ligando, 110°, al formar un complejo *cis*, el ángulo P-Pd-P es de 102°⁽²⁸¹⁾, lo que consecuentemente reduce considerablemente el ángulo Csp³-Pd-Csp², lo que podría favorecer la formación del enlace. Esto sería acorde con lo descrito sobre el aumento de la velocidad de la etapa de eliminación reductora por razones estéricas (*esquema 2.44*).²⁸²

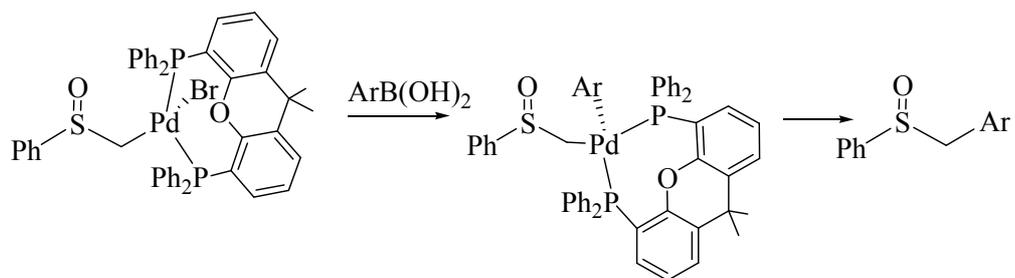
²⁷⁸ Referencia 259a, pag. 219.

²⁷⁹ Referencia 259b, pag. 219.

²⁸⁰ Referencia 257, pag. 218.

²⁸¹ Referencia 260, pag. 220.

²⁸² Referencia 276f, pag. 244.



Esquema 2.44

Conclusiones

I-Conclusiones.

El estudio de la reacción de Suzuki-Miyaura selectivas ha permitido establecer las siguientes conclusiones.

- Se ha descrito por primera vez una reacción de Suzuki-Miyaura regioselectiva, en la que la selectividad se basa en la distinta hibridación de los carbonos reactivos.
- La selectividad puede ser modificada y dirigida con la elección adecuada de los ligandos de fosfina presentes en el catalizador de paladio y puede aplicarse tanto en una variante intramolecular, con un sustrato dihalogenado como en experimentos competitivos intermoleculares.
- La reacción se lleva a cabo utilizando condiciones de reacción muy suaves y con ligandos de fosfinas asequibles y comerciales.
- Los resultados de los cálculos computacionales muestran que la clave para la selectividad se debe a un efecto combinado del número de coordinación de los ligandos presentes en el catalizador por un lado, y por otro al distinto mecanismo de reacción de la adición oxidante en función de la hibridación del carbono reactivo. Los catalizadores con dos ligandos de fosfina, Xantphos, conduce la reacción sobre el carbono sp^3 en la que el mecanismo de adición oxidante es de tipo SN_2 , mientras que los catalizadores monoligados dirigen la reacción sobre el carbono sp^2 , en los que la adición oxidante tiene lugar por un mecanismo concertado con mayor demanda estérica en el estado de transición.
- Con base en la geometría de complejos aislados de sulfínmetil paladio (II), se ha postulado una hipótesis con respecto la falta de reactividad de ciertos ligandos bidentados en etapas del ciclo catalítico distintas a la adición oxidante. La inactividad de dichos ligandos puede ser racionalizada en base a su isomería y al mecanismo disociativo postulado en la literatura para la eliminación reductora en los acoplamientos que implican carbonos de hibridación sp^3 .

- Los complejos que presentan ligandos monodentados o bidentados con isomería *trans* resultan efectivos en la reacción de acoplamiento cruzado debido, posiblemente, a la formación de un intermedio “T” muy reactivo. Por el contrario en los complejos formados por ligandos bidentados que presentan isomería *cis*, se encuentra muy desfavorecida la formación de dicho intermedio.

Parte experimental

I-Índice

I.- Reacciones regioselectivas catalizadas por paladio sobre 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.

I.1- Preparación de productos de partida.

- **I.1.1- Síntesis del 1-bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno 1d.**

**I.2- Reacción de Suzuki-Miyaura regioselectiva catalizada por paladio
Procedimiento general.**

I.3- Caracterización de productos obtenidos.

I.4- Determinación estructural por difracción de rayos X del monocristal del complejo de adición oxidante regioselectivo 1d.

II.- Análisis del efecto del ligando en las Reacciones regioselectivas catalizadas por paladio sobre 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.

