



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA FUNDAMENTAL

Facultade de Ciencias
Campus da Zapateira, s/n.
E-15071 A Coruña (España)
Tel.: +34 981 167 000
Fax: +34 981 167 065

Organometálicos de Indio(III) en Reacciones de Acoplamiento Cruzado: Síntesis de Pirimidinas 2,5-Disustituidas, 1,1'-Binaftilos y 1,2-Ditieniletanos

Memoria presentada por Ángeles Mosquera Lamas
para optar al grado de Doctora en Química por la
Universidade da Coruña.

A Coruña, 29 de junio de 2012.

Fdo.: Carlos Jiménez González
Director del Departamento de Química Fundamental



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE
QUÍMICA FUNDAMENTAL

Facultade de Ciencias
Campus da Zapateira, s/n.
E-15071 A Coruña (España)
Tel.: +34 981 167 000
Fax: +34 981 167 065

Luis A. Sarandeses da Costa, José Pérez Sestelo y Ricardo Riveiros Santiago, profesores del Departamento de Química Fundamental de la Universidade da Coruña,

CERTIFICAN:

Que la memoria adjunta titulada “Organometálicos de Indio(III) en Reacciones de Acoplamiento Cruzado: Síntesis de Pirimidinas 2,5-Disustituidas, 1,1'-Binaftilos y 1,2-Ditieniletenos”, que para optar al Grado de Doctora en Química presenta Dña. Ángeles Mosquera Lamas, ha sido realizada bajo su dirección en los laboratorios de Química Orgánica del Departamento de Química Fundamental, Facultad de Ciencias de la Universidade da Coruña.

Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizan su presentación en la Universidade da Coruña.

Y para que así conste, y surta los efectos oportunos, firman el presente certificado en A Coruña a 29 de junio de dos mil doce.

Fdo.: Luis A. Sarandeses da Costa

Fdo.: José Pérez Sestelo

Fdo.: Ricardo Riveiros Santiago

Agradecimientos

A los profesores Luis A. Sarandeses da Costa y José Pérez Sestelo por permitirme formar parte de su grupo de investigación y darme la oportunidad de realizar este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio y a mis compañeros de grupo, actuales y también a los que ya no están, por compartir su experiencia y conocimientos, y por todo el tiempo que hemos pasado juntos. En especial al profesor Ricardo Riveiros, codirector de esta tesis, por ayudarme a resolver todas mis dudas.

Al profesor Antonio Echavarren y a los miembros de su grupo, en especial a la Dra. Verónica López y a Nuria Huguet, por su buena acogida durante mi estancia predoctoral en Tarragona.

A los profesores Moisés Canle y M^a Isabel Fernández por la ayuda prestada en la realización de los estudios químico-físicos de los ditieniletanos.

Al Ministerio de Educación y Ciencia por haberme concedido una beca predoctoral FPI y por la ayuda económica para mi estancia en Tarragona. Asimismo, gracias al Ministerio de Educación y Ciencia y al Ministerio de Ciencia e Innovación por la financiación de los proyectos CTQ2006-06166 y CTQ2009-07180.

A mis padres y a mi hermano por estar siempre ahí apoyándome en todo momento de manera incondicional.

*La estructura conocida pero inaccesible, aún mediante la síntesis,
representa para el químico lo que para otras personas
la montaña sin escalar, el mar sin cartografiar,
el campo sin cultivar, el planeta ignoto.*

(Robert B. Woodward)

Índice

Abreviaturas y acrónimos	1
Resumen	3
Prólogo.....	5
1. Objetivos.....	7
2. Introducción: La reacción de acoplamiento cruzado	11
2.1. Desarrollo histórico	13
2.2. Mecanismo general.....	15
2.3. Componentes de la reacción.....	24
2.4. Clasificación de la reacción de acoplamiento cruzado según el organometálico empleado	28
2.4.1. Reacción de Kumada-Corriu	28
2.4.2. Reacción de Sonogashira.....	30
2.4.3. Reacción de Negishi.....	32
2.4.4. Reacción de Stille.....	33
2.4.5. Reacción de Suzuki	36
2.4.6. Reacción de Hiyama	39
2.5. Reacciones de acoplamiento cruzado carbono-heteroátomo	40
2.6. Activación C-H	44
2.7. Los organometálicos de indio(III)	47
2.7.1. Preparación de organometálicos de indio(III)	48
2.7.2. Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III)	50
2.7.3. Otras reacciones con organometálicos de indio(III)	60
2.8. Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de oro ..	62
3. Reacciones de acoplamiento cruzado con 2,5-dihalopirimidinas: Síntesis de Hirtinadina A	65
3.1. Introducción	67
3.2. Síntesis de pirimidinas sustituidas.....	70
3.3. Resultados y discusión	75
3.3.1. Reacciones de acoplamiento cruzado doble con 5-bromo-2- cloropirimidina	75

3.3.2. Reacciones de acoplamiento cruzado quimiosselectivas con 5-bromo-2-cloropirimidina.....	80
3.3.3. Reacciones de acoplamiento cruzado secuencial con 5-bromo-2-cloropirimidina.....	83
3.3.4. Síntesis de Hirtinadina A	85
3.4. Conclusiones	96
3.5. Parte experimental	97
4. Síntesis de 1,1'-binaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio	113
4.1. Introducción.....	115
4.2. Síntesis de binaftilos	120
4.3. Resultados y discusión	131
4.3.1. Síntesis de 1,1'-binaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III)	131
4.3.2. Síntesis enantioselectiva de 1,1'-binaftilos	143
4.4. Conclusiones	153
4.5. Parte experimental	154
5. Síntesis de ditieniletenos con un puente maleimida mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio.....	173
5.1. Introducción.....	175
5.2. Síntesis de ditieniletenos	181
5.3. Resultados y discusión	189
5.3.1. Síntesis de ditieniletenos con puente maleimida	190
5.3.2. Estudio de las propiedades fotoquímicas de ditieniletenos con puente maleimida	209
5.4. Conclusiones	229
5.5. Parte experimental	230
6. Conclusiones generales	251
Anexo I: Espectros de RMN	255
Anexo II: Cromatogramas de HPLC	317
Anexo III: Espectros UV-Visible, curvas de velocidad	331
Bibliografía.....	345

Abreviaturas y acrónimos

En esta memoria las abreviaturas y acrónimos más comunes en química orgánica se han empleado siguiendo las recomendaciones de la *American Chemical Society*.

Además se han utilizado las siguientes abreviaturas y acrónimos:

Ad	1-adamantilo
ATR	reflexión total atenuada
Bibl.	bibliografía
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BINOL	1,1'-binaftaleno-2,2'-diol
BQ	benzoquinona
cat.	catalítico
CataCXium® A	1-adamantil- <i>n</i> -butilfosfina
ccf	cromatografía en capa fina
δ	desplazamiento químico
d	doblete (en RMN)
da	doblete ancho (en RMN)
DAE	1,2-diariletanos
DavePhos	2-diciclohexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenilo
dba	dibencilidenacetona
dd	doble doblete (en RMN)
ddd	doble doblete doblete (en RMN)
DPEPhos	bis(2-difenilfosfinofenil)éter
dpma	<i>N,N</i> -di(pirrolil- α -metil)- <i>N</i> -(metilamina)
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
dppf	difenilfosfinoferroceno
DTE	1,2-ditieniletano
ee	exceso enantiomérico
EM	espectroscopía de masas
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
FAB	bombardero rápido de átomos
GD	grupo director
GP	grupo protector
IC ₅₀	concentración necesaria para inhibir el 50% de la actividad de la enzima
IE	impacto electrónico

IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
KenPhos	2-diciclohexilfosfino-2'-dimetilamino-1,1'-binaftilo
L	ligando
m	multiplete (en RMN)
MT	metal de transición
<i>m/z</i>	relación masa/carga
NHC	carbenos <i>N</i> -heterocíclicos
(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-PPFA	(<i>R</i>)- <i>N,N</i> -dimetil-1-[(<i>S</i>)-2-(difenilfosfino-)ferrocenil]etilamina
PS	poliestireno
PEG	polietilenglicol
QUINAP	1-(2-(difenilfosfino)naftalen-1-il)isoquinolina
QUINOX	1-(2-metoxinaftalen-1-il)isoquinolina 2-óxido
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete (en RMN)
sa	singulete ancho (en RMN)
SPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
t	triplete (en RMN)
ta	temperatura ambiente
TASF	difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio
TEOC	trimetilsililetotoxicarbonil
Tol	<i>p</i> -metilfenilo
<i>t_R</i>	tiempo de retención
XPhos	2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo

Resumen

En esta memoria se describen nuevas aplicaciones sintéticas de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con electrófilos orgánicos bajo catálisis por complejos de paladio. En primer lugar se estudian las reacciones de acoplamiento cruzado de organoíndicos con 2,5-dihalopirimidinas y se describe la primera síntesis del alcaloide Hirtinadina A. Posteriormente se estudia la síntesis de 1,1-binaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organoíndicos, incluyendo la síntesis enantioselectiva de dichos compuestos mediante la aplicación de catálisis asimétrica. La última parte de la memoria está dedicada a la síntesis de nuevos 1,2-ditieniletanos (DTEs) no simétricos con puente maleimida mediante reacciones de acoplamiento cruzado selectivas y secuenciales con organometálicos de indio(III) catalizadas por complejos de paladio. Asimismo, se estudian los procesos de fotociclación y fotorreversión de los nuevos DTEs y su utilidad como interruptores moleculares fotocromicos. En general, las reacciones de los organoíndicos recogidas en la memoria transcurren de forma eficiente con elevados rendimientos y altas selectividades, confirmando a los organometálicos de indio(III) como herramientas de utilidad en síntesis orgánica.

Nesta memoria descríbense novas aplicacións sintéticas da reacción de acoplamento cruzado de organometais de indio(III) con electrófilos orgánicos baixo catálise por complexos de paladio. En primer lugar estudanse as reaccións de acoplamento cruzado de organoíndicos con 2,5-dihalopirimidinas e descríbese a primeira síntese do alcaloide Hirtinadina A. Mais adiante estudase a síntese de 1,1'-binaftilos mediante reaccións de acoplamento cruzado con organoíndicos incluíndo a síntese enantioselectiva destes compostos mediante a aplicación de catálise asimétrica. A derradeira parte da memoria está adicada a síntese de novos 1,2-ditieniletanos (DTEs) non simétricos cunha ponte maleimida mediante reaccións de acoplamento cruzado selectivas e secuencias con organometais de indio(III) catalizadas por complexos de paladio. Ademais, estúdanse os procesos de fotociclación e fotorreversión dos novos DTEs e a súa utilidade como interruptores moleculares fotocromicos. En xeral, as reaccións dos organoíndicos recollidas na memoria transcorren de forma eficiente con elevados rendementos e altas selectividades, confirmando ós organometais de indio(III) como ferramentas de utilidade en síntese orgánica.

In this memory, new synthetic applications of the cross-coupling reaction of indium(III) organometallics with organic electrophiles catalyzed by palladium complexes are described. Firstly, the cross-coupling reactions of organoindiums with 2,5-dihalopyrimidines are studied and it is described the first synthesis of the alkaloid Hyrtinadine A. Later, it is studied the synthesis of 1,1'-binaphthyls by means of cross-coupling reactions with organoindiums, including the enantioselective synthesis of these compounds by means of the application of asymmetric catalysis. The last part of the memory is devoted to the synthesis of new unsymmetric 1,2-dithienylethenes (DTEs) with a maleimide bridge using selective and sequential cross-coupling reactions with indium(III) organometallics catalyzed by palladium complexes. Likewise, it is studied the photocyclization and photoreversion of these new DTEs and their usefulness as molecular photochromic switches. In general, the organoindium reactions gathered in the memory take place efficiently with high yields and selectivities, confirming the indium(III) organometallics as useful tools in organic chemistry.

Prólogo

En esta memoria se describe el trabajo de investigación realizado sobre las aplicaciones sintéticas de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III), catalizadas por complejos de paladio, con electrófilos orgánicos.

En primer lugar se explican los objetivos planteados y a continuación se expone el trabajo realizado que se divide en diferentes capítulos, uno introductorio y los demás dedicados a los diferentes objetivos.

En el primer capítulo se describen las características de la reacción de acoplamiento cruzado, abordando el desarrollo histórico de esta reacción e incluyendo los aspectos más relevantes de su mecanismo. Posteriormente se expone una clasificación de las reacciones de acoplamiento cruzado en función del organometálico empleado acompañada de algunos ejemplos ilustrativos. Se hace especial hincapié en la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio donde se incluyen las aportaciones realizadas por este grupo de investigación así como aportaciones relevantes de otros grupos.

El segundo capítulo de esta memoria está dedicado a las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio con 2,5-dihalopirimidinas. Se comienza con una revisión bibliográfica de esta reacción para continuar con los resultados obtenidos en los estudios de quimioselectividad de los organometálicos de indio(III). Como aplicación sintética, también se describe la primera síntesis del alcaloide Hirtinadina A. El capítulo finaliza con las conclusiones y la parte experimental de las reacciones realizadas en esta parte.

El tercer capítulo aborda la síntesis de 1,1'-binaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de organometálicos de indio(III). Al igual que en el caso anterior, se comienza con una introducción histórica y posteriormente se describen los resultados obtenidos. Las conclusiones y el trabajo experimental concluyen el capítulo.

El siguiente capítulo recoge la síntesis de nuevos 1,2-ditieniletanos (DTEs) no simétricos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III). Se estructura de la misma forma que los capítulos anteriores, con una breve introducción para situar el tema, seguida de la discusión de resultados, las conclusiones y la parte experimental.

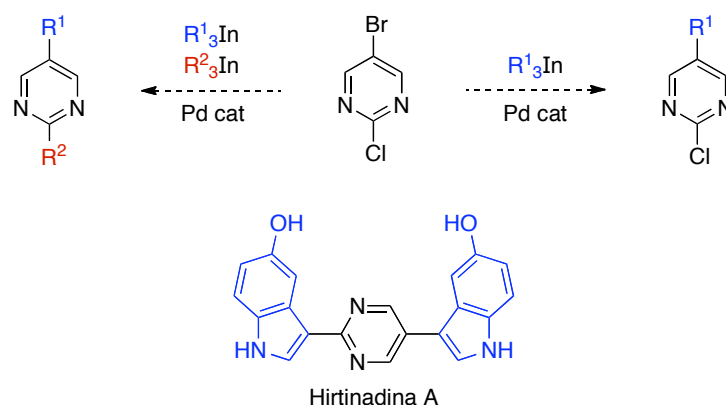
Finalmente, se detallan las conclusiones generales de la memoria acerca de las aplicaciones sintéticas de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III). La memoria también consta de una serie de apéndices donde se recogen los espectros de RMN de los compuestos preparados, datos de HPLC, medidas de UV-Vis y un listado de las referencias de la memoria. El CD-ROM adjunto recoge una versión de esta memoria en pdf junto con los archivos cif de resolución de los datos de difracción de rayos X de los compuestos correspondientes.

1

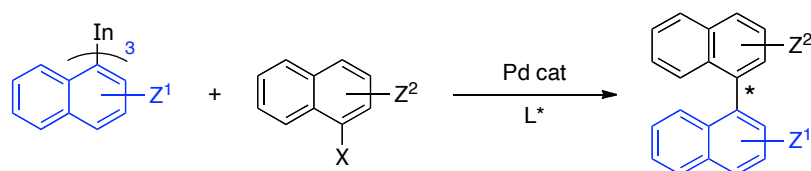
Objetivos

El objetivo fundamental de esta Tesis Doctoral es el desarrollo de aplicaciones de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) en síntesis orgánica. El trabajo se estructura en tres apartados donde se desarrollan procesos sintéticos en los que se emplean reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio catalizadas por metales de transición. Los objetivos planteados son los siguientes:

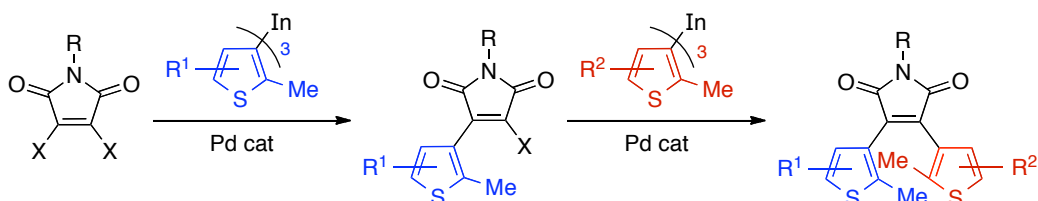
- (1) Estudio de la reacción de acoplamiento cruzado doble y secuencial de compuestos organometálicos de indio(III) con 2,5-dihalopirimidinas, bajo catálisis de complejos de paladio, y aplicación a la síntesis del alcaloide bisindólico Hirtinadina A.



- (2) Síntesis de compuestos 1,1'-binaftílicos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) catalizadas por paladio y estudio de la enantioselectividad en reacciones bajo catálisis asimétrica.



- (3) Aplicación de las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) en la síntesis de ditieniletanos no simétricos derivados de 3,4-dihalomaleimidias y el análisis de sus propiedades físico-químicas.

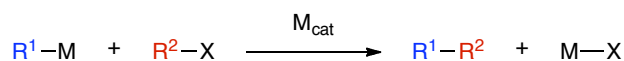


2

Introducción: La reacción de acoplamiento cruzado

La reacción de acoplamiento cruzado se define como la reacción entre un compuesto organometálico y un halogenuro o pseudohalogenuro orgánico bajo catálisis de complejos de metales de transición (Esquema 1).¹

Esquema 1



X = Cl, Br, I, OTf, SO₂, SOR, SeR, OR, I⁺R, OPO(OR)₂

M = B, Sn, Zn, MgX, Al, Cu, SiF₃, Mn, In, Au

M_{cat} = Fe, Co, Ni, Cu, Rh, Pd

La definición de la reacción de acoplamiento cruzado se ha ido ampliando de forma paralela a su desarrollo y en la actualidad incluye además de reacciones que permiten formar enlaces carbono-carbono, aquellas reacciones que conducen a la formación de enlaces carbono-heteroátomo (C-N, C-O, C-S, etc.).

2.1. Desarrollo histórico

La reacción de acoplamiento cruzado se descubrió hace 40 años gracias a diferentes contribuciones, fruto de las numerosas investigaciones precedentes y de la constante evolución científica, que permitieron concebir la idea de que la reacción entre un reactivo organometálico y un nucleófilo carbonado podía ser catalizada por un metal de transición.

El comienzo de este proceso puede situarse, posiblemente, en el año 1849 cuando los primeros compuestos organometálicos (EtZnI y Et₂Zn) fueron preparados por Frankland.² Posteriormente en el año 1900 Víctor Grignard descubrió los organomagnesianos,³ también conocidos como reactivos de Grignard, que supusieron un pilar indispensable para el desarrollo de la reacción de acoplamiento cruzado. Fruto de este descubrimiento Grignard junto con Sabatier, descubridor de

1 (a) Negishi, E.; Liu, F. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Cap. 1, p. 1. (b) Negishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233. (c) Nolan, S. P.; Navarro, O. En *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Hiyama, T., Ed.; Elsevier: Oxford, 2007; Vol. 11, Cap. 11.01., p. 1. (d) Seechurn, C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.

2 Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, *20*, 2940.

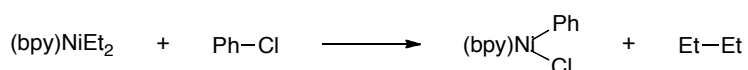
3 Grignard, V. *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322.

la catálisis heterogénea, fueron galardonados en 1912 con el Premio Nobel de Química lo que supuso el primer Nobel a la química organometálica.

En 1941 Kharasch marcó los inicios de la reacción de acoplamiento cruzado al estudiar la reacción entre reactivos de Grignard con halogenuros orgánicos en presencia de sales de metales de transición.⁴ Aunque los primeros resultados obtenidos no fueron satisfactorios, la posterior versión de esta reacción desarrollada por Kochi y Tamura permitió obtener buenos resultados en la reacción de alquilación con reactivos de Grignard catalizada por Cu y Fe.⁵

Posteriormente, se observó que la reacción entre el complejo de níquel $\text{Ni}(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{bpy})$ y clorobenceno daba lugar a la eliminación de los dos grupos etilo y a la adición del halogenuro aromático sobre el complejo que es reducido a la consiguiente especie de $\text{Ni}(0)$ (Esquema 2). De este modo, aunque en ese momento los autores no se dieron cuenta de la potencial aplicación de su descubrimiento habían encontrado dos importantes conceptos para la química organometálica la adición oxidante y la eliminación reductora.⁶

Esquema 2



Finalmente, este conjunto de avances fueron reconocidos y dieron lugar al nacimiento de la reacción de acoplamiento cruzado, que tuvo lugar de manera simultánea en el año 1972 en Francia y en Japón cuando Corriu y Masse⁷ por una parte y Tamao, Sumitani y Kumada⁸ por la otra, publicaron de manera independiente la reacción entre reactivos de Grignard y halogenuros arílicos y alquénílicos catalizada por níquel (Esquema 3).

4 Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. En *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Inc., New York, 1954; Cap. 16, p. 1046.

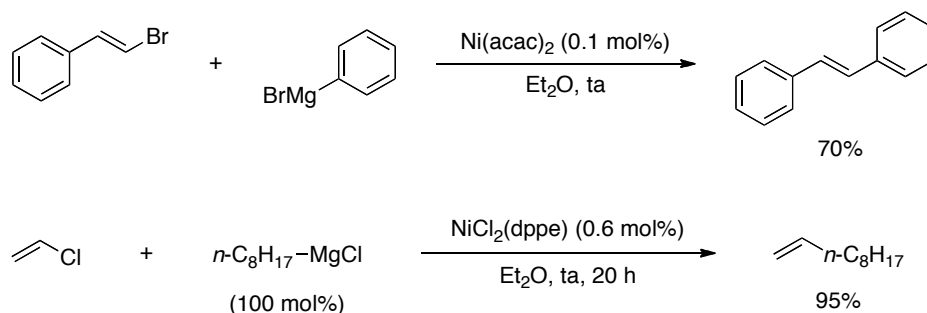
5 Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 11.

6 (a) Uchino, M.; Yamamoto, A.; Ikeda, S. *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, C63. (b) Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 5.

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

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

Esquema 3



A partir de ese momento el interés por esta reacción no ha cesado de crecer y numerosos grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en desarrollarla, comprender su mecanismo y mejorarla. De este modo, aunque inicialmente estas reacciones estuvieron catalizadas por Ni, éste dio paso a los catalizadores de Pd que resultaron ser, en términos generales, más eficientes y versátiles. Por otro lado, los compuestos organomagnesianos abrieron camino al empleo de nuevos compuestos organometálicos (Zn, Sn, Li, Al, B, Zr, In, etc.) que resultaron ser muy eficaces en la formación de enlaces carbono-carbono, convirtiendo a la reacción de acoplamiento cruzado en un proceso versátil que permite acceder a una amplia variedad de compuestos orgánicos. La importancia y las relevantes contribuciones de esta reacción fueron reconocidas con la concesión del premio Nobel de Química en el año 2010 a los profesores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por sus descubrimientos en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio en síntesis orgánica.⁹

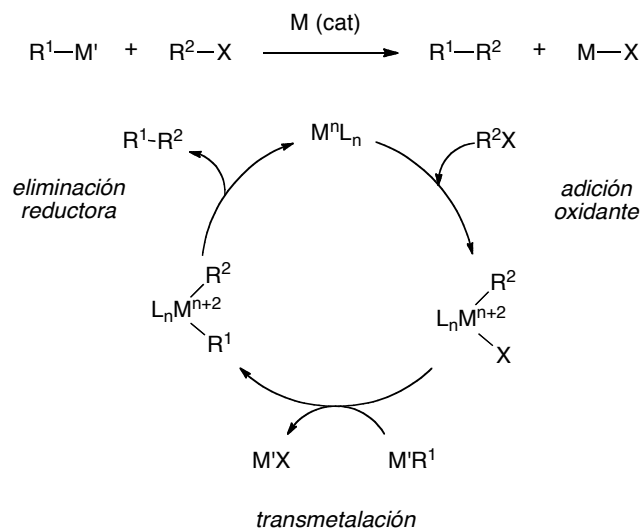
2.2. Mecanismo general

El ciclo catalítico general de una reacción de acoplamiento cruzado implica una secuencia de tres etapas fundamentales: (1) adición oxidante de un electrófilo con un enlace carbono-heteroátomo a un metal de transición de baja valencia, (2) transmetalación o desplazamiento del heteroátomo, que actúa como grupo saliente, por el nucleófilo y (3) eliminación reductora para formar un nuevo enlace carbono-carbono (Esquema 4).¹⁰

9 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html. Consultado el 28 de junio de 2012.

10 Amatore, C.; Jutand, A. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.2.19, p. 943.

Esquema 4



Aunque cada una de estas etapas del ciclo catalítico implica procesos más complejos, no existen dudas sobre la existencia de estos intermedios que han sido aislados y caracterizados mediante análisis espectroscópicos.¹¹ De este modo, la mayoría de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd(0), Ni(0) o Fe(I), pueden ser racionalizadas en términos de este ciclo catalítico común.

Entre los metales de transición empleados como catalizadores destaca el empleo del paladio, ya que sus propiedades le proporcionan una gran versatilidad en esta clase de reacciones.¹² La especie de paladio catalíticamente activa puede proceder de un complejo de Pd(0) o de un complejo de Pd(II), en cuyo caso éste debe ser reducido en el medio de reacción al correspondiente complejo de Pd(0) por los organometálicos o por las fosfinas usadas en la reacción de acoplamiento antes de entrar en el ciclo catalítico.¹³ De hecho, el fácil intercambio redox Pd(II)/Pd(0) es el principal responsable de la eficiencia catalítica de las especies de paladio durante el ciclo catalítico.

La adición oxidante y la eliminación reductora son dos etapas que se observan frecuentemente en reacciones catalizadas por complejos de metales de

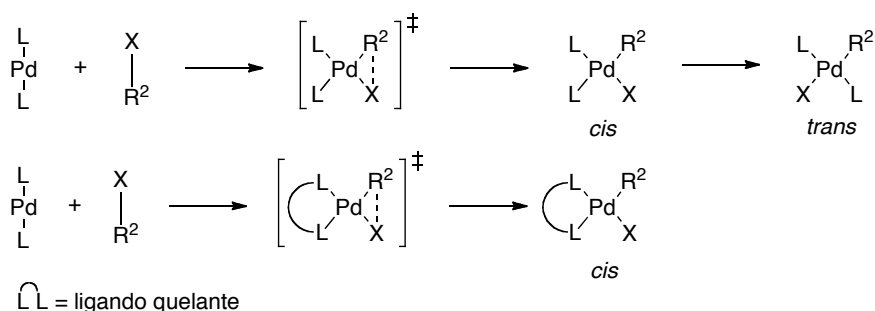
-
- 11 (a) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- 12 Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. I.2, p. 17.
- 13 (a) McCrindle, R.; Ferguson, G.; Arsenault, G. J.; McAlees, A. J.; Stephenson, D. K. *J. Chem. Res. Synop.* **1984**, 360. (b) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009. (c) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177. (d) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.

transición¹⁴ por lo que estos procesos, en comparación con la etapa de transmetalación, han sido ampliamente estudiados tanto por métodos computacionales como de manera experimental. A continuación se describirán sucintamente las características más relevantes de las tres etapas del ciclo catalítico, en las que se empleará el paladio como metal de transición:

(1) Adición oxidante

Esta etapa implica la ruptura de un enlace covalente (R^2-X) y la inserción del metal de transición (Pd) dando lugar a la formación de dos nuevos enlaces sobre el paladio ($Pd-R^2$, $Pd-X$) lo que provoca que su estado de oxidación cambie de 0 a +2. La adición oxidante de un haluro orgánico a PdL_2 se produce como un complejo *cis*- $[PdR^2XL_2]$ aunque estas especies sólo se han podido aislar en contadas ocasiones¹⁵ y se asume que isomerizan rápidamente a la forma *trans*- $[PdR^2XL_2]$ (Esquema 5). La rápida isomerización que tiene lugar se explica debido a que los complejos con un ligando fosfina y un grupo R en relación *trans* (que generalmente es el producto cinético de la adición oxidante)¹⁶ son inestables debido al elevado efecto *trans* de estos ligandos; esta interacción desestabilizante entre pares de ligandos (en este caso entre L y R^2) en complejos de Pd(II) se conoce como transfobia.¹⁷ No obstante, en el caso de ligandos quelatantes, es decir ligandos que posean más de una posición de coordinación como el BINAP, el producto termodinámico de la adición oxidante es *cis* en lugar de *trans*.¹⁸

Esquema 5



14 Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H. L.; Thiel, W. *Organometallics* **2005**, *24*, 2398.

15 (a) Urata, H.; Tanaka, M.; Fuchikami, T. *Chem. Lett.* **1987**, 751. (b) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 954.

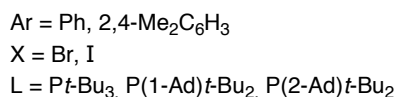
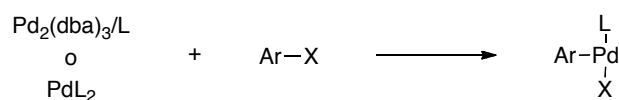
16 Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.

17 Vicente, J.; Arcas, A.; Bautista, D.; Jones, P. G. *Organometallics* **1997**, *16*, 2127.

18 (a) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M.; Martínez-Illarduya, J. M. *Chem. Commun.* **2001**, 339. (b) Crociani, B.; Antonaroli, S.; Beghetto, V.; Matteoli, U.; Scrivanti, A. *Dalton Trans.* **2003**, 2194. (c) Crociani, B.; Antonaroli, S.; Canovese, L.; Uguagliati, P.; Visentin, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *4*, 732.

De manera general, se asume que la adición oxidante puede proceder mediante dos mecanismos distintos: asociativo o disociativo.¹⁹ En el mecanismo asociativo la etapa de adición oxidante se produce sobre un complejo difosfina lineal (PdL₂) dando lugar a un complejo plano cuadrado *cis* (Esquema 5). Mientras que en el mecanismo disociativo una fosfina es eliminada antes de empezar el ciclo catalítico y todas las etapas del mismo tienen lugar sobre una especie de paladio monofosfina (PdL). La adición oxidante del electrófilo al sistema monofosfina genera una especie tricoordinada con forma de T que ha podido ser aislada obteniéndose un complejo *cis* que aparentemente posee una vacante de coordinación en *trans* al grupo arilo (Esquema 6).²⁰

Esquema 6



El mecanismo de la adición oxidante de haluros arílicos a complejos Pd(PR₃)₂ es muy sensible al volumen de la fosfina, de manera que aquellos complejos con fosfinas muy voluminosas como P(*t*-Bu)₃ siguen un mecanismo disociativo en la adición oxidante,²⁰ mientras que con grupos menos voluminosos como PCy₃ el mecanismo es asociativo.²¹ Recientemente se ha propuesto, en base a datos experimentales y teóricos, que con ligandos voluminosos la mayoría de los intermedios serán tricoordinados.²²

Las propiedades electrónicas del electrófilo así como la naturaleza del halogenuro o pseudohalogenuro tienen una gran influencia en esta etapa, y se ha demostrado que la velocidad relativa de la adición oxidante al electrófilo decrece en el siguiente orden: I >> Br > OTf >> Cl.²³ La adición oxidante está facilitada por la mayor densidad electrónica del metal (Pd) de manera que los ligandos dadores σ, como las fosfinas, facilitan esta etapa. Generalmente, los cloruros arílicos reaccionan más lentamente que los correspondientes bromuros en reacciones de

19 Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647.

20 (a) Stambuli, J. P.; Buehl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346. (b) Stambuli, J. P.; Incarvito, C. D.; Buehl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184.

21 Galardon, E.; Radeehul, S.; Brown, J. M.; Cowley, A.; Hii, K. K.; Jutand, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1760.

22 Ariafard, A.; Yates, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13981.

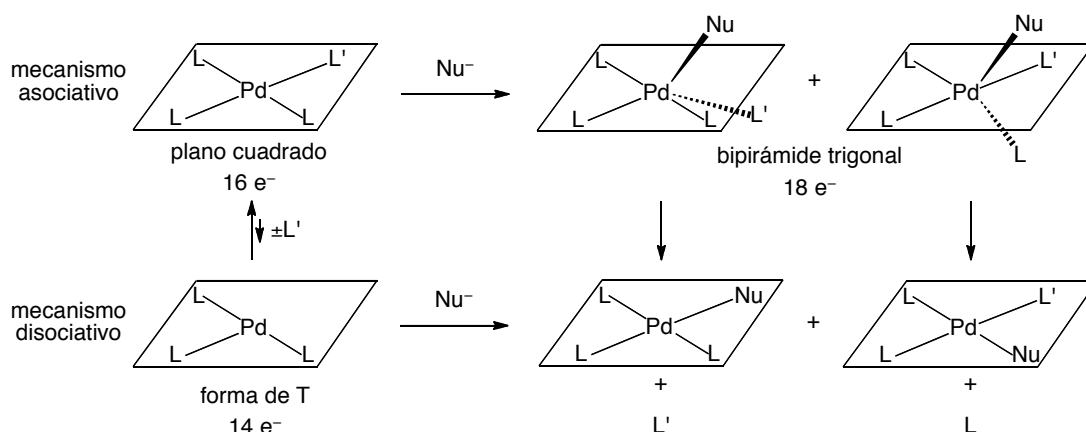
23 Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.

acoplamiento cruzado debido a su reticencia a sufrir la adición oxidante al Pd(0).²⁴ Sin embargo, el empleo de fosfinas voluminosas y de ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclicos ha ayudado a superar este problema revolucionando el alcance de las reacciones de acoplamiento cruzado, en especial para el acoplamiento de sustratos orgánicos menos reactivos como cloruros arílicos y electrófilos alquílicos.²⁵

(2) Transmetalación

En este paso los compuestos organometálicos de los metales de los grupos principales reaccionan con los complejos de paladio formados en la etapa de adición oxidante, y el grupo orgánico (R^1) es transferido al paladio por sustitución de X por R^1 . La fuerza impulsora de la transmetalación es atribuida a la diferencia de electronegatividad de los dos metales, y el metal del grupo principal debe ser más electropositivo que el paladio para que la transmetalación ocurra.²⁶ De manera simplificada la transmetalación es un proceso de sustitución de un ligando en un complejo de paladio(II), estos complejos generalmente son especies tetracoordinadas de 16 electrones que poseen una geometría plano cuadrada, en las cuales existen dos mecanismos posibles para el proceso de sustitución del ligando (Esquema 7).¹⁶

Esquema 7



El mecanismo asociativo (Esquema 7) se produce a través de un complejo intermedio de 18 electrones que posee una geometría de bipirámide trigonal y que

24 Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.

25 (a) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 1, p. 6. (b) Valente, C.; Selçuk, Ç.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314.

26 (a) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 1, p. 13. (b) Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.

se forma tras la coordinación del nuevo ligando, siendo el efecto *trans* el responsable de la posición de sustitución de este ligando. El mecanismo disociativo tiene lugar a través de un intermedio tricoordinado de 14 electrones con forma de T, formado tras la pérdida de uno de los ligandos, en el que la posición en la que tiene lugar la sustitución está determinada por el efecto *trans*.

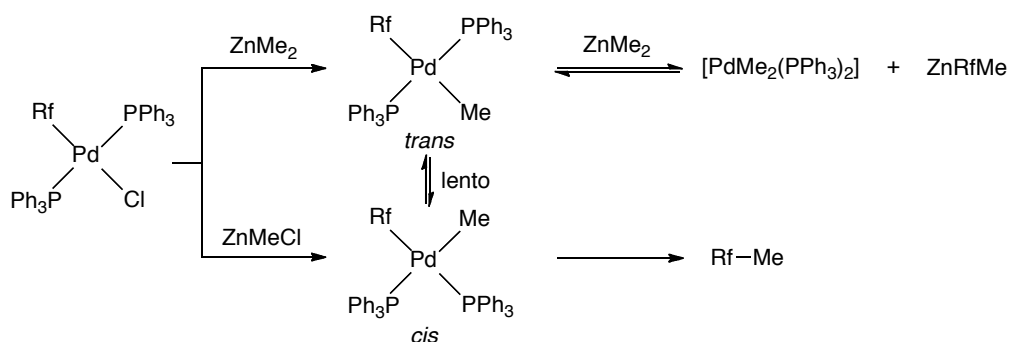
La transmetalación es la etapa más característica de la reacción de acoplamiento cruzado, porque combina las propiedades del metal de transición empleado como catalizador y las del metal empleado para obtener el compuesto organometálico. Sin embargo, esta es la etapa más desconocida ya que es altamente dependiente de la naturaleza del compuesto organometálico, de las condiciones de reacción y cuenta con la dificultad añadida de que el aislamiento y caracterización de los intermedios clave no es sencilla.²⁷ No obstante en los últimos años se han hecho numerosos avances gracias al estudio del mecanismo de la transmetalación en las reacciones de Stille,^{16,28} Suzuki^{19,29} y Negishi.³⁰

Como se describió anteriormente, el producto termodinámico de la adición oxidante es generalmente un complejo de paladio en el que los dos ligandos fosfina se encuentran en disposición *trans* (*trans*-[PdRXL₂]), aunque las fosfinas también pueden encontrarse en disposición *cis*, como en el caso de ligandos quelatantes (*cis*-[PdRXL[^]L]) o cuando la isomerización *cis-trans* no es un proceso rápido comparativamente (*cis*-[PdRXL₂]). De este modo, la transmetalación puede producirse sobre el complejo *cis* o el *trans*. Esta posibilidad ha sido contemplada en diversos estudios sobre el mecanismo de la reacción de acoplamiento cruzado dando lugar a observaciones interesantes. Un estudio de la reacción de Negishi entre *trans*-[PdRfCl(PPh₃)₂] (Rf = 3,5-dicloro-2,4,6-trifluorofenil) con ZnMe₂ o ZnMeCl mostró que cada organometálico proporciona estereoselectivamente un isómero diferente (*trans* o *cis* respectivamente) del producto [PdRfMe(PPh₃)₂].^{30a} Además también se observó la formación de productos de transmetalación no

-
- 27 (a) Tamao, K.; Miyaura, N. En *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*; Miyaura, N. Ed.; Springer-Verlag Berlín Heidelberg, 2002; Cap. 1, p. 5. (b) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985. (c) Nishihara, Y.; Onodera, H.; Osakada, K. *Chem. Commun.* **2004**, 192.
- 28 (a) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978. (b) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771. (c) Álvarez, R.; Nieto Faza, O.; Silva López, C.; de Lera, Á. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 35. (d) Nova, A.; Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledós, A.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14571. (e) Pérez-Temprano, M. H.; Gallego, A. M.; Casares, J. A.; Espinet, P. *Organometallics* **2011**, *30*, 611.
- 29 (a) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298. (b) Goosen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. *Organometallics* **2006**, *25*, 54. (c) Jover, J.; Fey, N.; Purdie, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Harvey, J. N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *324*, 39.
- 30 (a) Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508. (b) Fuentes, B.; García-Melchor, M.; Lledós, A.; Maseras, F.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8596. (c) García-Melchor, M.; Fuentes, B.; Lledós, A.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13519.

deseados que podrían dar lugar a la formación de productos de homoacoplamiento como consecuencia de la lenta isomerización del complejo *trans* al *cis* (Esquema 8).

Esquema 8



Los resultados obtenidos en este y otros estudios han resaltado la importancia de los procesos de isomerización en la reacción de acoplamiento cruzado, poniendo de manifiesto que estos pueden ser los responsables de que la reacción de acoplamiento tenga o no lugar.^{28e,30a,b}

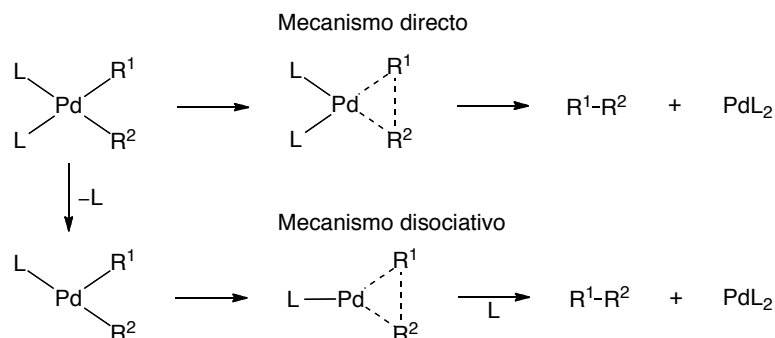
(3) Eliminación reductora

Es un proceso opuesto a la adición oxidante en el que el Pd(II) es reducido a Pd(0). En esta etapa, los dos grupos carbonados coordinados al paladio en disposición *cis* se acoplan y son eliminados de la esfera de coordinación del metal, dando lugar a un producto $\text{R}^1\text{-R}^2$, lo que supone el último paso del ciclo catalítico.³¹ En la eliminación reductora el número de coordinación y el estado de oxidación formal del Pd(II) se reducen en dos unidades, lo que regenera la especie de Pd(0) que puede entrar de nuevo en el ciclo catalítico y sufrir una nueva adición oxidante. La eliminación reductora desde complejos plano cuadrado puede producirse a través de un estado tetracoordinado (mecanismo directo) o desde un estado de transición tricoordinado (mecanismo disociativo) (Esquema 9).³²

31 Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: UK, 2004; Cap. 1, p. 14.

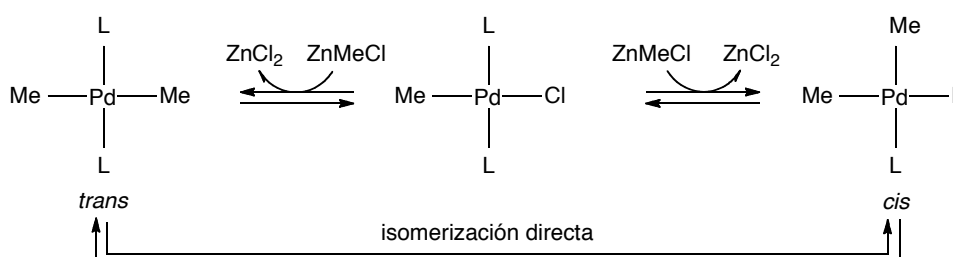
32 Sajith, P. K.; Suresh, C. H. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8085.

Esquema 9



Si en el complejo de paladio los ligandos reactivos (R^1 y R^2) no se encuentran en disposición *cis* es necesario que tenga lugar una etapa previa de isomerización para generar este complejo. Además de este proceso de isomerización directa se ha observado la existencia de procesos de isomerización indirecta por retrotransmetalación (reacción inversa a la transmetalación) en reacciones de Suzuki,^{28e} Stille,³³ y Negishi (Esquema 10).^{30b} Cuando la velocidad de la isomerización *cis-trans* por retrotransmetalación es lenta comparada con la velocidad de la eliminación reductora se pueden formar productos de homoacoplamiento que disminuyen la eficacia de la reacción de acoplamiento cruzado.

Esquema 10



La velocidad de la etapa de eliminación reductora está modulada por factores estéricos y por factores electrónicos.³⁴ De manera general, los complejos con ligandos impedidos estéricamente sufren eliminaciones reductoras más rápidas que aquellos complejos con ligandos menos voluminosos. Este efecto puede ser atribuido a una disminución de la congestión estérica tras la formación del compuesto orgánico que es liberado, reduciendo el número de coordinación del centro metálico. Además se ha demostrado que para ligandos muy voluminosos como $P(t-Bu)_3$, las propiedades estéricas prevalecen sobre los factores

33 Pérez-Temprano, M.H.; Nova, A.; Casares, J. A.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10518.

34 Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936.

electrónicos.³⁵ Por otro lado, la presencia de ligandos bidentados con un gran ángulo de mordedura (del inglés *bite angle*) favorecen la eliminación reductora ya que fuerzan la disposición *cis* de los ligandos.³⁶

En cuanto a los factores electrónicos, esta etapa está favorecida por la reducción de la densidad electrónica en el centro metálico y por tanto es más lenta en complejos ricos en electrones. De este modo, los complejos con ligandos reactivos que sean más fuertemente dadores de electrones sufren una eliminación reductora concertada más rápida que aquellos con ligandos más débilmente dadores. Por otro lado, la hibridación del carbono enlazado al metal tiene un gran efecto en la velocidad de la reacción y se ha observado que la eliminación reductora para formar enlaces carbono-carbono desde complejos arílicos es más rápida que desde complejos alquílicos.³⁴

Debido al gran número de factores implicados en el mecanismo de la reacción de acoplamiento cruzado y a su complejidad es posible que el mecanismo real sea una combinación de las diversas posibilidades planteadas, de manera que sería posible, por ejemplo, una reacción en la que la adición oxidante transcurriese mediante un proceso asociativo y la eliminación reductora tuviese lugar mediante un mecanismo disociativo.¹⁹

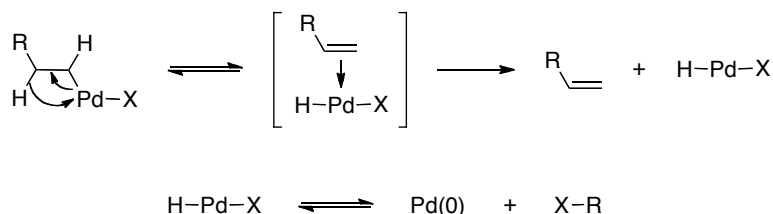
Además de estas tres etapas principales, en el ciclo catalítico pueden existir procesos que den lugar a la obtención de productos secundarios en la reacción como la β -eliminación de hidruro y el homoacoplamiento. La β -eliminación de hidruro es un proceso que puede competir con la etapa de eliminación reductora o con la etapa de adición oxidante en reacciones con electrófilos alquílicos. Se trata de un paso terminal en el ciclo catalítico que implica la eliminación de un hidrógeno que se encuentra en un átomo de carbono en posición β con respecto al Pd en un complejo de alquilpaladio para dar lugar a un hidruro de paladio (H-Pd-X) y a un alqueno, finalmente el hidruro de paladio proporciona Pd(0) y HX por eliminación reductora en presencia de una base (Esquema 11).³⁷

35 Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1533.

36 (a) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741. (b) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099.

37 (a) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 1, p. 15. (b) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

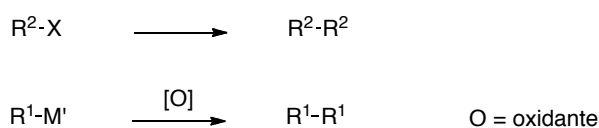
Esquema 11



No obstante, la β eliminación de hidruro puede ser disminuida ya que esta requiere de una vacante de coordinación en el centro de Pd(II), la cual se encuentra disponible fácilmente con fosfinas monodentadas. Sin embargo, en el caso de los ligandos fosfina bidentados existe una alta concentración del ligando localizada alrededor del Pd(II), haciendo este segundo enlace más fuerte y en consecuencia la β eliminación de hidruro es menos probable que la eliminación reductora.³⁸

Con respecto a la formación de productos de homoacoplamiento, este es un proceso muy conocido que conduce a la reducción del rendimiento en la reacción de acoplamiento cruzado. Los productos de homoacoplamiento pueden formarse como subproductos por dimerización reductora (tipo Wurtz) del electrófilo orgánico (R^1X) o por dimerización oxidante del compuesto organometálico (R^2M^2) con el aire o el electrófilo actuando como oxidante (Esquema 12).³⁹

Esquema 12



2.3. Componentes de la reacción

La reacción de acoplamiento cruzado se ve influenciada por los distintos componentes presentes en el medio, de manera que todos ellos pueden afectar al resultado de la misma. A continuación se expondrán las características de estos componentes así como su repercusión en el proceso.

38 Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.2.19, p. 965.

39 Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.2.20, p. 973.

2.3.1. El catalizador

Los catalizadores más habituales en reacciones de acoplamiento cruzado son complejos de Pd y Ni debido a su estabilidad y disponibilidad, junto con su excelente compatibilidad con muchos grupos funcionales y a su amplio alcance. No obstante, los complejos de Pd(0) y de Pd(II) son los catalizadores y precatalizadores más ampliamente empleados y el paladio puede considerarse como el metal de mayor aplicación.⁴⁰ Su principal inconveniente es el elevado coste de los precursores de paladio, por lo que la posibilidad de poder recuperarlo y reciclarlo resulta de gran interés.⁴¹

En los últimos años se han desarrollado procedimientos que emplean metales de transición más económicos y con menor toxicidad como el manganeso⁴² y el hierro.⁴³ De manera adicional también se han desarrollado reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por cobalto,⁴⁴ cuya aplicación puede ser una alternativa al empleo de Fe y Mn cuando estos no se pueden utilizar.

Desde el descubrimiento de la reacción de acoplamiento cruzado, las fosfinas han ocupado un lugar destacado como ligandos privilegiados para promover las reacciones catalizadas por paladio, siendo una de las más utilizadas la trifenilfosfina. Posteriormente, el desarrollo de fosfinas voluminosas ricas en electrones proporcionó catalizadores altamente activos, lo que permitió extender la aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado a electrófilos no activados como cloruros de arilo.⁴⁵ Entre esta nueva generación de fosfinas destacan: las fosfinas bidentadas (ej. BINAP, DPEPhos, etc.),⁴⁶ los ligandos de Buchwald (dialquilbilarilfosfinas como XPhos),⁴⁷ los ligandos de tipo ferrocenilo (ej. dppf)⁴⁸ y los carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs, Figura 1).^{25b,49}

40 Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002

41 Molnár, Á. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251.

42 (a) Shinokubo, H.; Oshima, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081. (b) Cahiez, G.; Duplais, C.; Buendia, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1434.

43 (a) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. (b) Leitner, A. En *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications*; Plietker, B., Ed.; Wiley: Germany, 2008; Cap. 5, p. 147.

44 Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435.

45 Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366.

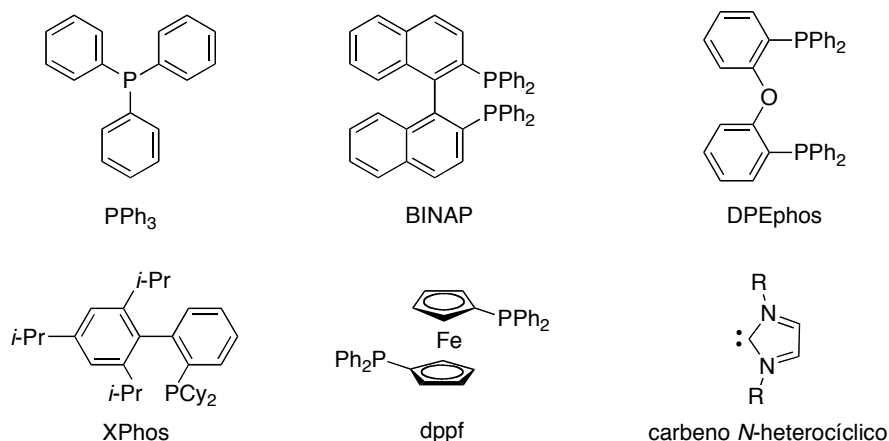
46 Huang, Z.; Qian, M.; Babinski, D. J.; Negishi, E. *Organometallics* **2005**, *24*, 475.

47 Martín, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.

48 Hierso, J.-C.; Beaupérin, M.; Meunier, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3767.

49 Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.