II.1- Análisis de la regioselectividad por cálculos computacionales.

II.2- Síntesis de los complejos de adición oxidante derivados de α -bromometilfenilsulfóxido.

- **II.2.1- Caracterización de los complejos de adición oxidante.**
- **II.2.2- Reacción de Suzuki-Miyaura partiendo de complejos de adición oxidante. Procedimiento general.**

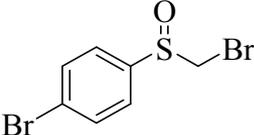
I.- Reacciones regioselectivas catalizadas por paladio sobre 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.

I.1- Síntesis del 1-bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno 1d.

A una disolución de 1-bromo-4-(metilsulfinil)benceno (10 mmol), piridina anhidra (22 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a -40°C y bajo atmósfera de argón se adiciona una solución de bromo (20 mmol) en acetonitrilo anhidro a (20 ml) a -40°C .

La mezcla se mantiene en agitación continua a -40°C . durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en diclorometano. El crudo orgánico se lava con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.02N, 30 ml), seca con Na_2SO_4 anhidro y concentra hasta sequedad. El crudo se purificada con columna cromatográfica *flash* (hexano:acetato de etilo 5:1). Rendimiento 80% aislado.

1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno (1c).

Fórmula empírica:	$\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}_2\text{OS}$.	
Masa molecular:	297.99 g/mol.	
Estado físico:	Sólido.	
Punto de fusión:	$70-72^{\circ}\text{C}$.	
Rendimiento:	80%	

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.16-4.28$ (AB, 2H, $J = 10.1$ Hz), 7.51 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz) ppm.

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 48.8, 125.5, 126.8, 132.9, 141.0$ ppm.

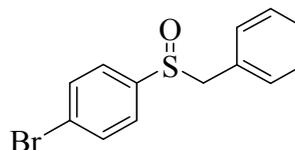
EMAR (EI^+): calculada para (M^+) $\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}_2\text{OS}$ 295.8506, observada 295.8502.

I.2- Reacción de Suzuki-Miyaura regioselectiva catalizada por paladio**Procedimiento general.**

Una mezcla de 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno **1d** (0.4 mmol), ácido arilborónico **2** (0.8 mmol), CsF (1.6 mmol), Pd (OAc)₂ 10% mmol (0.04 mmol) y el ligando de fosfina adecuado 10% mmol (0.04 mmol) se adiciona a un bulbo con "septum". A continuación se adicionan 10 ml de THF (anhidro) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a 60°C. y después del tiempo apropiado, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se hidroliza con NH₄Cl (10ml) y se extrae con dietiléter (2 x 15ml) y con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se mezclan, se secan con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente es evaporado a baja presión.

I.3- Caracterización de productos obtenidos.**1-(Bencilsulfinil)-4-bromobenceno (20da).**

Fórmula empírica:	C ₁₃ H ₁₁ BrOS
Masa molecular:	295.19 g/mol.
Estado físico:	Sólido.
Punto de fusión:	139 -140 °C.



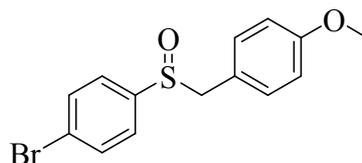
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.89-4.05 (AB, 2H, J= 12.6 Hz); 6.89-6.92 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, J= 8.3 Hz) 7.22-7.19 (m, 3H), 7.48 (d, 2H, J= 8.3 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 63.4, 126.0, 127.2, 127.15, 128.4, 128.6, 130.1, 132.0, 141.8ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₃H₁₁BrOS 293.9714, observada 293.9724.

1-Bromo-4-(4-metoxibencilsulfinil)benceno (20db).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₃BrO₂S
Masa molecular: 325.22 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 150-153°C.



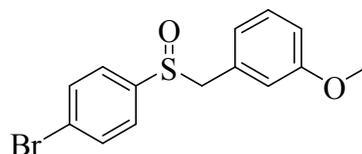
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.72 (s, 3H), 3.85-3.98 (AB, 2H, *J*= 12.8 Hz), 6.72 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 6.80 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 7.14 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.48 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 55.2, 62.7, 114.0, 120.3, 125.5, 126.0, 131.5, 131.9, 141.8, 159.7 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₃BrO₂S 323.9820, observada 323.9823.