Figura 1



2.3.2. El electrófilo

Los grupos carbonados más utilizados y los más reactivos son aquellos con hibridación sp^2 como grupos arilo o vinilo, aunque también se pueden emplear como electrófilos compuestos con $C(sp)$ y con $C(sp^3)$. Como ya se ha expuesto anteriormente, esta última clase de sustratos requiere el empleo de condiciones particulares, ya que el enlace $C(sp^3)-X$ es más rico en electrones por lo que la adición oxidante es más difícil y pueden sufrir reacciones de β -eliminación.⁵⁰ El orden de reactividad aproximado de estos grupos carbonados va a depender de múltiples factores, pero es posible establecer una clasificación bajo condiciones comparables.⁵¹

alilo/propargilo > bencilo > alquenilo > arilo > alquilo

La naturaleza del grupo orgánico (R^2) afecta a la velocidad de la reacción. Sin embargo la reactividad del enlace R^2-X no depende únicamente del grupo carbonado (R^2) sino también del grupo saliente (X). Los grupos salientes más habituales son los halogenuros (F, Cl, Br, I), pero también se pueden emplear grupos oxigenados como fosfonatos [$O_2P(OEt)_2$], carbonatos (OCO_2Ar), y sulfonatos (OTf).⁵²

50 Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.

51 Negishi, E.; Zeng, X.; Tan, Z.; Qian, M.; Hu, Q.; Huang, Z. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2004; Vol. 2, Cap. 15, p. 822.

52 (a) Nguyen, H. N.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818. (b) Tang, Z.-Y.; Hu, Q.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058. (c) Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364. (d) Zhang, L.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12250. (e) Kan, F.-A.; Sui, Z.; Murray, W. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 461. (f) Yu, D.-G.; Li, B.-J.; Zheng, S.-F.; Guan, B.-T.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4560. (g) Oelke, A. J.; Sun, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2966.

Incluso se han llegado a usar grupos cuyo átomo clave en el grupo saliente puede ser un átomo de azufre (tioéter, tioéster, tiocianato o tioamida),⁵³ de nitrógeno (sales de diazonio, de amonio o aminas),⁵⁴ o un átomo de carbono de un ácido carboxílico (acoplamiento descarboxilante)⁵⁵ o de un grupo ciano.⁵⁶

Con las consideraciones oportunas en cuanto a (i) grupo carbonado, (ii) ligando y complejos de paladio, (iii) aditivos y cocatalizadores y (iv) disolvente, el orden de reactividad puede establecerse como sigue:⁵¹



La química de los compuestos fluorados está marcada por el pequeño tamaño y la elevada electronegatividad del átomo de fluor. El enlace C–F se ha considerado de manera tradicional como poco reactivo debido a su fortaleza, que es la responsable de la persistencia de los compuestos clorofluorocarbonados (CFCs) y perfluorocarbonados (PFCs). De hecho los fluoruros arílicos son electrófilos poco comunes en reacciones de acoplamiento cruzado debido a su baja reactividad frente a la adición oxidante que se atribuye a la fortaleza del enlace C–F (154 Kcal/mol C₆F₆). A pesar de este hecho existen metales de transición que permiten activar estos enlaces como el paladio y el níquel entre otros.⁵⁷

2.3.3. El nucleófilo

Existen diferentes compuestos organometálicos que han sido empleados como nucleófilos, pudiendo clasificar las reacciones de acoplamiento cruzado en función del metal empleado. La reactividad del nucleófilo depende del metal (MgX, Sn, B, Zn, Si, In, Au, etc.) y de la naturaleza del grupo orgánico, pudiendo emplearse grupos carbonados con hibridación sp, sp² y sp³.

A lo largo de este capítulo las reacciones de acoplamiento cruzado se clasificarán en función del compuesto organometálico empleado y se describirán sus características más relevantes.

53 Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276.

54 (a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622. (b) Bonin, H.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3063. (c) Li, M.-B.; Wang, Y.; Tian, S.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2968. (d) Zhang, X.-Q.; Wang, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3658.

55 Rodríguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030.

56 Bonesi, S. M.; Fagnoni, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13572.

57 (a) Torrens, H. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1957. (b) Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119. (c) Sun, A. D.; Love, J. A. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10362.

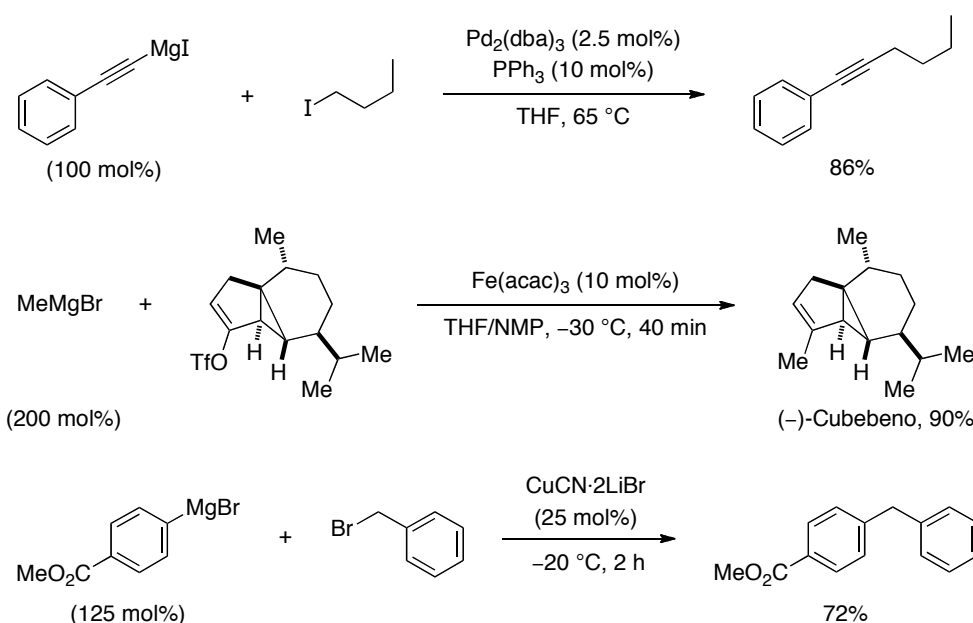
2.4. Clasificación de la reacción de acoplamiento cruzado según el organometálico empleado

El desarrollo de la reacción de acoplamiento cruzado ha dado lugar al empleo de diferentes compuestos organometálicos capaces de promover eficazmente esta reacción. En este apartado se expondrán sus características más relevantes así como sus limitaciones.

2.4.1. La reacción de Kumada-Corriu

En 1972 Kumada y Corriu descubrieron de manera independiente la reacción de reactivos de Grignard sobre halogenuros orgánicos catalizada por Ni,^{7,8} aunque existen también otros catalizadores capaces de promover esta reacción como: Pd,⁵⁸ Fe,⁵⁹ o Cu⁶⁰ (Esquema 13).

Esquema 13



Los reactivos de Grignard son fáciles de obtener y pueden sintetizarse en una sola etapa desde los correspondientes halogenuros por inserción directa o por

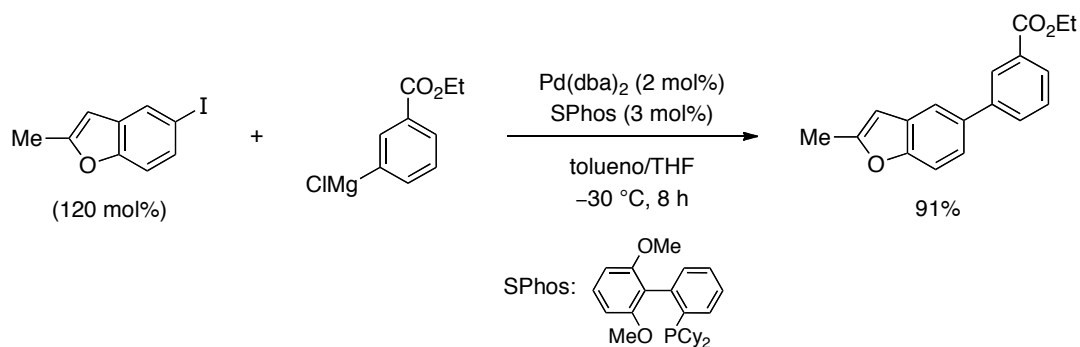
58 (a) Yang, L.-M.; Huang, L.-F.; Luh, T.-Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1461. (b) Knappe, C. E. I.; von Wangelin, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4948.

59 (a) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006. (b) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500.

60 Dohle, W.; Lindsay, D. M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871.

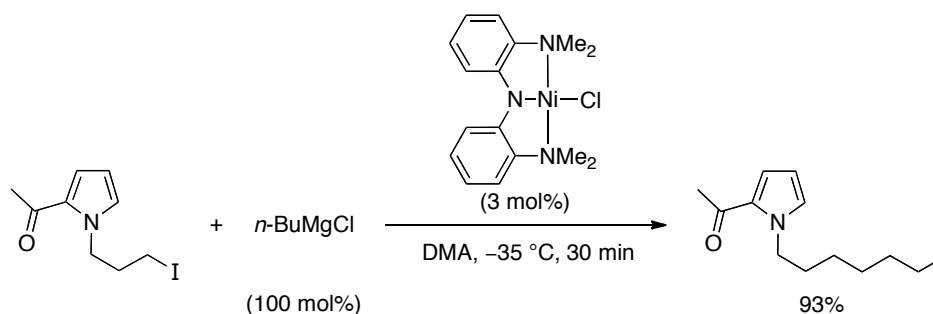
intercambio halógeno-magnesio.⁶¹ Aunque la elevada reactividad del enlace carbono-magnesio limita su tolerancia frente a los grupos funcionales, el profesor Buchwald (*Massachusetts Institute of Technology*, MIT) ha demostrado recientemente que el acoplamiento de yoduros arílicos con arilmagnesianos funcionalizados puede ser llevado a cabo a baja temperatura (Esquema 14).⁶²

Esquema 14



Los magnesianos también han sido utilizados en reacciones de acoplamiento C(sp³)-C(sp³) el cual resulta especialmente complejo ya que se enfrenta a reacciones secundarias como el homoacoplamiento, la β-eliminación, o la desproporción. El sistema catalítico formado por Ni y un ligando amido-bis-(amina) tipo pinza permite el acoplamiento de varios halogenuros y magnesianos alquílicos y exhibe una buena tolerancia a los grupos funcionales en DMA a baja temperatura (Esquema 15).⁶³

Esquema 15



61 (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, R.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302. (b) Melzig, L.; Rauhut, C.B.; Knochel, P. *Synthesis* **2009**, *6*, 1041. (c) Piller, F. M.; Metzger, A.; Schade, M. A.; Haag, B. A.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192.

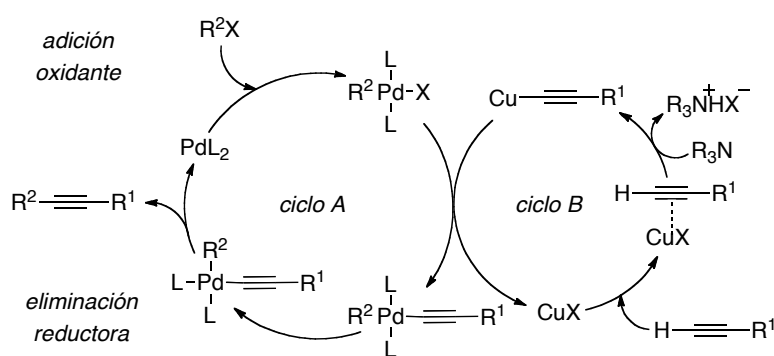
62 Martín, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844.

63 Vechorkin, O.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2937.

2.4.2. La reacción de Sonogashira

El profesor Kenkichi Sonogashira (Universidad de Osaka, Japón) observó que los halogenuros arílicos o vinílicos reaccionan en presencia de sales de paladio con alquinos terminales. La reacción debe ser realizada empleando una amina (R_2NH , R_3N) como base y sales de $Cu(I)$.⁶⁴ Se ha propuesto que la reacción de Sonogashira transcurre a través de acetiluros de cobre formados por reacción del alquino terminal con la base y transmetalación al cobre. De modo que se supone que la reacción de Sonogashira tiene lugar a través de dos ciclos catalíticos independientes. El primero de ellos, ciclo del paladio (Esquema 16, ciclo A), es el ciclo catalítico común para las reacciones de acoplamiento cruzado y comienza con la adición oxidante de un halogenuro arílico o vinílico al complejo de paladio(0), ésta es considerada la etapa limitante de la velocidad en la reacción de Sonogashira. Una vez formado el aducto R^2PdL_2X , este es transformado en la especie $R^2Pd(-C\equiv CR^1)L_2$ después de la transmetalación con un acetiluro de cobre formado en el ciclo del cobre (Esquema 16, ciclo B). Finalmente el complejo de paladio obtenido en la transmetalación participa en el ciclo catalítico generando el producto de acoplamiento ($R^2-C\equiv CR^1$) tras la etapa de eliminación reductora (Esquema 16).⁶⁵

Esquema 16



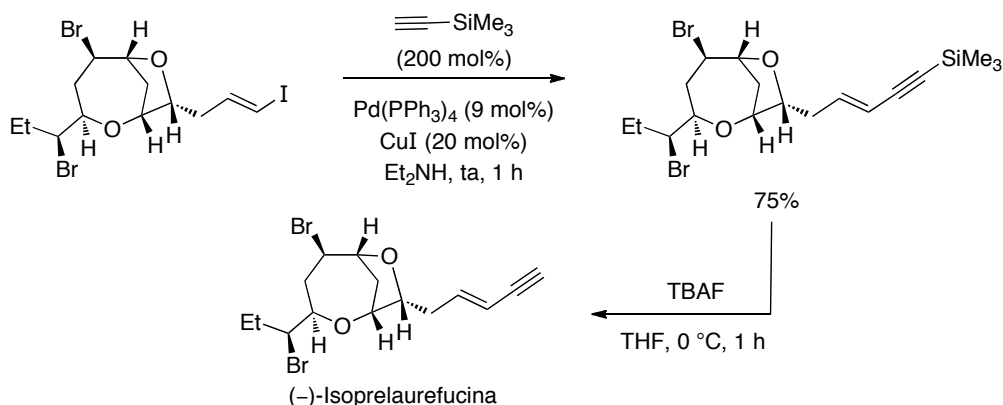
La reacción de Sonogashira representa un método valioso para la construcción de sistemas acetilénicos conjugados. Esta característica se ha aprovechado en la síntesis del metabolito (-)-Isoprelaufucina, en la que se realizó un acoplamiento entre un yoduro vinílico y trimetilsililacetileno para dar un enino

64 Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467.

65 (a) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. (b) Doucet, H.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834. (d) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.

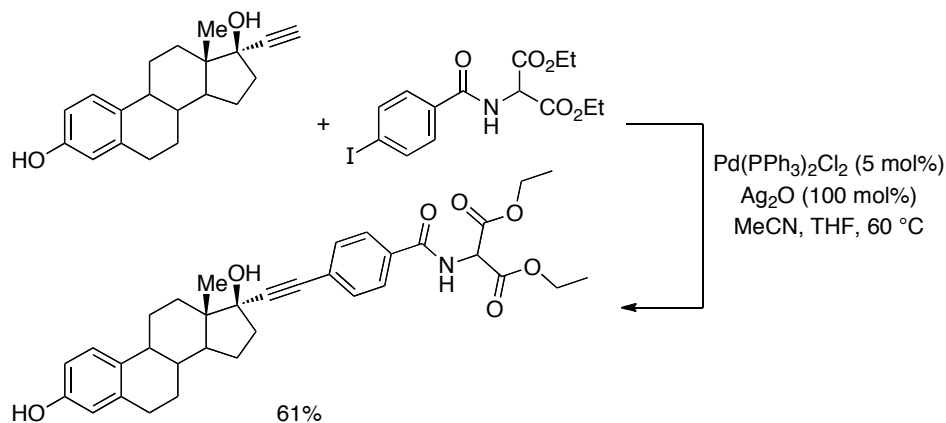
cuya desprotección condujo al producto final con un grupo alquino terminal (Esquema 17).⁶⁶

Esquema 17



Si bien es cierto que la adición de cobre incrementa la reactividad del sistema su presencia también conlleva ciertos inconvenientes, no sólo por razones económicas y medioambientales, sino también por la necesidad de evitar la presencia de oxígeno para minimizar la reacción de homoacoplamiento de Glaser-Hay del acetileno terminal que está catalizada por cobre.⁶⁷ Por este motivo en los últimos años se han hecho significativos esfuerzos por desarrollar un acoplamiento de Sonogashira libre de cobre. En el caso de yoduros arílicos y vinílicos su empleo puede ser evitado empleando óxido de plata. Esta metodología se ha empleado en la síntesis de un complejo de platino con actividad citotóxica por reacción de una yodobenzamida con un alquino terminal mediante una reacción de Sonogashira que tampoco requiere el empleo de una amina (Esquema 18).⁶⁸

Esquema 18



66 Lee, H.; Kim, H.; Yoon, T.; Kim, B.; Kim, S.; Kim, H.-D.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8723.

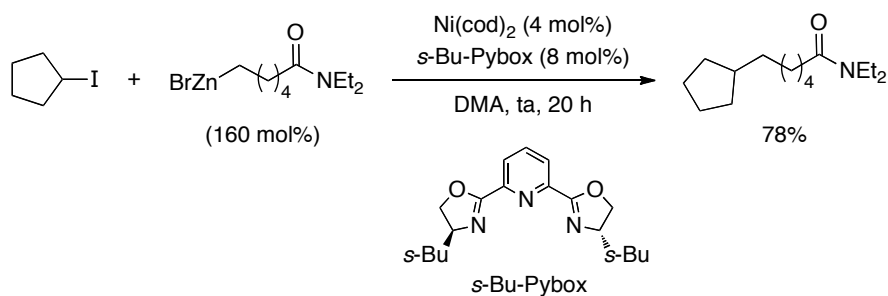
67 Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.

68 Gabano, E.; Cassino, C.; Bonetti, S.; Prandi, C.; Colangelo, D.; Ghiglia, A.; Osella, D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3531.

2.4.3. La reacción de Negishi

La reacción de Negishi es una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd o Ni usando compuestos organometálicos de electronegatividad intermedia como Zn, Al, y Zr,^{1b,69} siendo los compuestos más utilizados los diorganozincicos (R_2Zn) y los halogenuros de organozinc ($RZnX$). Los organozincicos se encuentran entre los nucleófilos más reactivos debido a que poseen un orbital 4p vacío de baja energía, lo que favorece una rápida transmetalación con sales de metales de transición y les permite participar en numerosas reacciones de acoplamiento cruzado. Los organometálicos de zinc más utilizados son los halogenuros de organozinc que pueden prepararse por inserción directa de zinc en halogenuros orgánicos o por transmetalación desde otras especies organometálicas y son especialmente útiles cuando se requieren reactivos de Zn funcionalizados.⁷⁰ Un ejemplo relevante de su aplicación es la reacción con halogenuros alquílicos secundarios no activados, que poseen hidrógenos en β , la cual procede empleando como sistema catalítico $Ni(cod)_2$ y *s*-Bu-Pybox en DMA a temperatura ambiente (Esquema 19).⁷¹

Esquema 19



Por otro lado, existen interesantes ejemplos de la aplicación de los organometálicos de aluminio, como la síntesis de coenzima Q_{10} que se llevó a cabo bajo catálisis de níquel (Esquema 20).⁷²

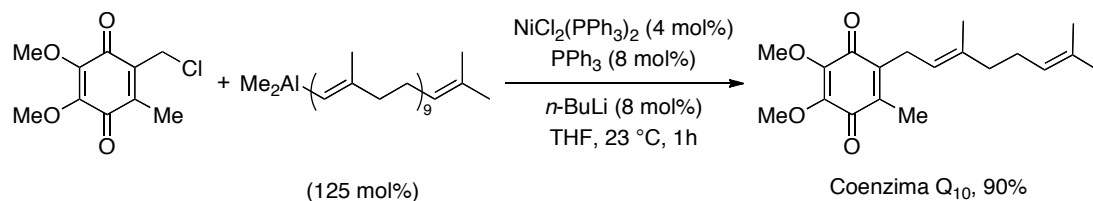
69 Negishi, E.; Zeng, X.; Tan, Z.; Qian, M.; Hu, Q.; Huang, Z. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2004; Vol. 2, Cap. 15, p. 815.

70 (a) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (b) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.

71 Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726.

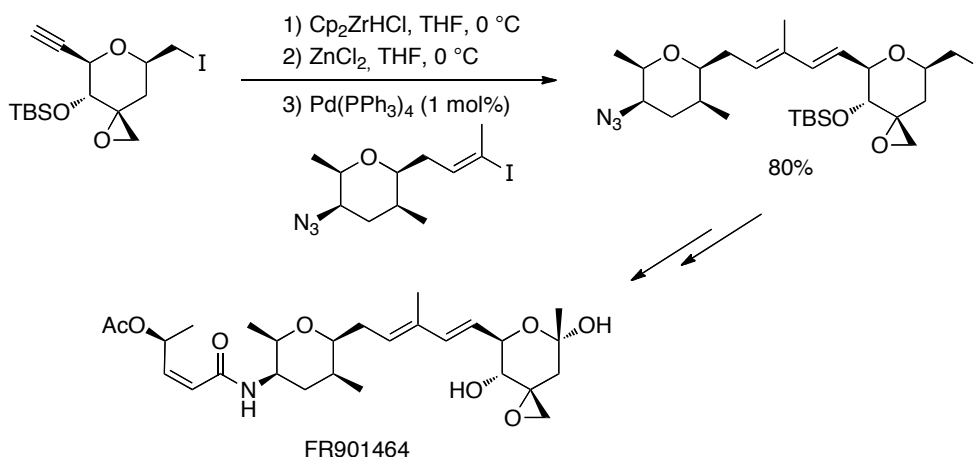
72 Negishi, E.; Liou, S.-Y.; Xu, C.; Huo, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 261.

Esquema 20



Los organometálicos de zirconio son menos empleados como tales. Generalmente se utilizan en reacciones de hidrozirconación y se requiere una transmetalación al zinc para que la reacción de acoplamiento sea efectiva. Un ejemplo representativo es la síntesis del antibiótico antitumoral FR901464. Una de las etapas clave de su síntesis es la hidrozirconación regioselectiva de un alquino interno en presencia de un exceso de Cp_2ZrHCl seguido de una reacción de acoplamiento cruzado alqueno-alqueno catalizada por paladio, previa formación del organometálico de zinc (Esquema 21).⁷³

Esquema 21



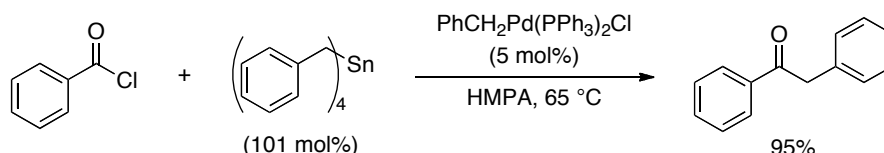
2.4.4. La reacción de Stille

La reacción de electrófilos orgánicos con compuestos organometálicos de estaño en presencia de complejos de paladio es uno de los métodos más eficientes y útiles para formar enlaces carbono-carbono mediante reacciones de acoplamiento cruzado. Las suaves condiciones de reacción empleadas y su excelente compatibilidad con los grupos funcionales hacen que esta reacción sea altamente

73 Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10482.

selectiva convirtiéndose en una de las metodologías más estudiadas y utilizadas gracias a su robustez y versatilidad.^{16,74} El primer ejemplo de reacción de acoplamiento cruzado con organoestannanos surgió en el año 1978 y permitió sintetizar cetonas no simétricas empleando cloruros de ácido como electrófilos (Esquema 22).⁷⁵

Esquema 22



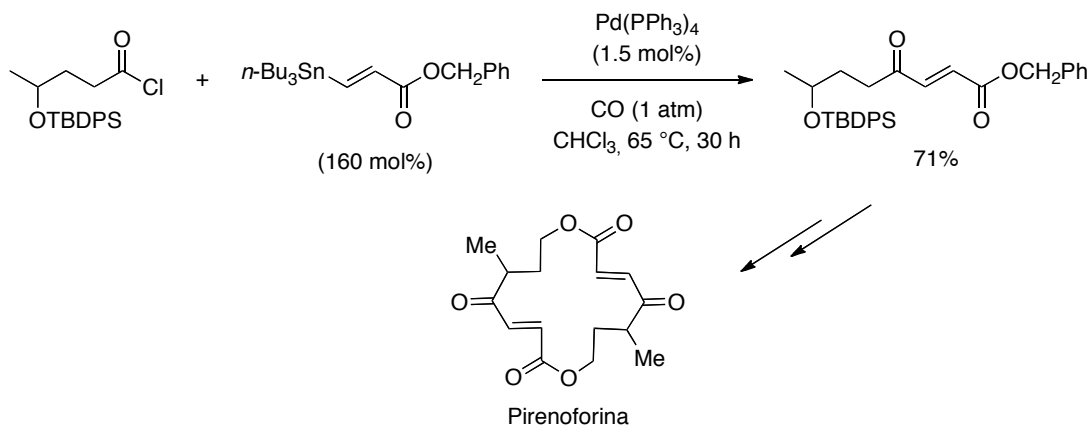
Los estannanos son compuestos fáciles de manipular, ya que son estables frente a la humedad y al oxígeno, siendo su principal inconveniente su elevada toxicidad, lo que impide que la reacción pueda ser utilizada a gran escala, ya que el estaño se emplea en cantidades estequiométricas. En general, sólo uno de los grupos unidos al estaño se transfiere en la reacción de acoplamiento cruzado debido a la baja reactividad que presentan los halogenuros de estaño.^{74a} Por este motivo, se utilizan organoestannanos mixtos, es decir, compuestos constituidos por un grupo orgánico, que es el que va a ser transferido, y por tres grupos alquílicos (generalmente metilo o butilo) que no interfieren en la reacción debido a que la transferencia de grupos alquilo desde el Sn es mucho más lenta que la de otros grupos, consiguiendo así evitar la pérdida de sustituyentes orgánicos valiosos. La síntesis del antibiótico Pirenoforina constituye un ejemplo de esta metodología, ya que la reacción de un cloruro de ácido con un vinilestannano sustituido con tres grupos butilo en presencia de un catalizador de paladio, condujo en buen rendimiento a un intermedio clave en la síntesis de esta dilactona macrocíclica (Esquema 23).⁷⁶

74 (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508. (b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1.

75 Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.

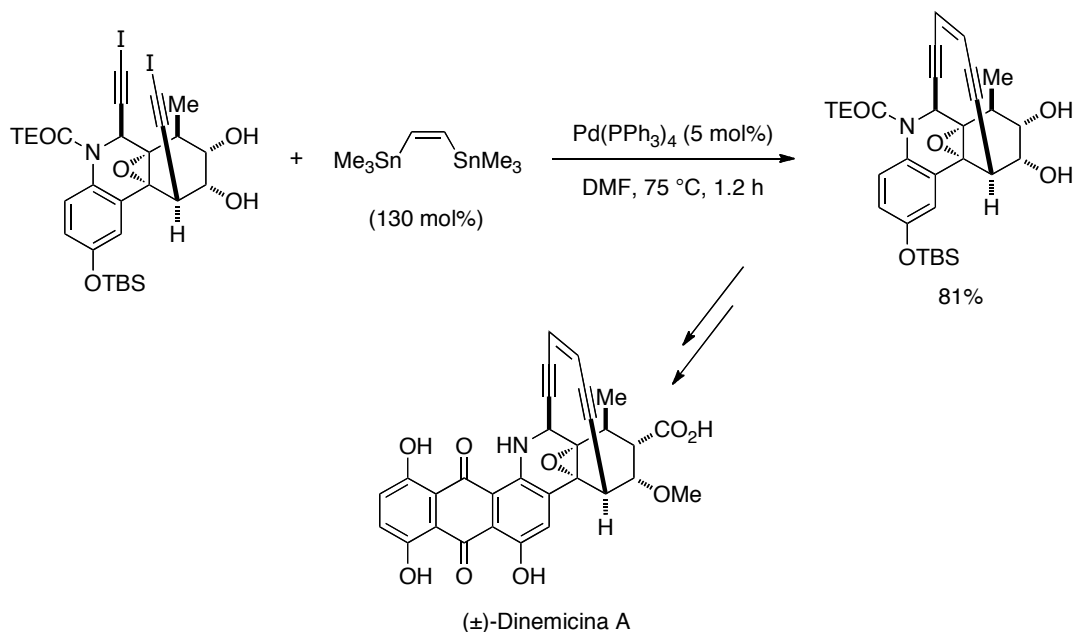
76 (a) Labadie, J. W.; Stille, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4283. (b) Labadie, J. W.; Tuenting, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4634.

Esquema 23



La reacción de Stille es de gran utilidad para generar estructuras cíclicas y en particular en la construcción de sistemas macrocíclicos, constituyendo un método fiable y usado frecuentemente en la formación de anillos carbonados o heterocíclicos de distinto tamaño.⁷⁷ Uno de los ejemplos más relevantes lo constituye la síntesis del antibiótico anticancerígeno Dinemicina A, donde una de las etapas clave es una reacción de acoplamiento cruzado doble entre un diyodoalquino y (Z)-1,2-bis(trimetilestannil)eteno en presencia de un catalizador de Pd (Esquema 24).⁷⁸

Esquema 24



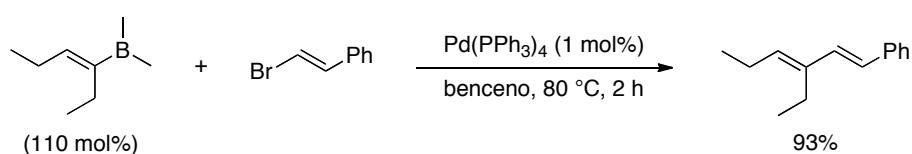
77 Duncton, M. A. J.; Pattenden, G. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235.

78 (a) Shair, M. D.; Yoon, T.-Y.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755. (b) Shair, M. D.; Yoon, T.-Y.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1721. (c) Shair, M. D.; Yoon, T.-Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509.

2.4.5. La reacción de Suzuki

La reacción de Suzuki, también conocida como reacción de Suzuki-Miyaura, implica la reacción de acoplamiento cruzado entre un compuesto orgánico de boro y un halogenuro o pseudohalogenuro orgánico catalizada por un metal de transición. Los primeros ejemplos de esta reacción surgieron en el año 1979⁷⁹ y en la actualidad es considerada, junto a la reacción de Stille, como una de las metodologías más generales para la formación de enlaces carbono-carbono (Esquema 25).^{11b,80}

Esquema 25



Existen varias especies de boro que han sido empleadas como nucleófilos: boranos (R₃B),⁸¹ boroxinas (B₃R₃O₃),⁸² trifluoroboratos (RBF₃⁻M⁺),⁸³ ácidos borónicos (RB(OH)₂),⁸⁴ y ésteres borónicos (RB(OR')₂).⁸⁵ Aunque los compuestos organobóricos son altamente electrofílicos, los grupos orgánicos unidos al boro son débilmente nucleofílicos. Sin embargo, la coordinación de una base cargada negativamente al átomo de boro puede incrementar la nucleofilia del grupo orgánico al generar un borato **R¹-BBN** que es suficientemente reactivo a la transmetalación con R²PdXL₂ (Esquema 26). En el caso de los alcoxiboranos (**R¹-OBBD**), la base reacciona con el complejo obtenido tras la adición oxidante generando una especie más reactiva del tipo HOPdR²L₂ (Esquema 26).^{86,29a}

79 (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (c) Miyaura, N.; Yamada, K.; Sugiminome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.

80 Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.

81 Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15362.

82 Guan, B.-T.; Wang, Y.; Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468.

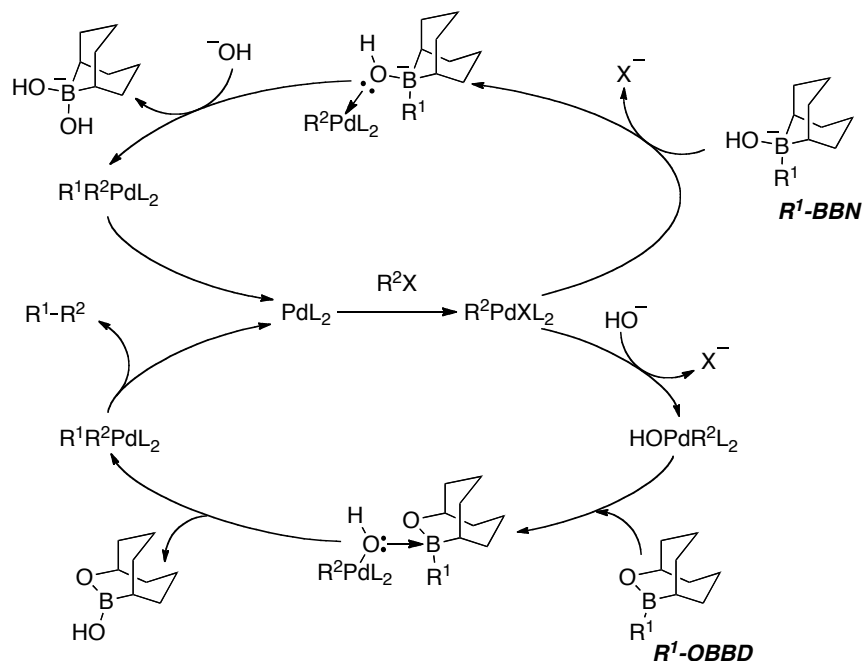
83 Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275.

84 Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.

85 (a) Gopalarathnam, A.; Nelson, S. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 7. (b) Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535.

86 Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461.

Esquema 26

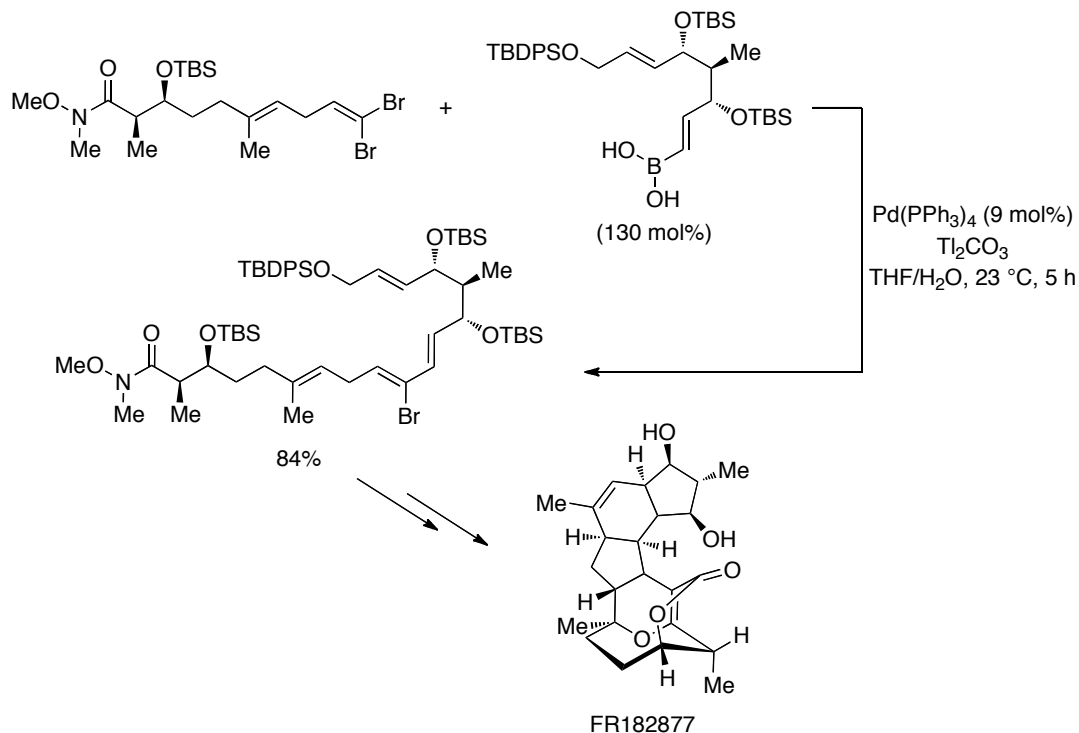


La fácil preparación de los compuestos organobóricos y su estabilidad frente al aire y al agua, junto con el empleo de condiciones de reacción relativamente suaves así como la formación de subproductos no tóxicos, son algunas de las ventajas de la reacción de Suzuki. Además, los compuestos de boro presentan una amplia tolerancia a los grupos funcionales, y dan lugar a reacciones que son altamente regio- y estereoespecíficas.

La reacción de Suzuki es particularmente útil como método de construcción de dienos conjugados y de sistemas poliénicos más grandes con un elevado control estereoisomérico. Por ejemplo, en la síntesis del producto natural hexacíclico (-)-FR182877, se llevó a cabo una reacción de Suzuki selectiva entre un bromuro vinílico (*E*) y un ácido vinilborónico, empleando Ti_2CO_3 que en comparación con otras bases estudiadas condujo a una mejora de la selectividad y del rendimiento de la reacción (Esquema 27).⁸⁷

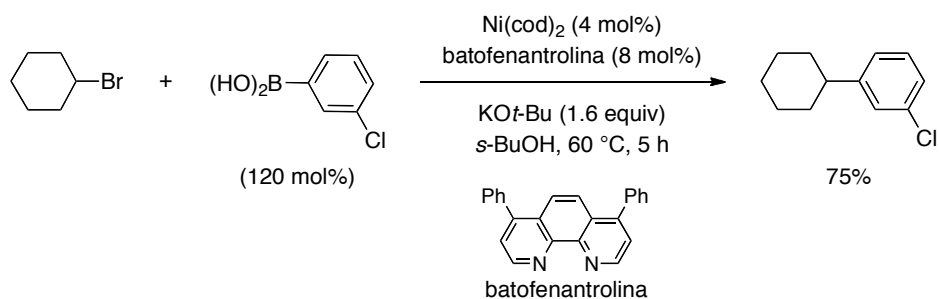
87 (a) Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787. (b) Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531.

Esquema 27



También se han hecho grandes progresos en el desarrollo de reacciones de acoplamiento de Suzuki de halogenuros alquílicos no activados, siendo capaces de formar enlaces $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp}^3)$ e incluso $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--C}(\text{sp}^3)$. Además, se han desarrollado procedimientos que permiten acoplar electrófilos alquílicos secundarios con ácidos arilborónicos empleando como sistema catalítico $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{batofenantrolina}/\text{KO}t\text{-Bu}$ en *s*-butanol (Esquema 28).⁸⁸

Esquema 28

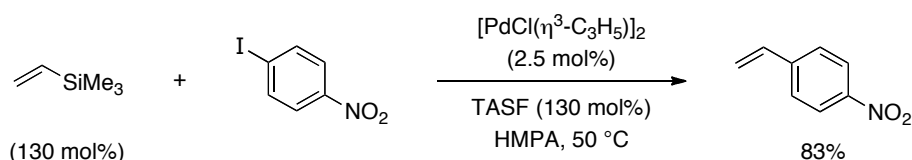


88 Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340.

2.4.6. La reacción de Hiyama

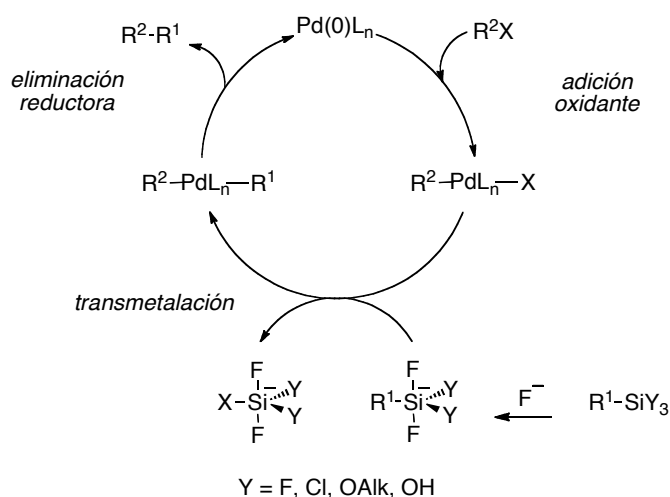
La reacción de Hiyama emplea como especie nucleófila un organosilano. Estos compuestos pueden reaccionar con una amplia variedad de electrófilos orgánicos en presencia de un catalizador de paladio y de una base de Lewis para dar lugar al correspondiente producto de acoplamiento (Esquema 29).⁸⁹

Esquema 29



Los organosilanos son nucleófilos débiles debido a que el enlace C–Si está poco polarizado. Por este motivo, es necesario activar el compuesto de silicio para que la transmetalación tenga lugar; este papel lo ejerce una base de Lewis, como un ion fluoruro o hidroxilo, que reacciona con el organosilano generando un intermedio de silicio pentacoordinado, que es lo suficientemente nucleófilo para reaccionar con los complejos de paladio(II) de manera quimioselectiva (Esquema 30).^{89c}

Esquema 30

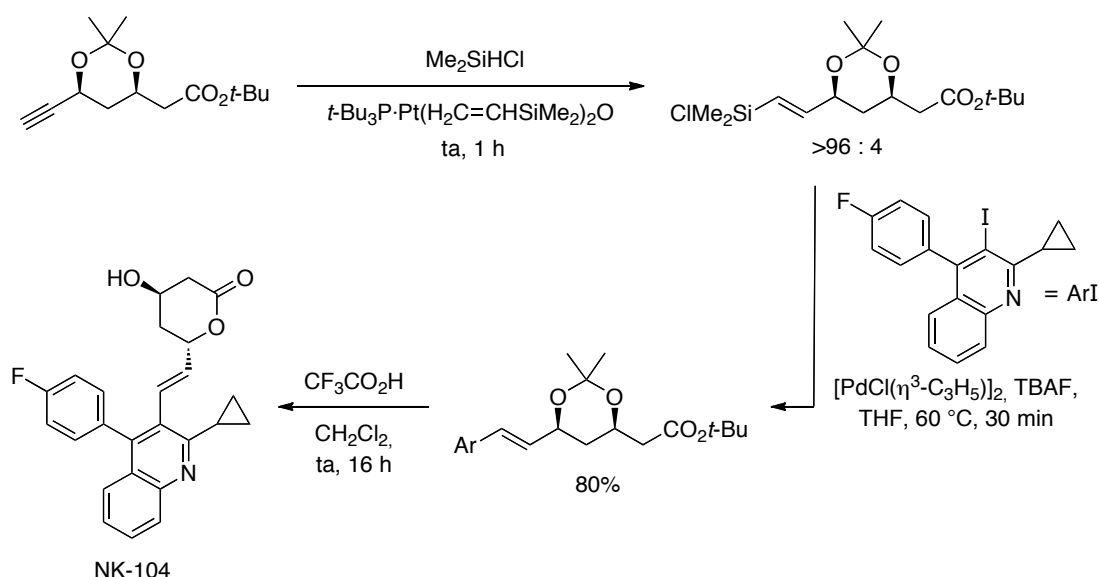


Las características del enlace C–Si hacen que los organosilanos sean inertes frente a diversos grupos funcionales por lo que la protección de los grupos

89 (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. (b) Horn, K. A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1317. (c) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.

carbonilo de aldehídos, ésteres y cetonas o de los grupos amino o hidroxilo no es necesaria, evitando así etapas adicionales de protección y desprotección. Un ejemplo de aplicación sintética de esta reacción se encuentra en la síntesis de NK-104, un inhibidor de la reductasa HMG-CoA, donde a partir del alquino principal se generó el alquenilclorosilano con configuración *E* sobre el que se llevó a cabo una reacción de acoplamiento con la yodoquinolina (Ar-I) bajo catálisis de Pd y en presencia de TBAF, de este modo se obtuvo la olefina con configuración *E* que tras una desprotección y lactonización condujo a la molécula buscada (Esquema 31).⁹⁰

Esquema 31



2.5. Reacciones de acoplamiento cruzado carbono-heteroátomo

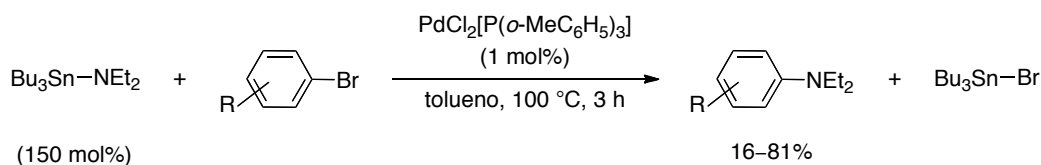
Como se ha expuesto a lo largo de este capítulo, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio permiten formar enlaces carbono-carbono pero además también es posible extender su aplicabilidad a la formación de enlaces carbono-heteroátomo.

Las primeras investigaciones sobre el acoplamiento carbono-nitrógeno datan de los años 80. En ellas se alcanzó la formación de arilaminas por reacción de

90 Takahashi, K.; Minami, T.; Ohara, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8263

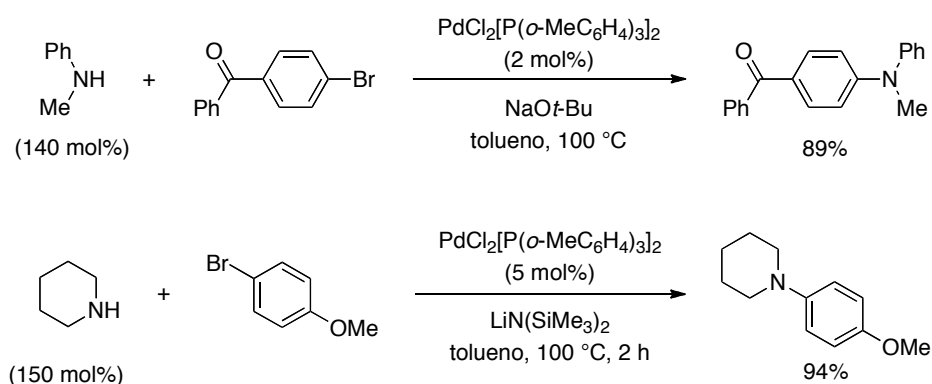
haluros arílicos con aminoestannanos empleando complejos de paladio y $P(o\text{-MeC}_6\text{H}_5)_3$ como ligando (Esquema 32).⁹¹

Esquema 32



En 1995 y de manera independiente los profesores Buchwald⁹² (MIT) y Hartwig⁹³ (Universidad de Illinois) ampliaron esta reacción usando aminas libres (Esquema 33).

Esquema 33



Hoy en día esta reacción es conocida como aminación de Buchwald-Hartwig y constituye un método directo para la síntesis de arilaminas por acoplamiento de cloruros arílicos y aminas primarias o secundarias, amidas, sulfonamidas, iminas (con enlaces N-H), heterociclos y amoniaco.⁹⁴ El mecanismo de la reacción de aminación catalizada por paladio ha sido ampliamente estudiado y su ciclo catalítico consta de cuatro etapas: (1) adición oxidante, (2) unión de la amina, (3) desprotonación y (4) eliminación reductora (Esquema 34).⁹⁵

91 (a) Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927. (b) Kosugi, M.; Kameyama, M.; Sano, H.; Migita, T. *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 129990.

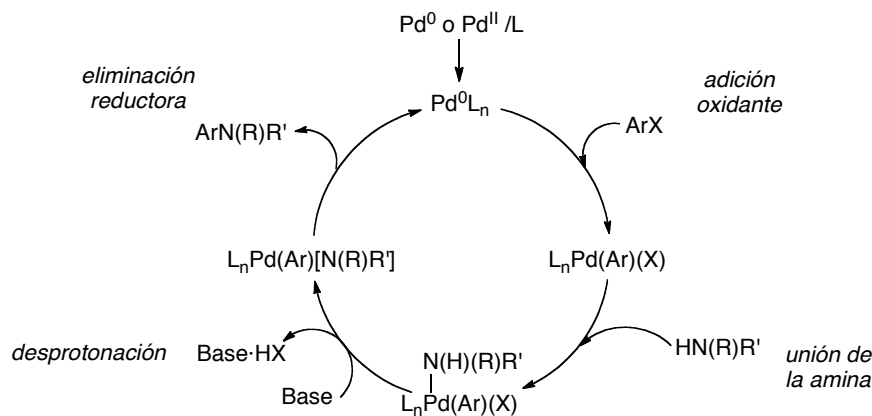
92 Guram, A. S.; Renels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1348.

93 Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609.

94 (a) Hartwig, J. F. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.3.2, p. 1051. (b) Jiang, L.; Buchwald, S. L. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Mijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2004; Vol. 2, Cap. 13, p. 699. (c) Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10028.

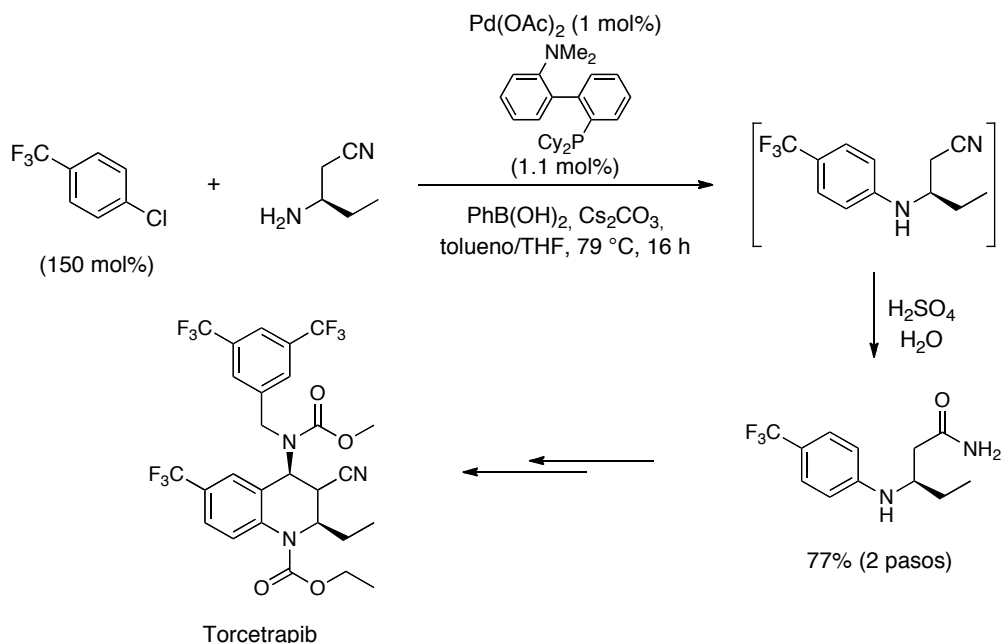
95 (a) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6338.

Esquema 34



La utilidad de los productos obtenidos junto a la versatilidad y economía atómica, han atraído el interés de la aminación de Buchwald-Hartwig a nivel industrial.⁹⁶ Un ejemplo es la obtención de Torcetrapib (CP 529.414) un inhibidor de CETP (proteína de transferencia del colesterol modificado) que ha sido patentado por Pfizer; un intermedio en la síntesis se preparó mediante un acoplamiento de Buchwald-Hartwig empleando como sistema catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y el ligando DavePhos, siendo necesaria la presencia de una cantidad catalítica de ácido fenilborónico para activar el catalizador (Esquema 35).⁹⁷

Esquema 35



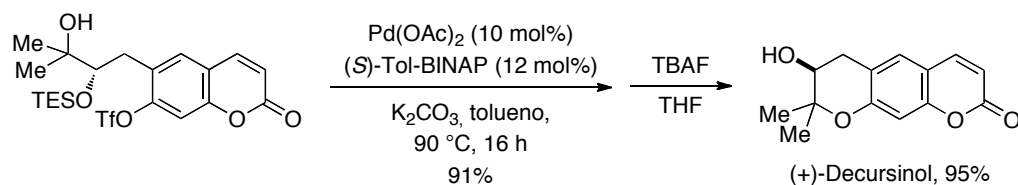
96 (a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1599. (b) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3027.

97 (a) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Scott, R. W. Int. Patent WO 2002088085 A2, **2001**. (b) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Scott, R. W. Int. Patent WO 2002088069 A2, **2001**. (c) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Hubbs, S. E.; Scott, J. M.; Scott, R. W. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 472.

Aunque posiblemente las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-heteroátomo para formar enlaces C–N están entre las más significativas, existen también interesantes ejemplos y aplicaciones de las reacciones de acoplamiento cruzado para formar enlaces con otros heteroátomos como el oxígeno, el azufre y el fósforo.⁹⁸

En este sentido, aunque existen varios ejemplos de acoplamiento C–O intermolecular,⁹⁹ la reacción intramolecular parece ser más fácil y se ha utilizado en la síntesis de β -Decursina empleando como sistema catalítico Pd(OAc)₂ y (S)-Tol-BINAP, tras la reacción de ciclación la desprotección del alcohol condujo al compuesto conocido como (+)-Decursinol un precursor directo del producto buscado (Esquema 36).¹⁰⁰

Esquema 36



Por otro lado, el acoplamiento carbono-azufre se ha empleado como etapa clave en la síntesis de un compuesto que podría ser empleado para el tratamiento del asma; la reacción de acoplamiento se llevó a cabo mediante una modificación de las condiciones de reacción propuestas por el profesor Migita (Universidad de Tsukuba), empleando como ligando auxiliar (S)-BINAP, lo que condujo a una mejora significativa del rendimiento de la reacción (Esquema 37).¹⁰¹

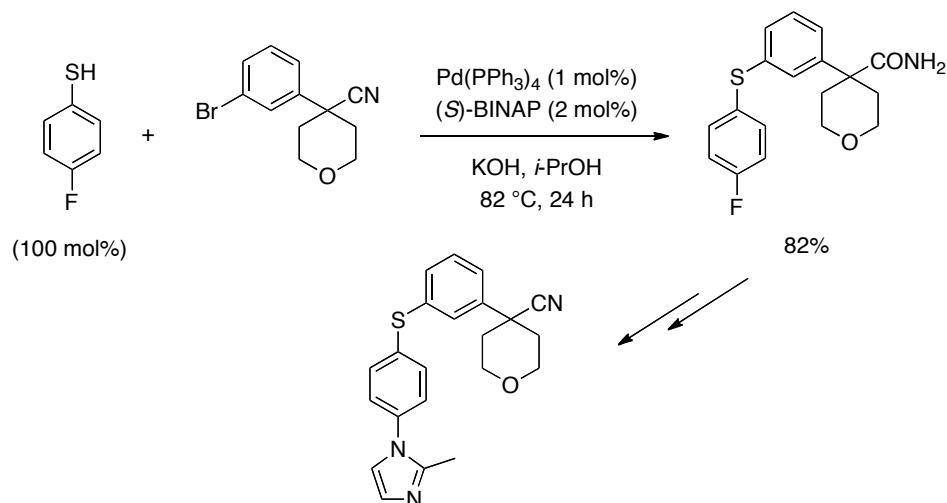
98 (a) Hartwig, J. F. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.3.2, p. 1087 y Cap. III.3.3, p. 1097. (b) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 3, p. 392.

99 (a) Hartwig, J. F. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.3.3, p. 1097. (b) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 3, p. 392. (c) Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.

100 Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6889.

101 Norris, T.; Leeman, K. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 869.

Esquema 37



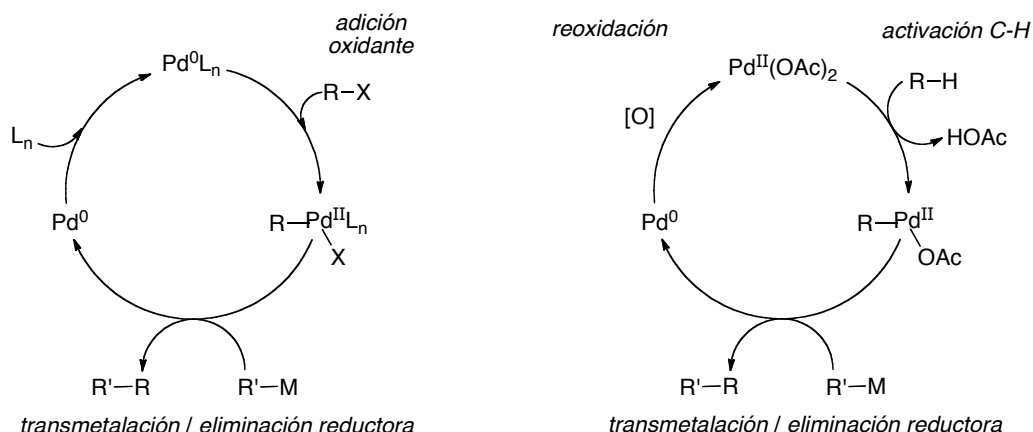
2.6. Activación C–H

Desde el origen de la reacción de acoplamiento cruzado se han buscado procedimientos que permitan hacerla más eficiente, en este sentido la posibilidad de llevar a cabo la reacción sobre enlaces C–H ofrece varias ventajas ya que reduce el número de etapas de la reacción y el coste de los reactivos. A diferencia de las reacciones de acoplamiento cruzado clásicas entre un electrófilo halogenado y un organometálico en las que el electrófilo actúa como oxidante (Esquema 38a), el acoplamiento cruzado entre una molécula con un enlace C–H y un organometálico, es decir entre dos nucleófilos, requiere el empleo de un oxidante que actúa como un aceptor de electrones y regenera el catalizador de paladio(II) (Esquema 38b).¹⁰²

102 (a) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.

Esquema 38

a) Acoplamiento cruzado



Los metales de transición (Pd, Rh, Ru, Fe, etc.) pueden reaccionar con enlaces C–H para obtener enlaces C–M, que son más reactivos, en un proceso conocido como activación C–H.¹⁰³

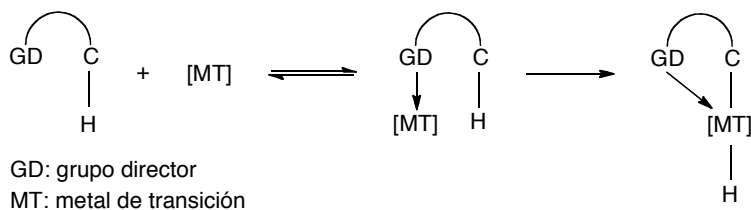
Además hay que tener en cuenta que las reacciones de funcionalización directa de enlaces C–H están limitadas por dos factores determinantes:

- (1) La naturaleza inerte de la mayoría de los enlaces C–H, que provoca que los complejos de paladio(II) tiendan a reaccionar preferentemente con los compuestos organometálicos provocando una rápida precipitación de Pd(0).
- (2) El control de la selectividad en moléculas que poseen varios enlaces C–H, ya que las moléculas orgánicas normalmente muestran varios enlaces C–H con energías de disociación comparables. En estas moléculas, la selectividad se logra mediante el empleo de grupos directores, es decir grupos fuertemente coordinantes que aseguran un rápido enlace del sustrato al catalizador, un metal de transición capaz de provocar la rotura intramolecular de un enlace C–H próximo (Esquema 39).¹⁰⁴

103 (a) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792. (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (d) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293.

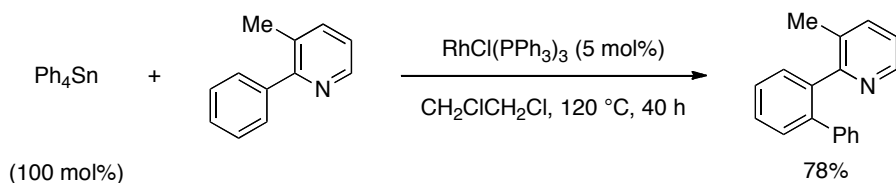
104 Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 995.

Esquema 39



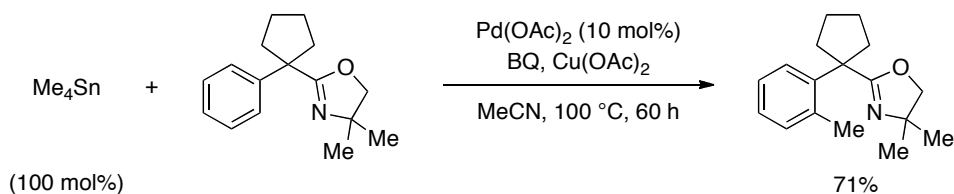
El primer ejemplo de una reacción de activación C–H seguida de un acoplamiento cruzado con un compuesto organometálico se llevó a cabo bajo catálisis de rodio(I) (catalizador de Wilkinson) por reacción de un enlace C–H de una fenilpiridina, en la que el átomo de nitrógeno actúa como grupo director, con tetrafenilestannano (Esquema 40).¹⁰⁵

Esquema 40



Posteriormente el profesor Yu (*The Scripps Research Institute, California*) desarrolló la primera alquilación de un enlace C–H arílico catalizada por paladio [Pd(OAc)₂] al hacer reaccionar un estannano alquílico con ariloxazolininas empleando Cu(OAc)₂ como oxidante y benzoquinona (BQ) como promotor de la reacción ya que acelera la ciclopaladación y la formación del enlace carbono-carbono (Esquema 41).¹⁰⁶

Esquema 41



La potencial aplicación general de la reacción de acoplamiento cruzado iniciada mediante activación C–H se ha visto reflejada por el empleo de otros compuestos organometálicos además de estannanos. Aunque posiblemente los

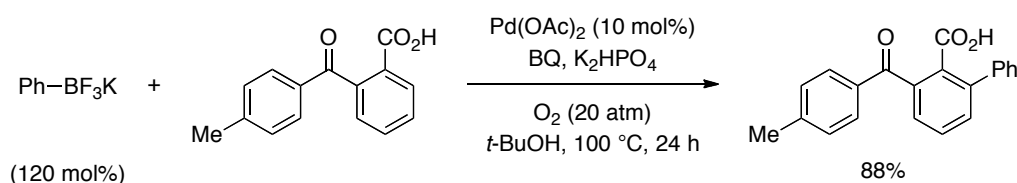
105 Oi, S.; Fukita, S.; Inoue, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 2439.

106 Chen, X.; Li, J.-J.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78.

compuestos de boro han sido los más utilizados,^{102,103} también se han empleado organosilanos¹⁰⁷ y organozínicos en reacciones catalizadas por hierro.¹⁰⁸

Tras los primeros trabajos sobre esta reacción han surgido nuevos avances que han permitido emplear condiciones de reacción más benignas. Un ejemplo que permite ilustrar estas mejoras es la arilación directa de distintos ácidos carboxílicos empleando trifluoroboratos bajo atmósfera de oxígeno o de aire, lo que ha permitido la presencia de grupos funcionales sensibles como haluros, metoxilos, y grupos carbonilo (Esquema 42).¹⁰⁹

Esquema 42



2.7. Los organometálicos de indio(III)

Aunque el indio metal se descubrió a mediados del siglo XIX,¹¹⁰ no fue hasta finales del siglo XX cuando su aplicación en síntesis orgánica se hizo patente aprovechando su elevada quimioselectividad, baja toxicidad y su amplia tolerancia hacia distintos grupos funcionales.¹¹¹ El indio se ha utilizado en sus distintos estados de oxidación, siendo una de sus aplicaciones más temprana y conocida las reacciones de alilación tipo Barbier sobre compuestos carbonílicos y sus derivados.

- 107 (a) Yang, S.; Li, B.; Wan, X.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6066. (b) Zhou, H.; Xu, Y. H.; Chung, W.-J.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5355. (c) Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2202. (d) Liang, Z.; Yao, B.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3185.
- 108 (a) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858. (b) Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925. (c) Ilies, L.; Okabe, J.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2838. (d) Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Synlett* **2010**, 313.
- 109 Wang, D.-H.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676.
- 110 (a) Wade, K.; Banister, A. J. En *Comprehensive Inorganic Chemistry*; Bailar, J. C., Jr; Emeléus, H. J.; Nyholm, R.; Trotman-Dickenson, A. E., Eds.; Pergamon: Oxford, U. K., **1973**; Vol 1, p. 1065. (b) Worrall, I. J.; Smith, J. D. En *Organometallic Compounds of Aluminium, Gallium, Indium and Thallium*; McKillop, A., Smith, J. D., Worrall, I. J., Eds.; Chapman and Hall: London, U. K., **1985**; p. 137.
- 111 (a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087. (b) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347. (c) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633. (d) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959. (e) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis* **2007**, 1739. (f) Yadav, J. S.; Antony, A.; George, J.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591.

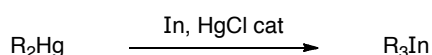
Por otra parte, nuestro grupo de investigación ha demostrado a lo largo de los últimos 20 años que los compuestos organometálicos de indio(III) son especies de una gran utilidad sintética que permiten llevar a cabo una amplia variedad de transformaciones.

2.7.1. Preparación de organometálicos de indio(III)

Los compuestos organometálicos de indio pueden ser preparados mediante distintos métodos:

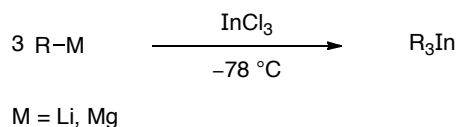
- (1) A partir de un organomercurial por transmetalación con indio metal en presencia de cloruro de mercurio. Aunque este método no resulta muy adecuado desde el punto de vista práctico ya que implica el empleo de sustancias altamente tóxicas (Esquema 43).¹¹²

Esquema 43



- (2) Por transmetalación de un organometálico de Li o Mg con un trihalogenuro de indio. Este es uno de los procedimientos más habituales para la preparación de triorganoíndicos, en el cual una disolución de tricloruro de indio(III) en THF seco se añade sobre una disolución de un organolítico o de un magnesiano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, tras unos minutos agitando a esa temperatura la mezcla es calentada a temperatura ambiente y el organometálico de indio en disolución puede ser utilizado sin necesidad de ser purificado (Esquema 44).¹¹³ En el trabajo recogido en esta memoria los organometálicos de indio se prepararán empleando esta metodología.

Esquema 44

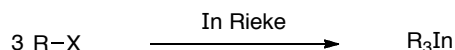


112 (a) Dennis, L. M.; Work, R. W.; Rochow, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1047. (b) Dolzine, T. W.; Oliver, J. P. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*, 165.

113 (a) Clark, H. C.; Pickard, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 427. (b) Tuck, D. G., En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., **1982**; Vol. 1, Cap. 7, p. 687. (c) Auner, N En *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*; Hermann, W. A., Ed.; Thieme: Stuttgart, **1996**; Vol. 2, p. 118.

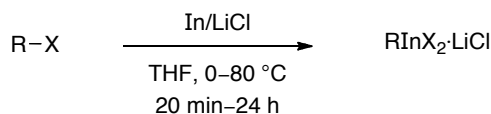
- (3) Por adición oxidante de indio metal a un halogenuro orgánico,¹¹⁴ siendo preferible utilizar indio Rieke que se obtiene por reducción de InCl_3 con potasio (Esquema 45).¹¹⁵

Esquema 45



De manera más reciente se ha desarrollado una metodología que permite preparar especies de tipo RInX_2 , donde R puede ser un grupo arilo, heteroarilo o bencilo, por inserción directa de indio metal en presencia de LiCl (Esquema 46).¹¹⁶

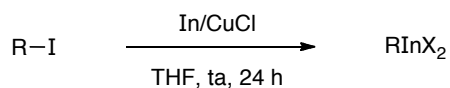
Esquema 46



R = arilo, heteroarilo, bencilo
X = I, Br, Cl

Una posterior modificación de esta metodología ha permitido acceder a compuestos de alquilindio por inserción de indio metal sobre yoduros alquílicos activada por CuCl a temperatura ambiente (Esquema 47).¹¹⁷

Esquema 47



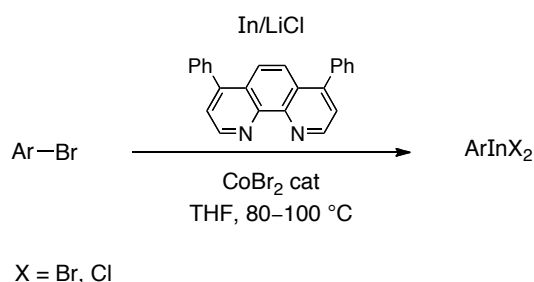
R = alquilo
X = I, Cl

Recientemente se han preparado distintos reactivos de arilindio mediante un procedimiento en el que un sistema catalítico compuesto por bromuro de cobalto y batofenantrolina promueve la inserción de indio metal sobre una

- 114 (a) Deacon, G. B.; Parrot, J. C. *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 1771. (b) Gyanane, M. J. S.; Waterworth, L. G.; Worrall, I. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *40*, C9.
- 115 (a) Chao, L.-C.; Rieke, R. D. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *67*, C64. (b) Rieke, R. D.; Sell, M. S.; Klein, W. R.; Chen, T.; Brown, J. D.; Hanson, M. V. En *Active Metals*; Fürstner, A., Ed.; VCH: Weinheim, **1996**; Cap. 1, p. 48.
- 116 (a) Chen, Y.-H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7648. (b) Papoian, V.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7376. (c) Chen, Y.-H.; Sun, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2236.
- 117 Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Yang, Y.-S.; Lai, Y.-C.; Wong, C. H. A.; Cheong, H.-L.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 511.

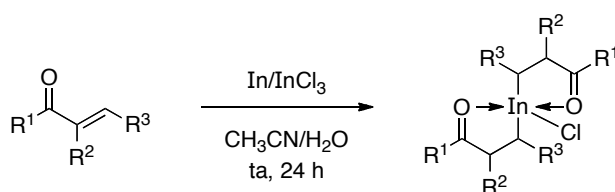
amplia variedad de bromuros arílicos y heteroarílicos en presencia de LiCl (Esquema 48).¹¹⁸

Esquema 48



- (4) Una alternativa en la obtención de organometálicos de indio(III) la constituye la novedosa preparación de homoenolatos de indio de tipo cetona, cuya obtención tiene lugar a través de la adición oxidante de una especie de In(I), generada *in situ* a partir de indio metal y tricloruro de indio, a una cetona α,β -insaturada en medio acuoso (Esquema 49).¹¹⁹

Esquema 49



2.7.2. Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III)

En 1999 este grupo de investigación publicó por primera vez que los compuestos organometálicos de indio(III) eran capaces de participar en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición (Esquema 50).¹²⁰ En esta reacción los triorganoíndicos alquílicos, vinílicos, arílicos y alquínílicos reaccionan con electrófilos de tipo arilo, vinilo, bencilo y acilo en presencia de un catalizador de níquel o de paladio con tiempos de reacción cortos y son capaces de

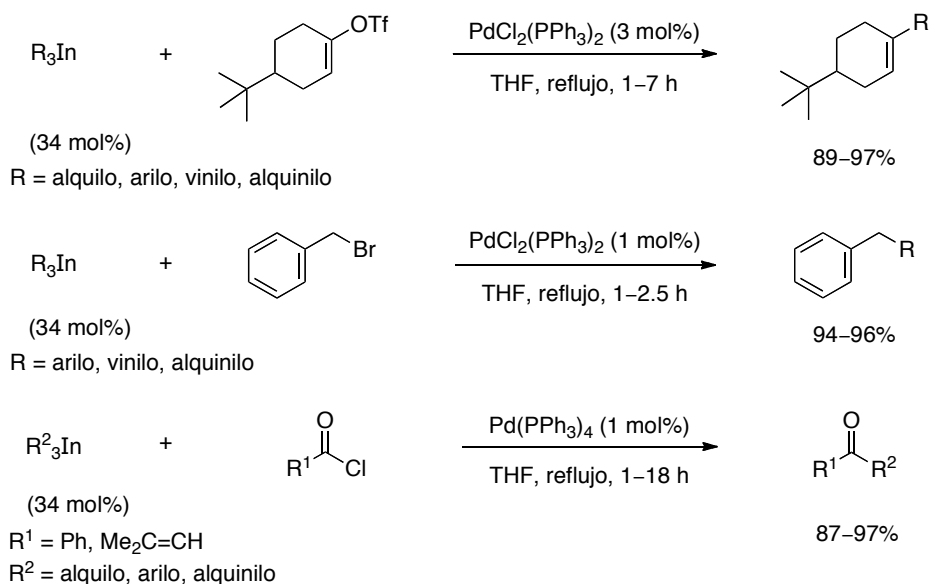
118 Adak, L.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7563.

119 Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Cheong, H.-L.; Wong, C. H. A.; Lai, Y.-C.; Yang, Y.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15852.

120 (a) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267. (b) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155.

transferir los tres grupos orgánicos unidos al indio, propiedad que había sido observada por primera vez en reacciones de sustitución nucleófila con compuestos de trialquilindio.¹²¹

Esquema 50

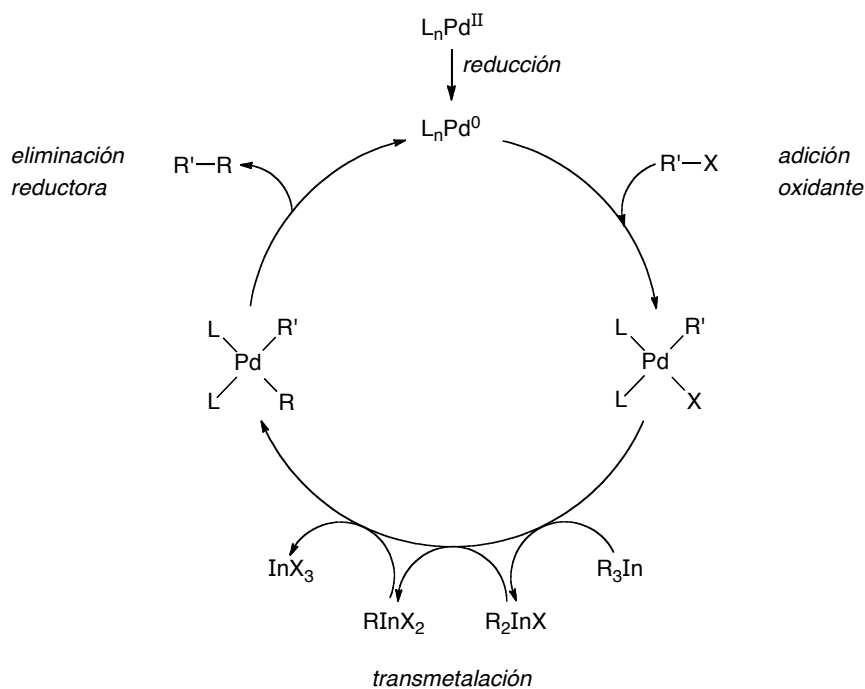


El mecanismo de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) puede establecerse en base al mecanismo general aceptado para esta clase de reacciones (Esquema 4). El ciclo comienza con la adición oxidante del halogenuro o pseudohalogenuro orgánico sobre la especie catalíticamente activa (L_nPd^0), generando un complejo de paladio(II) ($L_2PdR'X$, Esquema 51). Seguidamente, tiene lugar la transmetalación del grupo orgánico desde el organometálico de indio al complejo de paladio(II), generando un nuevo complejo de paladio(II) ($L_2PdR'R$) que finalmente sufre una etapa de eliminación reductora en la que se libera el producto de acoplamiento cruzado ($R-R'$) y se regenera el catalizador, que vuelve a participar en el ciclo catalítico. La elevada eficiencia mostrada por los organometálicos de indio(III) obedece a que las especies del tipo R_2InCl y $RInCl_2$ generadas en el medio de reacción participan de nuevo en la etapa de transmetalación transfiriendo todos los grupos orgánicos unidos al indio.¹²² Esta capacidad de transferir los tres grupos orgánicos puede explicarse debido a la debilidad del enlace C-In en estos compuestos y a la gran diferencia existente entre las entalpías de formación de los compuestos de trialquilindio (InR_3) y de los haluros de indio ($InCl_3$).¹²¹

121 Nomura, R.; Miyazaki, S.; Matsuda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2738.

122 Pena Piñón, M. Á. *Organometálicos de Indio en Reacciones de Acoplamiento Cruzado Catalizadas por Paladio*; Tesis Doctoral; Universidade da Coruña, **2006**.

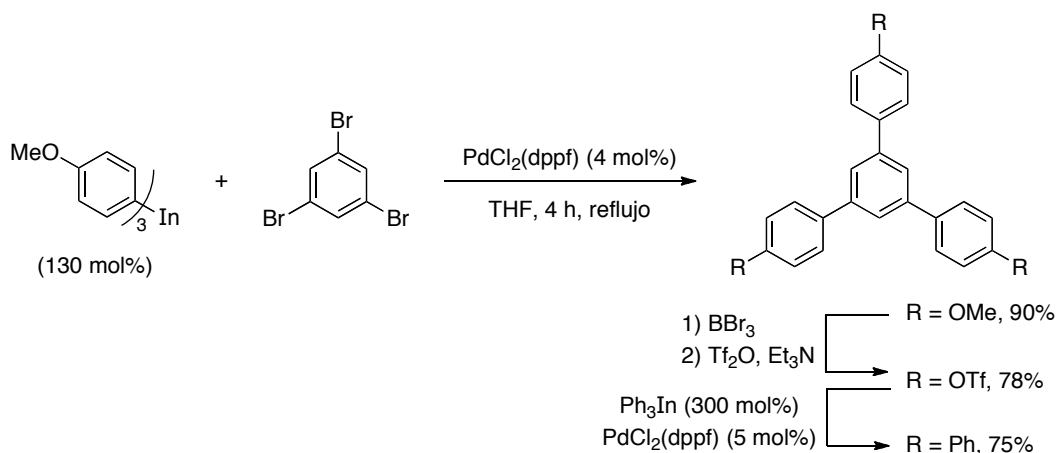
Esquema 51



El descubrimiento de esta reacción junto con las ventajas mostradas por los organometálicos de indio, con respecto a otros compuestos organometálicos, como alta economía atómica y elevada quimioselectividad, despertó un creciente interés por esta metodología, abriendo la puerta a nuevos avances y aplicaciones de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) catalizada por metales de transición. En este sentido, los triorganoíndicos demostraron su eficacia en reacciones de acoplamiento cruzado múltiple catalizadas por paladio, siendo capaces de formar varios enlaces carbono-carbono en un mismo matraz de reacción sobre distintos oligohaloarenos. Un ejemplo de esta metodología es la síntesis de un poliareno mediante dos reacciones sucesivas de acoplamiento cruzado múltiple con organometálicos de indio(III). Con este fin, sobre el 1,3,5-tribromobenceno se realizó una reacción de acoplamiento cruzado triple empleando tri(4-metoxifenil)indio bajo catálisis de paladio, posteriormente los grupos metoxilo fueron transformados en triflatos y sobre ellos se realizó una nueva reacción de acoplamiento cruzado múltiple incorporando tres nuevas unidades aromáticas (Esquema 52).¹²³

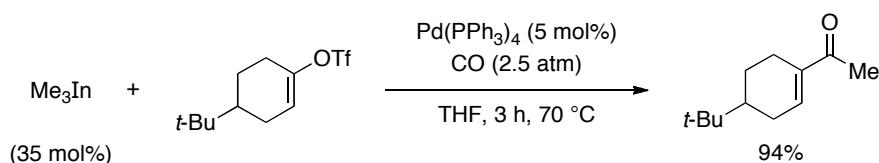
123 (a) Pena, M. Á.; Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Commun.* **2002**, 2246. (b) Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2005**, 3, 485.

Esquema 52



Posteriormente el grupo de investigación del profesor Lee (*Institute for Molecular Science and Fusion Technology*, República de Corea) y nuestro grupo desarrollaron, de manera simultánea e independiente, la reacción de acoplamiento cruzado carbonilante.¹²⁴ En este proceso un triorganoíndico, monóxido de carbono, y un electrófilo orgánico reaccionan bajo catálisis de paladio en una reacción de acoplamiento cruzado multicomponente que permite obtener, con buenos rendimientos y en tiempos cortos de reacción, cetonas no simétricas. Con el valor añadido, con respecto a otros organometálicos, de que los tres grupos orgánicos unidos al metal pueden ser transferidos al electrófilo (Esquema 53).

Esquema 53

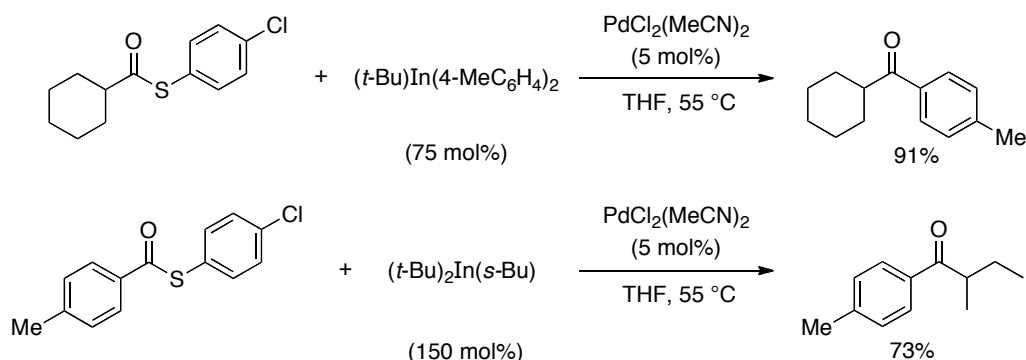


El grupo del profesor Liebeskind (Universidad de Emory, Georgia, USA) desarrolló una metodología alternativa para sintetizar cetonas mediante la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de tioésteres con compuestos de alquil- y arilindio. La ventaja de esta metodología con respecto a otros procedimientos es que no se requiere la adición de sales de Cu(I) o de una base debido a la afinidad del indio por el azufre. Una limitación inicial de este procedimiento fue que sólo uno de los grupos orgánicos unidos al indio es transferido al electrófilo, de manera que para evitar la pérdida de grupos orgánicos

124 (a) Lee, P. H.; Lee, S. W.; Lee, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1103. (b) Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2003**, *5*, 780.

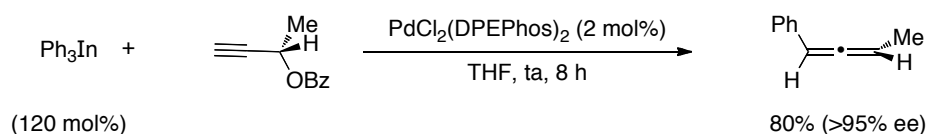
de interés se emplearon triorganoíndicos en los que uno o dos de los grupos unidos al indio fueran grupos *tert*-butilo no transferibles (Esquema 54).¹²⁵

Esquema 54



Otra aplicación de los organometálicos de indio es la síntesis de alenos sustituidos mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio sobre ésteres propargílicos. La reacción transcurre a través de un reordenamiento S_N2' generando los correspondientes alenos en buenos rendimientos y con elevada regioselectividad. La aplicación de esta metodología a ésteres propargílicos quirales tiene lugar con estereoselectividad *anti* y proporciona los alenos quirales con un elevado exceso enantiomérico (Esquema 55).¹²⁶

Esquema 55



Una de las aplicaciones más frecuentes de la reacción de acoplamiento cruzado es la formación de enlaces entre compuestos aromáticos y heteroaromáticos.¹²⁷ Una destacada contribución de la química de los triorganoíndicos en este campo se debe a reacción de acoplamiento cruzado arilo-arilo catalizada por paladio mediante el empleo de reactivos de arilindio *orto*-sustituidos. Estos organometálicos son preparados directamente a partir de los derivados arílicos y heteroarílicos por *orto*-metalación y transmetalación a indio, permitiendo la síntesis en buenos rendimientos de una gran variedad de

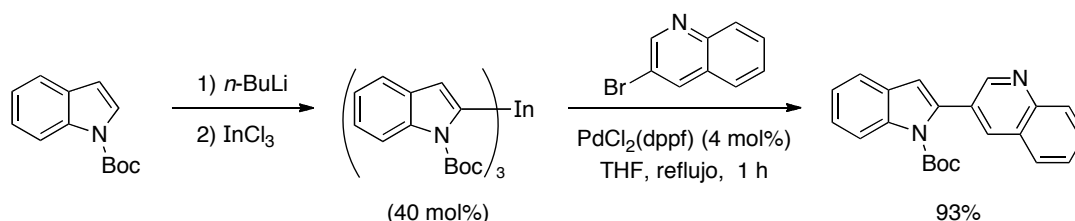
125 Fausett, B. W.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4851.

126 Riveiros, R.; Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1403.

127 (a) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1999**, *54*, 267. (b) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.

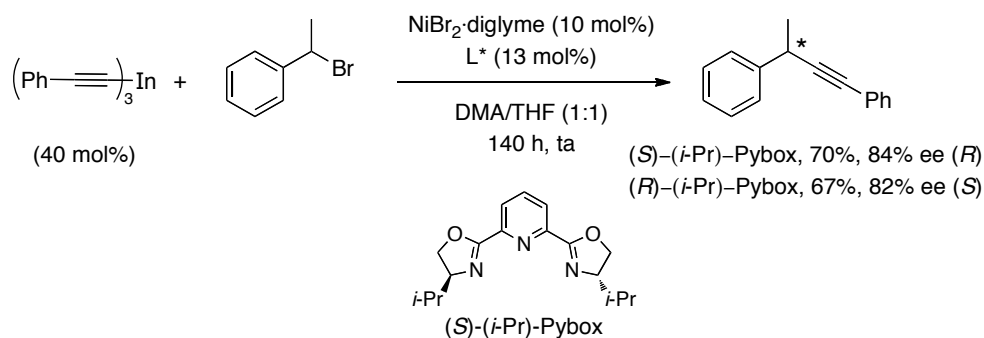
compuestos que presentan un enlace $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$ arilo-arilo, arilo-heteroarilo y heteroarilo-heteroarilo (Esquema 56).¹²⁸

Esquema 56



En un trabajo pionero, nuestro grupo describió la primera reacción de acoplamiento cruzado Csp-Csp^3 enantioselectiva entre un bromuro bencílico secundario racémico y un trialquinilindio, empleando un sistema catalítico constituido por una sal de níquel y (*S*)-(*i*-Pr)-Pybox como ligando quiral. Esta reacción es estereoespecífica y estereoconvergente ya que los dos enantiómeros del electrófilo generan un solo enantiómero del producto (Esquema 57).¹²⁹

Esquema 57



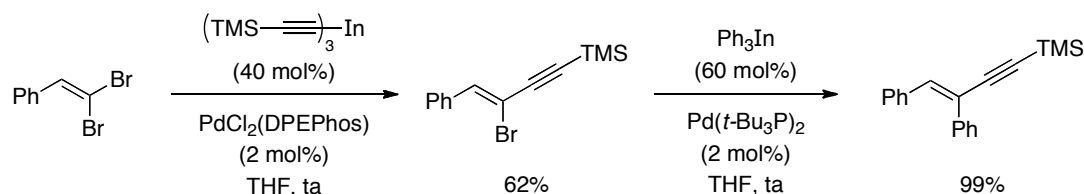
Otra importante aplicación de las reacciones de acoplamiento cruzado es la síntesis de alquenos sustituidos, que constituyen una estructura de gran importancia en química orgánica. En este sentido, se estudió la regio- y estereoselectividad de las reacciones de acoplamiento de triorganoíndicos con 1-haloalquenos estereodefinidos y con 1,1-dihaloalquenos bajo catálisis de paladio. Los resultados obtenidos mostraron, en primer lugar, que es posible acoplar organoíndicos de tipo alquilo, arilo, vinilo y alquinilo con yoduros alquinílicos, con retención de la estereoquímica del doble enlace, en buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción. Por otro lado, en el caso de alquenos dihalogenados, estos pueden sufrir una reacción de acoplamiento cruzado doble o bien una reacción de

128 Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1271.

129 Caeiro, J.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741.

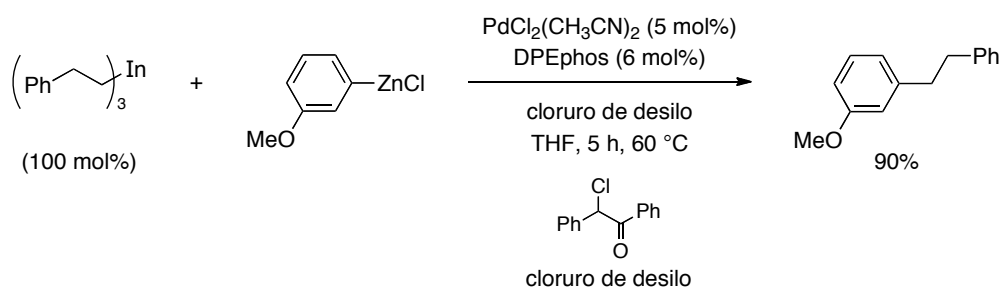
acoplamiento (*E*)-selectiva proporcionando los (*Z*)-bromoalquenos que posteriormente pueden emplearse en una nueva reacción de acoplamiento cruzado dando lugar al correspondiente producto de acoplamiento con buenos rendimientos y sin isomerización del doble enlace (Esquema 58).¹³⁰

Esquema 58



Más recientemente, se ha desarrollado una reacción de acoplamiento cruzado oxidante que conduce a la formación de enlaces $C(sp^2)-C(sp^3)$ por reacción de un arilzincico con un trialquilindio, empleando como agente oxidante el cloruro de desilo. Este último promueve la reacción al adicionarse al complejo de paladio(0) ya que induce la rápida transmetalación del organometálico de indio. La posterior transmetalación del organozincico seguida de una etapa de eliminación reductora, conduce al producto de acoplamiento en buen rendimiento (Esquema 59).¹³¹

Esquema 59



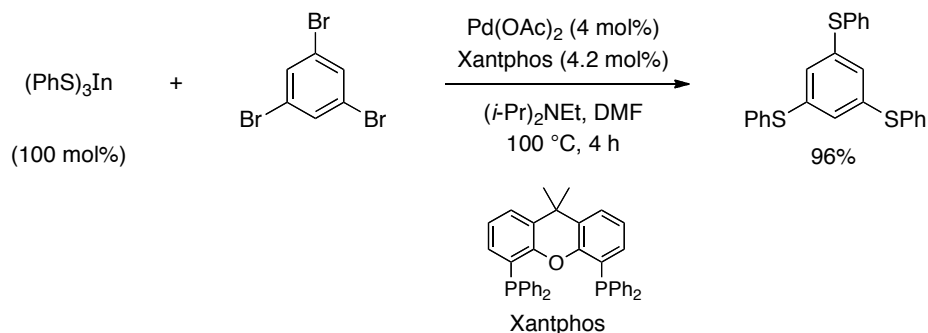
Por otro lado los triorganoíndicos también se han empleado para construir enlaces carbono-heteroátomo, pudiendo formar dos o más enlaces carbono-azufre sobre el mismo electrófilo en una reacción de acoplamiento cruzado múltiple catalizada por paladio, en la que los tres grupos orgánicos unidos al indio son transferidos de manera eficiente al electrófilo (Esquema 60).¹³²

130 Riveiros, R.; Saya, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1959.

131 Jin, L.; Zhao, Y.; Zhu, L.; Zhang, H.; Lei, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351-630.

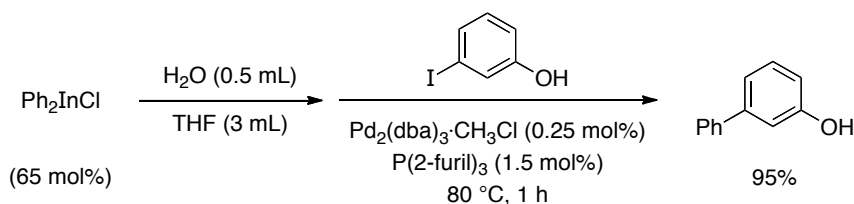
132 Lee, P. H.; Park, Y.; Park, S.; Lee, E.; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 760.

Esquema 60



Además de las reacciones de acoplamiento cruzado con compuestos triorganoíndicos (R_3In), también se han empleado otras especies organometálicas de indio(III) que permiten realizar este tipo de transformaciones de manera eficaz. La posibilidad de llevar a cabo reacciones orgánicas en agua resulta de gran interés.¹³³ Un procedimiento que aúna ambas características se desarrolló, poco después del descubrimiento de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio, cuando se observó que los compuestos de dietil-, divinil- y diarilindio participaban en reacciones de acoplamiento cruzado con electrófilos arílicos en medio acuoso mostrando una amplia quimioselectividad, postulándose la participación de especies tipo hidróxido formadas tras la hidrólisis del diorganoíndico (Esquema 61).¹³⁴

Esquema 61



Otros organometálicos de indio(III) son los tetraorganoindatos (R_4InM). En 1972 Hoffman y Weiss sintetizaron y determinaron la estructura del primer tetraorganoindato (tetrametilindato).¹³⁵ Estos compuestos pueden ser preparados a partir de los correspondientes sesquihalogenuros de indio por reacción con

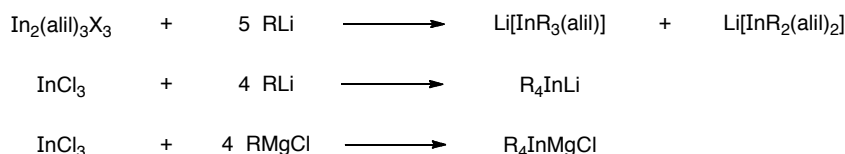
133 (a) Li, C.-J.; Chan, T.-H. En *Organic Reactions in Aqueous Media*; John Wiley & Sons: New York, 1997. (b) Grieco, P. A. En *Organic Synthesis in Water*; Blackie Academic & Professional: London, 1998. (c) Lubineau, A.; Auge, J. En *Modern Solvents in Organic Synthesis*; Knochel, P., Ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1999.

134 Takami, K.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1997.

135 Hoffman, K.; Weiss, E. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 1.

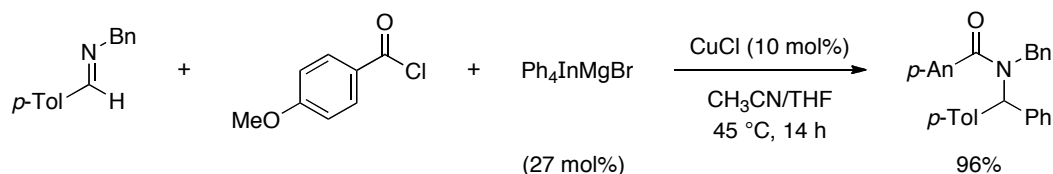
especies organometálicas de litio (en el caso de derivados alílicos),¹³⁶ o por reacción de tricloruro de indio (1 equivalente) con un organolítico u organomagnesiano apropiado (4 equivalentes) (Esquema 62).¹³⁷

Esquema 62



Una reacción interesante es un acoplamiento multicomponente catalizado por cobre en el que un tetraorganoindato, una imina y un cloruro de ácido permiten construir amidas sustituidas en α y aminas *N*-protegidas sustituidas en α , mediante un procedimiento altamente regioespecífico y con una elevada eficiencia atómica (Esquema 63).¹³⁸

Esquema 63



Tras las publicaciones del profesor Knochel (Universidad Ludwig-Maximilian, Munich) detallando que la formación de organozíncicos y organomagnesianos puede realizarse, respectivamente, por inserción de Zn y Mg en el correspondiente haluro orgánico en un proceso acelerado por LiCl,¹³⁹ su grupo de investigación y el grupo del profesor Minehan (Universidad del Estado de California, Northridge) publicaron paralelamente la aplicación de esta metodología para sintetizar organometálicos de indio(III) aromáticos ($\text{ArInX}_2\text{-LiX}$) y su aplicación en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.^{116a,b} Los organoíndicos así preparados son compatibles con numerosos grupos funcionales y permiten realizar reacciones de acoplamiento cruzado altamente quimioselectivas sin necesidad de proteger grupos funcionales sensibles (COR, CHO, OH, CN, etc.) (Esquema 64).^{116a}

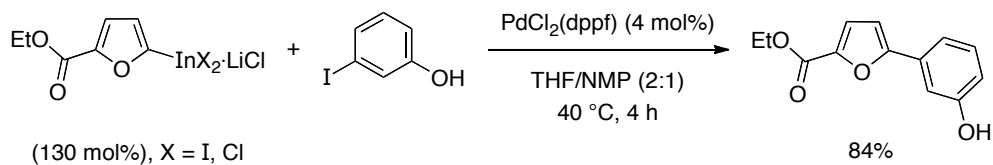
136 Araki, S.; Shimizu, T.; Jin, S.-J.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 12, 824.

137 Lee, P. H.; Lee, S. W.; Seomoon, D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4963.

138 Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1991.

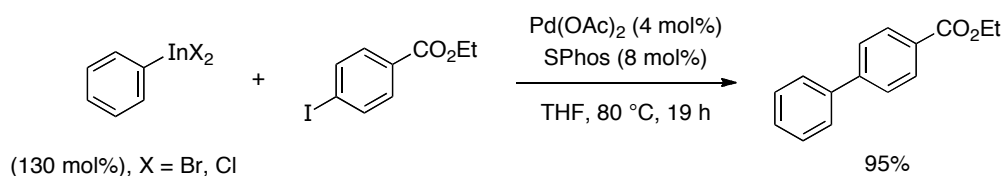
139 (a) Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6040. (b) Piller, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6802.

Esquema 64



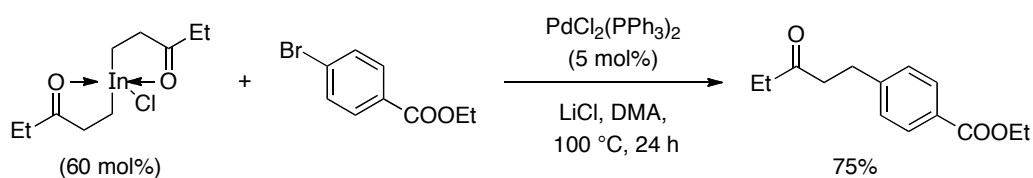
Estas especies de arilindio también se han sintetizado a partir de bromuros arílicos y heteroarílicos que no poseen grupos funcionales activantes (éster, cetona, aldehído, ciano, etc.), y son susceptibles de participar en reacciones de acoplamiento cruzado bajo catálisis de paladio para obtener compuestos de tipo biarilo (Esquema 65).¹¹⁸

Esquema 65



Otra alternativa a los tradicionales organoíndicos la constituye la novedosa preparación de homoenolatos de indio.¹¹⁹ Estos complejos de indio se han empleado en reacciones de acoplamiento cruzado para sintetizar β -arilcetonas y compuestos 1,4-dicarbonílicos (Esquema 66).¹⁴⁰

Esquema 66



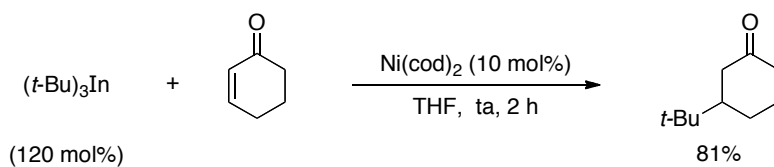
140 Shen, Z.-L.; Lai, Y.-C.; Wong, C. H. A.; Goh, K. K. K.; Yang, Y.-S.; Cheong, H.-L.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 422.

2.7.3. Otras reacciones con organometálicos de indio(III)

El interés de este grupo de investigación en conocer la reactividad de los organometálicos de indio(III) condujo al estudio de diversas reacciones de formación de enlaces carbono-carbono bajo catálisis de metales de transición distintas de los procesos de acoplamiento cruzado¹⁴¹ cuyos aspectos más relevantes se describirán en este apartado.

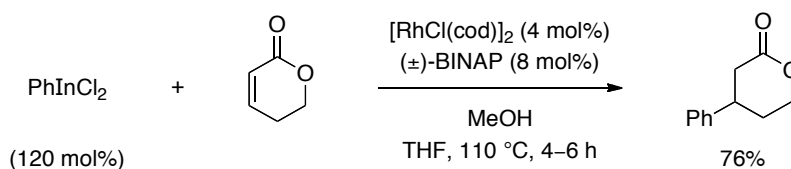
La reacción de adición conjugada con organometálicos de indio(III) fue desarrollada por este grupo de investigación en 1998, esta reacción permite transferir grupos alquílicos primarios o terciarios y grupos arílicos a sistemas α,β -insaturados en un proceso de adición-1,4 bajo catálisis de complejos de níquel(0) (Esquema 67).¹⁴²

Esquema 67



Recientemente, se ha publicado la reacción de adición conjugada catalizada por rodio de dicloruros de arilindio sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados, que tiene lugar de manera eficiente en presencia de metanol que promueve el ciclo catalítico (Esquema 68).¹⁴³

Esquema 68



Los organometálicos de indio también se han empleado en reacciones de sustitución alílica. Inicialmente nuestro grupo de investigación demostró la participación de los triorganoíndicos en reacciones de sustitución alílica con haluros y fosfatos alílicos que, bajo catálisis de cobre, conducen de manera mayoritaria al

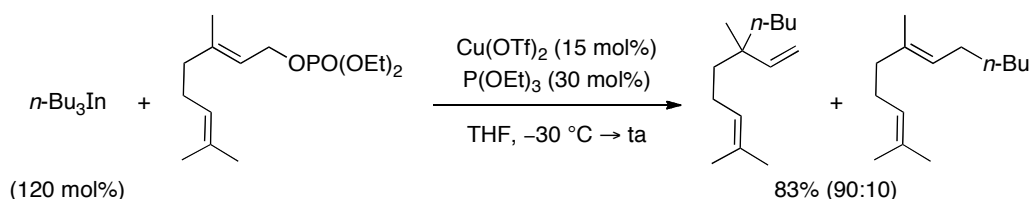
141 Tato Rodríguez, R. *Organometálicos de Indio(III) en Reacciones Catalizadas por Rodio*; Tesis Doctoral; Universidade da Coruña, **2012**.

142 Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Maestro, M. A.; Mouriño, A.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10074.

143 Tato, R.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1606.

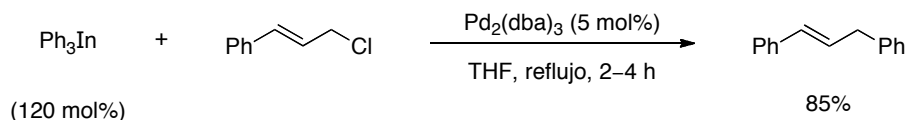
producto de sustitución S_N2' , permitiendo incluso la obtención de centros cuaternarios (Esquema 69).¹⁴⁴

Esquema 69



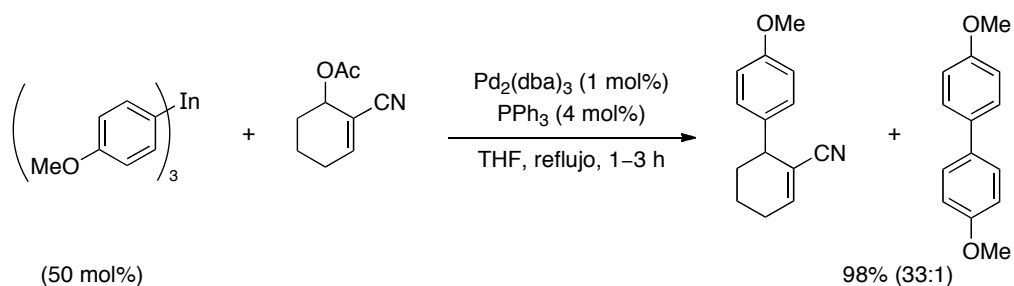
Posteriormente se comprobó que la regioselectividad de la reacción de sustitución alílica con organometálicos de indio podía ser modulada mediante la elección del catalizador. Bajo catálisis de paladio y en presencia de una cantidad estequiométrica del triorganoindio, la reacción de sustitución alílica permitió obtener, con una elevada regioselectividad, los correspondientes productos S_N2 en buenos rendimientos, en un proceso con inversión neta de la configuración (Esquema 70).¹⁴⁵

Esquema 70



Por su parte el grupo del profesor Minehan empleó distintos ciclohexenilacetatos que, en presencia de varios compuestos de tipo triarilindio y en concordancia con nuestras observaciones, condujeron a los correspondientes productos de sustitución S_N2 bajo catálisis de paladio (Esquema 71).¹⁴⁶

Esquema 71



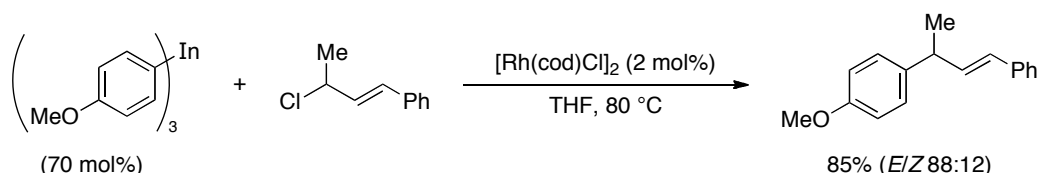
144 Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2518.