1-[(4-Bromofenilsulfinil)metil]-3-metoxibenceno (20dc).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₃BrO₂S
Masa molecular: 325.22g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 70-72 °C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.65 (s, 3H), 3.84-4.05 (AB, 2H, *J*= 12.4 Hz), 6.42-6.43 (m, 1H), 6.49-6.52 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.17 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.50 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 55.2, 63.6, 114.4, 115.4, 122.6, 125.6, 126.0, 129.6, 130.0, 132.0, 141.9, 159.6 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₃BrO₂S 323.9820, observada 323.9822.

1-[(4-Bromofenilsulfinil)metil]-2-metilbenceno (20de).**Fórmula empírica:**C₁₄H₁₃BrOS**Masa molecular:**

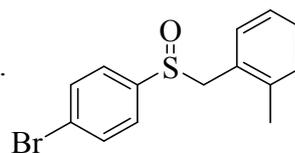
309.22 g/mol.

Estado físico:

Sólido.

Punto de fusión:

60-63°C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 2.13 (s, 3H), 3.88-4.24 (AB, 2H, J= 12.4 Hz), 6.75-6.77 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.49 (d, 2H, J= 8.6 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 19.5, 61.9, 125.7, 126.1, 126.2, 127.4, 128.7, 130.6, 131.4, 132.0, 137.7, 142.1 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₃BrOS 307.9870, observada 307.9858.

1-Bromo-4-(4-bromobencilsulfinil)benceno (20df).**Fórmula empírica:**C₁₃H₁₀Br₂OS**Masa molecular:**

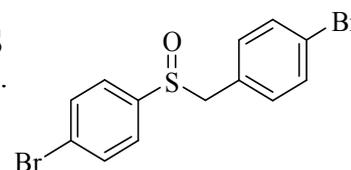
374.09 g/mol.

Estado físico:

Sólido.

Punto de fusión:

97-101°C.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.85-3.95 (AB, 2H, J= 12.6 Hz), 6.76 (d, 2H, J= 8.5 Hz), 7.15 (d, 2H, J= 8.5 Hz), 7.33 (d, 2H, J= 8.5 Hz), 7.51 (d, 2H, J= 8.5 Hz) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ= 62.3, 122.8, 125.8, 125.9, 127.4, 131.6, 131.9, 132.2, 141.4 ppm.

EMAR (EI⁺): m/z calculada para (M⁺) C₁₃H₁₀Br₂OS 371.8819, obsd. 371.8816.

1-Bromo-4-(4-(trifluorometil)bencilsulfinil)benceno (20dh).**Fórmula empírica:**C₁₄H₁₀BrF₃OS**Masa molecular:**

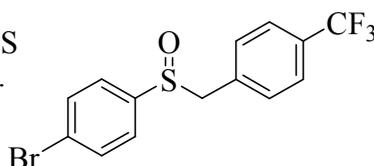
363.19 g/mol.

Estado físico:

Sólido.

Punto de fusión:

151-155°C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.92-4.06 (AB, 2H, *J*= 12.8 Hz), 7.03 (d, 2H, *J*= 8.1), 7.16 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz), 7.47 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.52 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 62.3, 125.5 (*J*= 272.2 Hz), 125.8, 125.9, 127.6, 128.1, 130.7, 132.2, 132.5, 141.3 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₀BrF₃OS 361.9588, observada 361.9584.

3-[(4-bromofenilsulfinil)metil]-tiofeno (20dl).**Fórmula empírica:**C₁₁H₉BrOS₂**Masa molecular:**

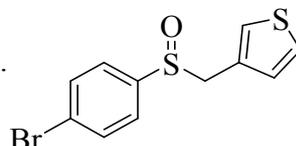
301.22 g/mol.

Estado físico:

Sólido.

Punto de fusión:

108-110°C.



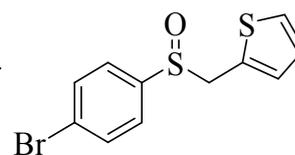
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.97-4.07 (AB, 2H, *J*= 13 Hz), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 54.5, 125.7, 125.9, 126.1, 126.6, 128.4, 128.7, 132.0, 141.9 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₁H₉BrOS₂ 299.9278, observada 299.9275.

2-[(4-Bromofenilsulfinil)metil]-tiofeno (20dm).

Fórmula empírica: C₁₁H₉BrOS₂
Masa molecular: 301.22 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 97-101°C.



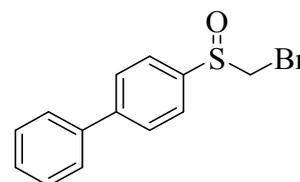
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.16-4.19 (AB, 2H, J= 4.9 Hz), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 57.5, 125.9, 126.4, 126.9, 127.3, 129.2, 132.1, 132.5, 141.7 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₁H₉BrOS₂ 299.9278, observada 299.9281.

4-(bromometilsulfinil)bifenil (21da)

Fórmula empírica: C₁₃H₁₁BrOS
Masa molecular: 295.19 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 139-143°C.



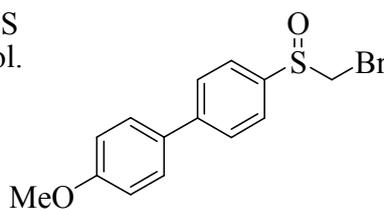
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.21-4.33 (AB, 2H, J= 10 Hz) 7.34-7.44 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 48.8, 125.3, 127.3, 128.0, 128.3, 129.0, 139.5, 140.2, 145.2 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₃H₁₁BrOS 293.9714, observada 293.9727.

4-(bromometilsulfinil)-4'-metoxibifenil (21db).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₃BrO₂S
Masa molecular: 325.22 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 118-122 °C.



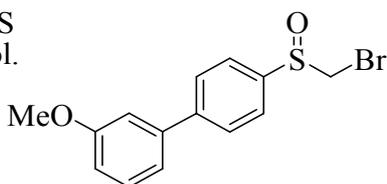
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.79 (s, 3H), 4.20-4.32 (AB, 2H, *J*= 10 Hz), 6.93 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz), 7.49 (d, 2H, *J*= 8.9 Hz), 7.67 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 48.8, 55.4, 114.4, 125.3, 127.4, 128.4, 131.9, 139.3, 144.8, 160.0 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₃BrO₂S 323.9820, observada 323.9828.

4'-(bromometilsulfinil)-3-metoxibifenil (21dc).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₃BrO₂S
Masa molecular: 325.22 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 62-66 °C.



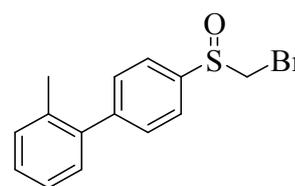
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.79 (s, 3H), 4.19-4.32 (AB, 2H, *J*= 10.0 Hz), 6.85-6.89 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H.), 7.31 (t, 1H, *J*= 7.9 Hz), 7.67 (m, 4H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 48.8, 55.3, 113.0, 113.5, 119.7, 125.2, 127.9, 130.0, 140.2, 140.9, 145.9, 160.0 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₃BrO₂S 323.9820, observada 323.9816.

4'-(bromometilsulfinil)-2-metilbifenil (21de).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₃BrOS
Masa molecular: 309,22 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 113-117 °C.



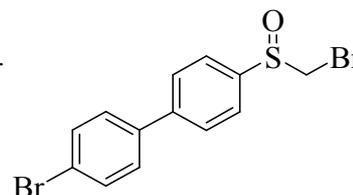
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 2.20 (s, 3H), 4.23-4.34 (AB, 2H, *J*= 10 Hz), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.44 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz), 7.68 (d, 2H, *J*= 8.3 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 20.4, 48.8, 124.7, 126.0, 128.0, 129.6, 130.1, 130.6, 135.2, 139.9, 140.2, 146.1 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₃BrOS 307.9870, observada 307.9874.

4-bromo-4'-(bromometilsulfinil)bifenil (21df).

Fórmula empírica: C₁₃H₁₀Br₂OS
Masa molecular: 374.09 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 128-132 °C.



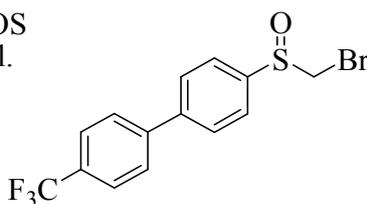
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.21-4.33 (AB, 2H, *J*= 10 Hz), 7.41 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.54 (d, 2H, *J*= 8.5 Hz), 7.66 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz), 7.71 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 47.7, 121.8, 124.5, 126.8, 127.8, 131.2, 137.4, 139.6, 143.0 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₃H₁₀Br₂OS 371.8819, observada 371.8818.