145 Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8136.

146 Baker, L.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3957.

Más recientemente, nuestro grupo de investigación ha demostrado que el rodio cataliza de manera eficiente la reacción de sustitución alílica de organometálicos de indio arílicos y heteroarílicos con haluros alílicos primarios y secundarios proporcionando los productos α -sustituídos con elevada regioselectividad (Esquema 72).¹⁴⁷

Esquema 72



2.8. Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de oro(I)

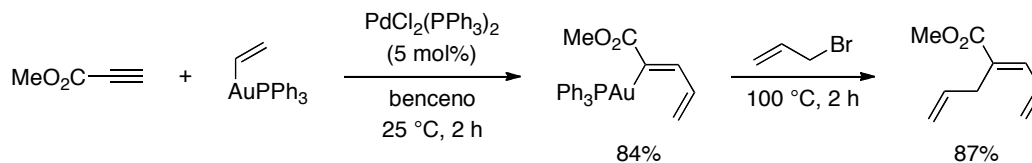
El empleo de complejos de oro como catalizadores en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono es bastante conocido,¹⁴⁸ sin embargo el desarrollo de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de oro es muy reciente. En el año 2009, el grupo de la profesora Blum (Universidad de California, Irvine) publicó que la carboauración de alquinos en presencia organometálicos de oro de diferente naturaleza y de un 5 mol% del catalizador de paladio, permitía sintetizar los correspondientes organometálicos de oro alquénicos en buen rendimiento, y demostró que estos organometálicos de oro podían ser utilizados en reacciones de acoplamiento cruzado con distintos electrófilos sin necesidad de añadir más cantidad del catalizador de Pd, ya que el mismo catalizador empleado en la carboauración resultaba igualmente efectivo para llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado (Esquema 73).¹⁴⁹

147 Riveiros, R.; Tato, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3018.

148 (a) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3326. (b) Garcia, P.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V.; Fensterbank, L. *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 493. (c) Wegner, H. A.; Auzias, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236.

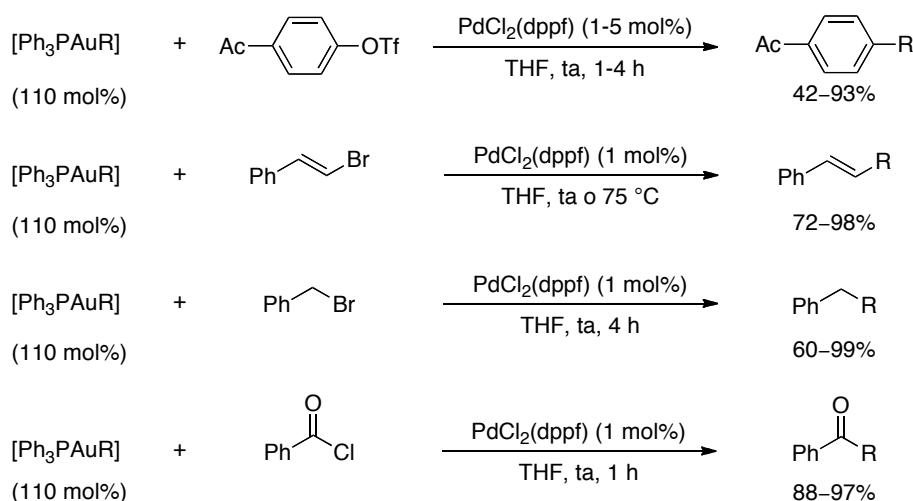
149 Shi, Y.; Ramgren, S. D.; Blum, S. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 1275.

Esquema 73



Por otro lado, nuestro grupo de investigación estudió la reactividad de los organometálicos de oro(I)¹⁵⁰ de tipo arilo, alquenilo, alquinilo y alquilo (sintetizados por transmetalación desde el organolítico correspondiente y usando Ph_3PAuCl como fuente de oro), frente a electrófilos de distinta naturaleza bajo catálisis de Pd, demostrando la versatilidad y eficiencia de las reacciones de acoplamiento cruzado con organofosfinas de oro (Esquema 74).¹⁵¹

Esquema 74



R = arilo, alquenilo, alquinilo, alquilo

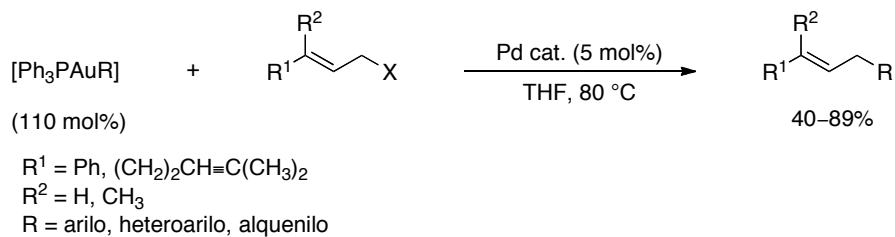
Asimismo, se desarrolló la reacción de acoplamiento cruzado sobre sustratos alílicos por reacción de distintas organofosfinas de oro con bromuro de geranilo, en presencia de un 5 mol% del catalizador de paladio. De este modo se obtuvieron los correspondientes productos de acoplamiento cruzado con retención de la configuración en rendimientos entre moderados y buenos (Esquema 75).¹⁵²

150 Peña López, M. *Nuevas Metodologías en Síntesis Orgánica: Síntesis de Neomarinona, Fumaquinona y Barrenazinas*; Tesis Doctoral; Universidade da Coruña, **2011**.

151 Peña-López, M.; Ayán-Varela, M. Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9905.

152 Peña-López, M.; Ayán-Varela, M. Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1686.

Esquema 75



Los avances más recientes en este campo han permitido aplicar esta reacción sin necesidad de emplear paladio como metal de transición, realizando la transmetalación desde los organometálicos de oro a complejos de níquel y de rodio.¹⁵³

A lo largo de este capítulo se ha expuesto una visión global del desarrollo de la reacción de acoplamiento cruzado, destacando los avances más recientes y poniendo de manifiesto el papel de los organometálicos de indio(III) en este campo. A continuación y siguiendo los objetivos planteados al comienzo de esta memoria, se detallarán las nuevas investigaciones llevadas a cabo.

153 (a) Himer, J. J.; Blum, S. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 1299. (b) Shi, Y.; Blum, S. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 1776.

3

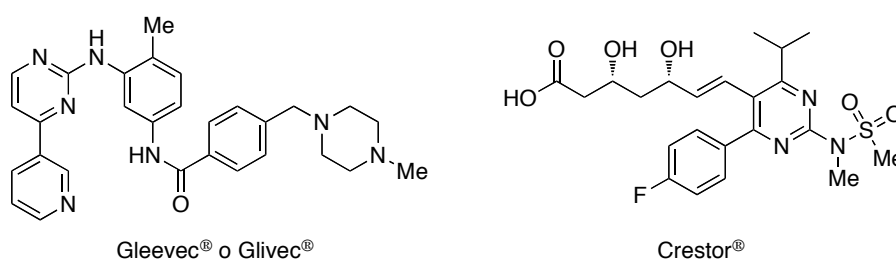
**Reacciones de acoplamiento
cruzado con
2,5-dihalopirimidinas:
Síntesis de Hirtinadina A.**

A lo largo de este capítulo se describirá la reactividad de las pirimidinas y se mostrarán algunos ejemplos de los métodos sintéticos empleados en la preparación de las mismas. Posteriormente se estudiará la reactividad de los organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado con halopirimidinas y su aplicación sintética en la obtención de Hirtinadina A.

3.1. Introducción.

Los heterocíclicos se encuentran entre los compuestos orgánicos de mayor interés a nivel biológico e industrial.¹⁵⁴ Estos compuestos son muy numerosos en la naturaleza y muchos de ellos muestran interesantes actividades biológicas. Entre los heterociclos aromáticos, las pirimidinas ocupan un lugar destacado ya que son compuestos con una considerable relevancia a nivel farmacológico que están presentes en numerosos medicamentos de origen sintético y productos naturales.¹⁵⁵ Dos ejemplos relevantes de su importancia son los medicamentos Imatinib,¹⁵⁶ comercializado con el nombre de Gleevec® o Glivec®, que se emplea en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer y Rosuvastatina,¹⁵⁷ con nombre comercial Crestor®, utilizado para disminuir los niveles de colesterol y prevenir enfermedades cardiovasculares (Figura 2).

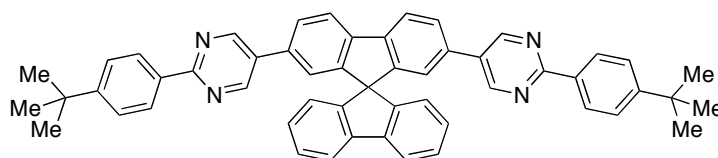
Figura 2



- 154 Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. En *Heterocycles in Life and Society*; Wiley: Chinchester, UK, 2011.
- 155 (a) Brown, D. J. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press, Bristol, 1984; Vol. 3, Parte 2B, Cap. 2.13, pag. 57. (b) Undheim, K.; Benneche, T. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier Science, Glasgow, UK, 1996; Vol. 6, Cap. 6.02, pag. 93.
- 156 Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 493.
- 157 (a) Watanabe, M.; Koike, H.; Ishiba, T.; Okada, T.; Seo, S.; Hirai, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 437. (b) Quirk, J.; Thornton, M.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 769.

Las pirimidinas también ocupan un papel destacado en la obtención de nuevos materiales con un sistema conjugado poliheteroarílico o ariletinílico, cuyo desarrollo ha alcanzado un gran interés dada su utilidad en la preparación de compuestos que se comportan como cristales líquidos¹⁵⁸ y su potencial aplicación como sensores¹⁵⁹ o como diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs), como el que puede verse en la Figura 3 que emite luz azul.¹⁶⁰

Figura 3



Como resultado de la importancia de las pirimidinas en diversos ámbitos de la química, se han publicado varios métodos para la síntesis de 1,3-diazinas sustituidas incluyendo procedimientos basados en reacciones de condensación o aproximaciones basadas en la funcionalización del anillo pirimidínico mediante reacciones de sustitución nucleófila aromática y reacciones de acoplamiento cruzado. Este último grupo de métodos dependen de la reactividad de las pirimidinas, que está determinada por los dos átomos de nitrógeno que poseen. La mayor electronegatividad del N frente al C hace que los átomos de carbono del anillo pirimidínico posean una menor densidad de electrones π en comparación con el benceno, especialmente en las posiciones C-2 y C-4(C-6), haciendo del anillo de pirimidina un sistema π -deficiente.

Las pirimidinas polihalogenadas permiten incorporar diferentes sustituyentes en el anillo mediante acoplamientos selectivos, por lo que la capacidad de predecir la selectividad de la reacción resulta de gran importancia. De manera general se considera que la selectividad en las reacciones de acoplamiento cruzado en sistemas polihalogenados está controlada por la etapa de adición oxidante. La reactividad del Pd^0 hacia cada enlace C–X probablemente es paralela a la velocidad de la sustitución nucleófila aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) en el mismo compuesto polihalogenado.¹⁶¹ En general las velocidades de la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ serán dependientes de la

158 (a) Vizitiu, D.; Lazar, C.; Halden, B. J.; Lemieux, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8229. (b) Sharma, S.; Lacey, D.; Wilson, P. *Liq. Cryst.* **2003**, *30*, 451. (c) Achelle, S.; Ple, N. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 163.

159 McQuade, D. T.; Pullen, A. E.; Swager, T. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2537.

160 (a) Mitschke, U.; Bauerle, P. *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 1471. (b) Wu, C. C.; Lin, Y. T.; Chiang, H. H.; Cho, T. Y.; Chen, C. W.; Wong, K. T.; Liao, Y. L.; Lee, G. H.; Peng, S. M. *Appl. Phys. Lett.* **2002**, *81*, 577.

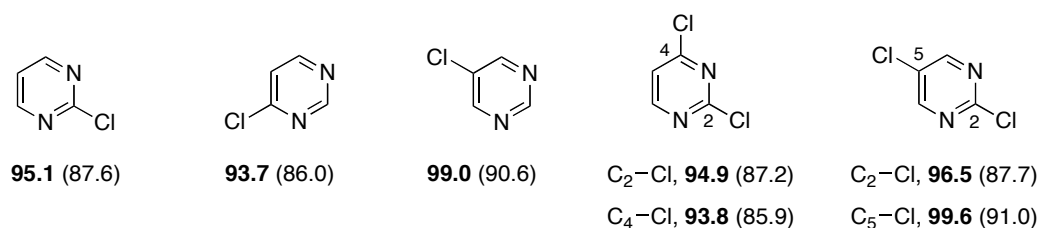
161 (a) Fauvarque, J.-F.; Pflueger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419. (b) Handy, S. T.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 299.

aptitud del grupo saliente, con velocidades más altas para las posiciones más deficientes en electrones.

Existen dos métodos que se han empleado para explicar la regioselectividad en la reacción de acoplamiento:

- (1) Los desplazamientos químicos de las señales de RMN ^1H de los compuestos heterocíclicos no halogenados.^{161b} El centro más deficiente en electrones es el carbono cuyo protón posea el mayor desplazamiento químico, aunque en presencia de haluros o pseudohaluros de diferente reactividad intrínseca, la preferencia electrónica del heterociclo posee una influencia menor y la posición más reactiva viene determinada por el grupo saliente.
- (2) Cálculos teóricos basados en las energías de disociación calculadas para cloropirimidinas.¹⁶² El valor más bajo para las energías de disociación calculadas indica la posición más reactiva. Según estos cálculos, el orden de reactividad para las cloropirimidinas es C-4 > C-2 > C-5 (Figura 4), lo que coincide con la regioselectividad establecida experimentalmente.¹⁶³

Figura 4: Energías de disociación C-Cl (kcal/mol) de mono- y dicloropirimidina usando G3B3 (**negrita**) y B3LYP (entre paréntesis).



162 García, Y.; Schoenebeck, F.; Legault, C. Y.; Merlic, C. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6632.

163 Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 62.

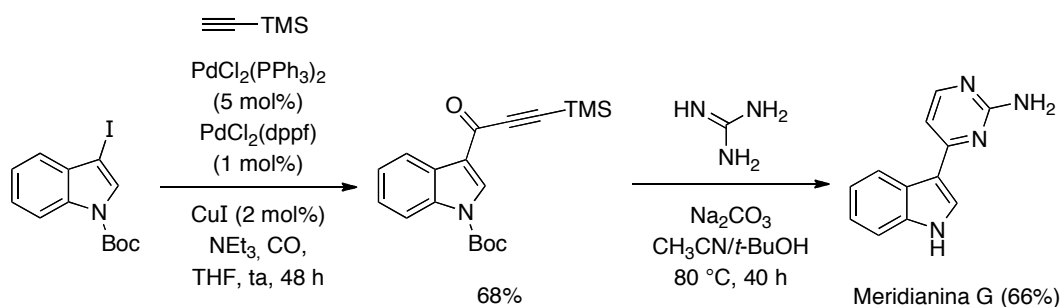
3.2. Síntesis de pirimidinas sustituidas

La preparación de compuestos tanto de origen natural como de origen sintético que contienen un anillo de pirimidina se ha llevado a cabo empleando dos estrategias: (1) reacciones de condensación que permiten construir el anillo pirimidínico, y (2) reacciones de acoplamiento cruzado sobre halopirimidinas. A continuación se detallarán algunas características de ambas metodologías.

(1) Síntesis del anillo pirimidínico

Esta metodología se ha empleado en numerosas ocasiones y existen distintas variantes que permiten obtener el anillo de pirimidina. La síntesis de distintos productos naturales de la familia de las Meridianinas y sus derivados se logró por ciclocondensación, utilizando una estrategia que comprende dos etapas. Inicialmente se llevó a cabo una reacción de Sonogashira carbonilante sobre un 3-yodoindol para obtener la correspondiente cetona propargílica que fue sometida a una reacción de formación del anillo pirimidínico, por tratamiento con una disolución acuosa de guanidina y Na_2CO_3 , generando la correspondiente pirimidina 2,4-sustituida (Esquema 76).¹⁶⁴

Esquema 76

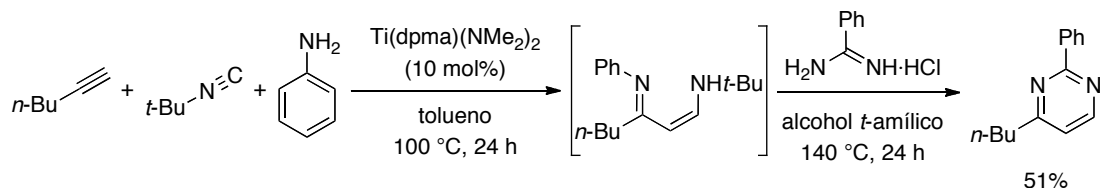


Una estrategia más reciente permitió construir el anillo de pirimidina mediante una reacción de acoplamiento cruzado multicomponente entre un alquino, un isonitrilo y una amina, en presencia de un catalizador de titanio, para generar una especie 1,3-diimina. El posterior tratamiento de este intermedio con hidrocloreuro de benzamidina, en el mismo matraz de reacción, dio lugar al correspondiente producto de condensación generando el anillo de pirimidina (Esquema 77).¹⁶⁵

164 Karpov, A. S.; Merkul, E.; Rominger, F.; Müller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951.

165 Majumder, S.; Odom, A. L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3152.

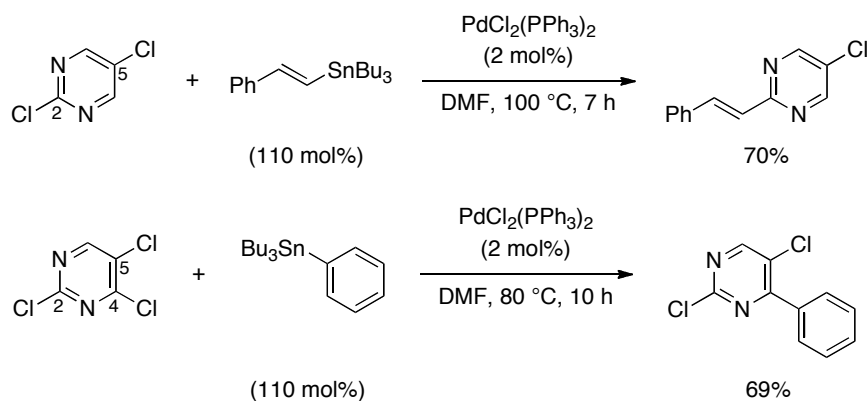
Esquema 77



(2) Reacciones de acoplamiento cruzado

Una de las estrategias más ventajosas para construir enlaces carbono-carbono sobre un compuesto heteroaromático es la reacción de acoplamiento cruzado.¹⁶⁶ Los primeros estudios de la reacción de acoplamiento cruzado sobre pirimidinas se realizaron en 1989 cuando se aplicó la reacción de Stille en la síntesis de pirimidinas mono- y polisustituidas.¹⁶³ La investigación realizada acerca de la regioselectividad de la reacción permitió comprobar que en presencia del mismo grupo saliente la reactividad de las distintas posiciones decrece en el orden C-4 > C-2 > C-5 (Esquema 78).

Esquema 78

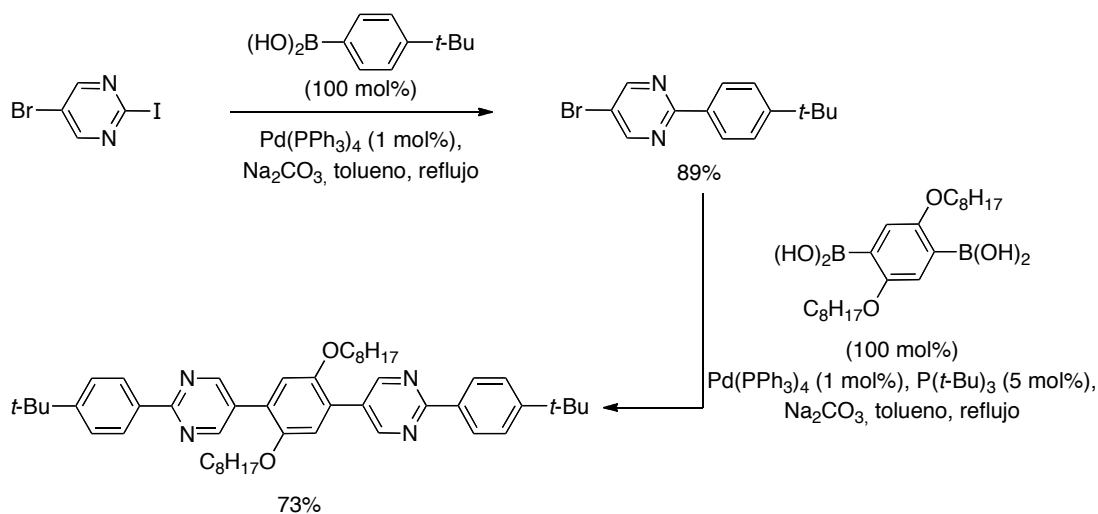


Más tarde se empleó la reacción de Suzuki en la síntesis de oligómeros que contienen pirimidinas y que se comportan como emisores de luz azul. En este proceso se realizó una síntesis en dos etapas: en primer lugar se llevó a cabo una reacción de monoacoplamiento cruzado catalizada por paladio entre un ácido borónico y la 5-bromo-2-yodopirimidina que, según la reactividad esperada para las 2,5-halopirimidinas, condujo de manera quimioselectiva a la correspondiente 5-bromo-2-arylpirimidina. Posteriormente esta pirimidina fue empleada como

166 (a) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245. (b) Fairlamb, I. J. S. *Chem. Rev. Soc.* **2007**, *36*, 1036. (c) Wang, J.-R.; Manabe, K. *Synthesis* **2009**, *9*, 1405. (d) Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.

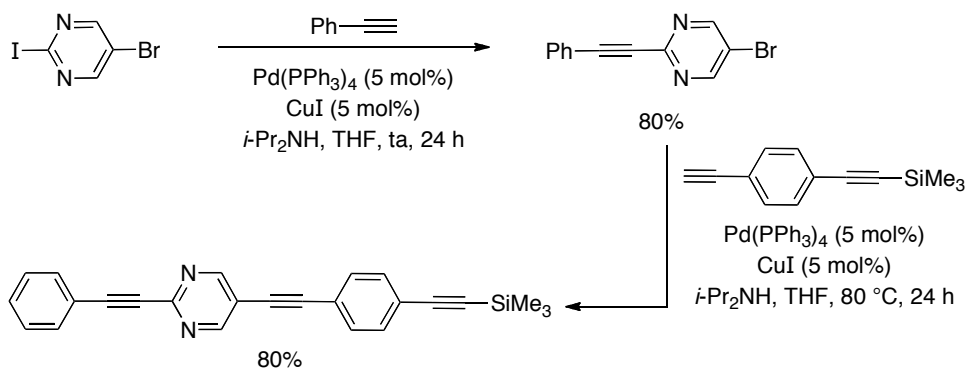
electrófilo en un segundo acoplamiento doble con un ácido diborónico para obtener el correspondiente oligómero en buen rendimiento (Esquema 79).¹⁶⁷

Esquema 79



La elevada quimioselectividad de la 5-bromo-2-yodopirimidina en reacciones de acoplamiento cruzado ha permitido su empleo en la síntesis de pirimidinas con distintos sustituyentes alquínílicos mediante dos reacciones de Sonogashira sucesivas. Inicialmente se hizo reaccionar el fenilacetileno con la pirimidina, conduciendo de manera quimioselectiva al producto de acoplamiento de Sonogashira sobre el yodo en C-2. Una segunda reacción de Sonogashira permitió obtener de manera eficiente la pirimidina 2,5-disustituida de forma no simétrica (Esquema 80).¹⁶⁸

Esquema 80

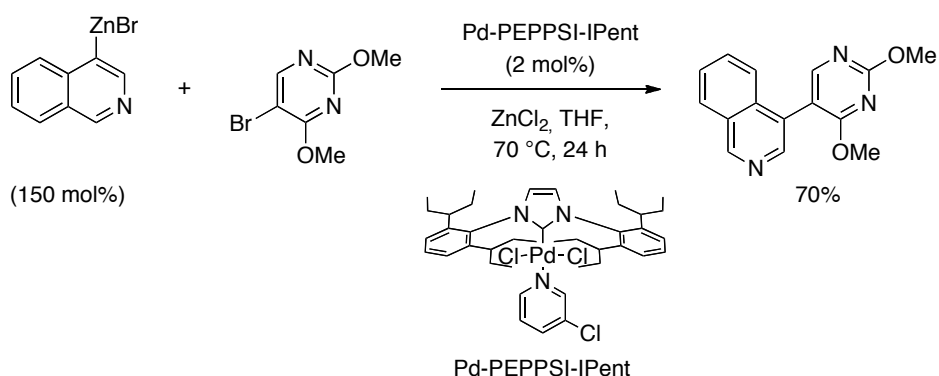


167 Wong, K.-T.; Hung, T. S.; Lin, Y.; Wu, C.-C.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Chou, C. H.; Su, Y. O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 513.

168 Wong, K.-T.; Fang, F.-C.; Cheng, Y.-M.; Chou, P.-T.; Lee, G.-H.; Wang, Y. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 8038.

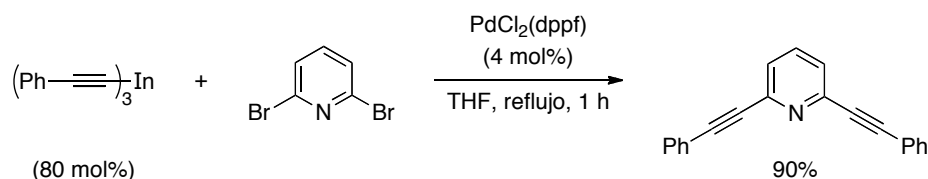
Los organometálicos de zinc también se han empleado en reacciones de acoplamiento cruzado con pirimidinas. Recientemente, el empleo de un catalizador de paladio de tipo carbeno *N*-heterocíclico (NHC–Pd) fue empleado en la reacción de acoplamiento cruzado entre una bromopirimidina sustituida con un organozíncico isoquinolínico, para dar lugar al producto de acoplamiento en buen rendimiento (Esquema 81).¹⁶⁹

Esquema 81



Como se ha expuesto previamente en la introducción de esta memoria, los organometálicos de indio permiten llevar a cabo de manera eficaz reacciones de acoplamiento cruzado para formar enlaces carbono-carbono entre compuestos de distinta naturaleza.¹⁷⁰ En cuanto a la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con electrófilos heteroaromáticos, cabe destacar el empleo de estos organometálicos en reacciones de acoplamiento cruzado múltiple con oligohaloarenos heteroaromáticos deficientes en electrones como la 2,6-dibromopiridina. La reacción de distintos triorganoíndicos con 2,6-dibromopiridina bajo catálisis de paladio (PdCl₂(dppf) o Pd(PPh₃)₄, 4 mol%), en THF a reflujo (80 °C), condujo a los correspondientes productos de acoplamiento cruzado doble en buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos (Esquema 82).¹²³

Esquema 82

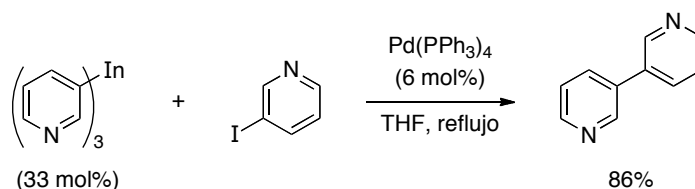


169 Çalimsiz, S.; Sayah, M.; Mallik, D.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2014.

170 Véase capítulo 2 página 47.

Además el grupo del profesor Fernández Lázaro (Universidad Miguel Hernández, Elche) ha empleado los organometálicos de indio en la síntesis de distintos heterobiarilos. Un ejemplo es la reacción de tri(piridin-3-il)indio con 3-yodopiridina, que bajo catálisis con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ condujo, tras toda la noche a reflujo, a la correspondiente bipyridina en buen rendimiento (Esquema 83).¹⁷¹

Esquema 83



Las pirimidinas constituyen una unidad estructural de gran relevancia en síntesis orgánica ya que forman parte de compuestos de interés tanto desde el punto de vista biológico como en ciencia de materiales.^{158,159} La síntesis de pirimidinas sustituidas mediante reacciones de acoplamiento cruzado, desarrolladas hasta el momento, permiten obtener estos compuestos en buenos rendimientos.

Las ventajas inherentes a la reacción de acoplamiento cruzado con triorganoíndicos como su elevada economía atómica y quimioselectividad, unidas a la eficacia mostrada por estos organometálicos en reacciones de acoplamiento con electrófilos heteroaromáticos,^{123,171} sugieren que la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) podría suponer una alternativa sobre los métodos conocidos. A continuación se discutirán los resultados obtenidos en esta investigación.

171 Font-Sanchis, E.; Céspedes-Guirao, F. J.; Sastre-Santos, Á.; Fernández-Lázaro, F. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 3589.

3.3. Resultados y discusión

La reacción de acoplamiento cruzado de electrófilos heterocíclicos con organometálicos de distinta naturaleza es una metodología de aplicación general, sin embargo la reactividad de los organometálicos de indio sobre pirimidinas no había sido explorada hasta la fecha. Por este motivo, nos propusimos estudiar la utilidad de los organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado con 2,5-dihalopirimidinas para comprobar la selectividad de la reacción de monoacoplamiento sobre las posiciones C-2 y C-5 del anillo pirimidínico y sintetizar compuestos bioactivos.

El estudio de la reactividad de los organometálicos de indio requirió, en primer lugar, la selección del electrófilo. La síntesis de 2,5-dihalopirimidinas con sustituyentes bromo y yodo, ha sido descrita en la bibliografía.¹⁷² Teniendo en cuenta que los rendimientos obtenidos en la síntesis de estas pirimidinas son bajos, inicialmente, escogimos una 2,5-dihalopirimidina comercial, la 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**).

3.3.1. Reacciones de acoplamiento cruzado doble con 5-bromo-2-cloropirimidina.

En primer lugar, se estudiaron las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado doble empleando como electrófilo la 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**). Para llevar a cabo este primer ensayo se escogió un nucleófilo aromático, trifenilindio, y el catalizador seleccionado fue el PdCl₂(dppf), puesto que este catalizador ya fue utilizado anteriormente en reacciones de acoplamiento cruzado múltiple arilo-arilo y arilo-heteroarilo, por este grupo de investigación, con buenos resultados.^{123,128}

De este modo, una disolución de 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**) y PdCl₂(dppf) (5 mol%) en THF seco, se calentó a reflujo y sobre la mezcla se añadió una disolución de trifenilindio (100 mol%) que se obtuvo mediante una reacción de transmetalación al añadir fenilitio sobre una disolución de InCl₃ a baja

172 (a) Goodby, J. W.; Hird, M.; Lewis, R. A.; Toney, K. J. *Chem. Commun.* **1996**, 2719. (b) Hughes, G.; Wang, C.; Batsanov, A. S.; Fern, M.; Frank, S.; Bryce, M. R.; Perepichka, I. F.; Monkman, A. P.; Lyons, B. P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3069.

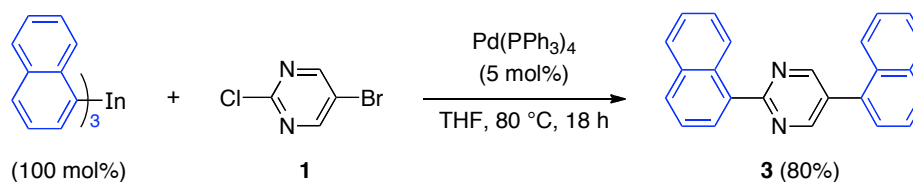
temperatura.¹⁷³ Tras 12 h a 80 °C se aisló, después de elaboración y purificación por cromatografía en columna, el producto de acoplamiento doble, 2,5-difenilpirimidina (**2**), en un rendimiento excelente (95%, Esquema 84). Al comparar los datos espectroscópicos obtenidos con los que aparecen en la bibliografía se confirmó la identificación de **2**.^{172b}

Esquema 84



Este resultado demuestra la eficiencia de los organometálicos de indio en el acoplamiento cruzado doble sobre la pirimidina **1** que pudo ser sustituida tanto en el enlace C–Br como en el C–Cl empleando un exceso moderado del organometálico de indio. Seguidamente, decidimos ensayar otras especies organometálicas de indio(III) al objeto de conocer la versatilidad de la reacción. De este modo se decidió estudiar la reacción de la 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**) con un organometálico de indio más voluminoso, el tri(naftalen-1-il)indio, que se preparó *in situ* desde el 1-bromonaftaleno por intercambio halógeno-metal con *n*-BuLi a baja temperatura seguido de una transmetalación con InCl_3 . La reacción, que se desarrolló según las condiciones experimentales anteriores en presencia de un 5 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, condujo a una mezcla de los productos de mono y doble acoplamiento que no se pudo separar (en un rendimiento aproximado del 75% y 10% respectivamente estimado en función de su integración en RMN ^1H). Sin embargo, el empleo de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%), un catalizador que ya ha sido usado para formar enlaces carbono-carbono entre sustratos aromáticos con organometálicos de indio¹⁷¹ y en reacciones de acoplamiento cruzado sobre halopirimidinas,^{167,168} condujo al producto de acoplamiento doble en un rendimiento del 80% (Esquema 85).

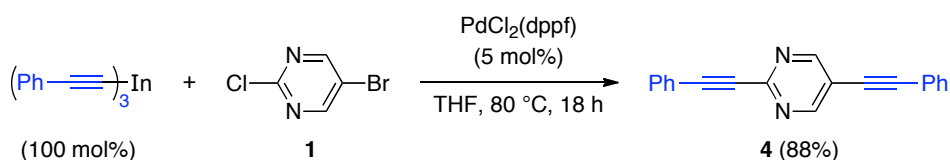
Esquema 85



173 Véase preparación en parte experimental (página 99)

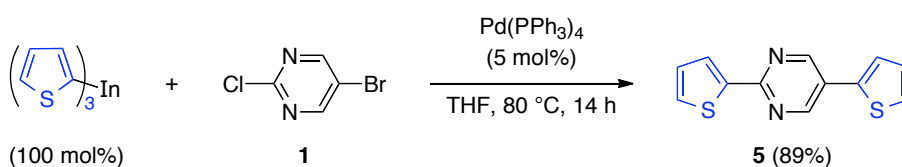
Con el fin de conocer la versatilidad de esta metodología, se ensayó la reacción de 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**) con un organometálico alquinílico el trifeniletinilindio (100 mol%) que se obtuvo por litiación del fenilacetileno y transmetalación a indio. Al igual que en la reacción de **1** con trifenilindio, el catalizador de paladio(II) PdCl₂(dppf) (5 mol%) permitió obtener en buen rendimiento la 2,5-tri(feniletinil)pirimidina (**4**, 88%) después de 18 horas a reflujo (Esquema 86).

Esquema 86



Además de nucleófilos arílicos y alquinílicos, también se estudió el acoplamiento de **1** con organometálicos de indio heteroarílicos. Para ello se hizo reaccionar tri(tiofen-2-il)indio (100 mol%), preparado a partir del 2-bromotiofeno mediante una reacción de intercambio halógeno-metal seguida de una reacción de transmetalación, con **1** en presencia de Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), ya que el empleo de PdCl₂(dppf) no condujo al producto de acoplamiento múltiple en buen rendimiento. Después de 14 h a reflujo, se obtuvo el correspondiente producto de acoplamiento (**5**) en un rendimiento del 89% (Esquema 87).

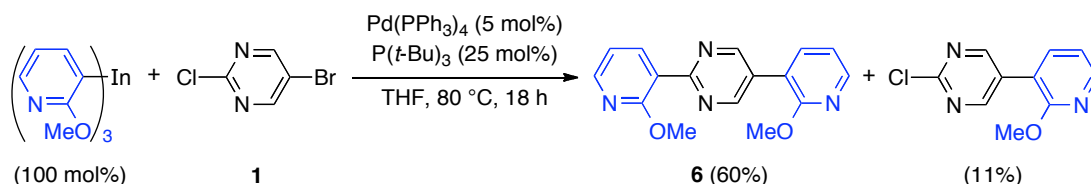
Esquema 87



La reacción de acoplamiento múltiple se ensayó también con tri(2-metoxipiridin-3-il)indio, que se obtuvo por *orto*-metalación de la 2-metoxipiridina con LDA seguida de transmetalación a indio a baja temperatura.¹²⁸ Al hacer reaccionar este triorganoíndico con **1** bajo las condiciones habituales, usando Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) como catalizador, la reacción proporcionó los productos de monoacoplamiento sobre el enlace carbono-bromo de la pirimidina y de acoplamiento doble en bajos rendimientos (32 y 16% respectivamente). Por este motivo, en un intento de obtener el producto de acoplamiento cruzado doble, la reacción se llevó a cabo añadiendo tri(*tert*-butil)fosfina, ya que se ha demostrado que el empleo de fosfinas voluminosas ricas en electrones favorece la adición

oxidante sobre el enlace carbono-cloro.¹⁷⁴ Teniendo esto en cuenta, se hizo reaccionar **1** con tri(2-metoxipiridin-3-il)indio (100 mol%), durante 18 horas a 80 °C, empleando como sistema catalítico Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) y P(*t*-Bu)₃ (25 mol%). Bajo estas condiciones, se obtuvo de manera mayoritaria el producto de acoplamiento cruzado doble (**6**) en un rendimiento del 60% (Esquema 88), aislándose también el producto de monoacoplamiento sobre el enlace carbono-bromo de la pirimidina en un rendimiento del 11%. La selectividad mostrada en el producto de monoacoplamiento coincide con la esperada ya que aunque en las pirimidinas la posición C-2 es más reactiva que la posición C-5, se ha observado que la naturaleza del grupo saliente modifica la reactividad esperada de manera que la posición C-5 es más reactiva como consecuencia de la mayor fortaleza del enlace C–Cl frente al enlace C–Br.

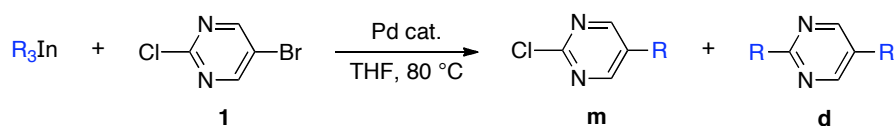
Esquema 88



La principal limitación de esta metodología es la reacción con organometálicos alquílicos. Los intentos realizados para obtener los productos de acoplamiento cruzado de **1** con organometálicos alquílicos (*n*-Bu₃In, Me₃In) proporcionaron mezclas de los compuestos de mono- y diacoplamiento cruzado en bajo rendimiento (Tabla 1).

174 Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.

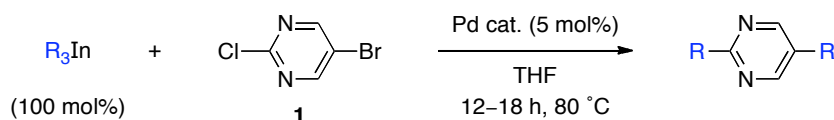
Tabla 1: Reacciones de acoplamiento cruzado de 5-bromo-2-cloropirimidina con organometálicos de indio alquílicos.



Entrada	R	mol% R ₃ In	Pd cat.	t (h)	Rendimiento
1	Me	80	PdCl ₂ (dppf)	16	m (20%)
2	Me	100	Pd(PPh ₃) ₄	22	<10%
3	<i>n</i> -Bu	80	PdCl ₂ (dppf)	21	m (17%), d (14%)
4	<i>n</i> -Bu	100	Pd(PPh ₃) ₄	16	m (22%), d (22%)
5	<i>n</i> -Bu	200	Pd(PPh ₃) ₄	14	d (10%)
6	<i>n</i> -Bu	200	Pd(PPh ₃) ₄ , P(<i>t</i> -Bu) ₃	15	d (10%)

Los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento cruzado doble de organometálicos de indio(III) con 5-bromo-2-cloropirimidina bajo catálisis de paladio se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 2: Reacciones de acoplamiento cruzado doble de 5-bromo-2-cloropirimidina con organometálicos de indio(III) bajo catálisis de paladio.



Entrada	R	Catalizador	Producto	Rendimiento (%)
1		PdCl ₂ (dppf)	2	95
2		Pd(PPh ₃) ₄	3	80
3		PdCl ₂ (dppf)	4	88
4		Pd(PPh ₃) ₄	5	89
5		Pd(PPh ₃) ₄ , P(<i>t</i> -Bu) ₃	6	60

Los resultados obtenidos permiten concluir que la reacción de acoplamiento cruzado doble de organometálicos de indio(III) con 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**) bajo catálisis de paladio transcurre bajo condiciones relativamente suaves y permite construir de forma eficiente dos enlaces carbono-carbono iguales en una única reacción sin necesidad de activar el anillo de pirimidina mediante la utilización de otros halógenos más reactivos.^{167,172b} La cantidad de organometálico de indio empleada en la reacción de acoplamiento cruzado doble (100 mol%) indica que más de un grupo orgánico es transferido desde el organometálico de indio. Por otro lado, el exceso de organometálico de indio empleado, así como los tiempos de reacción relativamente largos, pueden ser atribuidos a la menor reactividad de los cloruros aromáticos en relación a los correspondientes bromuros frente a nucleófilos en reacciones de acoplamiento cruzado.¹⁷⁵

3.3.2. Reacciones de acoplamiento cruzado quimiosselectivas con 5-bromo-2-cloropirimidina.

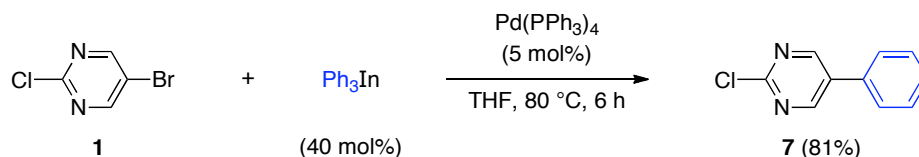
El siguiente objetivo que nos planteamos fue estudiar la selectividad de la reacción de monoacoplamiento sobre la pirimidina **1**. Como se expuso al comienzo de este capítulo, la reactividad de las pirimidinas sigue el orden: C-4 (C-6) > C-2 > C-5.^{162,163} Sin embargo la naturaleza del grupo saliente tiene una gran influencia en la reactividad de las pirimidinas, haciendo que el orden de reactividad varíe en función del sustituyente, de manera que la posición más reactiva será aquella que posea el mejor grupo saliente.^{161b} De acuerdo con estos antecedentes, en la reacción de monoacoplamiento cruzado con 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**) la posición que debería reaccionar primero es la C-5 ya que, aunque no se encuentra activada, posee el mejor grupo saliente.

Para llevar a cabo la reacción, la reactividad del catalizador debía ser tal que sólo se generase el producto de monoacoplamiento, siendo necesario además limitar el exceso de organometálico de indio en la reacción. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento doble, decidimos estudiar la reacción de monoacoplamiento empleando como catalizador Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) y utilizando una cantidad prácticamente estequiométrica del organometálico de indio (40 mol%) debido a que, como ya se ha mencionado, los tres grupos unidos al indio están disponibles para la reacción. Bajo estas condiciones, la reacción de

175 Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

trifenilindio con 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**, Esquema 89) en THF condujo, después de 6 h a 80 °C, al producto de monoacoplamiento cruzado sobre el enlace C–Br de la pirimidina (**7**) en un rendimiento del 81%, cuya identificación se confirmó por espectrometría de masas. En la reacción se observó también la formación de una pequeña cantidad del producto de acoplamiento cruzado doble (10%).

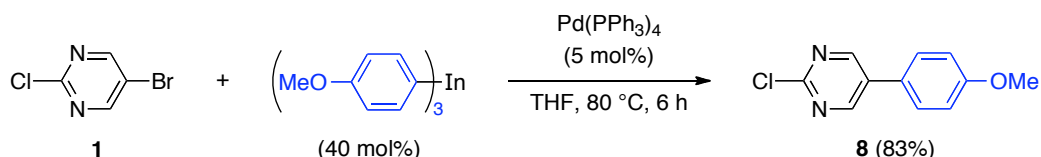
Esquema 89



La regioselectividad observada concuerda con la esperada en función del grupo saliente. Aunque la posición C-2 es más electrofílica que la posición C-5, la existencia de un átomo de cloro en C-2 disminuye la reactividad en dicha posición favoreciendo que el acoplamiento tenga lugar sobre el enlace carbono-bromo, aun cuando la posición C-5 es la menos reactiva en las pirimidinas y generalmente requiere el empleo de un catalizador más activo o del empleo de un cocatalizador.^{166(a,b),176}

Una vez comprobada la efectividad en la reacción de monoacoplamiento se procedió a ensayar la aplicación de otros electrófilos. La reacción de tri(4-metoxifenil)indio (40 mol%) con **1**, según las mismas condiciones que en el caso anterior, proporcionó después de 6 h de reacción el producto de acoplamiento **8** sobre la posición C-5 de la pirimidina en buen rendimiento (83%, Esquema 90).

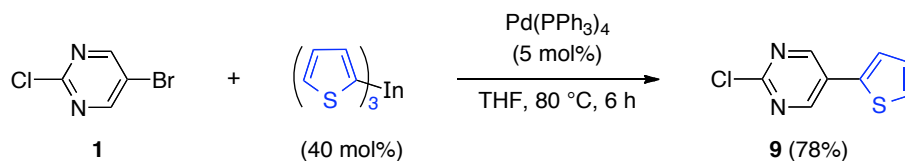
Esquema 90



Al llevar a cabo la reacción de acoplamiento con organoíndicos heteroarílicos también se obtuvieron buenos rendimientos. En el primer ensayo se hizo reaccionar la pirimidina **1** con tri(tiofen-2-il)indio (40 mol%) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), lo que condujo después de 6 horas a reflujo al producto de monoacoplamiento **9** en un rendimiento del 78% (Esquema 91).

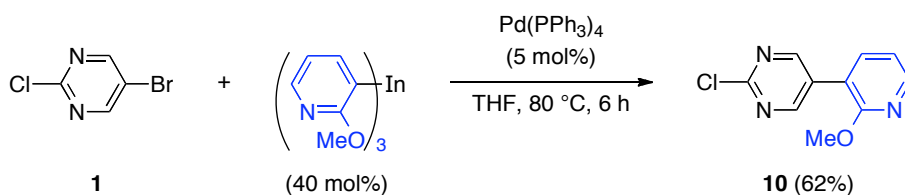
176 García, Y.; Schoenebeck, F.; Legault, C. Y.; Merlic, C. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6632.

Esquema 91



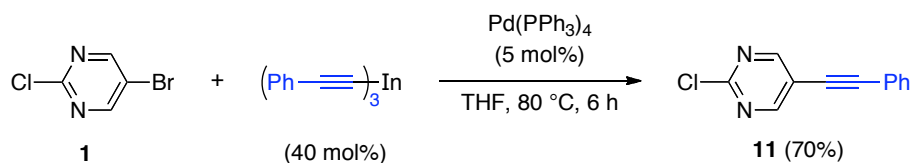
Siguiendo las mismas condiciones experimentales establecidas en los casos anteriores, la reacción de tri(2-metoxipiridin-3-il)indio (40 mol%) con 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**), proporcionó de manera quimioselectiva la pirimidina **10** en un rendimiento del 62% (Esquema 92).

Esquema 92



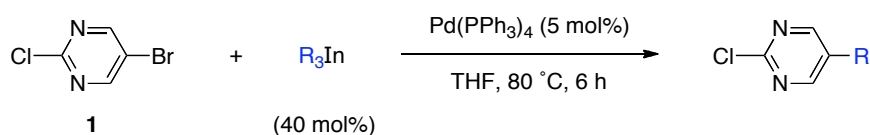
En un paso más por conocer el alcance de la reacción se estudió su comportamiento frente a organometálicos de indio alquínicos. De este modo, la reacción de **1** con tri(feniletinil)indio (40 mol%) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) en THF, proporcionó el producto de monoacoplamiento (**11**) en un rendimiento del 70% (Esquema 93).

Esquema 93



En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos en la reacción de monoacoplamiento cruzado sobre la 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**) con organometálicos de indio(III).

Tabla 3: Reacciones de acoplamiento cruzado de 5-bromo-2-cloropirimidina con organometálicos de indio bajo catálisis de paladio.



Entrada	R	Producto	Rendimiento (%)
1		7	81
2		8	83
3		9	78
4		10	62
5		11	70

Como conclusión, podemos afirmar que las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) sobre 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**) catalizadas por $Pd(PPh_3)_4$ transcurren con una elevada quimioselectividad. La reacción tiene lugar de manera preferente sobre la posición C-5 de la pirimidina que al estar sustituida con un átomo de bromo es más reactiva que la posición C-2 que posee un enlace carbono-cloro. Las reacciones transcurren bajo condiciones relativamente suaves, pudiendo transferir grupos aromáticos, heteroaromáticos y alquínlicos en tiempos cortos de reacción, y con elevada economía atómica ya que se transfieren los tres grupos orgánicos unidos al indio.

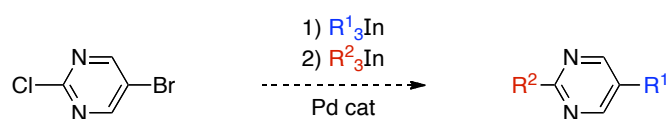
3.3.3. Reacciones de acoplamiento cruzado secuencial con 5-bromo-2-cloropirimidina.

La posibilidad de llevar a cabo varias transformaciones en un único medio de reacción resulta muy atractiva, no sólo desde un punto de vista sintético, sino también relevante desde un punto de vista económico y medioambiental, ya que se eliminan etapas de purificación y aislamiento.¹⁷⁷ En este sentido los

177 Orita, A.; Yoshioka, N.; Struwe, P.; Brasier, A.; Beckman, A.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1355.

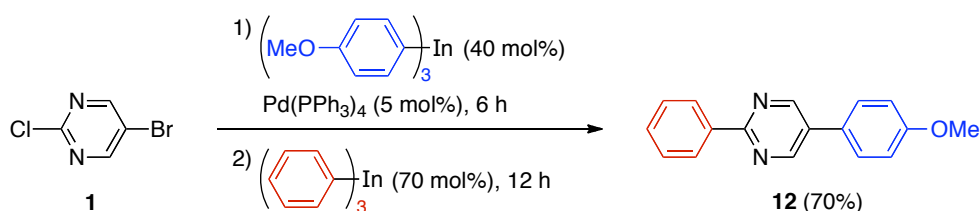
triorganoíndicos han surgido como una herramienta eficaz para llevar a cabo esta clase de transformaciones.¹²³ Como se ha comprobado en las reacciones de acoplamiento cruzado sobre la 2-cloro-5-bromopirimidina (**1**) estudiadas hasta el momento, la reacción sobre el enlace C–Br tiene lugar de manera selectiva y además tanto el enlace C–Br como el C–Cl son capaces de reaccionar empleando un exceso del organometálico. Ambos requisitos son fundamentales para poder realizar reacciones de acoplamiento cruzado secuencial y sugieren que los organometálicos de indio(III) podrían participar de manera eficiente en esta clase de transformaciones sobre la 2-cloro-5-bromopirimidina (**1**). Por este motivo se decidió abordar el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado secuencial (Esquema 94).