4-(bromometilsulfinil)-4'-(trifluorometil)bifenil (21dh).

Fórmula empírica: C₁₄H₁₀BrF₃OS
Masa molecular: 362.00 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 105-108 °C.



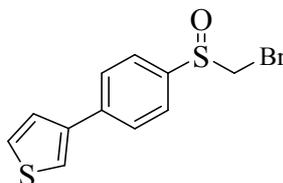
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.22-4.35 (AB, 2H, *J*= 10.1 Hz), 7.60-7.65 (m, 4H), 7.70 (d, 2H, *J*=8.67 Hz), 7.74 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 48.7, 125.5, 125.9 (q, *J*= 276.0 Hz), 126.0, 127.6, 128.1, 141.3, 142.9, 143.0, 143.6 ppm.

HRMS (E.I.) *m/z* (M⁺) calcd. for C₁₄H₁₀BrF₃OS 361.9587, obsd. 361.9588.

3-(4-(bromometilsulfinil)fenil)tiofeno (21dl).

Fórmula empírica: C₁₁H₉BrOS₂
Masa molecular: 301.22 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 108-110 °C.



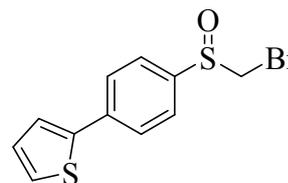
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.19-4.31 (AB, 2H, *J*= 10.2 Hz), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.65 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 7.70 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 48.7, 122.1, 125.4, 126.1, 126.9, 127.1, 139.6, 139.7, 140.6 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₁H₉BrOS₂ 299.9278, observada 299.9275.

2-(4-(bromometilsulfinil)fenil)tiofeno (21dm).

Fórmula empírica: C₁₁H₉BrOS₂
Masa molecular: 301.22 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 97-101 °C.



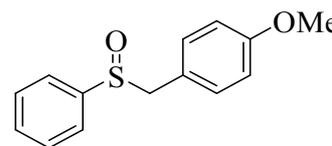
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 4.19-4.31 (AB, 2H, J= 10.0 Hz), 7.05 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.62 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.71 (d, 2H, J= 8.7 Hz, 2H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 48.7, 124.6, 125.5, 126.4, 128.4, 132.5, 138.2, 139.9, 142.4 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₁H₉BrOS₂ 299.9278, observada 299.9281.

1-(4-metoxibencilsulfinil)benzene (1ab).²⁸³

Fórmula empírica: C₁₄H₁₄O₂S
Masa molecular: 246,32 g/mol.
Estado físico: Sólido.
Punto de fusión: 128-129°C.



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.81 (s, 3H), 3.86-3.99 (AB, 2H, J= 12 Hz), 6.70 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 6.81 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.31-7.38 (m, 5H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 55.2, 62.9, 113.9, 124.5, 128.8, 131.1, 131.5, 137.5, 142.7, 159.6 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₄O₂S 246.0715, obsd. 246.0720.

²⁸³ a) Oriyama, T.; Noda, K.; Yatabe, K. *Synlett* **1997**, 6, 701; b) Yoshimura, T.; Tsukurimichi, E.; Iizuka, Y.; Mizuno, H.; Isaji, H.; Shimasaki, C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 1891; c) Russell, G. A.; Pecoraro, J. M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3990; d) Baciocchi, E.; Lanzalunga, O.; Marconi, F. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 9771. e) Baciocchi, E.; Rol, C.; Scamosci, E.; Sebastiani, G. V. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5498.

4-trifluorometilbenzil)fenilsulfoxido (1ah).²⁸⁴**Fórmula empírica:**C₁₄H₁₁F₃OS**Masa molecular:**

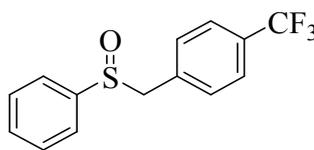
284.30 g/mol.

Estado físico:

Sólido.

Punto de fusión:

141 °C (subli.).



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ= 3.99-4.13 (AB, 2H, *J*= 12.7 Hz), 7.08 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.35-7.51 (m, 7H) ppm.

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ= 62.5, 123.9 (q, *J*= 272.1 Hz), 124.2, 125.2, 129.0, 130.5, 130.6, 131.4, 133.0, 142.2 ppm.

EMAR (EI⁺): calculada para (M⁺) C₁₄H₁₁F₃OS 284.0483, observada 284.0479.

1.4-Determinación estructural por difracción de rayos X del monocristal del complejo de adición oxidante regioselectivo 1.

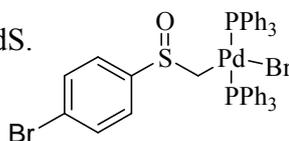
1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno (1c) + Pd(PPh₃)₂.

Fórmula empírica:C₄₃H₃₆Br₂OP₂PdS.**Masa molecular:**

929 g/mol.

Estado físico:

Sólido blanco.



³¹P-RMN (121.4 MHz, CDCl₃): δ= 30.1 (s) ppm.

Se midió un prisma amarillo pálido de dimensiones 0.19 x 0.18 x 0.11 mm³ crecido por evaporación de una disolución de CH₂Cl₂/hexano 1:4 determinándose los parámetros de la celdilla unidad, a = 14.9915(11) Å, b =

²⁸⁴ Kersten, M.; Wenschuh, E. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **1993**, 80(1-4), 81.

15.1660(11) Å, $c = 19.7400(14)$ Å, $\alpha = 90$ (3), $\beta = 90$ (3), $\gamma = 90$ (3)°, $V = 4488.1(6)$ Å³, ortorómbico, $P\bar{1}$, $Z = 4$, $D_c = 1.585$ gcm⁻³, $2\theta_{\max} = 53^\circ$, difractoro Kappa CCD, Mo K α ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 100(2)$ K.

La estructura presenta, en el mapa de diferencia de Fourier, picos de densidad electrónica elevada que quedan sin asignar (4-8 e-/Å³) en las proximidades de los átomos de paladio y de bromo. El tratamiento como una posible macla pseudo-merohédrica no contribuye a una determinación estructural satisfactoria. La estructura no queda por tanto completamente determinada debido a la baja calidad de los datos y no se discuten los aspectos cuantitativos de la misma.

Si la adición del catalizador se efectúa de forma estequiométrica se aísla el complejo dipaladado.

Se midió un prisma amarillo pálido de dimensiones 0.16 x 0.08 x 0.03 mm³ obtenido por evaporación de una disolución de CH₂Cl₂/hexano 1:4 determinándose los parámetros de la celdilla unidad, $a = 13.9172$ (5) Å, $b = 11.7447(4)$ Å, $c = 51.7128(19)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97.3700$ (10)°, $\gamma = 90^\circ$, $V = 8382.8$ (5) Å³, monoclinico, $P\bar{1}$, $Z = 4$, $D_c = 1.431$ gcm⁻³, $2\theta_{\max} = 53^\circ$, difractoro Kappa CCD, Mo K α ($\lambda = 0.71073$ Å), $T = 100(2)$ K, 97055 reflexiones medidas de las cuales 14804 son independientes, resuelto por métodos directos y refinado en F^2 (SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 961 parámetros refinados. La posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *riding* El grupo sulfínico está desordenado y ocupa alternativamente dos posiciones habiéndose refinado el grado de ocupación que resulta del 60 / 40% en la unidad asimétrica. $R1[I > 2\sigma(I)] = 0.0854$. $wR2$ (todas las reflexiones) = 0.1600, Máximo $\Delta\rho = 1.422$ eÅ⁻³.

II.- Análisis del efecto del ligando en las Reacciones regioselectivas catalizadas por paladio sobre 1-Bromo-4-(bromometilsulfinil)benceno.

II.1- Análisis de la regioselectividad por cálculos computacionales.

Las especies monoligadas A y F fueron realizados mediante el método mecánico cuántico B3LYP²⁸⁵ mientras que las especies biligadas F (F2add3, F2ts3, F2add2 y F2ts2), fueron tratados con una combinación de métodos mecánico-cuánticos y moleculares llamado ONIOM²⁸⁶ DFT tal como se aplica en el método de Gauss 03.²⁸⁷ Todas las energías indicadas en la parte experimental corresponden a entalpías, con efectos de solvatación incluidos a menos que se indique lo contrario. Algunas energías libres en disolución presentes en el texto se calculan aplicando las correcciones de energía libre en fase gas a las energías libres del disolvente y se han obtenido mediante el método de cálculo PCM.²⁸⁸ Los datos correspondientes a los cálculos computacionales, las coordenadas cartesianas y energías relativas para dibromosulfoxido se adjuntan en un CD.