Esquema 94



El primer ensayo se realizó utilizando como organometálico de indio el tri(4-metoxifenil)indio (40 mol%) y como catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, condiciones para las que se habían observado los mejores resultados en la reacción de monoacoplamiento con 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**). Después de 6 h de reacción a reflujo se comprobó la desaparición del compuesto de partida por ccf y se añadió un segundo organometálico de indio, el trifenilindio (70 mol%), obteniéndose tras 12 horas el producto de acoplamiento cruzado secuencial 5-(4-metoxifenil)-2-fenilpirimidina (**12**, Esquema 95) en un rendimiento del 70%, así como el intermedio del monoacoplamiento **7** (Esquema 89) en una pequeña cantidad inferior al 15%.

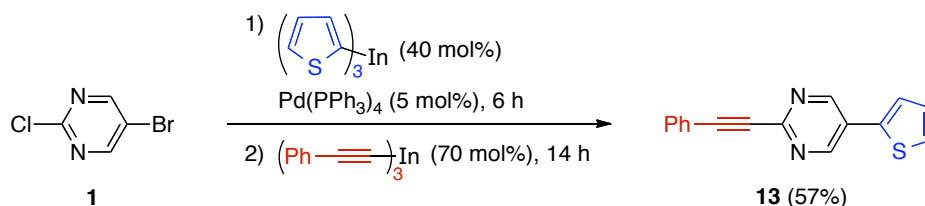
Esquema 95



De manera análoga, la reacción de acoplamiento cruzado secuencial añadiendo inicialmente tri(tiofen-2-il)indio (40 mol%) y posteriormente tri(feniletinil)indio (70 mol%), en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%) como catalizador, condujo al compuesto **13** en un rendimiento del 57% (Esquema 96), junto con una

pequeña cantidad del producto resultante del monoacoplamiento (**9**) en la primera etapa (Esquema 91).

Esquema 96



A la vista de estos resultados, se observa que los organometálicos de indio(III) permiten llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado secuencial, con la formación de dos enlaces carbono-carbono diferentes en un mismo matraz de reacción, bajo catálisis de paladio, sobre la 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**). Además no se observó una pérdida significativa en la actividad del catalizador, ya que el segundo acoplamiento sobre el enlace C–Cl tuvo lugar sin necesidad de añadir una cantidad adicional del mismo.

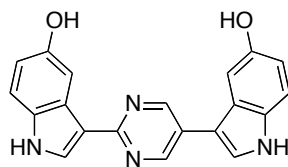
3.3.4. Síntesis de Hirtinadina A.

Después de haber estudiado y establecido las condiciones experimentales óptimas para llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado doble, mono y secuencial de reactivos triorganoíndicos con 5-bromo-2-cloropirimidina, nos propusimos demostrar la utilidad sintética de la metodología desarrollada. La síntesis de productos naturales constituye una buena piedra de toque para constatar la eficacia de los nuevos métodos sintéticos desarrollados,¹⁷⁸ por lo que nos planteamos la aplicación de esta metodología a la síntesis de Hirtinadina A (**14**, Figura 5). Hirtinadina A (**14**) es un alcaloide bisindólico de origen marino que fue aislado a partir de una esponja del género *Hyrtios* recogida en Okinawa.¹⁷⁹ Presenta citotoxicidad *in vitro* frente a la línea celular de leucemia L1210 (IC_{50} 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y frente a células KB de carcinoma epidermoide (IC_{50} 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

178 Hamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 1.

179 Endo, T.; Tsuda, M.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 423.

Figura 5



Hirtinadina A (14)

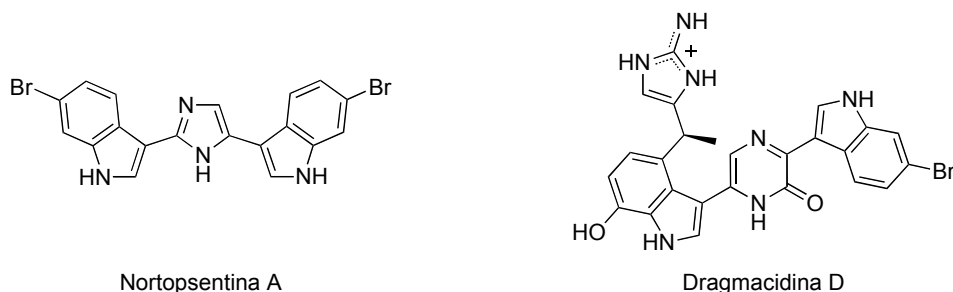
Los productos naturales son una gran fuente de inspiración para el desarrollo de nuevas estructuras y actividades, y han inspirado grandes avances en síntesis orgánica.¹⁸⁰ En las últimas décadas un gran número de alcaloides heterocíclicos y compuestos relacionados han sido aislados y caracterizados.¹⁸¹ Entre estos compuestos, los derivados indólicos, las variantes de éstos con varios anillos fusionados y los carbazoles han despertado un gran interés como sustancias modelo para el diseño de medicamentos gracias a su probada actividad biológica y pronunciada citotoxicidad, por lo que sus estructuras resultan de gran interés como base para el desarrollo de medicamentos antitumorales activos.¹⁸²

Una familia de compuestos relacionada son los alcaloides bisindólicos, una importante clase de metabolitos que han sido aislados desde diversas fuentes como invertebrados de origen marino, raíces, bacterias, etc. y que han surgido como una importante clase de estructuras debido a la gran diversidad de su actividad biológica como antivirales, agentes antimicrobianos, antiinflamatorios y antitumorales.¹⁸³ Algunos de los alcaloides bisindólicos más interesantes poseen un anillo heterocíclico central que actúa como puente entre los dos grupos indol que pueden ser idénticos, como en el caso de la Nortopsentina A,¹⁸⁴ un alcaloide que mostró citotoxicidad *in vitro* contra células P388 (IC₅₀ 7.6 µg/mL), o diferentes como en la Dragmacidina D,¹⁸⁵ un potente inhibidor de proteínas serina-treonina

-
- 180 (a) Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52. (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44. (c) Breinbauer, R.; Vetter, I. R.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878.
- 181 (a) Pindur, U.; Lemster, T. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1681. (b) Aygün, A.; Pindur, U. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1113. (c) Ishikura, M.; Yamada, K.; Abe, T. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 1630.
- 182 Ejemplos de alcaloides con actividad farmacológica: (a) Kobayashi, J.; Suzuki, H.; Shimbo, K.; Takeya, K.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6626. (b) Warabi, K.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2765. (c) Rodrigues Pereira, E.; Belin, L.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Ollier, M.; Rapp, M.; Sevère, D.; Riou, J.-F.; Fabbro, D.; Meyer, T. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4471. (d) Prudhomme, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 123.
- 183 (a) Gul, W.; Hamann, M. T. *Life Sci.* **2005**, *78*, 442. (b) Ryan, K. S.; Drennan, C. L. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 351.
- 184 Sakemi, S.; Sun, H. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4304.
- 185 (a) Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; Cross, S. S.; McCarthy, P. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4772. (b) Longley, R. E.; Isbrucker, R. A.; Wright, A. E. U.S. Pat. 6087363, 2000. (c) Molina, J. A.; Jiménez-Jiménez, F. J.; Orti-Pareja, M.; Navarro, J. A. *Drugs Aging* **1998**, *12*, 251. (d) Thorns, V.; Hansen, L.; Masliah, E. *Exp. Neurol.* **1998**, *150*, 14.

fosfatasa y que inhibe de manera selectiva la enzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), con potencial utilidad en el tratamiento de enfermedades como Parkinson, Alzheimer y Huntington (Figura 6).

Figura 6



Por otra parte, el anillo de pirimidina está presente en un gran número de compuestos con importantes actividades biológicas, entre las cuales Variolinas y Meridianinas constituyen un ejemplo representativo de moléculas que poseen este heterociclo como sustituyente.¹⁸⁶ Entre estos alcaloides, la Variolina B es la que posee mayor actividad ante la línea celular de leucemia P388 (IC₅₀ = 210 ng/mL) y presenta además actividad antiviral, por su parte la Meridianina E es un inhibidor de varias proteínas quinasa incluyendo CDK1, CDK3 y proteína quinasa A (Figura 7).

Figura 7

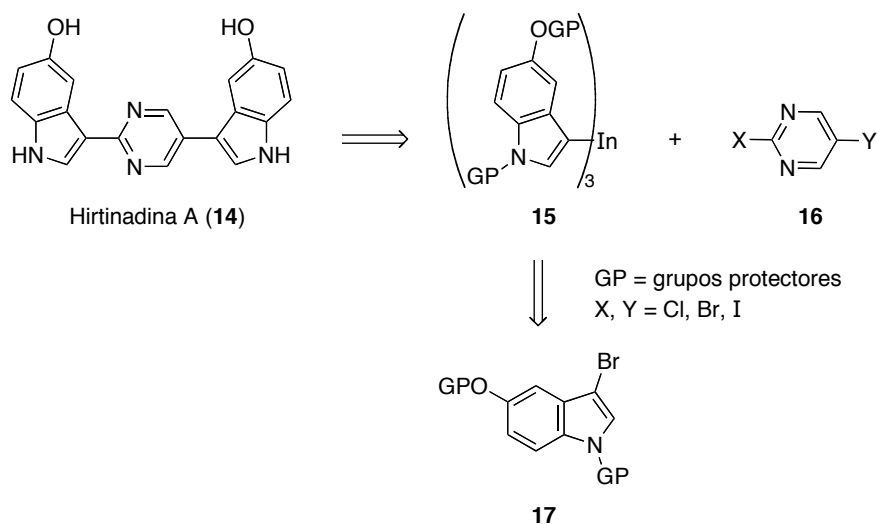


Los grupos indol y pirimidina son los elementos estructurales que constituyen el esqueleto de Hirtinadina A (**14**). Teniendo en cuenta la capacidad mostrada por los organometálicos de indio para formar en la misma reacción, dos enlaces carbono-carbono iguales sobre el anillo pirimidínico empleando un electrófilo heteroaromático (Tabla 2, entradas 4 y 5), la síntesis de Hirtinadina A se

186 (a) Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987. (b) Trimurtulu, G.; Faulkner, D. J.; Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Jameson, G. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993. (c) Gompel, M.; Leost, M.; De Kier Joffe, E. B.; Puricelli, Hernández Franco, L.; Palermo, J.; Meijer L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1703. (d) Walker, S. R.; Carter, E. J.; Huff, B. C.; Morris, J. C. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3080.

planteó en base al siguiente esquema retrosintético (Esquema 97), donde la etapa clave en la síntesis es la reacción de acoplamiento cruzado doble entre un derivado de tri(indo-3-il)indio protegido (**15**) y una 2,5-dihalopirimidina. El organometálico de indio se obtendría desde un 3-bromoindol protegido (**17**) mediante una reacción de intercambio halógeno-metal seguida de una transmetalación con una sal de indio.

Esquema 97: Esquema retrosintético de Hirtinadina A



Como se ha descrito en la introducción y a lo largo de este capítulo, la preparación de los triorganoíndicos requiere un precursor de tipo organolítico u organomagnesiano, por lo que el primer paso en la síntesis de Hirtinadina A (**14**) fue la obtención de un indol precursor del organometálico de indio (**15**). Los indoles pueden ser litiados de manera directa en la posición C-2 o C-3 dependiendo de la sustitución del nitrógeno.¹⁸⁷ La presencia de un grupo alquilo no voluminoso (metilo por ejemplo) o de un grupo coordinante en el átomo de nitrógeno (Boc y SEM) conduce a la litiación en C-2,¹⁸⁸ mientras que grupos voluminosos no coordinantes (*i*-Pr₃Si) conducen a la litiación directa en C-3 (Esquema 98).¹⁸⁹ Los 3-litioindoles también han sido preparados de manera frecuente mediante reacciones de intercambio halógeno-metal usando *t*-BuLi sobre indoles protegidos con un grupo sulfonilbenceno,¹⁹⁰ en cuyo caso se necesitan temperaturas muy bajas para evitar la transposición al isómero metalado en C-2 que es termodinámicamente más estable y que posee una estabilización adicional por coordinación. El 3-litioindol protegido

187 Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667.

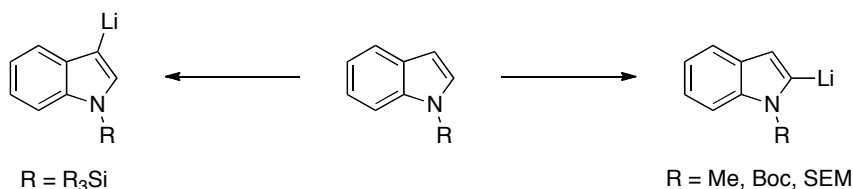
188 (a) Palmisano, G.; Santagostino, M. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2356. (b) Labadie, S. S.; Teng, E. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 4250.

189 Matsuzono, M.; Fukuda, T.; Iwao, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7621.

190 Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757.

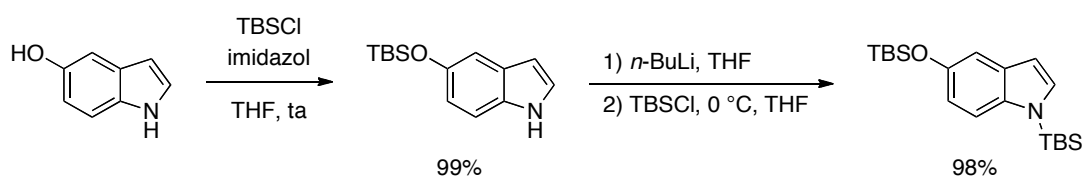
como *tert*-butildimetilsililo es mucho más estable y no sufre transposición al isómero litiado en C-2, incluso tras calentar a temperatura ambiente, debido al impedimento estérico y al carácter no coordinante de este grupo protector.¹⁹¹

Esquema 98



En base a estos antecedentes, nos propusimos la síntesis de un indol bromado en C-3 e hidroxilado en C-5 (**17**) en el que el grupo protector en el nitrógeno indólico debe ser un grupo de silicio muy voluminoso para evitar transposiciones C-3/C-2 en la litiación. En un primer momento consideramos la protección del nitrógeno indólico y del hidroxilo en C-5 como derivados de *t*-butildimetilsililo para favorecer la desprotección final en una sola etapa. La protección se llevó a cabo en dos etapas: en la primera se protegió el grupo hidroxilo en C-5 empleando cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl) en presencia de imidazol y posteriormente se protegió el nitrógeno del indol por tratamiento con *n*-BuLi y TBSCl (Esquema 99). Sin embargo, al tratar de llevar a cabo la bromación de este indol con *N*-bromosuccinimida a -78 °C ésta no tuvo lugar, recuperándose el indol protegido de partida.

Esquema 99

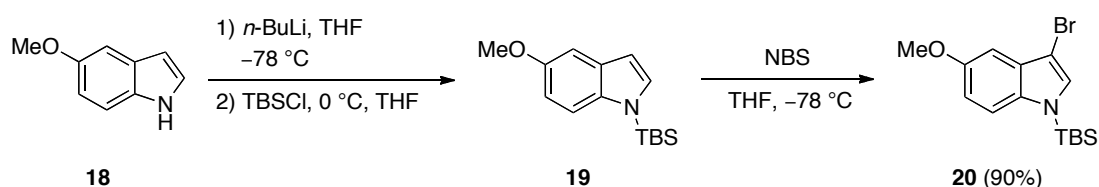


Para evitar llevar a cabo la bromación a mayor temperatura, lo que probablemente provocaría una pérdida de regioselectividad en la bromación, se decidió proteger el hidroxilo en C-5 con un grupo diferente al TBS. Aunque una posibilidad era emplear un éster (acetato, benzoato, pivalato), esto podría llevar a complicaciones de quimioselectividad en la reacción de intercambio halógeno-metal, por lo que se decidió emplear el éter metílico como grupo protector del hidroxilo en C-5. Además, el 5-metoxiindol está disponible comercialmente.

191 Amat, M.; Hadida, S.; Sathyanarayana, S.; Bosch, J. J. *Org. Chem.* **1994**, *59*, 10.

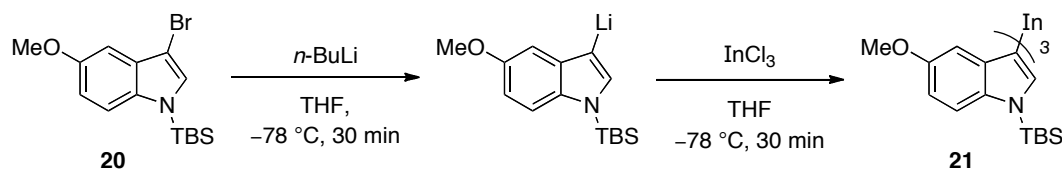
Así, el 5-metoxiindol (**18**) se protegió en el nitrógeno indólico como *t*-butildimetilsilil derivado, mediante tratamiento de **18** con *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de la adición de una disolución de TBSCl, obteniéndose el indol **19** que, sin necesidad de ser aislado, se sometió a bromación de manera regioselectiva por tratamiento con NBS a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose el bromoindol **20** con un rendimiento del 90% (Esquema 100). Los datos espectroscópicos de **20** coinciden con los datos publicados.^{191,192}

Esquema 100



Una vez obtenido el bromoindol **20**, se abordó la preparación del triorganoíndico **21** y la reacción de acoplamiento cruzado doble sobre la 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**). La obtención del organometálico de indio derivado de **20** se planteó como una reacción de intercambio halógeno-metal al organolítico seguida de una transmetalación al organoíndico (Esquema 101). La reacción de intercambio halógeno-metal se ensayó bajo distintas condiciones, encontrándose que los mejores rendimientos se obtuvieron empleando *n*-BuLi a baja temperatura. La posterior adición de una disolución de InCl_3 en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporcionó el 3-indoilindio **21** que fue empleado seguidamente en la reacción de acoplamiento cruzado.

Esquema 101

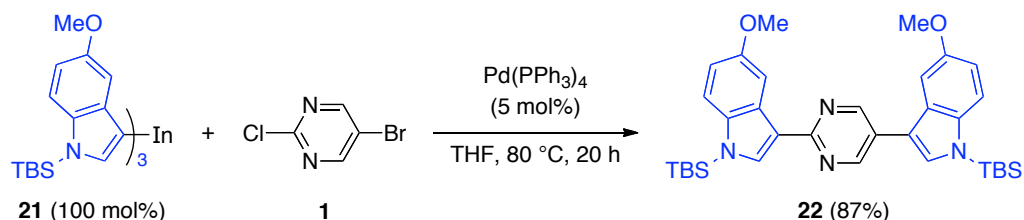


La reacción de acoplamiento cruzado se llevó a cabo empleando las condiciones de reacción optimizadas previamente. Así, la reacción de **21** (100 mol%) con 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**) en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%) en THF condujo, tras 20 h a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, al producto de acoplamiento cruzado doble **22** en un rendimiento del 87% (Esquema 102). En el espectro de RMN ^1H se observan las señales correspondientes a los TBS a 0.67, 0.71 y 1.00 ppm, los singuletes de los

192 Amat, M.; Seffar, F.; Llor, N.; Bosch, J. *Synthesis* **2001**, 267.

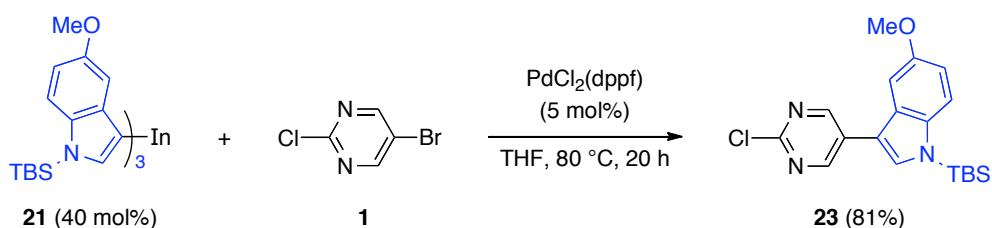
metoxilos a 3.90 y 4.00 ppm y la señal de los metinos de la pirimidina a 9.06 ppm. En el espectro de RMN ^{13}C aparecen además de las señales del grupo unido al silicio, una única señal para los metoxilos a 55.7 ppm y otra a 154.8 ppm que corresponde a los carbonos C-4 y C-6 del anillo de pirimidina. Al realizar el espectro de masas se observa una señal a 598 m/z que concuerda con el ion molecular de **22**.

Esquema 102



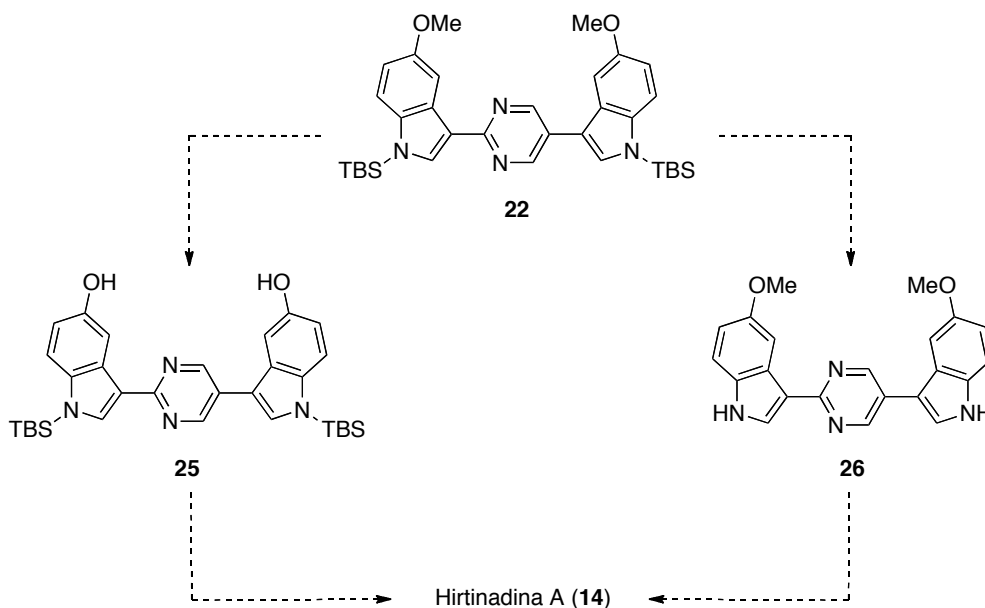
De manera adicional se comprobó que cuando el acoplamiento se llevó a cabo usando un 40 mol% de **21**, y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ se obtuvo el producto de monoacoplamiento **23** en la posición C-5 de la pirimidina en buen rendimiento (Esquema 103). La regioselectividad de la reacción se confirmó por espectrometría de masas.

Esquema 103



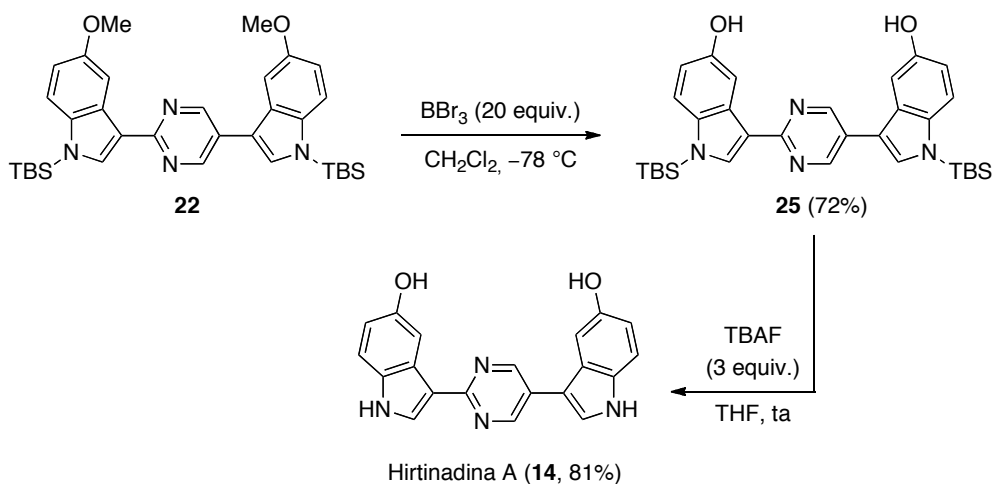
Una vez obtenido el esqueleto carbonado de Hirtinadina A (**22**) se afrontó la última etapa de la síntesis, en la que era necesario llevar a cabo la desprotección de **22** para obtener así este alcaloide bisindólico. Con este fin se plantearon dos rutas alternativas: realizar primero la desprotección de los grupos *t*-butildimetilsililo y a continuación desproteger los éteres metílicos o viceversa (Esquema 104).

Esquema 104



La desprotección inicial de los grupos TBS utilizando TBAF (3 equivalentes) en THF a temperatura ambiente, proporcionó el producto **26** que resultó ser bastante insoluble y difícil de manipular. Por lo que se decidió desproteger primero los éteres metílicos. El tratamiento de **22** con exceso de BBr_3 ¹⁹³ a baja temperatura condujo al dihidroxiindol **25** en un rendimiento del 72% (Esquema 105). Los datos espectroscópicos de RMN mostraron la desaparición de los metoxilos manteniéndose el resto de las señales en ^1H y ^{13}C , confirmándose la identificación de **25** por espectrometría de masas.

Esquema 105

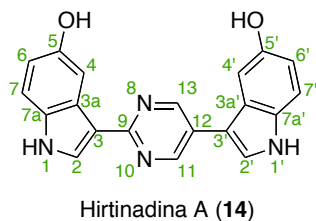


193 Wahlström, N.; Romero, I.; Bergman, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2593.

Finalmente, el dihidroxiindol **25** se trató con TBAF a temperatura ambiente proporcionando tras 15 min el alcaloide bisindólico Hirtinadina A (**14**) en un rendimiento del 81% (Esquema 105). Los datos espectroscópicos de Hirtinadina A sintética, fueron prácticamente iguales a los publicados por el profesor Kobayashi (Universidad de Hokkaido, Japón).¹⁷⁹ El espectro de RMN ¹H coincide con el de la bibliografía y muestra un singulete ancho a 8.87 ppm perteneciente a los protones fenólicos, un singulete a 9.00 ppm correspondiente a los hidrógenos del anillo de pirimidina y dos singuletes anchos a 11.32 y 11.40 ppm respectivamente que se corresponden con los protones de las aminas. Por otro lado, el espectro de RMN ¹³C difiere ligeramente de los datos publicados en la región entre 112.0–112.6 ppm; en esta región el profesor Kobayashi asigna tres señales para cuatro carbonos (112.0 (C-6), 112.2 (C-6'), 112.6 (C-7 y C-7')), mientras que nuestro espectro muestra cuatro señales en esa misma región (112.0, 112.1, 112.2, 112.6). Esta pequeña diferencia puede ser atribuida al método de adquisición del espectro de RMN o a la pequeña cantidad de producto natural aislado (solamente 1 mg). Al realizar el espectro de masas se observa una señal a 342 *m/z* que concuerda con el ion molecular de Hirtinadina A (**14**), para la que se obtuvo un valor para M⁺ de 342.1099 *m/z* por espectrometría de masas de alta resolución.

En la siguiente tabla se muestra la comparación de los datos espectroscópicos de RMN ¹H y de RMN ¹³C de Hirtinadina A sintética y aislada por el profesor Kobayashi.

Tabla 4: Comparación de los datos de RMN ^1H y ^{13}C de Hirtinadina A sintética y aislada.¹⁷⁹



Posición	Hirtinadina A sintética		Hirtinadina A aislada	
	d _H	d _C	d _H	d _C
1	11.40 (sa)		11.4 (sa)	
2	8.12 (d, 2.5)	128.8 (CH)	8.11 (s)	128.7 (CH)
3		114.1 (C)		114.2 (C)
3a		126.4 (C)		126.4 (C)
4	7.98 (d, 2.2)	106.2 (CH)	7.97 (sa)	106.2 (CH)
5		151.8 (C)		151.8 (C)
5-OH ^a	8.87 (sa, 2H)		8.87 (sa)	
6	6.73 (dd, 8.6, 2.2)	112.0 ^b (CH)	6.71 (da, 8.6)	112.0 (CH)
7	7.39 (d, 8.6)	112.1 ^b (CH)	7.29 (d, 8.6)	112.6 (CH)
7a		131.4 (C)		131.5 (C)
9				160.7 (C)
11,13	9.00 (s, 2H)	153.5 (2 x CH)	9.00 (s)	153.5 (CH)
12		125.0 (C)		125.0 (C)
1'	11.32 (sa)		11.3 (sa)	
2'	7.81 (d, 2.5)	124.3 (CH)	7.79 (s)	124.2 (CH)
3'		108.5 (C)		108.6 (C)
3a'		125.4 (C)		125.4 (C)
4'	7.21 (sa)	102.7 (CH)	7.20 (sa)	102.7 (CH)
5'		151.7 (C)		151.7 (C)
5'-OH ^a	8.87 (sa, 2H)		8.85 (sa)	
6'	6.70 (dd, 8.6, 2.2)	112.2 ^b (CH)	6.69 (da, 8.6)	112.2 (CH)
7'	7.27 (d, 8.6)	112.6 ^b (CH)	7.26 (d, 8.6)	112.6 (CH)
7a'		131.3 (C)		131.3 (C)

^a Intercambiables. ^b Señales asignadas de manera orientativa

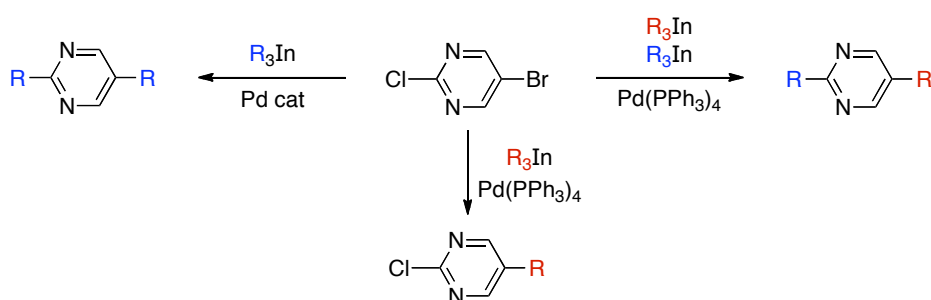
En conclusión se ha llevado a cabo la primera síntesis del producto natural Hirtinadina A mediante una ruta sintética en la que la etapa clave es una reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) catalizada por paladio

que transcurre con una gran eficiencia y elevada economía atómica.¹⁹⁴ La síntesis tiene lugar en sólo cinco pasos con un rendimiento global del 46% desde el producto comercial 5-metoxiindol, lo que pone de manifiesto la capacidad de los triorganoíndicos como una alternativa a otros organometálicos empleados tradicionalmente en la síntesis de productos naturales gracias a su capacidad para formar enlaces carbono-carbono entre compuestos aromáticos y a su baja toxicidad.

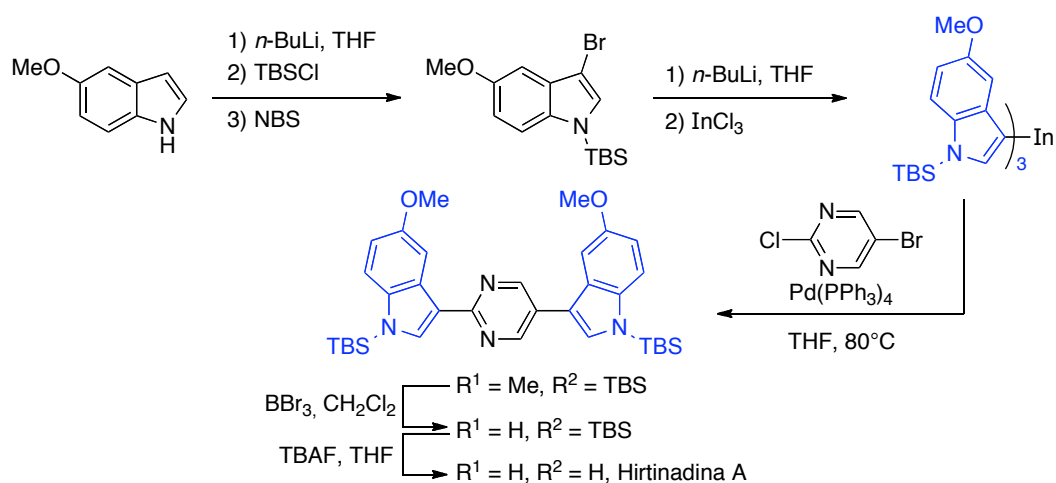
194 (a) Mosquera, Á.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3745. (b) Para una síntesis más reciente véase: Tash, B. O. A.; Merkul, E.; Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4532.

3.4. Conclusiones

La reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con 5-bromo-2-cloropirimidina catalizada por paladio es un método eficaz para obtener pirimidinas mono- y disustituidas en buenos rendimientos y alta selectividad, pudiendo sintetizar también pirimidinas no simétricas mediante una reacción de acoplamiento cruzado secuencial en un único matraz de reacción. Las reacciones transcurren en tiempos de reacción relativamente cortos, pudiendo transferirse eficazmente grupos arilo, heteroarilo y alquililo. Una de las características más relevantes de la reacción es su elevada economía atómica ya que los tres grupos orgánicos unidos al indio son transferidos en el acoplamiento.



La síntesis del alcaloide bisindólico Hirtinadina A, cuya etapa clave es una reacción de acoplamiento cruzado doble sobre una 2,5-dihalopirimidina, pone de manifiesto la utilidad de la metodología desarrollada y su potencial en la síntesis de productos naturales. De este modo se demuestra que los organometálicos de indio(III) constituyen una alternativa eficaz para formar enlaces carbono-carbono frente a otros compuestos organometálicos.



3.5. Parte experimental

3.5.1. Métodos generales¹⁹⁵

Las reacciones sensibles a la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón (Argón C-50). Los disolventes utilizados se purificaron según las indicaciones de Brown,¹⁹⁶ y se destilaron inmediatamente antes de su uso por calentamiento a reflujo en atmósfera de argón sobre un agente desecante adecuado (Na/benzofenona para THF; Na para tolueno; CaH₂ para CH₂Cl₂). Se empleó InCl₃ comercial de una pureza 99.99% (Alfa Aesar). Los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación previa, y el *n*-BuLi (2.5 M en hexano, Aldrich) fue utilizado tras ser valorado por métodos conocidos.¹⁹⁷ El Pd(PPh₃)₄ se preparó a partir de PdCl₂, PPh₃ e hidracina en DMSO.¹⁹⁸ La NBS se recristalizó en agua según el método descrito en la bibliografía.¹⁹⁹ En las reacciones a baja temperatura se emplearon baños de acetona enfriados con un Cryocool-Immersion Cooler CC-100 II de Neslab ó en un Haake EK90, mientras que para las reacciones a 0 °C se utilizaron baños de agua-hielo. Las temperaturas de reacción están referidas a las de los baños externos empleados. Las purificaciones por cromatografía en columna se realizaron según las indicaciones de Still,²⁰⁰ utilizando gel de sílice de Merck 60 (230–400 mesh ASTM), alúmina neutra (actividad Brockmann 1 de Macherey-Nagel), o LiChroprep[®] RP-8 (40-63 mm) de Merck y empleando disolventes comerciales (Panreac) de pureza apropiada. Para la cromatografía en capa fina se utilizaron placas de gel de sílice de Merck 60 F₂₅₄, las manchas se visualizaron bajo luz UV (254 nm) o por revelado con una disolución de ácido fosfomolibdico o del revelador de Hanessian bajo calentamiento.²⁰¹

Los puntos de fusión se midieron en un equipo Stuart Scientific SMP3 de Bibby. Los espectros de RMN se realizaron en los Servicios de Apoyo á Investigación (SAI) de la Universidade da Coruña, y se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C) o en un Bruker Avance 500 (500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C). Salvo indicación contraria, se empleó CDCl₃ como

195 Se describen aquí los métodos generales para todos los capítulos de esta memoria, por esta razón se detallan todos los disolventes y reactivos empleados.

196 Brown, H. C. *Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1975.

197 Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nieloen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281.

198 Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1963**, *13*, 121.

199 Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon: Oxford, 1988.

200 Still, W. C.; Hahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

201 Harwood, L. M.; Moody, C. J.; Percy, J. M. En *Experimental Organic Chemistry*; Blackwell Science: Oxford, **1999**; pág. 170.

disolvente y como referencia interna las trazas de CHCl_3 que contiene el disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm, y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz).

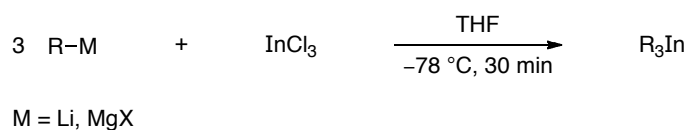
Los espectros de masas de baja resolución se realizaron en el SAI en un espectrómetro de sector magnético MAT95XP (N/I 59138) o en un espectrómetro de analizador cuadrupolar TraceMS y los espectros de masas de alta resolución se realizaron en el primero de ellos. Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro Bruker Vector 22.

Los espectros de UV fueron realizados en un espectrofotómetro PerkinElmer Lambda 900 o en un espectrofotómetro Beckman DU-70 monohaz, equipado con un carro portacubetas con capacidad para 6 cubetas y conectado a un termostato que controla la temperatura (± 0.1 K), o en un Varian Cary E1 de doble haz con un carro portacubetas con capacidad para 6 cubetas para cada uno de los haces, al igual que en el caso anterior las cubetas están termostatizadas.

Las medidas de rotación óptica se realizaron en un polarímetro digital Jasco DIP-1000. Los análisis de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) se realizaron en un equipo Agilent Technologies 1200 Series con un detector de red de diodos de longitud de onda múltiple, empleando las columnas apropiadas en cada caso.

3.5.2. Preparación de organometálicos de indio(III). Procedimiento general.

En un balón de reacción se secó InCl_3 (0.35 mmol) bajo corriente positiva de argón por calentamiento con una pistola decapadora (~ 200 °C). Se dejó llegar a temperatura ambiente, se añadió THF seco (~ 0.05 M) y se agitó hasta obtener una disolución incolora. A continuación se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente una disolución del organometálico de litio o reactivo de Grignard (1 mmol, 1.0–2.5 M en hexano, THF o Et_2O), excepto en la transmetalación del 2-metoxipiridinil-3-litio que se realizó a 0 °C. Se agitó a baja temperatura durante 30 minutos y se retiró del baño, dejándola llegar a temperatura ambiente. Las disoluciones de los organometálicos de indio (R_3In) pueden ser almacenadas bajo atmósfera de argón, no obstante estas fueron empleadas en la siguiente reacción tras ser obtenidas.

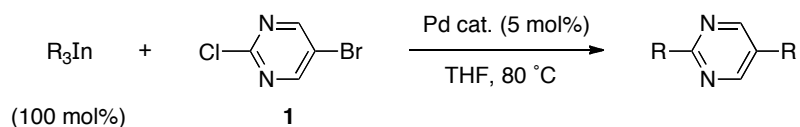


El fenilitio y el bromuro de 4-metoxifenilmagnesio son comerciales. Otros organolíticos se prepararon mediante reacción de intercambio halógeno-metal a partir de los correspondientes compuestos bromados o por metalación directa mediante tratamiento con *n*-BuLi (1 mmol) a -78 °C durante 30–180 minutos. La metalación de la 2-metoxipiridina se llevó a cabo por *orto*-metalación con LDA (1 mmol, 1.3 M en THF seco) a 0 °C dejando la mezcla 1 hora bajo agitación.²⁰²

202 (a) Parry, P. R.; Bryce, M. R.; Tarbit, B. *Synthesis* **2003**, 1035. (b) Thompson, A. E.; Hughes, G.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Parry, P. R.; Tarbit, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 388.

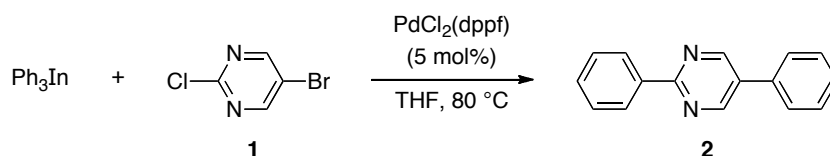
3.5.3. Reacción de acoplamiento cruzado doble sobre 2,5-dihalopirimidinas.

Procedimiento general.



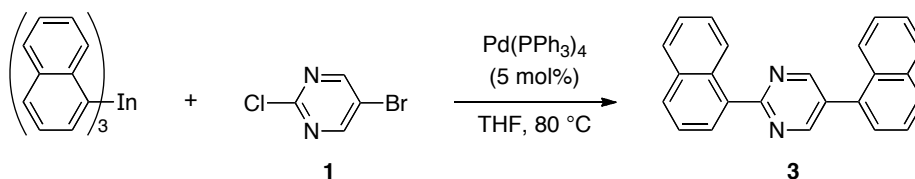
Sobre una disolución de 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**, 1 mmol) y del catalizador de paladio (0.05 mmol) en THF seco (5 mL) se añadió una disolución de R_3In (1 mmol, ~0.04 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12–18 h. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo se redisolvió en Et_2O (40 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de HCl al 5% (20 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL), y disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se cromatografió en columna de gel de sílice a presión obteniéndose, después de concentrar y secar a alto vacío, el producto de acoplamiento cruzado doble.

3.5.3.1. 2,5-Difenilpirimidina (**2**).^{172b}



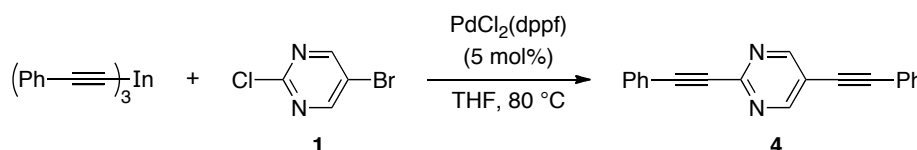
Seguendo el procedimiento general, la reacción de trifenilindio (17 mL, ~0.05 M en THF, 0.77 mmol) con **1** (150 mg, 0.77 mmol) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (32 mg, 0.04 mmol) durante 12 h, proporcionó, después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano/ EtOAc , 9:1), 176 mg de **2** (95%) como un sólido blanco brillante.

Punto de fusión: 131–133 °C (Bibl.^{172b} 185.0–185.5 °C). **RMN ^1H** (300 MHz): δ 7.47–7.57 (m, 6 H), 7.62–7.66 (m, 2 H), 8.50–8.53 (m, 2 H), 9.03 (s, 2 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 126.7 (2 \times CH), 128.1 (2 \times CH), 128.6 (2 \times CH), 128.7 (CH), 129.4 (2 \times CH), 130.7 (CH), 131.6 (C), 134.5 (C), 137.3 (C), 155.2 (2 \times CH), 163.4 (C). **EM (IE):** m/z (%) 232 (M^+ , 95), 102 (100). **EMAR (IE):** Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$: 232.0995, encontrado: 232.1001.

3.5.3.2. 2,5-Di(naftalen-1-il)pirimidina (3).

Seguendo el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (10 mL, ~0.03 M en THF, 0.32 mmol) con **1** (62 mg, 0.32 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0.02 mmol) durante 18 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano/EtOAc, 9:1) 86 mg de **3** (80%) como un sólido blanco brillante.

Punto de fusión: 130–132 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 7.56–7.69 (m, 7 H), 7.97–8.05 (m, 5 H), 8.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 9.13 (s, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 124.7 (CH), 125.2 (CH), 125.5 (CH), 125.8 (CH), 125.9 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 129.3 (CH), 129.6 (CH), 130.0 (C), 130.7 (CH), 131.3 (C), 131.5 (C), 132.6 (C), 133.9 (C), 134.2 (C), 135.5 (C), 157.5 (2 × CH), 165.9 (C). **EM (IE):** *m/z* (%) 331 (M⁺, 96), 152 (100). **EMAR (IE):** Calculado para C₂₄H₁₆N₂: 332.1308, encontrado: 332.1295.

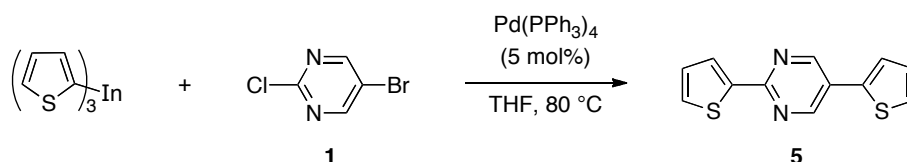
3.5.3.3. 2,5-Di(feniletinil)pirimidina (4).¹⁶⁸

Seguendo el procedimiento general, la reacción de tri(feniletinil)indio (8 mL, ~0.04 M en THF, 0.28 mmol) con **1** (67 mg, 0.35 mmol) en presencia de PdCl₂(dppf) (14 mg, 0.02 mmol) durante 18 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano/EtOAc, 4:1) 104 mg de **4** (88%) como un sólido marrón pálido.

Punto de fusión: 181–183 °C (Bibl.¹⁶⁸ 181.1 °C). **RMN ¹H** (300 MHz): δ 7.36–7.44 (m, 6 H), 7.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 8.85 (s, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 82.6 (C), 88.0 (C), 90.0 (C), 97.8 (C), 117.9 (C), 121.1 (C), 121.7 (C), 128.4 (2 × CH), 128.5 (2 × CH), 129.4 (CH), 129.8 (CH), 131.7 (2 × CH), 132.6 (2 × CH), 150.6 (C), 158.8 (2 × CH). **EM**

(IE): m/z (%) 280 (M^+ , 100), 126 ($[M-C_{12}H_{10}]^+$, 22). **EMAR** (IE): Calculado para $C_{20}H_{12}N_2$: 280.0995, encontrado: 280.0998.

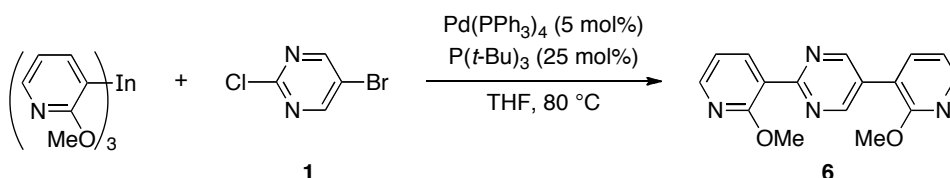
3.5.3.4. 2,5-Di(tiofen-2-il)pirimidina (5).



Seguendo el procedimiento general, la reacción de tri(tiofen-2-il)indio (12 mL, ~0.03 M en THF, 0.40 mmol) con **1** (77 mg, 0.40 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol) durante 14 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (14% EtOAc/hexano) 87 mg de **5** (89%) como un sólido amarillo brillante.

Punto de fusión: 200–203 °C. **RMN 1H** (300 MHz): δ 7.17 (t ancho, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 7.42 (t ancho, $J = 4.9$ Hz, 2 H), 7.50 (dd, $J = 4.9, 1.1$ Hz, 1 H), 8.03 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1 H), 8.91 (s, 2 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 124.6 (CH), 125.7 (C), 126.7 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.0 (CH), 130.0 (CH), 136.8 (C), 142.9 (C), 153.7 (2 \times CH), 160.0 (C). **EM** (IE): m/z (%) 244 (M^+ , 81), 108 (100). **EMAR** (IE): Calculado para $C_{12}H_8N_2S_2$: 244.0123, encontrado: 244.0124.

3.5.3.5. 2,5-Di(2-metoxipiridin-3-il)pirimidina (6).



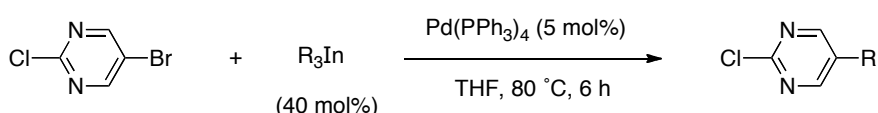
Seguendo el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxipiridin-3-il)indio (11 mL, ~0.04 M en THF, 0.41 mmol) con **1** (79 mg, 0.41 mmol) en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ (24 mg, 0.02 mmol) y $P(t-Bu)_3$ (0.10 mL, 0.10 mmol) durante 18 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano/EtOAc, 2:3) 73 mg de **6** (60%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 168–170 °C. **RMN 1H** (300 MHz): δ 4.03 (s, 3 H), 4.09 (s, 3 H), 7.09–7.04 (m, 2 H), 7.72 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1 H), 8.23 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1 H),

8.27 (dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1 H), 9.09 (s, 2 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 53.7 (CH₃), 54.1 (CH₃), 116.9 (CH), 117.4 (CH), 117.7 (C), 122.0 (C), 127.9 (C), 138.1 (CH), 140.6 (CH), 147.6 (CH), 148.3 (CH), 156.8 (2 \times CH), 161.0 (C), 161.7 (C), 162.9 (C). **EM** (IE): m/z (%) 294 (M⁺, 100), 263 ([M-OCH₃]⁺, 45). **EMAR** (IE): Calculado para C₁₆H₁₄N₄O₂: 294.1111, encontrado: 294.1112.

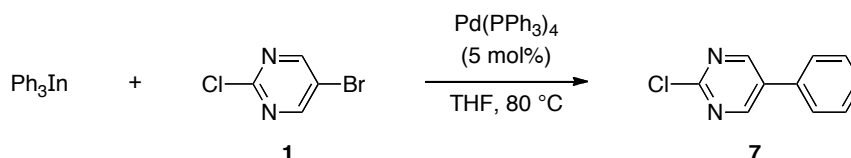
3.5.4. Reacción de monoacoplamiento cruzado sobre 2,5-dihalopirimidinas.

Procedimiento general.



Sobre una disolución de 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**, 1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.05 mmol) en THF seco (5 mL), se añadió una disolución de R₃Sn (0.4 mmol, ~0.04 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo argón durante 6 h. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo se redisolvió en Et₂O (40 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de HCl al 5% (20 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), y disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se cromatografió en columna de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado sobre la posición C-5 de la pirimidina.

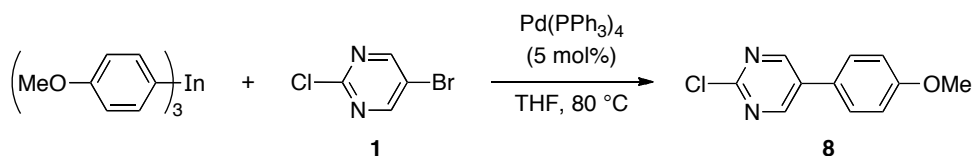
3.5.4.1. 2-Cloro-5-fenilpirimidina (**7**).¹⁶³



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de trifenilindio (5 mL, ~0.05 M en THF, 0.21 mmol) con **1** (100 mg, 0.52 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (30 mg, 0.03 mmol) durante 6 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano/EtOAc, 9:1) 80 mg de **7** (81%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 131–133 °C (Bibl.¹⁶³ 132 °C). **RMN ¹H** (300 MHz): δ 7.49–7.58 (m, 5 H), 8.84 (s, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 126.9 (2 \times CH), 129.4 (CH), 129.6 (2 \times CH), 132.9 (C), 133.0 (C), 157.4 (2 \times CH), 160.2 (C). **EM** (IE): m/z (%) 192 [M^+ (³⁷Cl), 37], 190 [M^+ (³⁵Cl), 100], 155 ([M -Cl]⁺, 17). **EMAR** (IE): Calculado para C₁₀H₇N₂Cl: 190.0292, encontrado: 190.0292.