²⁸⁵ a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; b) Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Physical Review B* **1988**, *37*, 785; c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.

²⁸⁶ a) Maseras, F.; Morokuma, K. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1170; b) Dapprich, S.; Komaromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1999**, *461*, 1.

²⁸⁷ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. 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.; Bakken, V.; 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. Revision C.02 ed.; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2004.

²⁸⁸ Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253; b) Miertus, S.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1982**, *65*, 239; c) Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5151; d) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032.

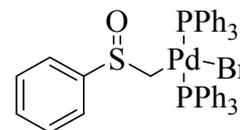
II.2- Síntesis de los complejos de adición oxidante derivados de α -bromometilfenilsulfóxido.

A una disolución de α -bromometilfenilsulfóxido (1 mmol) en tolueno (10 ml) anhidro a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón se adiciona $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 mmol) y el ligando adecuado (1 mmol). La mezcla se mantiene en agitación continua a 60°C . durante 5 horas. La disolución se filtra y el sólido se lava con dietiléter frío (5x10 ml). El sólido se seca bajo vacío hasta completa sequedad. Dependiendo de la pureza el sólido se cristaliza o purificado en columna cromatográfica *flash* (acetato de etilo y posteriormente metanol.)

I.2.1- Caracterización de los complejos de adición oxidante.

α -Bromometilfenilsulfóxido (1a) + $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$.

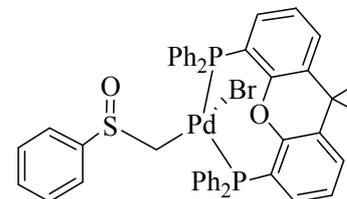
Fórmula empírica: $\text{C}_{43}\text{H}_{37}\text{BrOP}_2\text{PdS}$.
Masa molecular: 850 g/mol.
Estado físico: Sólido blanco.



^{31}P -RMN (121.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.8$ (s) ppm.

α -Bromometilfenilsulfóxido (1a) + $\text{Pd}(\text{Xantphos})$.

Fórmula empírica: $\text{C}_{46}\text{H}_{39}\text{BrO}_2\text{P}_2\text{PdS}$.
Masa molecular: 904 g/mol.
Estado físico: Sólido verde pálido.



^{31}P -RMN (121.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8$ (s) ppm.

Se midió un prisma amarillo pálido de dimensiones $0.29 \times 0.14 \times 0.06 \text{ mm}^3$ obtenido por evaporación de una disolución de CH_2Cl_2 /hexano 1:4 determinándose los parámetros de la celda unidad, $a = 12.4470(12) \text{ \AA}$, $b = 22.000(2) \text{ \AA}$, $c =$

14.4212(14) Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 100.931(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 3877.4(6) \text{ \AA}^3$, monoclinico, $P\bar{1}$, $Z = 4$, $D_c = 1.549 \text{ gcm}^{-3}$, $2\theta_{\text{max}} = 53^\circ$, difractor Kappa CCD, Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 100(2) \text{ K}$, 53039 reflexiones medidas de las cuales 9007 son independientes, resuelto por métodos directos y refinado en F^2 (SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 518 parámetros refinados. La posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *riding* El grupo sulfinilo está desordenado y ocupa alternativamente dos posiciones habiéndose refinado el grado de ocupación que resulta del 60 / 40% en la unidad asimétrica. $R1[I > 2\sigma(I)] = 0.0370$. $wR2$ (todas las reflexiones) = 0.0863, Máximo $\Delta\rho = 1.022 \text{ e\AA}^{-3}$.

α -Bromometilfenilsulfóxido (1a) + Pd-Ferroceno.

Fórmula empírica:

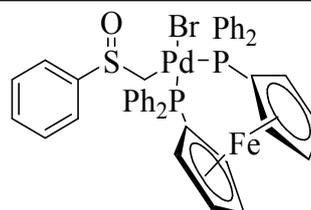
$C_{43}H_{43}BrFeOP_2PdS$

Masa molecular:

911.98 g/mol.

Estado físico:

Sólido anaranjado.



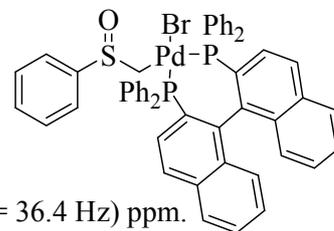
$^{31}\text{P-RMN}$ (121.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.8$ y 35.5 ($^2J_{\text{P-P}} = 25.2 \text{ Hz}$) ppm.