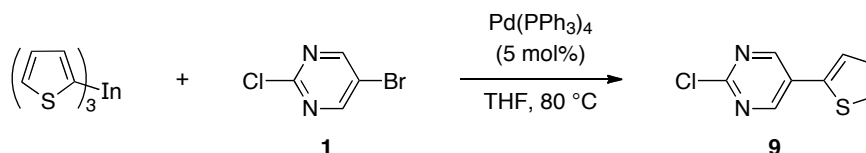
3.5.4.2. 2-Cloro-5-(4-metoxifenil)pirimidina (**8**).²⁰³



Si siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(4-metoxifenil)indio (5 mL, ~0.05 M en THF, 0.44 mmol) con **1** (84 mg, 0.44 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.02 mmol) durante 6 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (15% EtOAc/hexano) 80 mg de **8** (83%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 129–131 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 3.85 (s, 3 H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 8.76 (s, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 55.4 (CH₃), 115.0 (2 \times CH), 125.0 (C), 128.0 (2 \times CH), 132.6 (C), 156.8 (2 \times CH), 159.3 (C), 160.6 (C). **EM** (IE): m/z (%) 222 [M^+ (³⁷Cl), 21], 220 [M^+ (³⁵Cl), 50], 84 (100). **EMAR** (IE): Calculado para C₁₁H₉N₂OCl: 220.0398, encontrado: 220.0398.

3.5.4.3. 2-Cloro-5-(tiofen-2-il)pirimidina (**9**).²⁰⁴



Si siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(tiofen-2-il)indio (6 mL, ~0.04 M en THF, 0.20 mmol) con **1** (98 mg, 0.51 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄

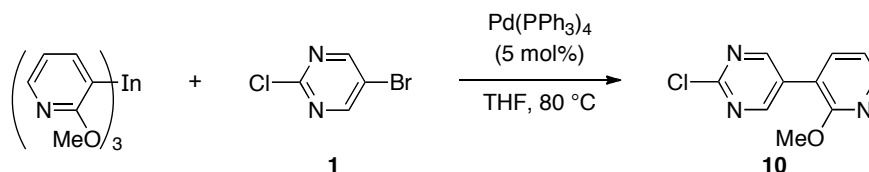
203 Colombo, M.; Giglio, M.; Peretto, I. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 1077.

204 Allen, D. W.; Buckland, D. J.; Hutley, B. G.; Oades, A. C.; Turner, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 621.

(29 mg, 0.03 mmol) durante 6 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (12% EtOAc/hexano) 78 mg de **9** (78%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 122–125 °C (Bibl.²⁰⁴ 123 °C). **RMN ¹H** (300 MHz): δ 7.18 (dd, $J = 5.1, 3.7$ Hz, 1 H), 7.41 (d ancho, $J = 3.7$ Hz, 1 H), 7.47 (d ancho, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 8.82 (s, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 125.7 (CH), 127.4 (C), 127.7 (CH), 128.7 (CH), 134.8 (C), 155.8 (2 \times CH), 159.5 (C). **EM** (IE): m/z (%) 198 [M^+ (³⁷Cl), 18], 196 [M^+ (³⁵Cl), 41], 84 (100). **EMAR** (IE): Calculado para C₈H₅N₂ClS: 195.9856, encontrado: 195.9854.

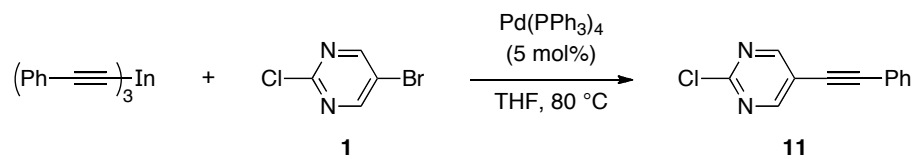
3.5.4.4. 2-Cloro-5-(2-metoxipiridin-3-il)pirimidina (**10**).



Seguendo el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxipiridin-3-il)indio (5 mL, ~0.04 M en THF, 0.22 mmol) con **1** (106 mg, 0.54 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.03 mmol) durante 6 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (35% EtOAc/hexano) 92 mg de **10** (62%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 155–157 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 4.00 (s, 3 H), 7.04 (dd, $J = 7.4, 4.9$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1 H), 8.27 (dd, $J = 4.9, 1.9$ Hz, 1 H), 8.83 (s, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 53.8 (CH₃), 116.3 (C), 117.4 (CH), 129.2 (C), 138.1 (CH), 148.1 (CH), 159.1 (2 \times CH), 160.0 (C), 160.7 (C). **EM** (IE): m/z (%) 223 [M^+ (³⁷Cl), 47], 221 [M^+ (³⁵Cl), 94], 220 ([$M-H$]⁺, 100), 186 ([$M-Cl$]⁺, 48). **EMAR** (IE): Calculado para C₁₀H₈N₃OCl: 221.0350, encontrado: 221.0347.

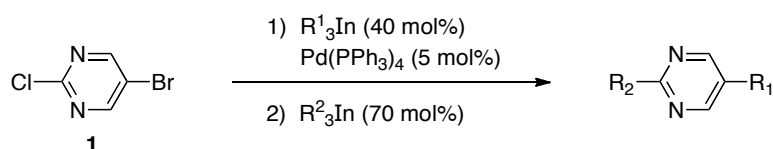
3.5.4.5. 2-Cloro-5- feniletinilpirimidina (**11**).



Seguendo el procedimiento general, la reacción de tri(feniletinil)indio (7 mL, ~0.04 M en THF, 0.28 mmol) con **1** (134 mg, 0.70 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.04 mmol) durante 6 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (8% EtOAc/hexano) 105 mg de **11** (70%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 128–130 °C. **RMN** ¹H (300 MHz): δ 7.35–7.42 (m, 3 H), 7.53–7.56 (m, 2 H), 8.72 (s, 2 H). **RMN** ¹³C (75 MHz): δ 81.0 (C), 97.4 (C), 118.4 (C), 121.4 (C), 128.5 (2 × CH), 129.5 (CH), 131.7 (2 × CH), 159.2 (C), 160.8 (2 × CH). **EM** (IE): *m/z* (%) 216 [M⁺(³⁷Cl), 52], 214 [M⁺(³⁵Cl), 100]. **EMAR** (IE): Calculado para C₁₂H₇N₂Cl: 214.0292, encontrado: 214.0299.

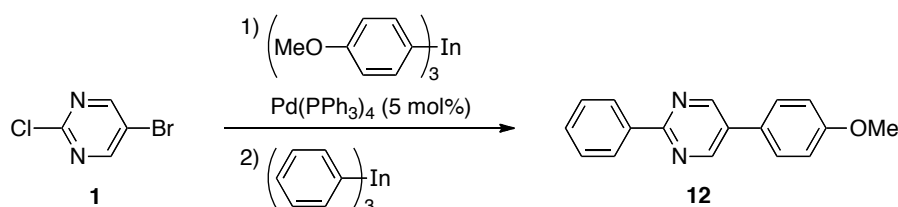
3.5.5. Reacción de acoplamiento cruzado secuencial sobre 2,5-dihalopirimidinas. Procedimiento general.



Sobre una disolución de 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**, 1 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0.05 mmol) en THF seco (5 mL), se añadió una disolución de R¹₃In (0.4 mmol, ~0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a reflujo (80 °C) bajo argón durante 6 h, hasta que se observó la desaparición del compuesto de partida por ccf. Después se añadió una disolución de R²₃In (0.7 mmol, ~0.05 M en THF seco). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 12–14 h. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo se redisolvió en Et₂O (40 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de HCl al 5% (20 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL) y disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se cromatografió en columna de gel de

sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado secuencial.

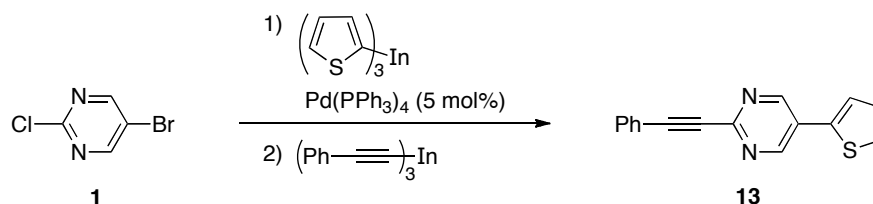
3.5.5.1. 5-(4-Metoxifenil)-2-fenilpirimidina (**12**).²⁰⁵



Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar tri(4-metoxifenil)indio (5 mL, ~0.05 M en THF, 0.25 mmol) con **1** (121 mg, 0.62 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0.03 mmol) durante 6 h. A continuación se añadió trifenilindio (9 mL, ~0.05 M en THF, 0.44 mmol) y se calentó a 80 °C 12 h más, obteniéndose después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (12% EtOAc/hexano) 114 mg de **12** (70%) como un sólido blanco brillante.

Punto de fusión: 174–175 °C (Bibl.²⁰⁵ 174–174.5 °C). **RMN ¹H** (300 MHz): δ 3.88 (s, 3 H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.50–7.59 (m, 5 H), 8.48–8.51 (m, 2 H), 8.99 (s, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 55.4 (CH₃), 114.9 (2 × CH), 126.8 (C), 127.9 (2 × CH), 128.0 (2 × CH), 128.6 (2 × CH), 130.6 (CH), 131.3 (C), 137.4 (C), 154.7 (2 × CH), 160.2 (C), 162.8 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 262 (M⁺, 100), 247 ([M–CH₃]⁺, 22). **EMAR** (IE): Calculado para C₁₇H₁₄N₂O: 262.1101, encontrado: 262.1093.

3.5.5.2. 2-Feniletinil-5-tiofenilpirimidina (**13**).



Siguiendo el procedimiento general, se hizo reaccionar tri(tiofen-2-il)indio (7 mL, ~0.04 M en THF, 0.24 mmol) con **1** (118 mg, 0.61 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol) durante 6 h. A continuación se añadió

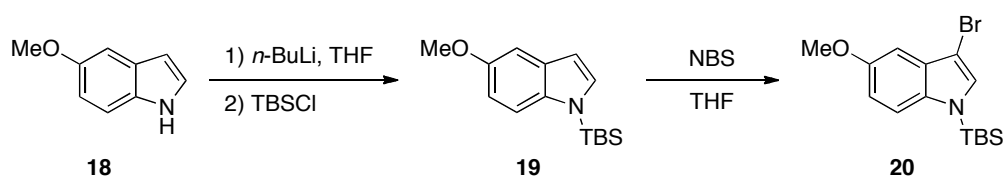
205 Zaschke, H.; Schubert, H. *J. Prakt. Chem.* **1973**, *315*, 1113.

tri(feniletinil)indio (10 mL, ~0.04 M en THF, 0.43 mmol) y se dejó a reflujo 14 h más, obteniéndose después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano/EtOAc, 4:1) 90 mg de **13** (57%) como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 138–141 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 7.17 (dd, $J = 4.9, 3.9$ Hz, 1 H), 7.35–7.42 (m, 3 H), 7.45–7.48 (m, 2 H), 7.67–7.70 (m, 2 H), 8.95 (s, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 88.0 (C), 88.7 (C), 121.3 (C), 125.6 (CH), 126.7 (C), 127.6 (CH), 128.4 (2 \times CH), 128.7 (CH), 129.7 (CH), 132.6 (2 \times CH), 136.0 (C), 151.2 (C), 153.6 (2 \times CH). **EM** (IE): m/z (%) 262 (M^+ , 100), 108 (90). **EMAR** (IE): Calculado para $C_{16}H_{10}N_2S$: 262.0559, encontrado: 262.0559.

3.5.6. Síntesis de Hirtinadina A

3.5.6.1. 3-Bromo-1-(*t*-butildimetilsilil)-5-metoxiindol (**20**).¹⁹²

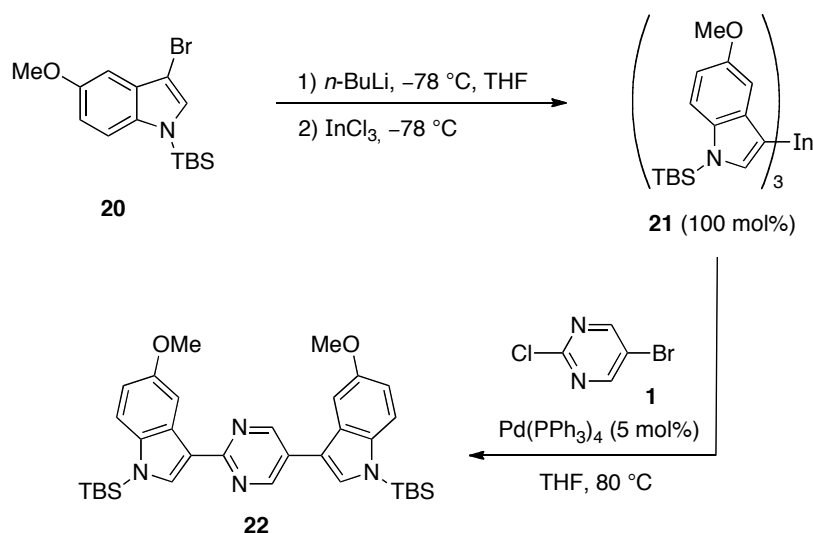


Sobre una disolución de **18** (1.08 g, 7.34 mmol) en THF seco (28 mL) a -78 °C, se añadió lentamente una disolución de *n*-BuLi en hexano (4.37 mL, 2.20 M, 9.55 mmol). La mezcla se dejó llegar a -10 °C, se agitó durante 15 minutos, y se enfrió a -60 °C. A continuación se añadió vía cánula una disolución de TBSCl (1.44 g, 9.55 mmol) en THF seco (7 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 h. La disolución se enfrió a -78 °C y se añadió NBS (1.7 g, 9.55 mmol, recristalizada recientemente). Tras 2 horas bajo agitación, la mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente, y se añadió hexano (21 mL) y piridina (0.2 mL). La suspensión resultante se filtró a través de una capa de celita, eluyendo con Et_2O . El filtrado se concentró a vacío y el crudo se purificó inmediatamente por cromatografía en columna en alúmina neutra (hexano/EtOAc, 1:1) obteniéndose 2.00 g de **20** (90%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 74–76 °C (Bibl.¹⁹² 65–67 °C). **RMN ¹H** (300 MHz): δ 0.59 (s, 6 H), 0.93 (s, 9 H), 3.89 (s, 3 H), 6.86 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.37 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ -4.1 (2 \times CH_3), 19.3 (C), 26.2 (3 \times CH_3), 55.7 (CH_3), 93.2 (C), 100.3 (CH), 113.0 (CH), 115.0 (CH), 130.3 (CH),

130.4 (C), 135.1 (C), 154.8 (C). **EM** (IE): m/z (%) 341 [M^+ (^{81}Br), 100], 339 [M^+ (^{79}Br), 95]. **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ONBrSi}$: 339.0649 (M^+), encontrado: 339.0645.

3.5.6.2. 3,3'-(Pirimidina-2,5-diil)bis(1-(*t*-butildimetilsilil)-5-metoxi-1*H*-indol) (**22**).

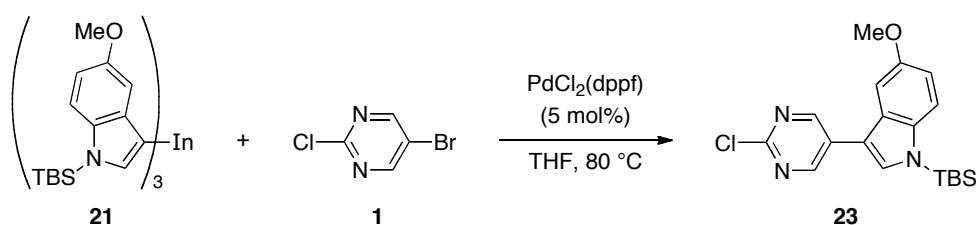


Sobre una disolución de **20** (405 mg, 1.19 mmol, secado por destilación azeotrópica con tolueno 2 veces) en THF seco (3.6 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió lentamente *n*-BuLi en hexano (0.51 mL, 2.32 M, 1.19 mmol). Se agitó 30 min a esa temperatura y se añadió una disolución de InCl_3 (91 mg, 0.41 mmol) en THF seco (8.0 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y luego se dejó llegar a temperatura ambiente. A continuación, se añadió vía cánula sobre una disolución de 5-bromo-2-cloropirimidina (**1**) (69 mg, 0.36 mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol) en THF seco (1.4 mL) y la mezcla se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 h. La reacción se detuvo adicionando unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo se redisolvió en EtOAc, y se lavó con disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc ($3 \times 20\text{ mL}$) y la fase orgánica combinada resultante se secó (MgSO_4), filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en alúmina neutra (hexano/EtOAc, 93:7) obteniéndose 186 mg de **22** (87%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: $209\text{--}212\text{ }^\circ\text{C}$. **RMN** ^1H (300 MHz): δ 0.67 (s, 6 H), 0.71 (s, 6 H), 1.00 (s, 18 H), 3.90 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 6.92 (dd, $J = 8.8, 3.0\text{ Hz}$, 1 H), 6.95 (dd, $J = 9.1, 3.0\text{ Hz}$, 1 H), 7.35 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.47 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1 H), 9.06 (s, 2 H). **RMN** ^{13}C (75 MHz): δ -4.0 ($2 \times \text{CH}_3$), -3.9 ($2 \times \text{CH}_3$), 19.3 (C), 19.4 (C), 26.2 ($3 \times \text{CH}_3$), 26.3 ($3 \times$

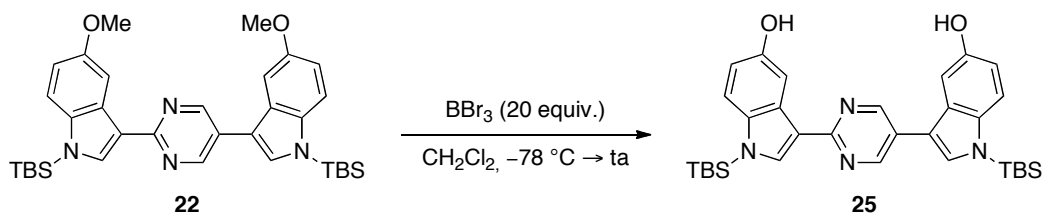
CH₃), 55.8 (2 × CH₃), 100.7 (CH), 104.3 (CH), 112.2 (CH), 112.5 (CH), 113.7 (C), 114.6 (CH), 115.1 (CH), 118.1 (C), 124.8 (C), 129.3 (C), 129.5 (CH), 129.8 (C), 135.2 (CH), 136.8 (C), 137.2 (C), 154.8 (2 × CH), 154.9 (C), 155.1 (C), 161.6 (C). **IR** (ATR): 2926, 2854, 1160, 789 cm⁻¹. **EM** (IE): *m/z* (%) 598 (M⁺, 100). **EMAR** (IE): Calculado para C₃₄H₄₆O₂N₄Si₂: 598.3154 (M⁺), encontrado: 598.3151.

3.5.6.3. 1-(*t*-Butildimetilsilil)-3-(2-cloropirimidin-5-il)-5-metoxi-1*H*-indol (**23**).



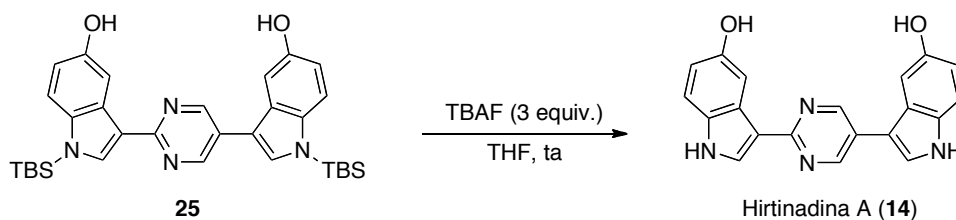
Sobre una disolución de **20** (253 mg, 0.74 mmol, secado por destilación azeotrópica con tolueno 2 veces) en THF seco (2.2 mL) a -78 °C, se añadió lentamente una disolución de *n*-BuLi en hexano (0.32 mL, 2.31 M, 0.74 mmol). Se agitó 30 min a esa temperatura y se añadió vía cánula una disolución de InCl₃ (57 mg, 0.26 mmol) en THF seco (4.5 mL) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó 30 min a -78 °C y luego se dejó llegar a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se añadió sobre una disolución de **1** (120 mg, 0.62 mmol), y PdCl₂(dppf) (10 mg, 0.01 mmol) en THF seco (2.5 mL) y se calentó a 80 °C durante 20 h. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo se redisolvió en EtOAc, y se lavó con disolución saturada de NaCl (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL) y la fase orgánica combinada resultante se secó (MgSO₄), filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/EtOAc, 85:15) obteniéndose 151 mg de **23** (81%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 126–128 °C. **RMN** ¹H (300 MHz): δ 0.66 (s, 6 H), 0.97 (s, 9 H), 3.86 (s, 3 H), 6.93 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.89 (s, 2 H). **RMN** ¹³C (75 MHz): δ -4.0 (2 × CH₃), 19.3 (C), 26.2 (3 × CH₃), 55.7 (CH), 100.2 (CH), 111.3 (C), 112.7 (CH), 115.3 (CH), 128.6 (C), 128.7 (C), 130.3 (C), 136.7 (C), 155.2 (C), 157.1 (CH), 158.1 (C). **IR** (ATR): 2958, 2857, 1163, 790 cm⁻¹. **EM** (IE): *m/z* (%) 373 (M⁺, 52), 316 (100). **EMAR** (IE): Calculado para C₁₉H₂₄OCIN₃Si: 373.1372 (M⁺), encontrado: 373.1354.

3.5.6.4. 3,3'-(Pirimidina-2,5-diil)bis(1-(*t*-butildimetilsilil)-1*H*-indol-5-ol) (**25**).

En un tubo de reacción tipo Schlenck, sobre una disolución de **22** (108 mg, 0.18 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió muy lentamente una disolución de BBr_3 en CH_2Cl_2 (3.61 mL, 1 M, 6.61 mmol). La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente dentro del baño durante 20 horas. La mezcla se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la reacción se paró añadiendo disolución acuosa saturada de NH_4Cl (2 mL). A continuación, se añadió NaOH 3N hasta $\text{pH} = 6$ y H_2O (20 mL). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (4 \times 30 mL). La fase orgánica combinada resultante se secó (MgSO_4), filtró y concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna en alúmina neutra ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:9) obteniéndose 74 mg de **25** (72%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: se descompone antes de fundir a $122\text{--}126\text{ }^\circ\text{C}$. **RMN ^1H** (300 MHz, CD_3OD): δ 0.67 (s, 6 H), 0.68 (s, 6 H), 0.96 (s, 9 H), 0.97 (s, 9 H), 6.77 (dd, $J = 8.8, 2.7\text{ Hz}$, 1 H), 6.80 (dd, $J = 9.1, 2.7\text{ Hz}$, 1 H), 7.24 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.42 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.46 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 9.00 (s, 2 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_3OD): δ -3.9 ($2 \times \text{CH}_3$), -3.8 ($2 \times \text{CH}_3$), 20.3 ($3 \times \text{CH}_3$), 20.4 ($3 \times \text{CH}_3$), 26.8 (C), 26.9 (C), 104.2 (CH), 108.2 (CH), 112.9 (CH), 113.2 (CH), 113.8 (C), 115.7 (CH), 116.2 (CH), 118.5 (C), 126.8 (C), 130.8 (C), 131.4 (CH), 131.5 (C), 136.5 (CH), 138.0 (C), 138.2 (C), 153.1 (C), 153.2 (C), 155.6 ($2 \times \text{CH}$), 162.4 (C). **IR** (ATR): 3338, 2928, 2458, 1165, 791 cm^{-1} . **EM** (IE): m/z (%) 570 (M^+ , 100). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_4\text{Si}_2$: 570.2841 (M^+), encontrado: 570.2842.

3.5.6.5. Hirtinadina A (**14**).¹⁷⁹

Sobre una disolución de **25** (64 mg, 0.11 mmol) en THF seco (5.6 mL) se añadió TBAF (0.34 mL, 1 M, 0.34 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, la reacción se paró añadiendo unas gotas de MeOH y se concentró en el rotavapor. A continuación se añadió agua y se filtró en placa filtrante nº 3. El sólido se secó a vacío en presencia de P₂O₅ y se purificó por cromatografía en columna en fase reversa con LiChroprep® RP-8 (MeOH/H₂O, 2:3) obteniéndose 31 mg de **14** (81%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: > 250 °C (se descompone). **RMN ¹H** (500 MHz, DMSO-d₆): δ 6.70 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 6.73 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.21 (sa, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 8.87 (sa, 2 H), 9.00 (s, 2 H), 11.32 (sa, 1 H), 11.40 (sa, 1 H). **RMN ¹³C** (125 MHz, DMSO-d₆): δ 102.7 (CH), 106.2 (CH), 108.5 (C), 112.0 (CH), 112.1 (CH), 112.2 (CH), 112.6 (CH), 114.1 (C), 124.3 (CH), 125.0 (C), 125.4 (C), 126.4 (C), 128.8 (CH), 131.3 (C), 131.4 (C), 151.7 (C), 151.8 (C), 153.5 (2 × CH), 160.6 (C). **IR** (ATR): 3420, 1659, 1001, 613 cm⁻¹. **UV** (MeOH) λ_{Max} 339 nm (ε: 6644), 277 nm (ε: 4294). **EM** (IE): *m/z* (%) 342 (M⁺, 100). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₀H₁₄O₂N₄: 342.1111 (M⁺), encontrado: 342.1099.

4

Síntesis de 1,1'-binaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III)

Este capítulo se centrará en el estudio de la síntesis de compuestos binaftílicos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio. A lo largo del mismo se detallará la importancia del enlace biarílico, así como las metodologías sintéticas que han permitido acceder a esta clase de compuestos, incluyendo la obtención de biarilos quirales. Finalmente, siguiendo los objetivos planteados al comienzo de esta memoria, se abordará la síntesis de 1,1'-binaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III).

4.1 Introducción

Los binaftilos son hidrocarburos aromáticos policíclicos constituidos por dos grupos naftaleno unidos a través de un enlace biarilo. El enlace arilo-arilo es una unidad estructural presente en numerosos productos naturales y farmacéuticos,²⁰⁶ así como en un elevado número de ligandos de utilidad tanto en química fina como a escala industrial.²⁰⁷

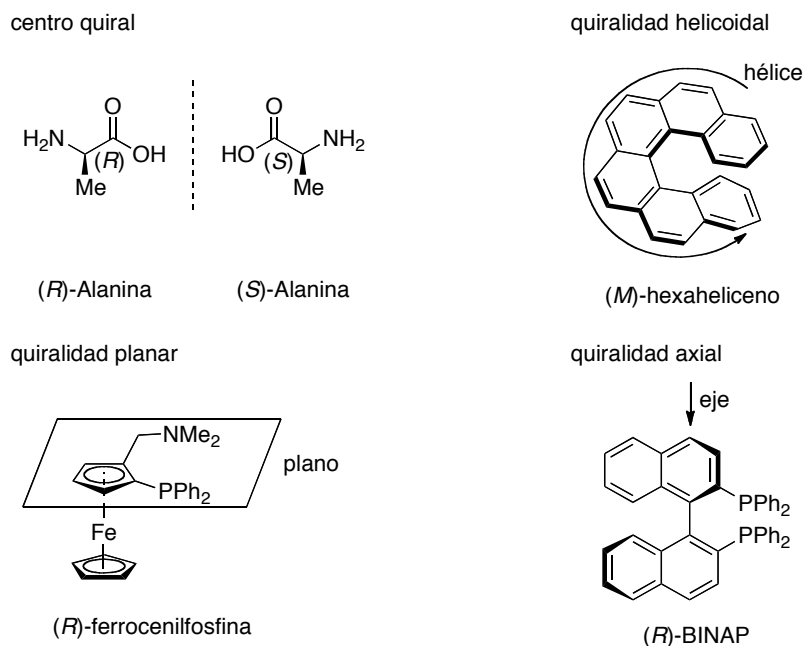
Los compuestos químicos pueden manifestar quiralidad de diferentes maneras. La más común tiene lugar cuando un átomo de carbono con hibridación sp^3 posee cuatro sustituyentes distintos, dando lugar a un estereocentro y por tanto a un compuesto quiral. Además existen diferentes unidades estereogénicas que dan lugar a otros tipos de asimetría como las moléculas con quiralidad helicoidal, en las que el compuesto presenta un torsión en contra o a favor del sentido de las agujas del reloj como en el hexaheliceno, quiralidad planar como la que presentan las ferrocenilfosfinas y la quiralidad axial presente en compuestos que poseen un eje quiral como biarilos o alenos (Figura 8).²⁰⁸

206 (a) Clayden, J.; Moran, W.J.; Edwards, P. J.; LaPlante, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398. (b) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563.

207 (a) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405. (b) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809. (c) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (d) Kočovský, P.; Vyskočil, Š.; Smrčina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213.

208 (a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. En *Basic Organic Stereochemistry*; Wiley-Interscience: US, 2001. (b) Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C. En *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; Murdzek, J., Ed.; University Science Books: Washington, DC, 2009; Appendix A, p. 577.

Figura 8



Los compuestos que poseen un enlace arilo-arilo son susceptibles de presentar quiralidad axial –también conocida como atropoisomería– cuando la rotación a lo largo del eje biarílico está impedida. La estabilidad rotacional se debe a la presencia de distintos sustituyentes a ambos lados del eje biarilo tal y como se observa en la Figura 9, donde debe cumplirse que $A \neq B$ y $A' \neq B'$. Cuando en la molécula $A = A'$ y $B = B'$, el compuesto presenta simetría C_2 , aunque sigue siendo quiral, como en el caso del BINOL (Figura 9).

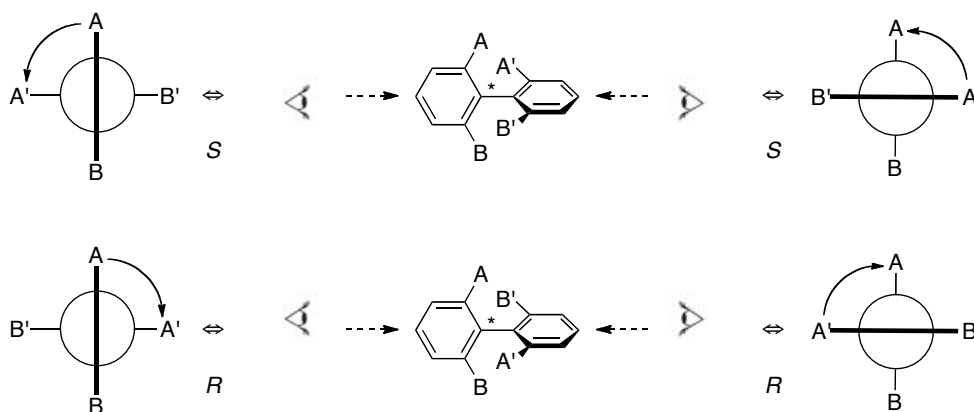
Figura 9



La configuración absoluta en compuestos con quiralidad axial puede ser asignada por el análisis de una proyección de Newman a lo largo del eje biarílico (Figura 10). En primer lugar es necesario asignar la prioridad a los sustituyentes en *orto* (o *meta*) según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog y el análisis se hace siguiendo el camino más corto (90°) desde el sustituyente de mayor prioridad en el anillo proximal hasta el sustituyente de mayor rango en el anillo distal (en este ejemplo los sustituyentes de mayor prioridad son A y A'). Si el giro de 90° es en contra del

sentido de las agujas del reloj la configuración absoluta es *S* o *M* (como en el primer ejemplo de la Figura 10), mientras que si el giro es en el sentido de las agujas del reloj el descriptor es *R* o *P* (como en el segundo ejemplo de la Figura 10). En este capítulo se emplearán los descriptores *R* y *S*.

Figura 10



Una condición indispensable para que exista atropoisomería es la estabilidad rotacional del eje biarílico. En este aspecto existe una gran dependencia con la temperatura, ya que por un lado biarilos con un bajo grado de impedimento estérico pueden sufrir un bloqueo rotacional a baja temperatura, mientras que especies con quiralidad axial a temperatura ambiente pueden sufrir una atropoisomerización al aumentar la temperatura. Por lo que el valor mínimo requerido para la barrera de energía libre ΔG^\ddagger que permite que exista estabilidad rotacional en el eje biarilo varía con la temperatura (por ejemplo: $\Delta G^\ddagger_{200\text{ K}} = 61.6\text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger_{300\text{ K}} = 93.5\text{ kJ mol}^{-1}$, $\Delta G^\ddagger_{350\text{ K}} = 109\text{ kJ mol}^{-1}$).²⁰⁹ La estabilidad configuracional de los compuestos que presentan un enlace biarilo con quiralidad axial depende principalmente de tres factores:

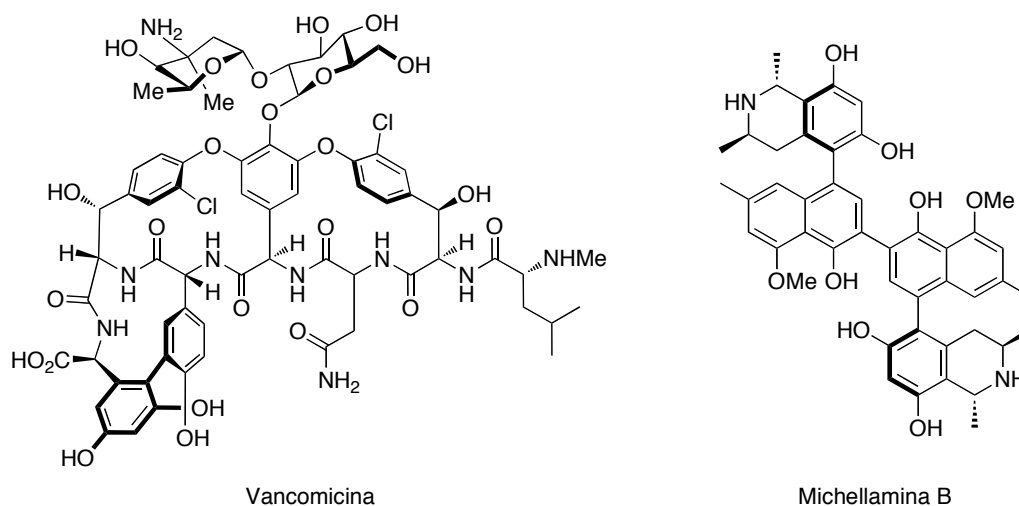
- La demanda estérica de los sustituyentes próximos al eje biarilo, cuya repulsión aumenta con el radio de van der Waals de los sustituyentes ($\text{I} > \text{Br} > \text{Me} > \text{Cl} > \text{NO}_2 > \text{CO}_2\text{H} > \text{OMe} > \text{F} > \text{H}$).²¹⁰ En el caso del 1,1'-binaftilo ($\Delta G^\ddagger_{317\text{ K}} = 101\text{ kJ mol}^{-1}$) los sustituyentes en *orto* al enlace biarilo son lo suficientemente voluminosos para que el compuesto sea quiral a temperatura ambiente.
- La existencia, longitud y rigidez de puentes.
- La participación de otros mecanismos de atropoisomerización como procesos inducidos química o fotoquímicamente.

209 Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.

210 Bott, G.; Field, S.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618.

La gran relevancia del fenómeno de la atropoisomería se manifiesta en productos naturales de distinta naturaleza, en los que la quiralidad axial es un elemento estructural decisivo en su actividad biológica.²⁰⁶ Entre este tipo de compuestos cabe destacar la Vancomicina²¹¹ (Figura 11), un glicopéptido que actúa como bactericida al inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana, y la Michellamina B²¹² (Figura 11), un alcaloide de tipo naftiltetrahydroisoquinolina que presenta actividad antiviral frente al VIH.

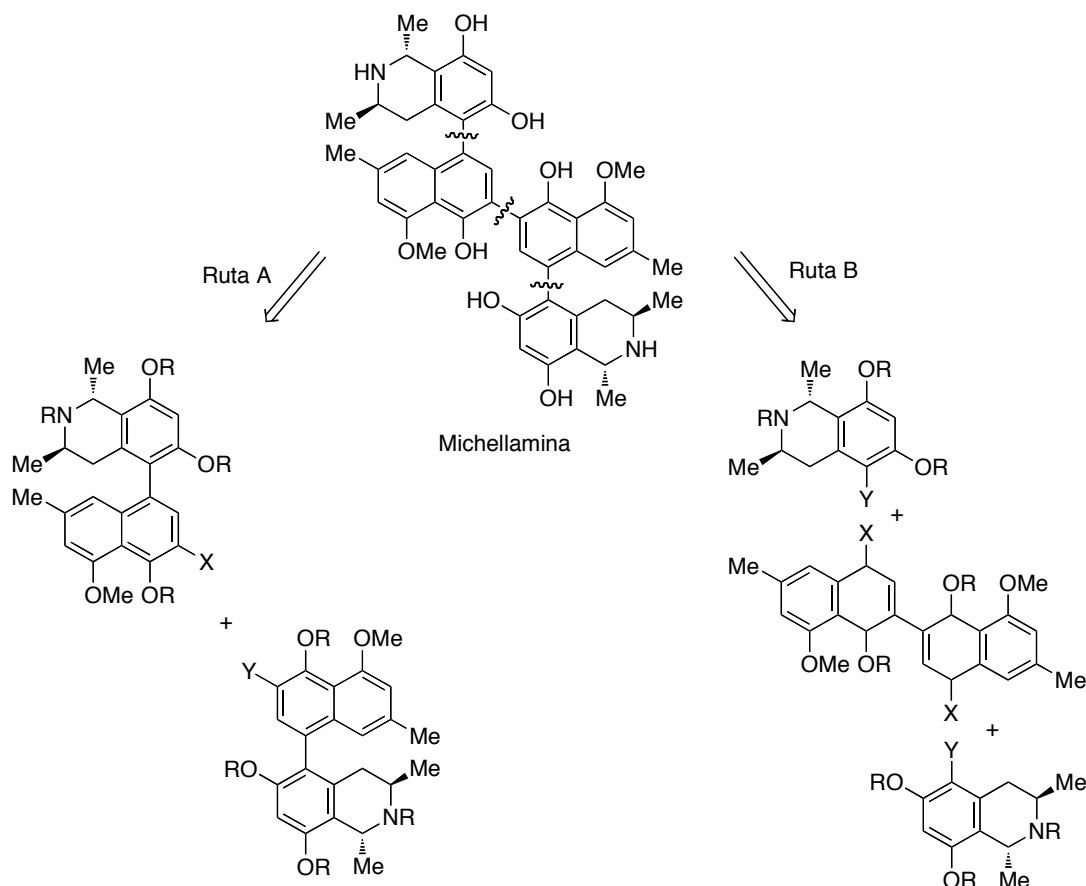
Figura 11



La contrastada actividad biológica de las Michellaminas A y B motivó el desarrollo de distintos procedimientos que condujeran a su síntesis total, que se ha realizado mediante dos estrategias distintas cuyo análisis retrosintético se muestra en el Esquema 106. La primera de ellas (ruta A) implica la construcción inicial del enlace entre los grupos naftaleno y tetrahydroisoquinolina, y la posterior construcción del enlace naftaleno-naftaleno central.²¹³ En el segundo caso (ruta B) se construye en primer lugar el eje central y posteriormente se forman los enlaces con las tetrahydroisoquinolinas.²¹⁴

- 211 (a) Rao, A. V. R.; Gurjar, M. K.; Reddy, K. L.; Rao, A. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135. (b) Williams, D. H.; Bardsley, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172.
- 212 Boyd, M. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H. II; Manfredi, K. P.; Blunt, J. W.; McMahon, J. B.; Buckheit, R. W.; Bringmann, G.; Schäffer, M.; Cragg, G. M.; Thomas, D. W.; Jato, J. G. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740.
- 213 (a) Bringmann, G.; Harmsen, S.; Holenz, J.; Geuder, T.; Götz, R.; Keller, P. A.; Walter, R.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9643. (b) Hoye, T. R.; Chen, M.; Hoang, B.; Mi, L.; Priest, O. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7184.
- 214 (a) Kelly, T. R.; García, A.; Lang, F.; Walsh, J. J.; Bhaskar, K. V.; Boyd, M. R.; Götz, R.; Keller, P. A.; Walter, R.; Bringmann, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7621. (b) Bringmann, G.; Götz, R.; Keller, P. A.; Walter, R.; Boyd, M. R.; Lang, F.; Gacía, A.; Walsh, J. J.; Tellitu, I.; Bhaskar, K. V.; Kelly, T. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1090.

Esquema 106



Por otro lado, la atropoisomería es la responsable de que los binaftilos quirales se encuentren entre los ligandos y los auxiliares quirales más empleados en síntesis asimétrica,²⁰⁷ debido a que estos compuestos presentan una excelente capacidad para transferir quiralidad. Uno de los binaftilos quirales más conocidos es el BINAP (Figura 12), un ligando con simetría C_2 ,²¹⁵ que ha sido ampliamente utilizado en reacciones de hidrogenación catalítica catalizadas por rutenio.²¹⁶ Otro ligando de esta clase es el QUINAP²¹⁷ (Figura 12), un compuesto heterobidentado empleado en reacciones de diboración enantioselectiva de alquenos catalizada por rodio.²¹⁸ Los ligandos de tipo fosforamidito como el MonoPhos, también son

215 Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Soushi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

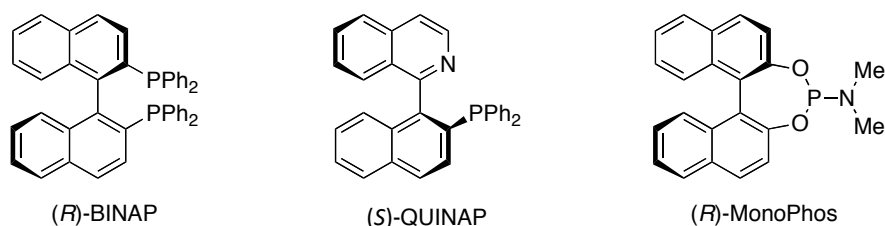
216 Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.

217 Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743.

218 Morgan, J. B.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8702.

compuestos binaftílicos que proporcionan un elevado enantiocontrol en síntesis asimétrica (Figura 12).²¹⁹

Figura 12



4.2. Síntesis de binaftilos

Durante los primeros años del siglo XX, la mayoría de las reacciones de formación de enlaces arilo-arilo se llevaron a cabo empleando la reacción de Ullmann, que permitía obtener biarilos simétricos mediante la reacción de acoplamiento reductor del correspondiente haluro arílico en presencia de una cantidad estequiométrica de cobre.²²⁰ A partir del descubrimiento de la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición, se han desarrollado un importante número de publicaciones sobre la aplicación de esta reacción en la construcción de enlaces arilo-arilo, convirtiendo a la reacción de acoplamiento cruzado en uno de los métodos más extendidos para formar enlaces C(sp²)-C(sp²).²²¹

Los 1,1'-binaftilos son, en realidad, biarilos sustituidos en las posiciones *orto* y *meta* con respecto al enlace arilo-arilo, por lo que la síntesis de 1,1'-binaftilos y de biarilos con sustituyentes voluminosos en *orto* están directamente relacionadas. La obtención de binaftilos y biarilos impedidos estéricamente mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, se ha logrado empleando distintos compuestos organometálicos. En el siguiente esquema se observa una muestra de la síntesis de esta clase de compuestos mediante reacciones de Kumada,²²² Negishi,²²³ Stille,²²⁴ Suzuki²²⁵ y Hiyama,²²⁶ en las que se

219 (a) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346. (b) Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; de Vries, J. G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267. (c) Eberhardt, L.; Armspach, D.; Harrowfield, J.; Matt, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 839.

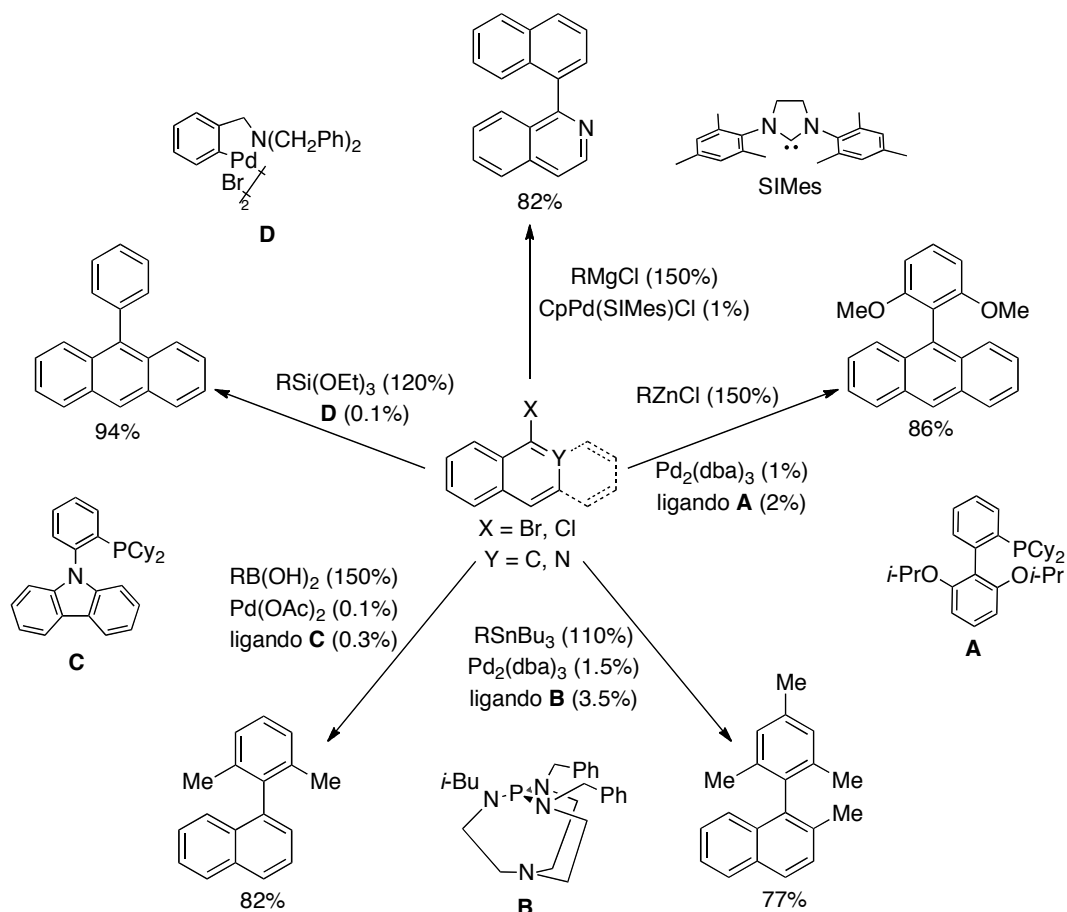
220 Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, 9.

221 (a) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263. (b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

222 Jin, Z.; Gu, X.-P.; Qiu, L.-L.; Wu, G.-P.; Song, H.-B.; Fang, J.-X. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 859.

han empleado catalizadores de paladio con ligandos de distinta naturaleza como: carbenos *N*-heterocíclicos, biarildialquilfosfinas, proazafosfatranos, fosfinas derivadas de carbazoles y paladaciclos (Esquema 107).

Esquema 107



Además, el gran interés en la síntesis de biarilos quirales ha motivado la publicación de un buen número de trabajos que ofrecen diferentes métodos para el control de la quiralidad axial.^{209,227} Estos métodos pueden resumirse en tres estrategias fundamentales (Figura 13).

223 Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.

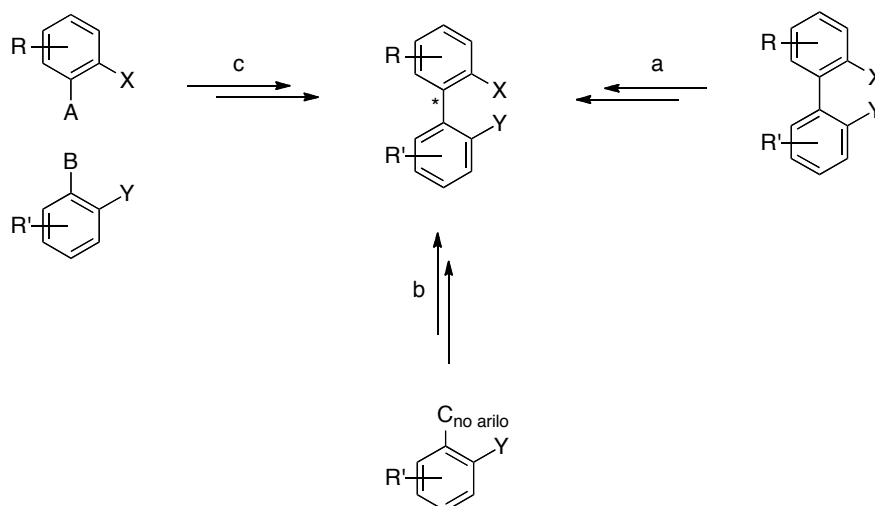
224 Su, W.; Urganonkar, S.; McLaughlin, P. A.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16433.

225 To, S. C.; Kwong, F. Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5079.

226 Hajipour, A. R.; Rafiee, F. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 51.

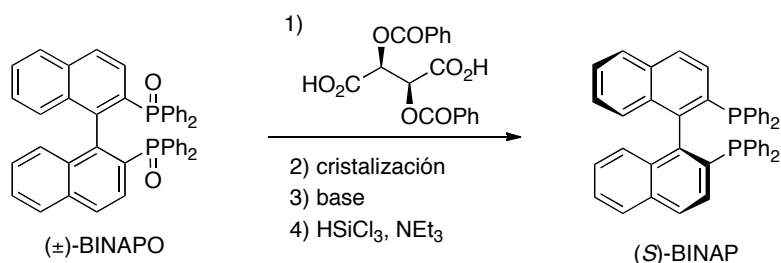
227 (a) Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223. (b) Wallace, T. W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197.

Figura 13



(a) *Resolución de un compuesto biarílico racémico.* En general, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo por transformación en una mezcla de diastereómeros separables. Esta técnica se ha empleado por ejemplo en la resolución de BINAP, que se llevó a cabo a partir del bisóxido de fosfina racémico (\pm)-BINAPO que tras reaccionar con el ácido 2,3-*O*-dibenzoiltartárico, como agente de resolución, dio lugar a la formación del diastereómero enantioméricamente puro con el (*S*)-BINAPO que se obtuvo por cristalización. Posteriormente el tratamiento del complejo con una base, seguido de la reducción del dióxido de difosfina con un exceso de triclorosilano y trietilamina, permitió obtener el (*S*)-BINAP en un exceso enantiomérico del 97.1% (Esquema 108).²²⁸

Esquema 108

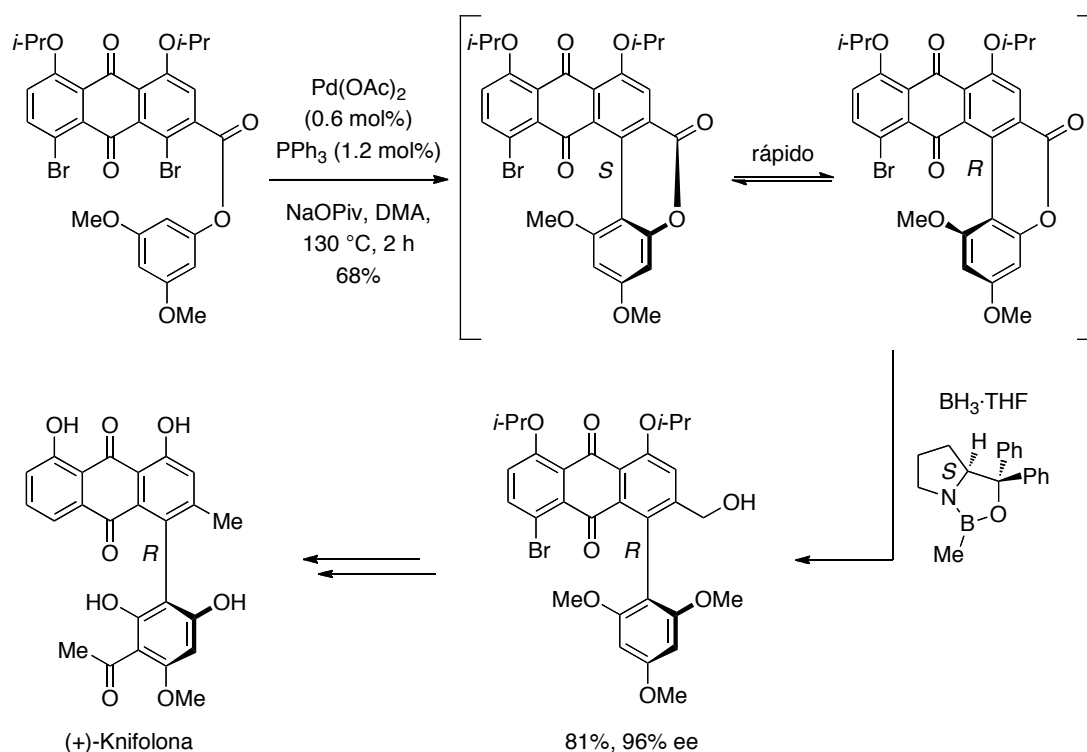


Esta metodología se ha aplicado en la síntesis de un precursor del producto natural (+)-Knifolona en la que en primer lugar se llevó a cabo una reacción de acoplamiento cruzado intramolecular, catalizada por paladio, con la que se

228 Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Akugawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629.

obtuvo la correspondiente lactona como una mezcla en equilibrio de sus atropoisómeros; la reducción atroposelectiva con $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ y una oxazaborolidina quiral condujo al (*R*)-diol con un elevado rendimiento y estereoselectividad (Esquema 109).²²⁹

Esquema 109

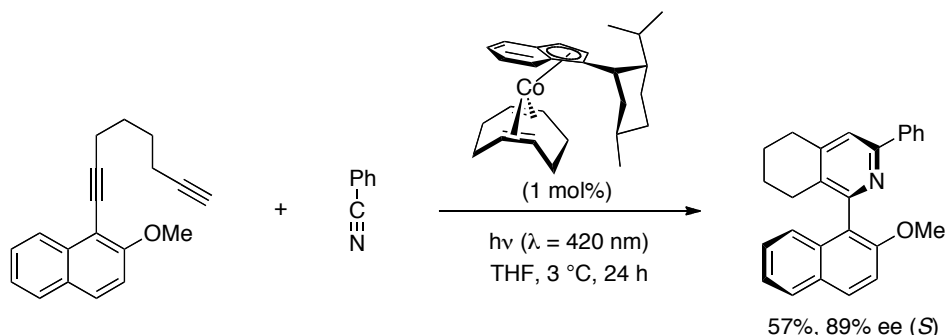


- (b) *Construcción de un anillo aromático.* En este segundo grupo de métodos, un enlace sencillo carbono-arilo es transformado de manera atroposelectiva en el eje biarilo tras la construcción de un segundo anillo aromático. La transferencia de quiralidad tiene lugar por la presencia de un centro estereogénico o por catálisis enantioselectiva. Este procedimiento se ha empleado en la síntesis de 2-arilpiridinas mediante una reacción de cicloadición [2+2+2] asimétrica catalizada por cobalto entre un 1-naftildiino y benzonitrilo obteniéndose la correspondiente piridina en buen rendimiento químico y enantioselectividad (Esquema 110).²³⁰

229 (a) Bringmann, G.; Menche, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1687. (b) Bringmann, G.; Menche, D.; Kraus, J.; Mühlbacher, J.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Brun, R.; Bezabih, M.; Abegaz, B. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595.

230 Gutnov, A.; Heller, B.; Fisher, C.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Sundermann, B.; Sundermann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3795.

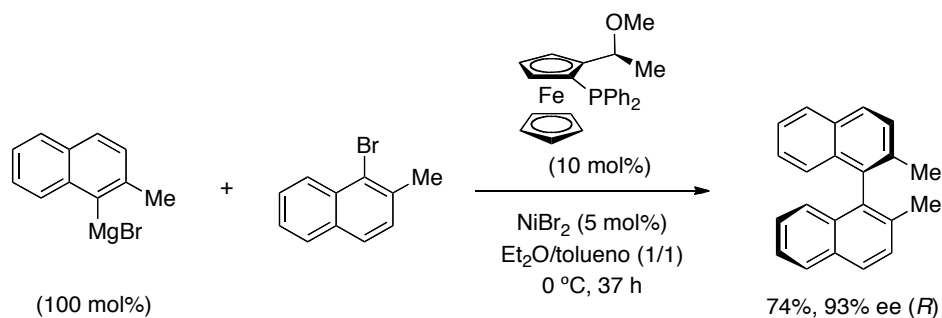
Esquema 110



- (c) *Reacciones de acoplamiento cruzado enantioselectivas.* Entre las metodologías empleadas en la síntesis de binaftilos quirales, cabe destacar especialmente la reacción de acoplamiento cruzado enantioselectiva, ya que es un procedimiento general que presenta una gran versatilidad para la construcción de enlaces arilo-arilo, en la que el compuesto responsable de transferir quiralidad se emplea en una cantidad catalítica.

Los primeros ejemplos fueron descritos por los profesores Hayashi e Ito (Universidad de Kioto) que en el año 1988 publicaron la reacción de acoplamiento cruzado entre haluros arílicos con reactivos de Grignard arílicos (reacción de Kumada-Corriu) empleando un catalizador de níquel y un ligando quiral de tipo ferrocenilo (Esquema 111).²³¹

Esquema 111

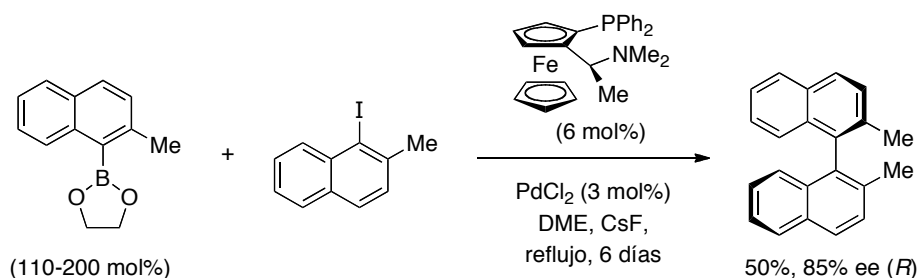


Debido a las limitaciones inherentes a la reacción de Kumada-Corriu, esta metodología se extendió a otras reacciones de acoplamiento cruzado. De este modo, la primera aplicación de la reacción de Suzuki para obtener binaftilos quirales fue publicada en el año 2000, empleando como nucleófilo un éster naftilborónico y como electrófilo 1-yodo-2-metilnaftaleno. El acoplamiento

231 Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153.

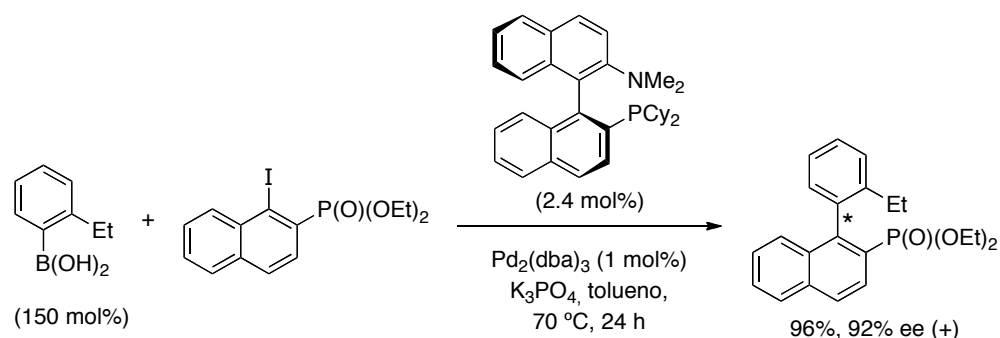
condujo al correspondiente binaftilo 2,2'-disustituido con un elevado exceso enantiomérico empleando como sistema catalítico PdCl_2 y (*S*)-(*R*)-PPFA, un ligando quiral bidentado de tipo ferrocenilo que posee como grupos coordinantes una fosfina y una amina (Esquema 112).²³²

Esquema 112



Ese mismo año, el profesor Buchwald publicó una versión asimétrica del acoplamiento de Suzuki empleando como sistema catalítico $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y (*S*)-KenPhos, un ligando quiral de tipo binaftilaminofosfina perteneciente al grupo de los conocidos como ligandos de Buchwald, con el que se obtuvieron los correspondientes biarilos quirales con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 113).²³³

Esquema 113



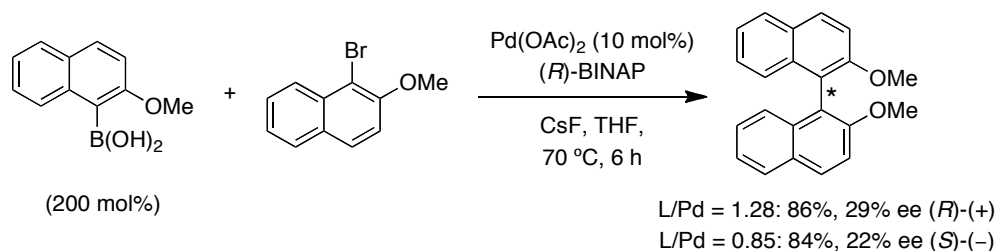
Desde entonces tan solo han aparecido un número limitado de publicaciones con versiones enantioselectivas de la reacción de Suzuki para sintetizar binaftilos quirales. En uno de ellos se observó que la proporción entre el catalizador de paladio y el ligando quiral influía en la dirección de la enantioselectividad, de manera que cuando la relación ligando/Pd < 1 se obtenía de manera mayoritaria el atropoisómero (*S*)-(–) mientras que para

232 Cammidge, A. N.; Crépy, V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723.

233 (a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051. (b) Shen, X.; Jones, G. O.; Warson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278.

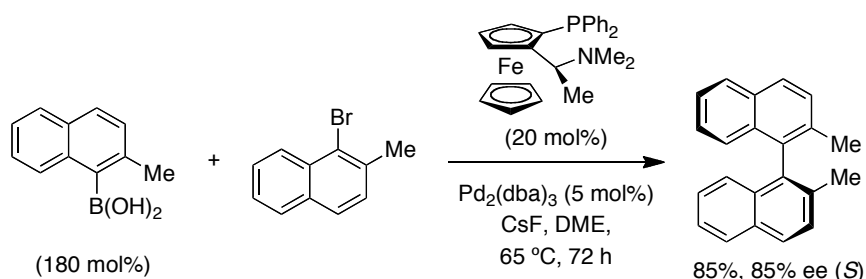
relaciones mayores se obtenía la selectividad contraria (*R*)-(+).²³⁴ (Esquema 114).

Esquema 114



El empleo de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ junto con el ligando (*R*)-(*S*)-PPFA, un compuesto de tipo ferrocenilfosfina que ya se había empleado junto con níquel en la síntesis de 1,1'-binaftilos (véase Esquema 112), permitió acceder a binaftilos impedidos estéricamente por reacción de ácidos borónicos y bromonaftalenos, sin necesidad de emplear un gran exceso del ácido borónico (1.8 equivalentes); la filtración del nucleófilo, antes de la reacción de acoplamiento cruzado, redujo el problema de la desboronación a la que son propensos estos compuestos, ya que este proceso actúa como una reacción competitiva y conduce a la necesidad de emplear grandes cantidades del ácido borónico para poder consumir el electrófilo (Esquema 115).²³⁵

Esquema 115



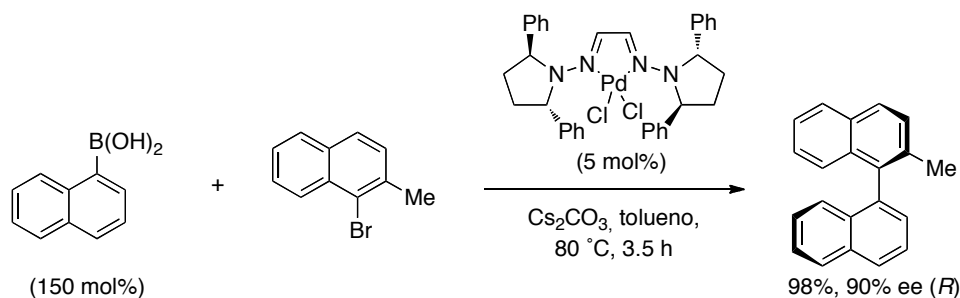
Recientemente, el grupo de los profesores Lassaletta (IIQ, Sevilla) y Fernández (Universidad de Sevilla) sintetizaron una nueva clase de ligandos de tipo bishidrazona, carentes de fosfinas, con los que obtuvieron unos resultados excelentes en la síntesis asimétrica de binaftilos mediante reacciones de Suzuki (Esquema 116).²³⁶

234 Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659.

235 Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346.

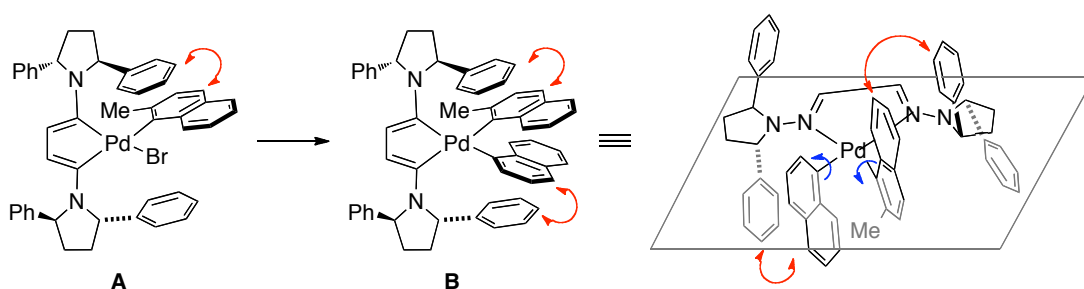
236 Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798.

Esquema 116



En estas reacciones, la elevada enantioselectividad observada se explica asumiendo que la rotación en el enlace Pd–C(arílico) se encuentra restringida en los intermedios obtenidos, tanto en la etapa de adición oxidante, como en la transmetalación. Un análisis de las posibles geometrías sugiere que sólo los intermedios **A** (adición oxidante) y **B** (transmetalación) con una disposición antiparalela de los dos grupos naftaleno, poseen estructuras estabilizadas por una o por dos interacciones π - π respectivamente. De este modo, el producto obtenido a partir del intermedio **B** sólo puede formarse por eliminación reductora mediante el giro conrotatorio en contra de las agujas del reloj de los enlaces Pd–C(arílico), ya que otra rotación está impedida por razones estéricas (Esquema 117).²³⁶

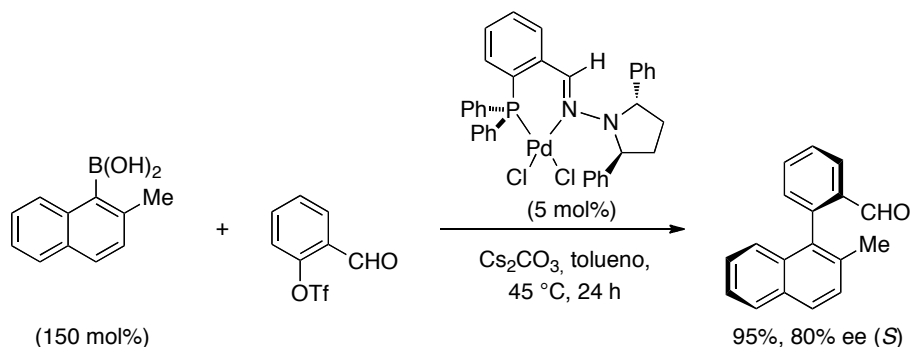
Esquema 117



De manera complementaria, este mismo grupo de investigación también desarrolló ligandos bidentados de tipo fosfino hidrazona, cuya reactividad fue estudiada en la síntesis asimétrica de biarilos funcionalizados. La reacción del ácido (2-metilnaftalen-1-il)borónico con un triflato arílico, en presencia del complejo de paladio(II) unido al ligando fosfino hidrazona, dio lugar al correspondiente producto de acoplamiento cruzado en buen rendimiento y enantioselectividad (Esquema 118).²³⁷

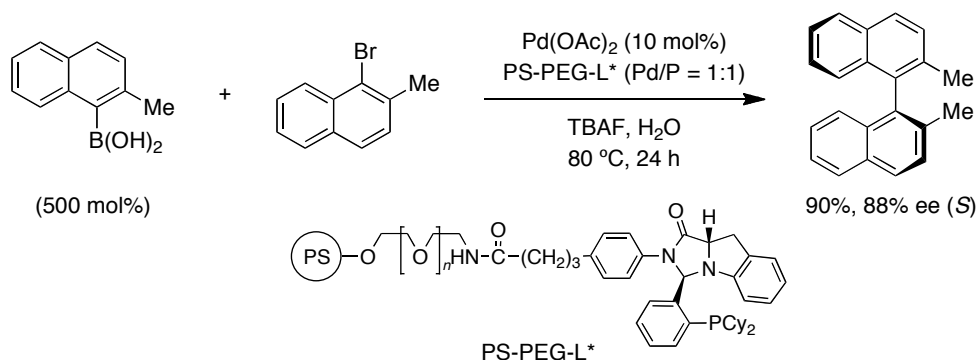
237 Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740.

Esquema 118



También cabe destacar el desarrollo de una versión de la reacción de Suzuki enantioselectiva en medio acuoso, en la que se empleó un sistema catalítico heterogéneo constituido por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y un ligando quiral (L^*) de tipo imidazoindol diclohexilfosfina, unido a una resina copolimérica compuesta por poliestireno (PS) y polietilenglicol (PEG). El polímero anfifílico (PS-PEG- L^* -Pd) catalizó eficazmente la reacción entre el ácido (2-metilnaftalen-1-il)borónico y el electrófilo, permitiendo la recuperación y reutilización del catalizador (PS-PEG- L^* -Pd) sin una pérdida significativa ni de la actividad catalítica ni de la estereoselectividad observada (Esquema 119).²³⁸

Esquema 119

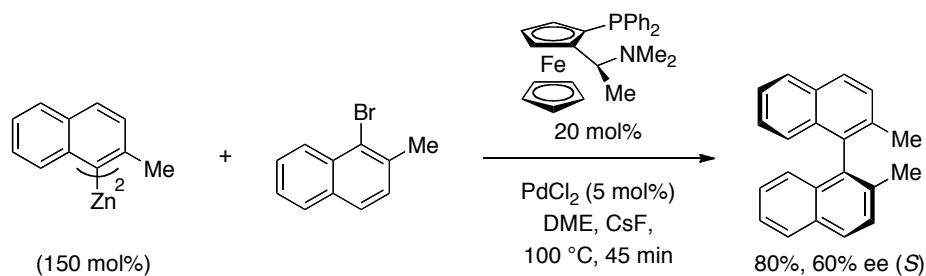


La reacción de Negishi también ha sido utilizada en la síntesis enantioselectiva de binaftilos mediante la reacción de un di(naftalen-1-il)zinc con un bromonaftaleno en presencia de paladio y del ligando de tipo ferrocenilo (R)-(S)-PPFA, que ya se había usado con anterioridad para obtener 1,1'-binaftilos mediante la reacción de Suzuki (Esquema 120).²³⁹

238 Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2708.

239 (a) Genov, M.; Fuentes, B.; Espinet, P.; Pelaz, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2593. (b) Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 625.

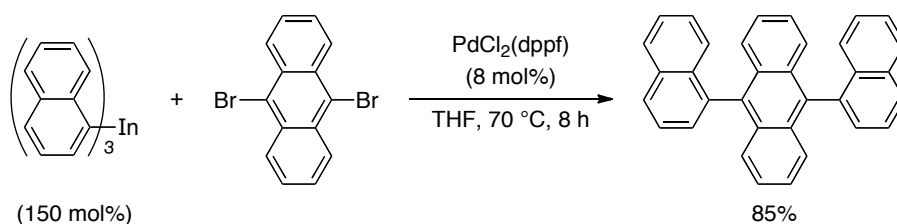
Esquema 120



La construcción de enlaces biarílicos mediante el empleo de reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) ha sido ampliamente estudiada por este grupo de investigación, estableciéndose como una metodología eficaz y fiable para la obtención de enlaces $C(sp^2)-C(sp^2)$ empleando tanto compuestos aromáticos como heteroaromáticos.²⁴⁰

Además de estos ejemplos de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio arílicos y heteroarílicos, los triorganoíndicos también se han empleado en la síntesis de compuestos poliaromáticos. La reacción de tri(naftalen-1-il)indio con distintos bromuros y yoduros poliaromáticos, en presencia de $PdCl_2(dppf)$, condujo a los productos buscados en buenos rendimientos (Esquema 121).²⁴¹

Esquema 121



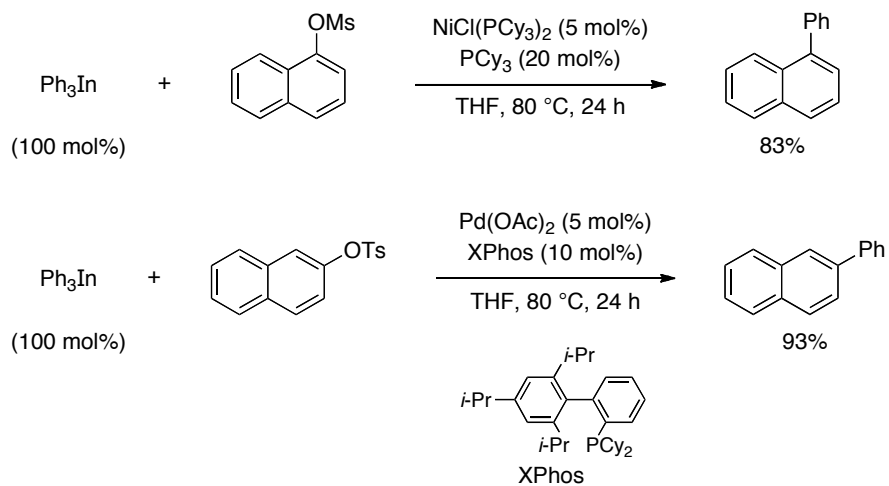
Posteriormente, se demostró que es posible emplear tosilatos y mesilatos arílicos en reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio bajo catálisis de metales de transición (Ni, Pd), dando lugar a los correspondientes productos de acoplamiento cruzado en buenos rendimientos (Esquema 122).²⁴²

240 Para una muestra de esta metodología véase capítulo 2 página 47.

241 Lee, W.; Kang, Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4326.

242 Zhang, L.; Luo, Y.; Wu, J. *Synlett* **2010**, *12*, 1845

Esquema 122



Los avances y el interés mostrado en el desarrollo de una reacción de acoplamiento cruzado que permita obtener binaftilos de manera enantioselectiva, ponen de relevancia la importancia de esta metodología, al mismo tiempo que manifiestan la necesidad de continuar investigando para introducir nuevas mejoras en este campo.

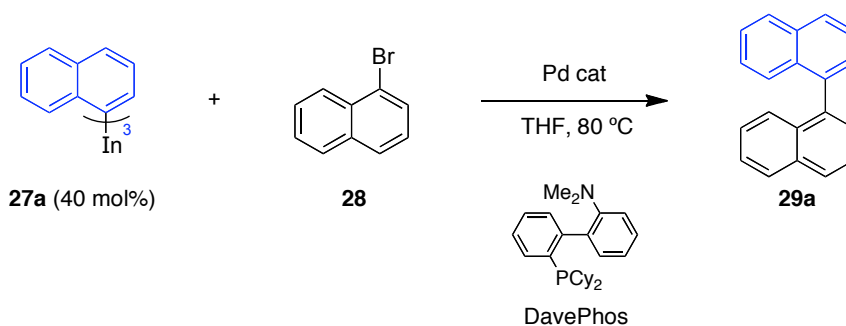
4.3. Resultados y discusión

Los compuestos organometálicos de indio(III) poseen una gran eficacia para formar enlaces, entre carbonos sp^2-sp^2 , en reacciones de acoplamiento cruzado que permiten obtener biarilos sustituidos y compuestos poliaromáticos.^{118,241} Por esta razón nos planteamos su aplicación en la síntesis de 1,1'-binaftilos sustituidos en las posiciones C-2 y C-2' así como el desarrollo de una versión catalítica y enantioselectiva de la reacción de acoplamiento cruzado.

4.3.1. Síntesis de 1,1'-binaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III)

Inicialmente nos planteamos estudiar la síntesis del 1,1'-binaftilo (**29a**) mediante la reacción de acoplamiento entre el tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 40 mol%) y el 1-bromonaftaleno (**28**). El triorganoíndico se preparó *in situ* por litiación del 1-bromonaftaleno (**28**) a baja temperatura ($-78\text{ }^\circ\text{C}$), seguido de una transmetalación a indio con InCl_3 . A continuación, el tri(naftalen-1-il)indio (**27a**) se añadió sobre una disolución de 1-bromonaftaleno (**28**) y de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, un catalizador bidentado que ha demostrado ser altamente efectivo en la construcción de enlaces sp^2-sp^2 con triorganoíndicos.^{128,241} La mezcla se calentó a reflujo ($80\text{ }^\circ\text{C}$) en un tubo sellado tipo Schlenk, obteniéndose el 1,1'-binaftilo (**29a**) en un rendimiento del 84% (Tabla 5, entrada 1).

Tabla 5



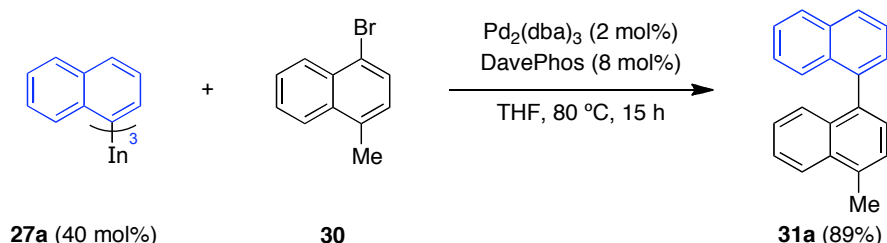
Entrada	Catalizador	t (h)	Rendimiento (%)
1	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5 mol%)	6	84
2	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%), DavePhos (8 mol%)	5.5	72

Aunque el $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ resultó ser un catalizador adecuado para la síntesis de **29a**, teniendo en cuenta que uno de los objetivos planteados en este trabajo es la posibilidad de obtener binaftilos quirales mediante una reacción de acoplamiento cruzado enantioselectiva, nos planteamos estudiar esta reacción empleando un complejo de paladio que nos permitiese emplear posteriormente un ligando quiral. En base a los excelentes resultados obtenidos en la síntesis de biarilos quirales mediante la reacción de Suzuki empleando como catalizador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ junto con el ligando quiral de tipo binaftilo KenPhos,²³³ decidimos estudiar el sistema catalítico formado por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{DavePhos}$, ya que DavePhos es una aminofosfina con los mismos sustituyentes que KenPhos y posee la ventaja de que está disponible comercialmente. De este modo, el binaftilo **29a** se obtuvo en un rendimiento del 72% (Tabla 5, entrada 2).

Como se ha comprobado, ambos sistemas catalíticos ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{DavePhos}$) permiten obtener en buen rendimiento el producto de acoplamiento cruzado **29a**. No obstante, teniendo en cuenta nuestro interés por el desarrollo de una versión asimétrica de esta reacción, se escogió como catalizador de paladio el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, ya que su uso permite el futuro empleo de un ligando quiral para el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado enantioselectiva.

Con el fin de explorar la versatilidad de esta metodología, se estudió la reacción de acoplamiento cruzado del tri(naftalen-1-il)indio (**27a**) con distintos electrófilos de tipo naftalénico. De esta manera la reacción de **27a** (40 mol%) con 1-bromo-4-metilnaftaleno (**30**) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) y DavePhos (8 mol%) en THF a reflujo, dio lugar después de 15 horas al binaftilo **31a** con un rendimiento del 89% (Esquema 123).²⁴³

Esquema 123

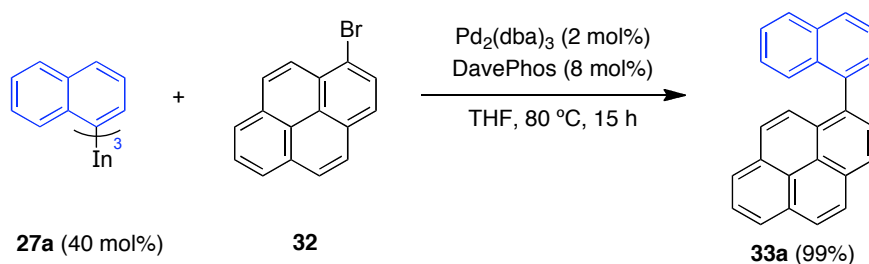


La eficacia de estas condiciones de reacción se evaluó también frente a otro electrófilo aromático, el 1-bromopireno (**32**). Al igual que en el caso anterior, la reacción de **32** con un 40 mol% de **27a** bajo las condiciones de reacción habituales,

243 Yekta, S.; Cheung, L.; Yudin, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8048.

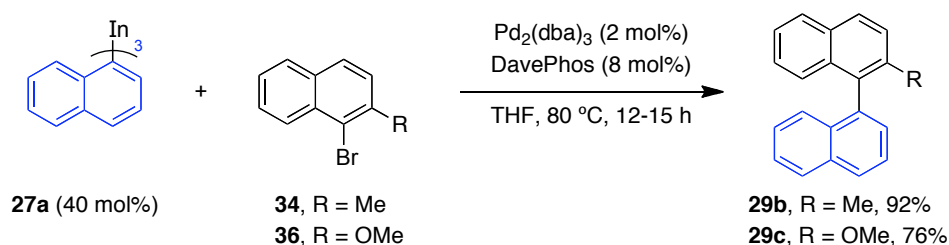
dio lugar al producto de acoplamiento cruzado **33a** en rendimiento cuantitativo (Esquema 124).²⁴¹

Esquema 124



Dado nuestro interés en la preparación de binaftilos sustituidos en las posiciones C-2 y C-2', para poder desarrollar posteriormente una versión enantioselectiva de la reacción de acoplamiento cruzado, se analizó la capacidad de la metodología desarrollada para sintetizar el 2-metil-1,1'-binaftilo (**29b**). De este modo la reacción del organometálico de indio **27a** (40 mol%) con 1-bromo-2-metilnaftaleno (**34**) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) y DavePhos (8 mol%), proporcionó tras 15 horas a reflujo el binaftilo **29b** con un 92% de rendimiento, poniendo de manifiesto la eficiencia de este procedimiento sobre sistemas que presentan mayor impedimento estérico (Esquema 125).^{231,236} Bajo las mismas condiciones experimentales, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 40 mol%) con 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**36**) permitió obtener tras 12 horas a 80 °C el producto de acoplamiento **29c** en un rendimiento del 76% (Esquema 125).²⁴⁴

Esquema 125

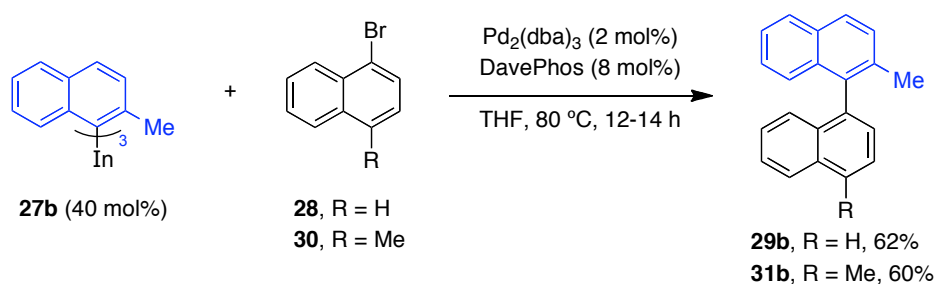


Los binaftilos sintetizados podrían también ser obtenidos de una manera alternativa invirtiendo los papeles del nucleófilo y del electrófilo. Siguiendo esta propuesta, para la obtención del 2-metil-1,1'-binaftilo (**29b**) el primer paso fue preparar el tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**) a partir del 1-bromo-2-metilnaftaleno (**34**) por reacción con *n*-BuLi para generar el organolítico que, posteriormente, fue

244 Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082.

transmetalado con InCl_3 . A continuación, este organometálico de indio se añadió sobre una disolución de 1-bromonaftaleno (**28**), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) y DavePhos (8 mol%), y tras 14 horas a reflujo se obtuvo **29b** en un rendimiento del 62% (Esquema 126). Comparando las dos reacciones (Esquema 125 y Esquema 126), el empleo de un organometálico de indio más impedido (**27b**) en lugar del tri(naftalen-1-il)indio (**27a**) supuso una disminución en el rendimiento de la reacción (62% frente a 92%), lo que podría atribuirse a que en el ciclo catalítico la transmetalación del organoíndico al complejo de paladio esté dificultada por la presencia de un sustituyente voluminoso en C-2, o por problemas en la preparación del organometálico de indio.

Esquema 126

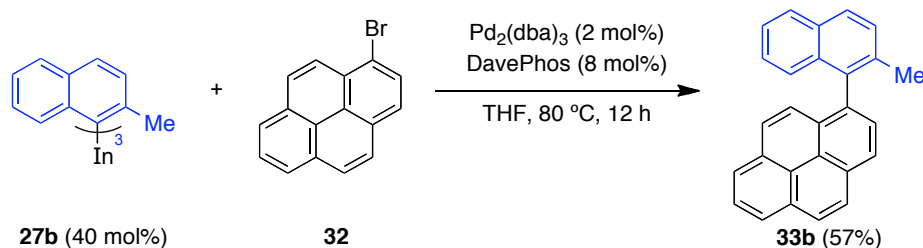


Tras esta primera reacción de acoplamiento se estudio la reactividad de **27b** frente a otros electrófilos. El tratamiento del bromuro **30** con un 40 mol% de **27b** condujo, en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /DavePhos tras 12 horas a reflujo, al binaftilo **31b** en un rendimiento similar (60%, Esquema 126).²⁴⁵

La presencia del grupo metilo en la posición C-2, como en el tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**) convierte a este organometálico en un nucleófilo impedido estéricamente. Para comprobar la influencia de este sustituyente en la reacción de acoplamiento con un electrófilo más voluminoso se escogió el 1-bromopireno (**32**), que se hizo reaccionar con un 40 mol% de **27b** en THF a 80 °C bajo las condiciones habituales. Así, la reacción condujo al producto de acoplamiento **33b** en un rendimiento del 57%, cuya estructura fue confirmada por comparación con los datos publicados (Esquema 127).²³⁶

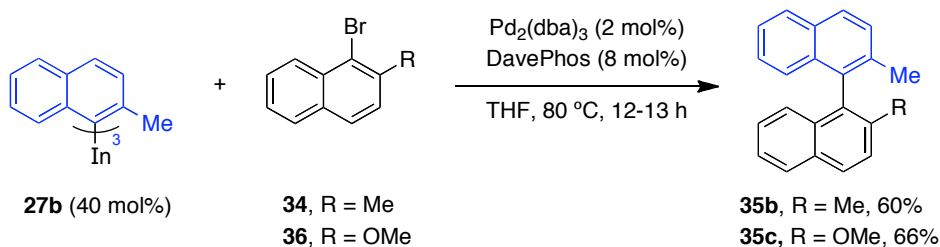
245 Yekta, S.; Cheung, L.; Yudin, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8048.

Esquema 127



La formación de enlaces arilo-arilo cuando las cuatro posiciones adyacentes al eje biarilo se encuentran sustituidas resulta especialmente compleja, debido al impedimento estérico del sistema, aspecto que lo convierte en un reto interesante. Con el objetivo de comprobar la aplicabilidad de la metodología desarrollada en esta clase de sistemas, se estudió la reacción de acoplamiento de **27b** frente a naftalenos 2-sustituidos. En primer lugar se hizo reaccionar un 40 mol% del tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**) con una disolución de 1-bromo-2-metilnaftaleno (**34**), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) y DavePhos (8 mol%) en THF a reflujo, proporcionando tras 12 horas el 2,2'-dimetil-1,1'-binaftilo (**35b**) en un rendimiento del 60% (Esquema 128).²³⁵ A continuación bajo las mismas condiciones de reacción que en el caso anterior, el 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**36**) se hizo reaccionar con un 40 mol% de **27b**, conduciendo al producto de acoplamiento cruzado **35c** en un rendimiento del 66% (Esquema 128).²⁴⁶ Estos dos ejemplos ponen de manifiesto la capacidad de los organometálicos de indio(III) para formar enlaces biarilo empleando sustratos impedidos.

Esquema 128

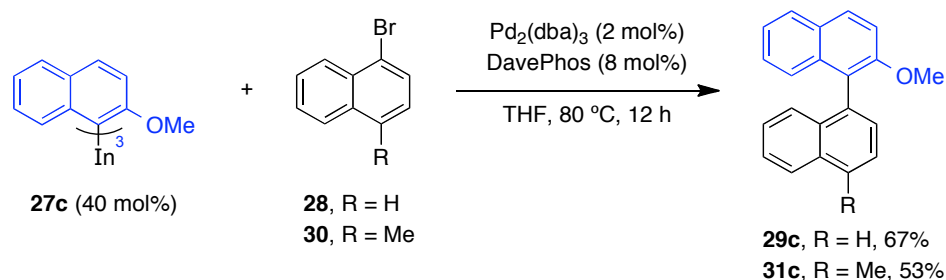


Para continuar explorando la versatilidad de la reacción de acoplamiento cruzado con nucleófilos impedidos se escogió el tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**) que, de manera análoga a otros triorganoíndicos, se obtuvo partiendo del compuesto bromado (**36**) mediante una reacción de intercambio halógeno-metal con *n*-BuLi a baja temperatura, seguida de la adición de una disolución de InCl_3 . Así,

246 Hattori, T.; Date, M.; Sakurai, K.; Morohashi, N.; Kosugi, H.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8035.

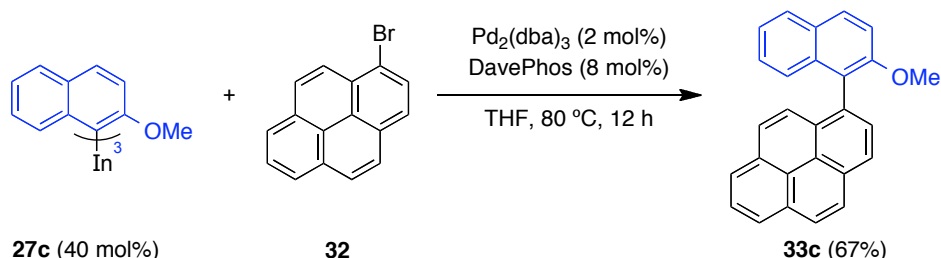
se hizo reaccionar 1-bromonaftaleno (**28**) con **27c** (40 mol%) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) y DavePhos (8 mol%), obteniéndose tras 12 horas a reflujo el binaftilo **29c** en un rendimiento del 67% (Esquema 129). La comparación de la síntesis de **29c** en este acoplamiento y en el del Esquema 125 parece apuntar, al igual que en la preparación de **29b**, a que el empleo de nucleófilos impedidos conlleva una disminución del rendimiento de la reacción lo que podría indicar que la etapa determinante de la velocidad de la reacción en el ciclo catalítico es la transmetalación o que existen problemas en la preparación del organometálico. De manera análoga, la reacción de 1-bromo-4-metilnaftaleno (**30**) con **27c** (40 mol%), según las condiciones experimentales anteriores, dio lugar en un rendimiento del 53% al binaftilo **31c** (Esquema 129).²³⁶

Esquema 129



También se empleó como electrófilo el 1-bromopireno (**32**) que, siguiendo las condiciones experimentales habituales, se hizo reaccionar con el tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 40 mol%), obteniéndose el binaftilo **33c** en un rendimiento del 67% (Esquema 130).

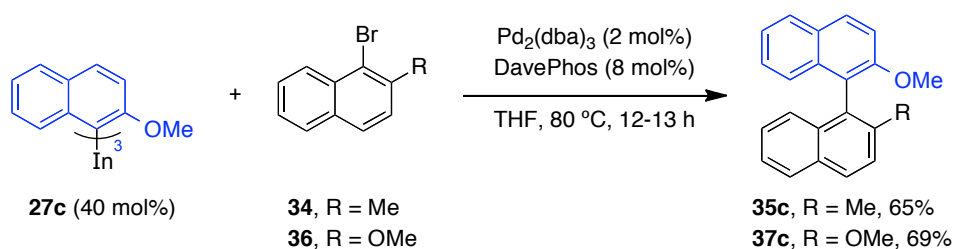
Esquema 130



Como ya se comentó con anterioridad, la síntesis de binaftilos sustituidos en C-2 y C-2' constituye un reto adicional. El comportamiento de **27c** en la construcción de estos compuestos se evaluó al añadir una disolución del mismo (40 mol%) sobre una mezcla de **34**, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) y DavePhos (8 mol%) en THF que, tras 12 horas a reflujo, permitió aislar el 2-metoxi-2'-metil-1,1'-binaftilo (**35c**) en un

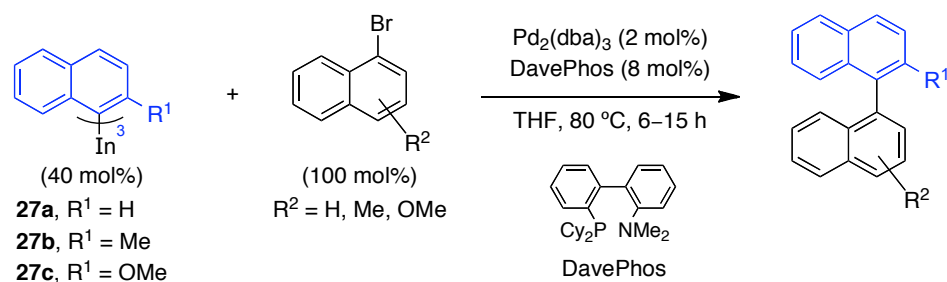
rendimiento del 65% (Esquema 131). Comparando este procedimiento con el expuesto previamente en el Esquema 128, se observa que ambos organometálicos de indio (**27b** y **27c**) proporcionaron el binaftilo **35c** con rendimientos comparables, por lo que la influencia de la naturaleza del sustituyente en posición C-2 parece deberse sólo a factores estéricos y no a factores electrónicos. De manera adicional, la reacción del 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**36**) con el organometálico de indio **27c** (40 mol%), siguiendo las condiciones experimentales descritas en los casos anteriores, condujo tras 13 horas a 80 °C al 2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo (**37c**) en un 69% de rendimiento (Esquema 131).²³⁵

Esquema 131



Los datos obtenidos en la síntesis de 1,1'-binaftilos se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 6: Síntesis de 1,1'-binaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con R_3In catalizadas por paladio.



Entrada	R_3In	Ar-X	Producto	Rendimiento (%)
1	27a			29a , $R^1 = H$ 72
2	27b			29b , $R^1 = Me$ 62
3	27c			29c , $R^1 = OMe$ 67
4	27a			31a , $R^1 = H$ 89
5	27b			31b , $R^1 = Me$ 60
6	27c			31c , $R^1 = OMe$ 53
7	27a			33a , $R^1 = H$ 99
8	27b			33b , $R^1 = Me$ 57
9	27c			33c , $R^1 = OMe$ 67
10	27a			29b , $R^1 = H$ 92
11	27b			35b , $R^1 = Me$ 60
12	27c			35c , $R^1 = OMe$ 65
13	27a			29c , $R^1 = H$ 76
14	27b			35c , $R^1 = Me$ 66
15	27c			37c , $R^1 = OMe$ 69

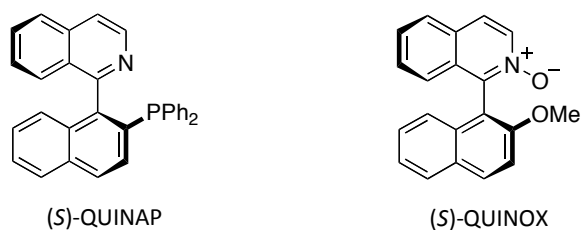
Los resultados mostrados en la Tabla 6 ponen de manifiesto que los organometálicos de indio(III) pueden ser utilizados en reacciones de acoplamiento cruzado bajo catálisis de paladio con 1-halonaftalenos y análogos para proporcionar 1,1'-binaftilos. La metodología desarrollada ha permitido sintetizar distintos 1,1'-binaftilos 2-sustituídos. La comparación de los resultados obtenidos en las entradas 2 y 3, con los de las entradas 10 y 13 respectivamente muestra que los binaftilos **29b** y **29c** se prepararon invirtiendo los papeles de nucleófilo y electrófilo, observándose una disminución del rendimiento al emplear como nucleófilo organometálicos sustituidos en la posición C-2. Este resultado puede atribuirse al

mayor impedimento estérico de los triorganoíndicos empleados. Por otra parte, la naturaleza del sustituyente (metilo o metoxilo) no parece afectar al desarrollo de la reacción ya que, como se observó en el caso del 2-metoxi-2'-metil-1,1'-binaftilo (**35c**, entradas 12 y 14), el rendimiento de la reacción es independiente del sustituyente presente en el organometálico de indio empleado.

El desarrollo de esta metodología ha permitido preparar de manera eficiente otros binaftilos 2,2'-disustituídos: el producto dimetilado (**35b**, entrada 11) se obtuvo con un 60% de rendimiento, mientras que para el 2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftilo (**37c**, entrada 15) el rendimiento fue del 69%.

Una vez comprobada la utilidad de los organometálicos de indio en la síntesis de 1,1'-binaftilos, el siguiente paso fue extender la metodología desarrollada a otra clase de electrófilos, las naftilisoquinolinas. Estos azabinaftilos pertenecen a una familia de compuestos que han sido empleados como ligandos heterobidentados en catálisis asimétrica.^{207d,247} Sin embargo, apenas existen ejemplos de la síntesis de esta clase de estructuras mediante reacciones de acoplamiento cruzado, y sólo se han obtenido como precursores en la preparación de los ligandos QUINAP y QUINOX (Esquema 132).^{217,248}

Esquema 132

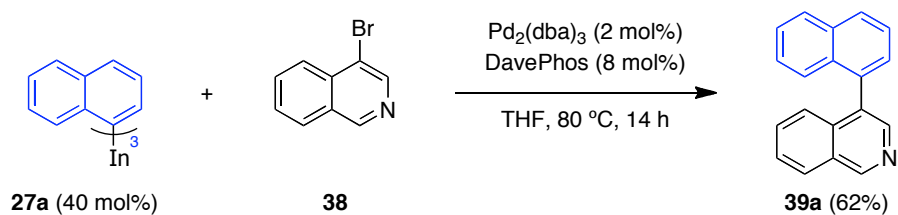


Con el objetivo de comprobar la eficiencia de la metodología desarrollada sobre este tipo de estructuras, inicialmente se escogió como nucleófilo el tri(naftalen-1-il)indio (**27a**) que, al carecer de un sustituyente en C-2, podría conducir a los productos de acoplamiento cruzado más fácilmente. Siguiendo las condiciones experimentales desarrolladas en la síntesis de binaftilos, **27a** (40 mol%) se añadió sobre una disolución de 4-bromoisoquinolina (**38**), Pd₂(dba)₃ (2 mol%) y DavePhos (8 mol%) en THF, la mezcla se calentó a 80 °C y tras 14 horas se obtuvo la 4-(naftalen-1-il)isoquinolina (**39a**) en un rendimiento del 62% (Esquema 133).

247 Malkov, A. V.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674.

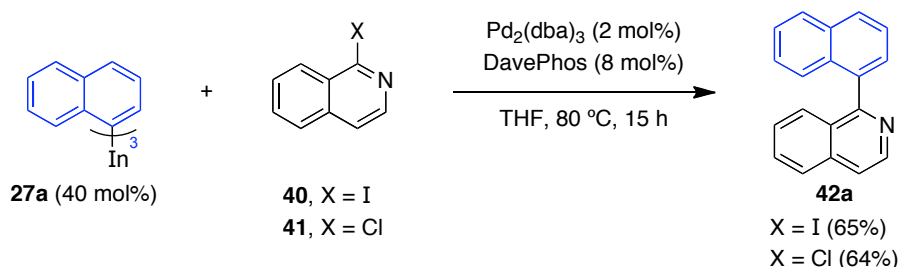
248 (a) Chelucci, G.; Bacchi, A.; Fabbri, D.; Saba, A.; Ulgheri, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 553. (b) Lim, C. W.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M. W.; Brown, J. M.; Cowley, A. R.; Hulmes, D. I.; Blacker, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 379. (c) Malkov, A. V.; Ramírez-López, P.; Biedermannová, L.; Rulíšek, L.; Dufková, L.; Kotora, M.; Zhu, F.; Kočovský, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341.

Esquema 133



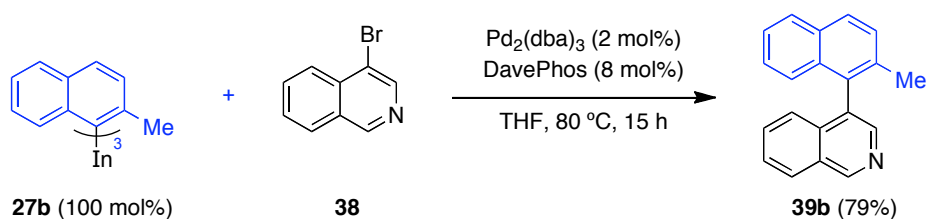
Las 1-haloisoquinolinas son compuestos interesantes debido a que, al igual que en los ligandos QUINAP y QUINOX, el átomo de nitrógeno se encuentra en posición 2. La reacción de acoplamiento con tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 40 mol%) se estudió también sobre la 1-yodoisoquinolina (**40**) y la 1-cloroisoquinolina (**41**) empleando las mismas condiciones de reacción que en los casos anteriores. En ambos procesos el producto de acoplamiento **42a** se obtuvo en un rendimiento similar, sin observarse ninguna influencia del grupo saliente (Esquema 134).²⁴⁹

Esquema 134



Las isoquinolinas **38**, **40** y **41** también se utilizaron como electrófilos en reacciones de acoplamiento cruzado con organoíndicos naftalénicos 2-sustituidos. La reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**) con **38** se llevó a cabo bajo las condiciones habituales, pero en este caso fue necesario emplear un 100 mol% del organometálico de indio ya que un menor exceso condujo a rendimientos bajos (~19%). De este modo se obtuvo en buen rendimiento (79%) la naftilisoquinolina **39b** (Esquema 135).