Se midió un prisma anaranjado de dimensiones $0.20 \times 0.12 \times 0.05 \text{ mm}^3$ obtenido por evaporación de una disolución de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexano}$ 1:4 determinándose los parámetros de la celdilla unidad, $a = 9.8495(2) \text{ \AA}$, $b = 12.4542(2) \text{ \AA}$, $c = 17.9193(14) \text{ \AA}$, $\alpha = 77.9767^\circ$, $\beta = 85.2221(2)^\circ$, $\gamma = 70.3224^\circ$, $V = 2024.14(6) \text{ \AA}^3$, triclínico, $P\bar{1}$, $Z = 2$, $D_c = 1.639 \text{ gcm}^{-3}$, $2\theta_{\text{max}} = 53^\circ$, difractor Kappa CCD, Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$, 22279 reflexiones medidas de las cuales 11703 son independientes, resuelto por métodos directos y refinado en F^2 (SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Göttingen, 1997), 474 parámetros refinados. La posición de los átomos de hidrógeno se refinó utilizando un modelo *riding* El grupo sulfinilo está desordenado y ocupa alternativamente dos posiciones habiéndose refinado el grado

de ocupación que resulta del 60 / 40% en la unidad asimétrica. $R1[I > 2\sigma(I)] = 0.0479$. $wR2$ (todas las reflexiones) = 0.0851, Máximo $\Delta\rho = 10.808 \text{ e}\text{\AA}^{-3}$.

α -Bromometilfenilsulfóxido (1a) + Pd- (*rac*)-BINAP

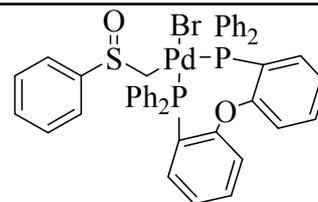
Fórmula empírica: $C_{43}H_{43}BrFeOP_2PdS$
Masa molecular: 911.98 g/mol.
Estado físico: Sólido anaranjado.



^{31}P -RMN (121.4 MHz, CDCl_3): = 13.5 y 31.6 ($^2J_{\text{P-P}} = 36.4 \text{ Hz}$) ppm.

α -Bromometilfenilsulfóxido (1a) + Pd-DEPhos

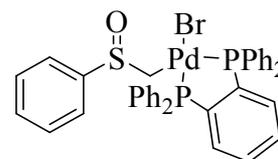
Fórmula empírica: $C_{31}H_{25}BrO_2P_2PdS$
Masa molecular: 678.89 g/mol.
Estado físico: Sólido amarillo.



^{31}P -RMN (121.4 MHz, CDCl_3): = 6.2 y 19.3 ($^2J_{\text{P-P}} = 27.4 \text{ Hz}$) ppm.

α -Bromometilfenilsulfóxido (1a) + Pd-Dppb

Fórmula empírica: $C_{37}H_{31}BrOP_2PdS$
Masa molecular: 771.98g/mol.
Estado físico: Sólido blanco.



^{31}P -RMN (121.4 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.2$ y 48.7 ppm ($^2J_{\text{P-P}} = 19.9 \text{ Hz}$) ppm.

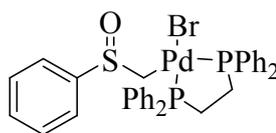
α -Bromometilfenilsulfóxido (1a) + Pd-Dppe

Fórmula empírica:C₃₃H₃₁BrOP₂PdS**Masa molecular:**

723.94g/mol.

Estado físico:

Sólido amarillo.



³¹P-RMN (121.4 MHz, CDCl₃): $\delta = 42.7$ y 59.0 ppm ($^2J_{P-P} = 19.5$ Hz) ppm.

II.2.2- Reacción de Suzuki-Miyaura partiendo de complejos de adición oxidante.**Procedimiento general.**

Una mezcla de complejo de adición oxidante (0.4 mmol), ácido arilborónico **2** (0.8 mmol) y CsF (1.6 mmol) se adiciona a un bulbo con “septum”. A continuación se adicionan 10 ml de THF (anhidro) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a 60°C. y después del tiempo apropiado, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente, se hidroliza con NH₄Cl (10ml) y se extrae con dietiléter (2 x 15ml) y con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se mezclan, se secan con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente es evaporado a baja presión.