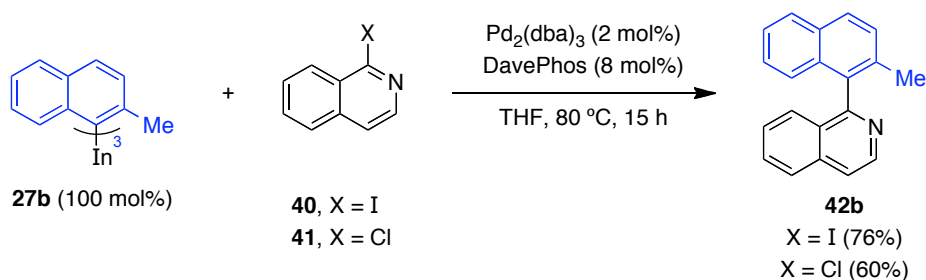
Esquema 135



249 Yang, C.-H.; Tai, C.-C.; Huang, Y.-T.; Sun, I.-W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4857.

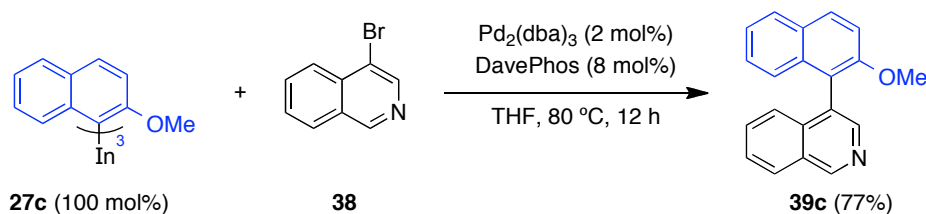
Por otro lado, la reacción de **27b** con la 2-yodoisoquinolina (**40**) y la 2-cloroisoquinolina (**41**) se llevó a cabo bajo las mismas condiciones de reacción empleando un 100 mol% del organometálico de indio. En este caso, la presencia de un átomo de cloro como grupo saliente (**41**) condujo a una disminución en la efectividad del acoplamiento, dando lugar a la naftilisoquinolina **42b** en un rendimiento del 60%, mientras que el electrófilo yodado permitió obtenerla en un 76% de rendimiento (Esquema 136).

Esquema 136



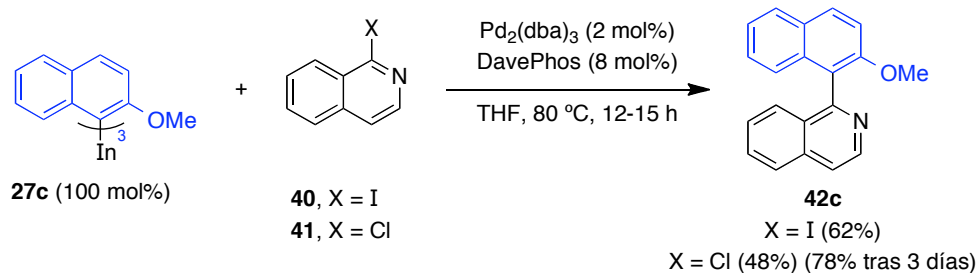
Finalmente se estudió la reactividad del tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**) con las isoquinolinas **38**, **40** y **41**. En primer lugar sobre una disolución de 4-bromoisoquinolina (**38**), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) y DavePhos (8 mol%) en THF, se añadió **27c**. El empleo de un 40 mol% de **27c** condujo a la naftilisoquinolina **39c** en bajo rendimiento (16%), sin embargo con un 100 mol% de **27c** se obtuvo, después de 12 horas a reflujo, el azabinaftilo **39c** en un rendimiento del 77% (Esquema 137).

Esquema 137



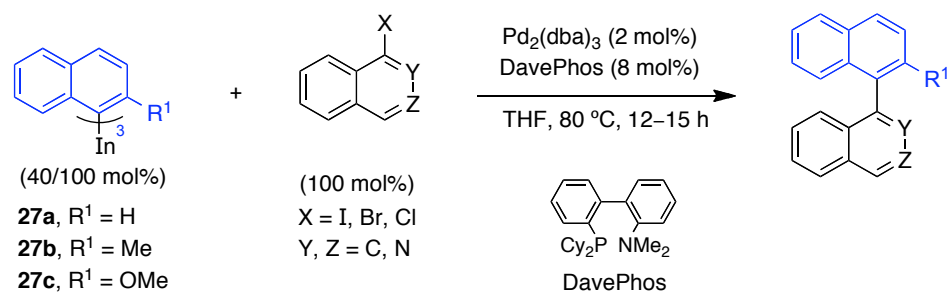
Asimismo, **27c** (100 mol%) se hizo reaccionar con los electrófilos heterocíclicos **40** y **41** empleando las condiciones experimentales ya descritas, para proporcionar el producto de acoplamiento cruzado **42c** en rendimientos del 62 y 48% respectivamente. Estos datos muestran una menor reactividad del electrófilo clorado que tras 15 horas a reflujo no se consumió; no obstante cuando la reacción entre tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**) con 1-cloroisoquinolina (**41**) se llevó a cabo, bajo las mismas condiciones experimentales, pero empleando mayor tiempo de reacción (3 días), se logró consumir completamente el compuesto de partida **41** obteniendo el azabinaftilo **42c** con un rendimiento del 78% (Esquema 138).

Esquema 138



Los resultados obtenidos en la síntesis de 1,1'-azabinaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) catalizadas por paladio se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: Síntesis de 1,1'-binaftilos y 1,1'-heterobinaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con R₃In catalizadas por paladio.



Entrada	R ₃ In	Ar-X	Producto	Rendimiento (%)
1	27a			39a , R ¹ = H 62
2 ^a	27b			39b , R ¹ = Me 79
3 ^a	27c			39c , R ¹ = OMe 77
4	27a			42a , R ¹ = H 65 (40), 64 (41)
5 ^a	27b			42b , R ¹ = Me 76 (40), 60 (41)
6 ^a	27c	40 , X = I 41 , X = Cl		42c , R ¹ = OMe 62 (40), 78 ^b (41)

^a La reacción se llevó a cabo empleando un 100 mol% del R₃In. ^b 3 días a 80 °C

Estos datos muestran que los organometálicos de indio permiten sintetizar 1,1'-heterobinaftilos en buenos rendimientos (62-79%, Tabla 7), lo que tiene un interés añadido ya que algunos de estos compuestos se utilizan como precursores en la síntesis de ligandos de tipo QUINAP.²⁴⁸

En resumen, los resultados obtenidos demuestran la utilidad de los organometálicos de indio en la síntesis de 1,1'-binaftilos y 1,1'-azabinaftilos

mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Cabe destacar que, en la mayoría de los casos, la reacción transcurre con una elevada economía atómica empleando tan solo un 40 mol% del organometálico de indio.

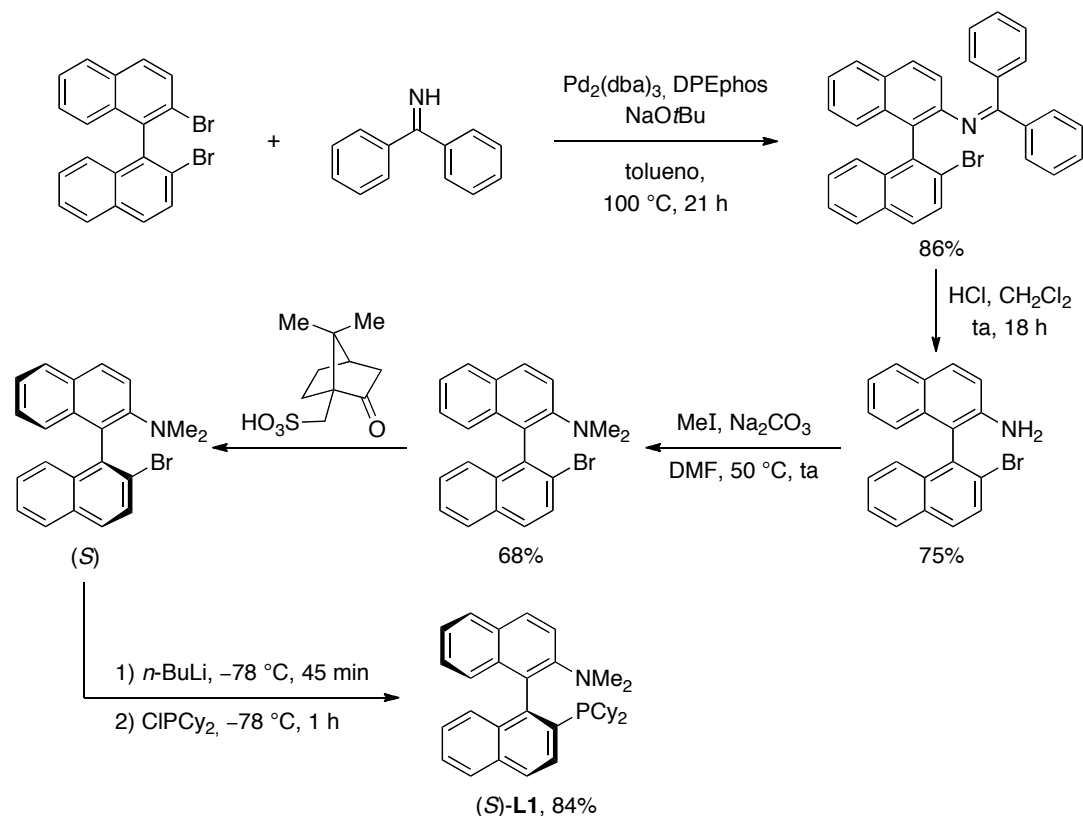
4.3.2. Síntesis enantioselectiva de 1,1'-binaftilos

Una vez estudiada la síntesis de 1,1'-binaftilos racémicos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III), el siguiente paso fue el desarrollo de una versión asimétrica de esta reacción que permitiese obtener estos binaftilos de manera enantioselectiva empleando un ligando quiral.

El primer objetivo fue encontrar un ligando quiral adecuado y establecer las condiciones óptimas de reacción. Teniendo en cuenta que, en general, los binaftilos tri-*orto*-sustituidos forman atropoisómeros estables, la construcción de binaftilos asimétricos requiere que existan uno o dos sustituyentes en las posiciones C-2 y C-2' que bloqueen la rotación a lo largo del eje arilo-arilo, generando de este modo binaftilos estables que presenten quiralidad axial. Por este motivo se decidió estudiar la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**) con 1-bromo-2-metilnaftaleno (**34**). Como ya se expuso anteriormente, la síntesis enantioselectiva de 1,1'-binaftilos se ha llevado a cabo empleando ligandos quirales de distinta naturaleza. Sin embargo, dada la eficacia mostrada por el ligando DavePhos en la síntesis racémica de 1,1'-binaftilos con los triorganoíndicos, decidimos probar inicialmente el ligando hemilábil (*S*)-KenPhos (**L1**), ya que es un ligando quiral de tipo binaftilo que presenta en las posiciones C-2 y C-2' los mismos sustituyentes que el ligando biarílico DavePhos. El compuesto **L1** se preparó siguiendo el procedimiento descrito por Buchwald a partir del 2,2'-dibromo-1,1'-binaftilo tal y como se resume en el Esquema 139.²⁵⁰

250 Chieffi, A.; Kamikawa, K.; Åhman, J.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897.

Esquema 139

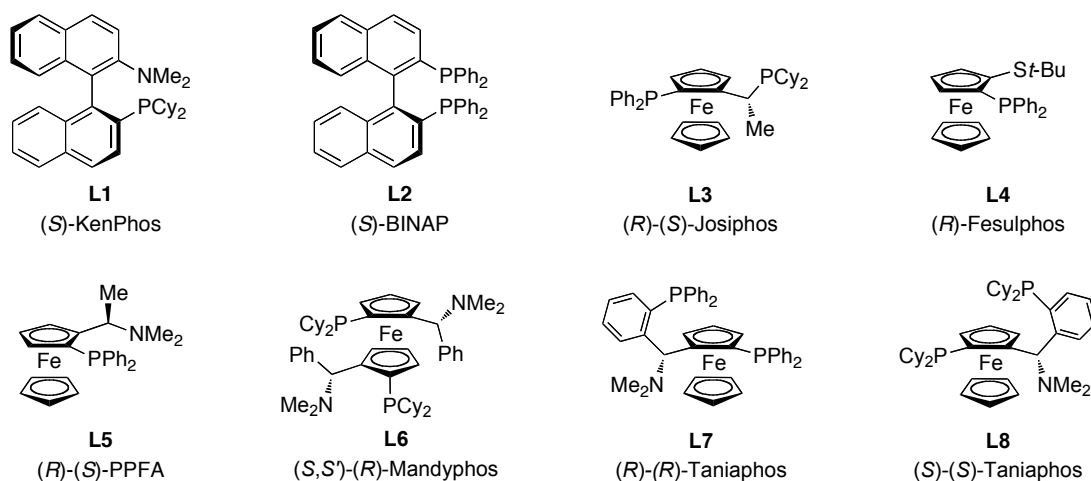


Una vez obtenido el ligando quiral se estudió la reacción de **27a** con **34** empleando como sistema catalítico $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol %) y (*S*)-KenPhos (**L1**, 5 mol%), al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente esta transcurrió en bajo rendimiento incluso tras largos tiempos de reacción, por lo que se decidió ensayar la reacción a reflujo. De este modo, después de 15 horas a $80\text{ }^\circ\text{C}$ se consiguió aislar el 2-metil-1,1'-binaftilo (**29b**) en rendimiento cuantitativo (99%). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC, usando una columna quiral (Chiralcel OJ-H) por comparación con los datos publicados,^{233a} comprobándose que, a pesar del excelente rendimiento de la reacción, se obtuvo un exceso enantiomérico de sólo el 18% (Tabla 8, entrada 1). Análogamente, el empleo de este sistema catalítico en la reacción de **27a** con 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**36**) condujo al producto de acoplamiento **29c** en un rendimiento excelente aunque, al separar los enantiómeros por HPLC quiral, se comprobó que la reacción procedió con baja enantioselectividad (99%, 5% ee, entrada 2).^{233a}

Con el fin de mejorar la enantioselectividad de la reacción de acoplamiento se decidió explorar otros ligandos que fueran fácilmente accesibles, como el (*S*)-BINAP²³⁴ (**L2**). Por otra parte, teniendo en cuenta que tradicionalmente la síntesis de 1,1'-binaftilos atropoisoméricos se ha llevado a cabo mediante el empleo

de ligandos quirales que poseen grupos coordinantes de tipo aminofosfina y ligandos bidentados de tipo ferrocenilo, se decidió estudiar el comportamiento de distintos ligandos de tipo ferrocenilo ampliamente utilizados en catálisis asimétrica como el (*R*)-(*S*)-Josiphos²⁵¹ (**L3**), (*R*)-Fesulphos²⁵² (**L4**), (*R*)-(*S*)-PPFA²⁵³ (**L5**), (*S,S'*)-(*R*)-Mandyphos²⁵⁴ (**L6**) y Taniaphos²⁵⁵ (Ph, **L7**; Cy, **L8**), todos ellos disponibles comercialmente (Figura 14).

Figura 14



Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8, donde los excesos enantioméricos fueron determinados por HPLC y la estereoquímica del isómero mayoritario se determinó por comparación con los datos publicados.

251 Ibrahim, A. A.; Wei, P.-H.; Harzmann, G. D.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7901.

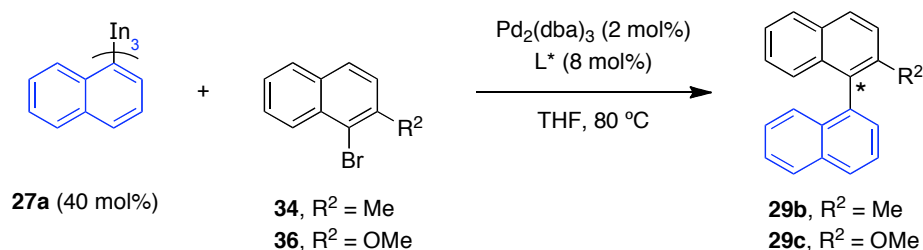
252 Cabrera, S.; Gomez Arrayás, R.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17938.

253 Wang, M.-C.; Liu, L.-T.; Hua, Y.-Z.; Zhang, J.-S.; Shi, Y.-Y.; Wang, D.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2531.

254 Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10388.

255 Lessard, S.; Peng, F.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9612.

Tabla 8: Estudio de la síntesis asimétrica de 1,1'-binaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con $R_3\text{In}$ empleando distintos ligandos quirales.



Entrada	Ar—X	Ligando	Producto	Rendimiento (%)	ee (%)
1 ^a	34	(<i>S</i>)-KenPhos (L1)	29b	99	18 (<i>R</i>)
2 ^a	36	(<i>S</i>)-KenPhos (L1)	29c	99	5 (<i>R</i>)
3	34	(<i>S</i>)-BINAP (L2)	29b	14	—
4	34	(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-Josiphos (L3)	29b	77	5 (<i>R</i>)
5	34	(<i>R</i>)-Fesulphos (L4)	29b	8	—
6	34	(<i>R</i>)-(<i>S</i>)-PPFA (L5)	29b	40	76 (<i>S</i>)
7	34	(<i>S,S'</i>)-(<i>R</i>)-Mandyphos (L6)	29b	26	4 (<i>S</i>)
8	34	(<i>R</i>)-(<i>R</i>)-Taniaphos (L7)	29b	81	0
9	34	(<i>S</i>)-(<i>S</i>)-Taniaphos (L8)	29b	52	0

^a En estas reacciones se empleó un 100 mol% del organometálico de indio

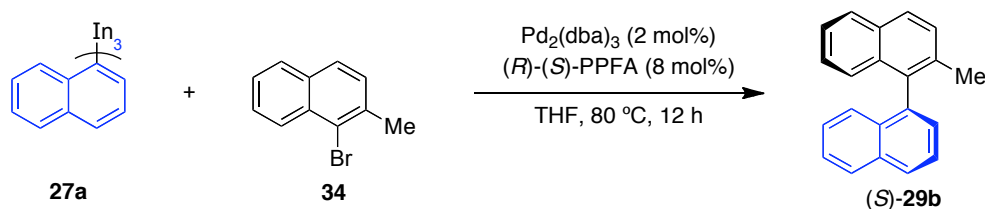
Entre los ligandos estudiados (Tabla 8), tanto la difosfina (*S*)-BINAP (**L2**, entrada 3) como los ferrocenilos (*R*)-Fesulphos (**L4**, entrada 5) y (*S,S'*)-(*R*)-Mandyphos (**L6**, entrada 7) condujeron al 2-metil-1,1'-binaftilo en bajo rendimiento. Los ligandos (*R*)-(*S*)-Josiphos (**L3**, entrada 4) y el (*R*)-(*R*)-Taniaphos (**L7**, entrada 8) proporcionaron buenos rendimientos (77-81%), aunque ninguno de ellos fue capaz de inducir quiralidad en la reacción de acoplamiento (0-5% ee). Sin embargo, el ligando **L5** (entrada 6), el cual ya ha sido empleado para sintetizar 1,1'-binaftilos en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki^{232,235} y de Negishi,^{239,256} proporcionó el 2-metil-1,1'-binaftilo con un rendimiento moderado pero con una buena enantioselectividad, por lo que se decidió optimizar esta reacción.

Con este objetivo se estudió la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**) con 1-bromo-2-metilnaftaleno (**34**), en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) y **L5** (8 mol%), empleando distintas cantidades del organometálico. Como puede verse en la Tabla

256 Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377.

9, los mejores resultados se obtuvieron al emplear un 100 mol% del R_3In (entrada 3), lo que permitió obtener el binaftilo **29b** en un rendimiento del 71% y al mismo tiempo proporcionó un buen exceso enantiomérico del 86%.

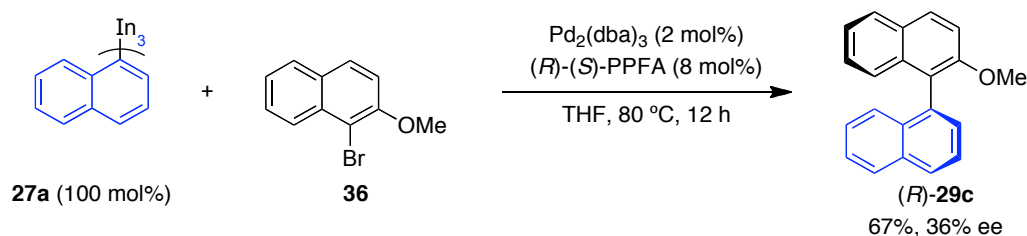
Tabla 9



Entrada	R_3In (mol%)	Rendimiento (%)	ee (%)
1	40	40	76
2	60	50	75
3	100	71	86

Empleando las mismas condiciones experimentales, se estudió la reacción de **27a** con 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**36**). Al igual que en el caso anterior el empleo de un 40 mol% del organometálico de indio proporcionó el 2-metoxi-1,1'-binaftilo (**29c**) en bajo rendimiento (20%, 36% ee), por lo que se estudió la reacción empleando un mayor exceso de **27a**. De este modo, tras 12 horas a reflujo, se obtuvo el 1,1'-binaftilo **29c** en un rendimiento del 67% y un exceso enantiomérico del 36% (Esquema 140).

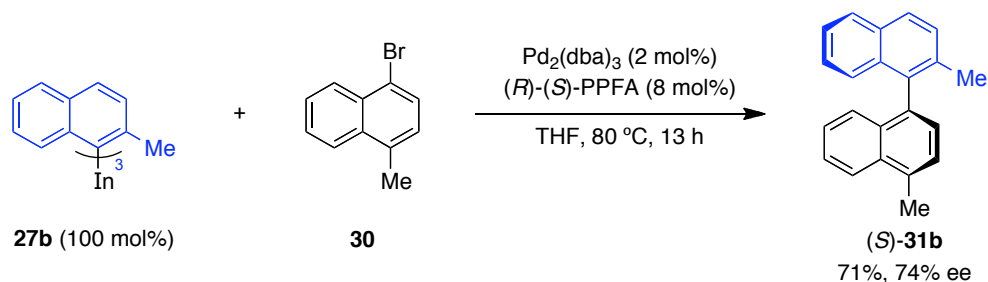
Esquema 140



Para continuar explorando el comportamiento de este sistema catalítico en la síntesis enantioselectiva de 1,1'-binaftilos y ampliar la aplicabilidad de esta metodología, se estudió la reactividad del tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**) frente a distintos electrófilos. De este modo, **27b** (100 mol%) se añadió sobre una disolución de 1-bromo-4-metilnaftaleno (**30**), $Pd_2(dba)_3$ y **L5** lo que condujo, bajo las

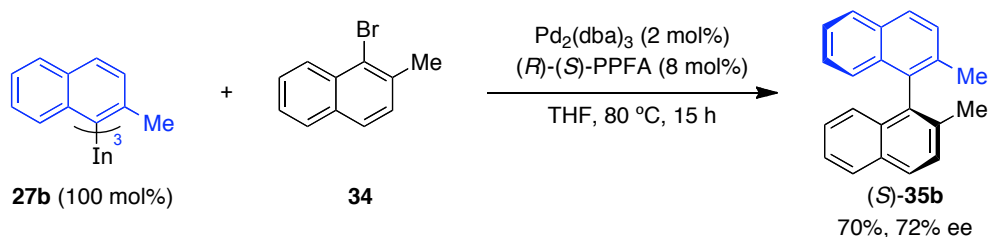
condiciones descritas anteriormente, al binaftilo **31b** en buen rendimiento y exceso enantiomérico (71%, 74% ee, Esquema 141).

Esquema 141



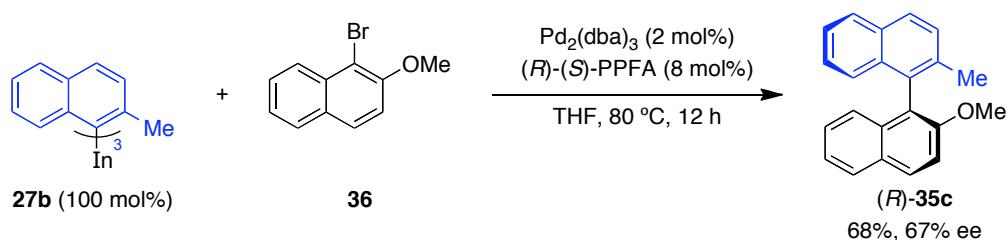
De manera análoga se preparó el 2,2'-dimetil-1,1'-binaftilo (**35b**) por reacción del triorganoíndico **27b** (100 mol%) con 1-bromo-2-metilnaftaleno (**34**). En este caso el sistema catalítico formado por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y **L5** proporcionó el binaftilo **35b** en un 70% de rendimiento con un buen exceso enantiomérico (72% ee, Esquema 142). Es destacable que en este caso con el aumento del impedimento estérico no disminuye el rendimiento de la reacción.

Esquema 142



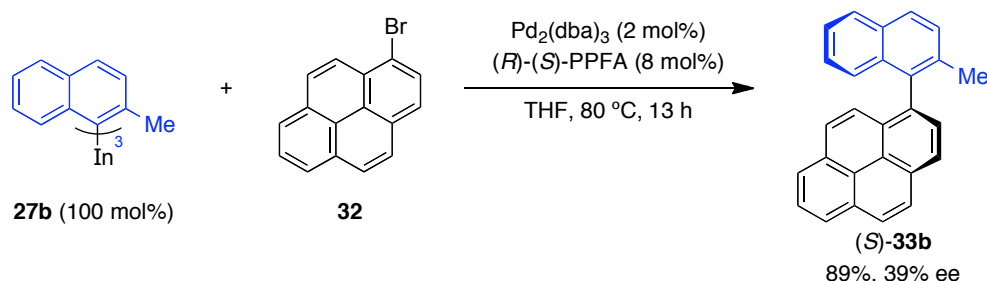
La síntesis del binaftilo no simétrico **35c**, se llevó a cabo bajo las condiciones experimentales anteriores por reacción del tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 100 mol%) con 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**36**), obteniendo el correspondiente producto de acoplamiento **35c** en un rendimiento del 68% y un exceso enantiomérico del 67% (Esquema 143).

Esquema 143



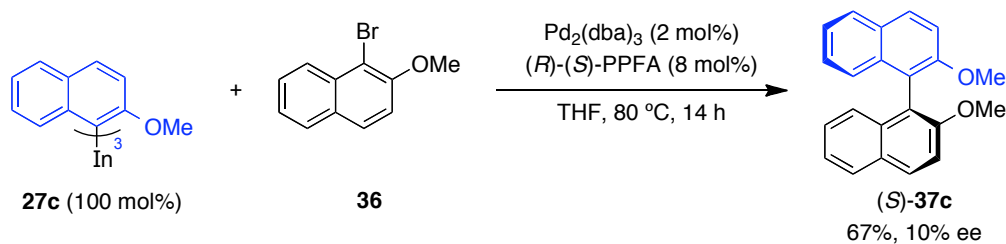
Del mismo modo, al hacer reaccionar el 1-bromopireno (**32**) con **27b** (100 mol%) como triorganoíndico, empleando la misma metodología que en los casos anteriores, se obtuvo el binaftilo **33b** en buen rendimiento (89%) con un exceso enantiomérico del 39% (Esquema 144).

Esquema 144



Finalmente se estudió la reacción de acoplamiento enantioselectiva empleando como organometálico el tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**), la reacción del bromuro **36** con **27c** (100 mol%) bajo el sistema catalítico $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{L5}$, dio lugar después de 14 horas a 80 °C al binaftilo **37c** en un rendimiento del 67%, aunque con un exceso enantiomérico de tan solo el 10% (Esquema 145).

Esquema 145



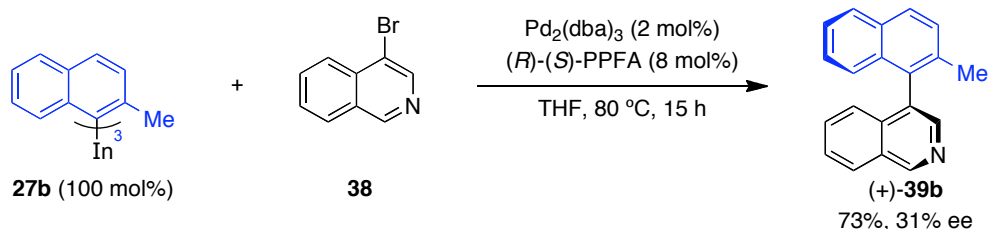
Tras explorar la reacción de acoplamiento cruzado enantioselectiva con R_3In en la síntesis de 1,1'-binaftilos, nos planteamos extender la aplicabilidad de esta reacción a la síntesis de 1,1'-azabinaftilos quirales, cuya síntesis enantioselectiva se ha llevado a cabo mediante la resolución de la mezcla racémica por cocristalización con un agente quiral,²⁵⁷ pero no existen ejemplos, hasta la fecha, de su síntesis mediante reacciones de acoplamiento cruzado enantioselectivas.

El primer ensayo se realizó empleando como organometálico el tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 100 mol%) que se añadió sobre la 4-bromoisoquinolina (**38**) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%) y $(R)-(S)\text{-PPFA}$ (**L5**, 8

257 Malkov, A. V.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674.

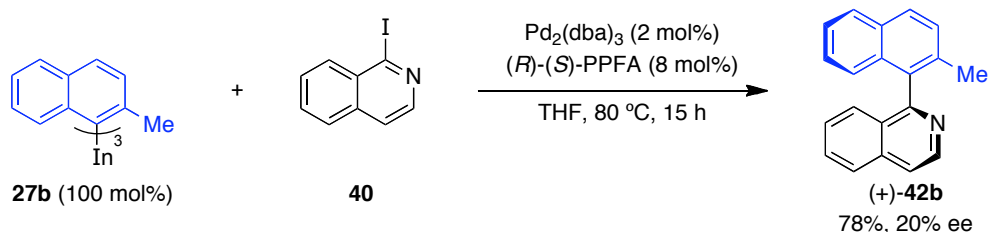
mol%) proporcionando, tras 15 horas a reflujo, el producto de acoplamiento cruzado **39b** en un rendimiento del 73% y 31% ee (Esquema 146). Dada la ausencia de datos publicados no pudo establecerse su configuración absoluta de **39b**.²⁵⁸

Esquema 146



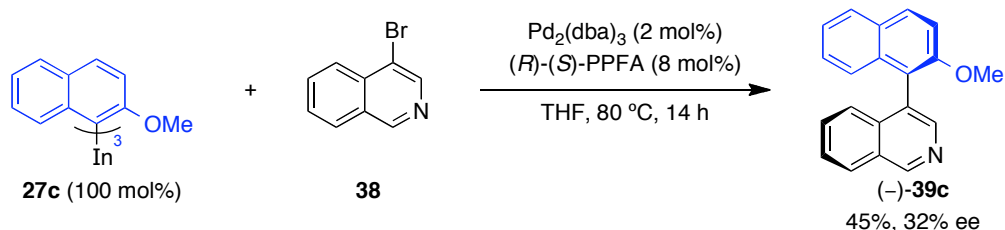
El otro electrófilo heteroaromático empleado fue la 1-yodoisoquinolina (**40**), que al hacerla reaccionar con el triorganoíndico **27b** empleando el sistema catalítico habitual ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{L5}$), proporcionó el compuesto heteroaromático **42b** en un rendimiento del 78%, sin embargo al igual que en el acoplamiento con la 4-bromoisoquinolina (**38**), el exceso enantiomérico alcanzado no fue muy elevado (20%, Esquema 147).²⁵⁸

Esquema 147



Posteriormente la bromoisoquinolina **38** se empleó también como electrófilo haciéndola reaccionar con un 100 mol% del organometálico tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**) bajo las condiciones experimentales previamente establecidas. De este modo se consiguió sintetizar el heterobinaftilo **39c**; sin embargo, tanto el rendimiento como la enantioselectividad alcanzados en la reacción de acoplamiento fueron moderados (45%, 32% ee, Esquema 148).²⁵⁸

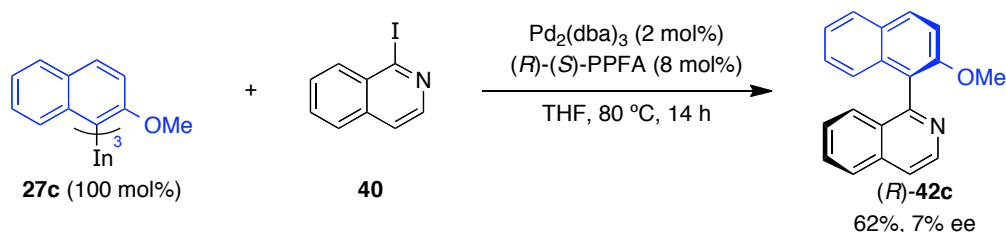
Esquema 148



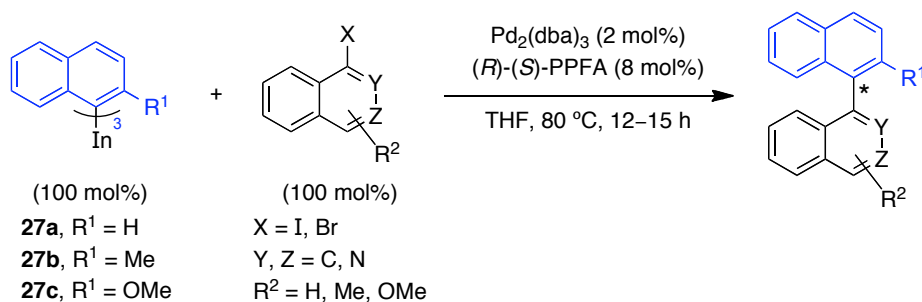
258 La configuración absoluta del 1,1'-azabinaftilo no es conocida y la configuración con la que se representa no tiene porque coincidir con la real.

Por último, la isoquinolina **40** se hizo reaccionar con tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 100 mol%), bajo las condiciones experimentales habituales, para proporcionar el producto de acoplamiento cruzado **42c** en un rendimiento del 62%, aunque con un escaso exceso enantiomérico (7% ee, Esquema 149).

Esquema 149



En la siguiente tabla se recogen los resultados obtenidos en la síntesis de 1,1'-binaftilos y de 1,1'-azabinaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado enantioselectivas de organometálicos de indio(III) bajo catálisis de paladio.

 Tabla 10: Reacciones de acoplamiento cruzado asimétricas con $R_3\text{In}$ en la síntesis de 1,1'-binaftilos y 1,1'-heterobinaftilos.


Entrada	$R_3\text{In}$	Ar—X	Producto	Rendimiento(%)	ee (%)
1	27a	34	29b	71	86 (S)
2	27a	46	29c	67	36 (R)
3	27b	30	31b	71	74 (S)
4	27b	32	33b	89	39 (S)
5	27b	34	35b	70	72 (S)
6	27b	36	35c	68	67 (R)
7	27c	36	37c	67	10 (S)
8	27b	38	39b	73	31 (+)
9	27c	38	39c	45	32 (-)
10	27b	40	42b	78	20 (+)
11	27c	40	42c	62	7 (R)

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la utilidad de los compuestos organometálicos de indio(III) en la síntesis enantioselectiva de 1,1'-binaftilos bajo catálisis asimétrica. En estas reacciones el empleo de un exceso del organometálico, permitió obtener los correspondientes binaftilos en tiempos de reacción relativamente cortos (12-15 horas) y con buenos rendimientos (67-89%, Tabla 10, entradas 1-7). Los excesos enantioméricos obtenidos oscilaron entre moderados y buenos (36-86% ee) salvo en el caso del compuesto **37c** (entrada 6) que se obtuvo con un escaso 10% ee. Cabe destacar sin embargo, que el binaftilo **35b**, que presenta un gran impedimento estérico debido a la presencia de dos grupos metilo en las posiciones C-2 y C-2', se obtuvo con buenos resultados empleando este procedimiento (entrada 4).

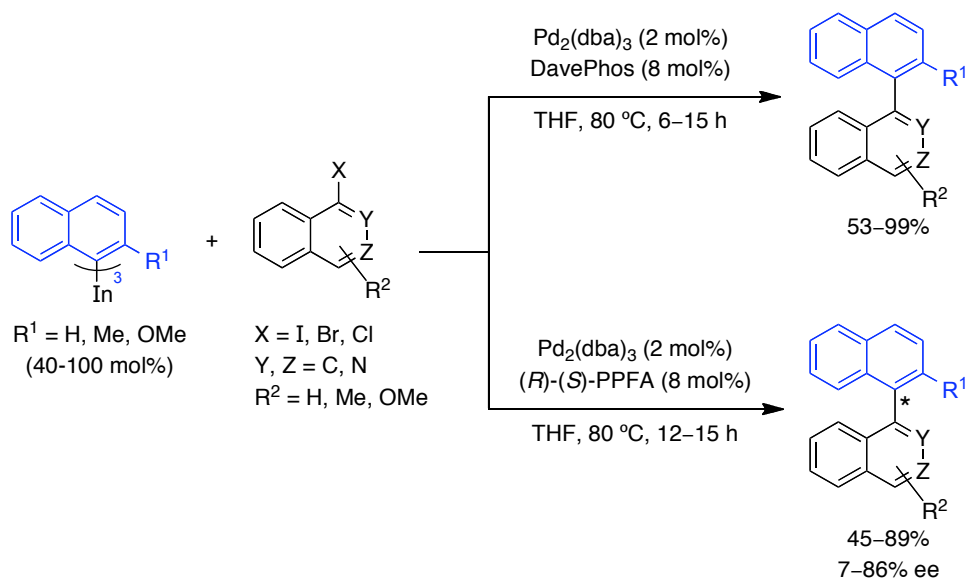
Por otro lado, esta metodología se ha aplicado también en la preparación de naftilisoquinolinas quirales (entradas 8-11), lo que constituye la primera aproximación al acoplamiento enantioselectivo de este tipo de compuestos. Salvo en el caso del heterobinaftilo **39c** (entrada 9), los rendimientos obtenidos fueron buenos (62-78%) pero los excesos enantioméricos fueron más bajos de lo esperado (7-32% ee). Las enantioselectividades especialmente bajas que se obtuvieron para los azabinaftilos **42b-c** podrían deberse a que esta clase de compuestos presentan barreras de rotación inferiores a las que poseen los 1,1'-binaftilos (el 1,1'-binaftilo posee un $\Delta G^\ddagger_{317K} = 100 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, pero para la 1-(naftalen-1-il)isoquinolina $\Delta G^\ddagger_{253K} = 80 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).²⁵⁹ Esta diferencia puede explicarse porque en estos heterobinaftilos la posición 2, que es una de las posiciones de bloqueo del eje de rotación, está ocupada sólo por el par de electrones del átomo de nitrógeno en lugar de por un átomo de hidrógeno. Este hecho unido a que la reacción de acoplamiento se lleva a cabo a reflujo podría favorecer la racemización de estos compuestos.

259 Backer, R. W.; Rea, S. O.; Sargent, M. V.; Schenkelaars, E. M. C.; Tjahjandarie, T. S.; Totaro, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3733.

4.4. Conclusiones

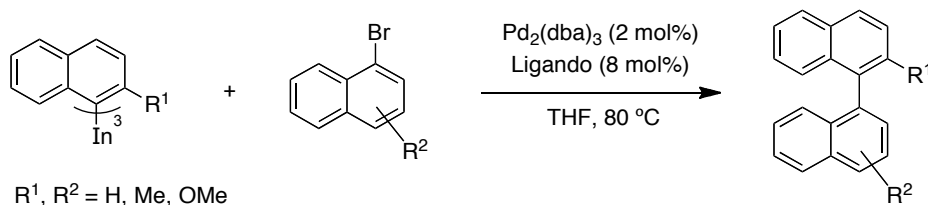
Se ha desarrollado una nueva metodología para sintetizar 1,1'-binaftilos y 1,1'-heterobinaftilos mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio empleando organometálicos de indio(III) que se hicieron reaccionar con 1-halonaftalenos y con haloisoquinolinas. Este procedimiento permite preparar 1,1'-binaftilos sustituidos en la posición C-2 y también binaftilos disustituidos en C-2 y C-2' empleando una cantidad prácticamente estequiométrica del compuesto organometálico.

Además, esta metodología permitió sintetizar estos compuestos de manera asimétrica, empleando una cantidad catalítica del ligando quiral de tipo ferrocenilo (*R*)-(*S*)-PPFA, obteniendo enantioselectividades entre moderadas y buenas para la mayoría de los binaftilos sintetizados, posicionando a los triorganoíndicos como alternativa a otros compuestos organometálicos empleados tradicionalmente en la síntesis de esta clase de compuestos.



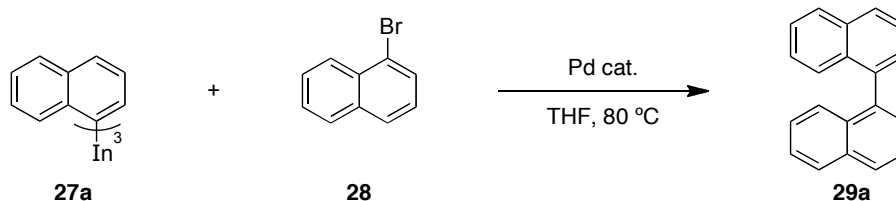
4.5. Parte experimental²⁶⁰

4.5.1. Síntesis de 1,1'-binaftilos. Procedimiento general.



Sobre una disolución del electrófilo (1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.02 mmol) y un ligando fosfina (0.08 mmol de DavePhos en la síntesis de binaftilos racémicos o (*R*)-(*S*)-PPFA en el caso de binaftilos quirales) en THF seco (5 mL), se añadió una disolución del triorganoíndico (0.4–1 mmol, ~0.04 M en THF seco) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 6–15 h en un tubo Schlenk. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo resultante se redisolvió en Et_2O (40 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de HCl al 5% (20 mL), disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 mL), y disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se cromatografió en columna de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado.

260 Los métodos generales y el procedimiento general para la síntesis de los organometálicos de indio(III), pueden ser consultados en el capítulo 3 página 97.

4.5.1.1. 1,1'-Binaftilo (**29a**).²⁶¹(a) Reacción con Pd₂(dba)₃/DavePhos

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 5.9 mL, ~0.04 M en THF, 0.21 mmol) con **28** (109 mg, 0.52 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0.010 mmol) y DavePhos (16 mg, 0.042 mmol) durante 5.5 h a reflujo, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (1% Et₂O/hexano) 96 mg de **29a** (72%) como un sólido blanco.

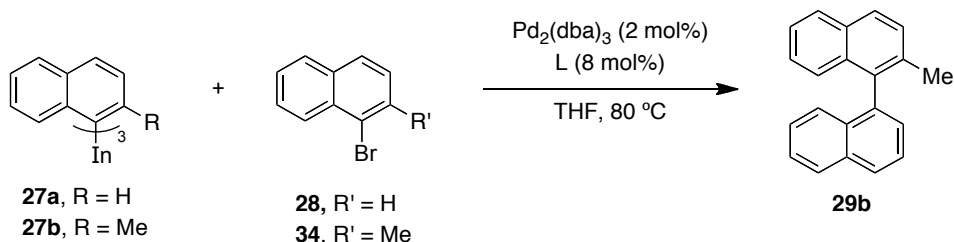
(b) Reacción con PdCl₂(dppf)

De acuerdo con el procedimiento general pero empleando PdCl₂(dppf) como catalizador, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 7.5 mL, ~0.03 M en THF, 0.26 mmol) con **28** (134 mg, 0.65 mmol) en presencia de PdCl₂(dppf) (26 mg, 0.032 mmol) durante 6 h a reflujo, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (1% EtOAc/hexano) 138 mg de **29a** (84%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 140–142 °C (Bibl.²⁶² 141–143 °C). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30–7.63 (m, 10 H), 7.95–7.98 (m, 4 H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 125.4 (2 × CH), 125.8 (2 × CH), 126.0 (2 × CH), 126.5 (2 × CH), 127.8 (2 × CH), 127.9 (2 × CH), 128.1 (2 × CH), 132.8 (2 × C), 133.5 (2 × C), 138.5 (2 × C). **EM** (IE): *m/z* (%) 254 (M⁺, 99), 253 ([M–H]⁺, 100), 252 ([M–H₂]⁺, 88). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₀H₁₄: 254.1090, encontrado: 254.1088.

261 Mitsudo, K.; Shiraga, T.; Kagen, D.; Shi, D.; Becker, J. Y.; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8384.

262 Nising, C. F.; Schmid, U. K.; Nieger, M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6830.

4.5.1.2. 2-Metil-1,1'-binaftilo (**29b**).^{236,231}(a) Preparación de (±)-**29b** a partir de **27a**.

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción del tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 6.2 mL, ~0.04 M en THF, 0.22 mmol) con **34** (124 mg, 0.56 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0.011 mmol) y DavePhos (18 mg, 0.045 mmol) durante 15 h, proporcionó tras purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano) 138 mg de **29b** (92%) como un sólido blanco.

(b) Preparación de (±)-**29b** a partir de **27b**.

De un modo similar, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 6.6 mL, ~0.03 M en THF, 0.22 mmol) con **28** (116 mg, 0.56 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0.011 mmol) y DavePhos (18 mg, 0.045 mmol) durante 14 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano) 93 mg de **29b** (62%) como un sólido blanco.

(c) Síntesis enantioselectiva de **29b**.

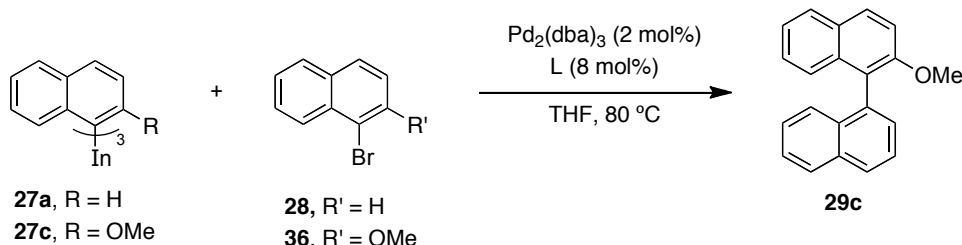
La reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 8.5 mL, ~0.04 M en THF, 0.37 mmol) con **34** (82 mg, 0.37 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0.007 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (13 mg, 0.030 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano) 71 mg de (*S*)-**29b** (71%, 86% ee) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 86–89 °C (Bibl.²⁶³ 86–88 °C). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3): δ 2.15 (s, 3 H), 7.17–7.33 (m, 4 H), 7.40–7.45 (m, 2 H), 7.47–7.54 (m, 2 H), 7.64 (dd, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3): δ 20.5 (CH_3), 124.8 (CH), 125.6 (CH), 125.8 (CH), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.72 (CH), 127.74 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 132.0 (C), 132.6 (C), 133.4 (C), 133.7 (C), 134.4 (C), 136.0 (C), 137.5 (C). **EM** (IE): m/z (%) 268 (M^+ , 100), 253 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 42). **EMAR** (IE): Calculado para

263 Miyano, S.; Okada, S.; Suzuki, T.; Handa, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2044.

$C_{21}H_{16}$: 268.1247, encontrado: 268.1246. **HPLC** (Chiralcel OJ-H, hexano/isopropanol 95:5, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm): t_R 13.2 min (minoritario, (*R*)-**29b**) y 19.5 min (mayoritario, (*S*)-**29b**). $[\alpha]_D^{28} = +41.7$ (c 0.47, $CHCl_3$).

4.5.1.3. 2-Metoxi-1,1'-binaftilo (**29c**).²⁴⁴



(a) Preparación de (\pm)-**29c** a partir de **27a**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 7.4 mL, ~ 0.03 M en THF, 0.24 mmol) con **36** (141 mg, 0.59 mmol) en presencia de $Pd_2(dba)_3$ (12 mg, 0.012 mmol) y DavePhos (19 mg, 0.047 mmol), proporcionó después de 12 h y tras purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (2% EtOAc/hexano) 100 mg de **29c** (76%) como un sólido blanco.

(b) Preparación de (\pm)-**29c** a partir de **27c**

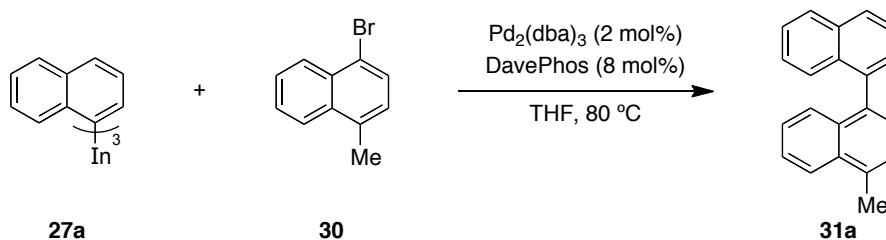
De acuerdo con el mismo procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 4.1 mL, ~ 0.04 M en THF, 0.17 mmol) con **28** (87 mg, 0.42 mmol) en presencia de $Pd_2(dba)_3$ (9 mg, 0.008 mmol) y DavePhos (13 mg, 0.034 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (2% EtOAc/hexano) 80 mg de **29c** (67%) como un sólido blanco.

(c) Síntesis enantioselectiva de **29c**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 8.0 mL, ~ 0.04 M en THF, 0.35 mmol) con **36** (83 mg, 0.35 mmol) en presencia de $Pd_2(dba)_3$ (7 mg, 0.007 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (12 mg, 0.028 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (2% EtOAc/hexano) 57 mg de (*R*)-**29c** (67%, 36% ee) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 107–110 °C (Bibl.²⁶⁴ 110–111 °C). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 3.80 (s, 3 H), 7.21–7.40 (m, 5 H), 7.48–7.54 (m, 3 H), 7.67 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.98–8.04 (m, 3 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 56.7 (CH₃), 113.8 (CH), 123.2 (C), 123.5 (CH), 125.47 (CH), 125.54 (CH), 125.7 (CH), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.0 (C), 129.4 (CH), 132.9 (C), 133.7 (C), 134.2 (C), 134.5 (C), 154.6 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 284 (M⁺, 100), 269 ([M-CH₃]⁺, 45), 239 (62). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₁H₁₆O: 284.1196, encontrado: 284.1193. **HPLC** (Chiralcel OJ-H, hexano/isopropanol 4:1, 0.5 mL/min, λ = 254 nm): *t_R* 16.8 min (minoritario, (*S*)-**29c**) y 26.5 min (mayoritario, (*R*)-**29c**). [α]_D²⁵ = -15.5 (c 0.525, CHCl₃).

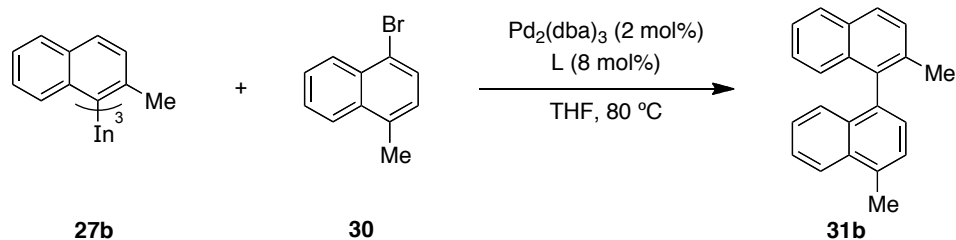
4.5.1.4. 4-Metil-1,1'-binaftilo (**31a**).²⁴³



De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 6.0 mL, ~0.04 M en THF, 0.22 mmol) con **30** (124 mg, 0.56 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0.011 mmol) y DavePhos (18 mg, 0.045 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (1% EtOAc/hexano) 133 mg de **31a** (89%) como un sólido incoloro.

Punto de fusión: 105–108 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 2.86 (s, 3 H), 7.29–7.36 (m, 2 H), 7.39–7.66 (m, 8 H), 7.97–8.00 (m, 2 H), 8.14–8.17 (m, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 19.6 (CH₃), 124.3 (CH), 125.4 (CH), 125.6 (2 × CH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 132.6 (C), 132.9 (C), 133.0 (C), 133.5 (C), 134.1 (C), 136.8 (C), 138.7 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 268 (M⁺, 98), 253 ([M-CH₃]⁺, 100), 126 (35). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₁H₁₆: 268.1247, encontrado: 268.1242.

264 Berson, J. A.; Greenbaum, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 653.

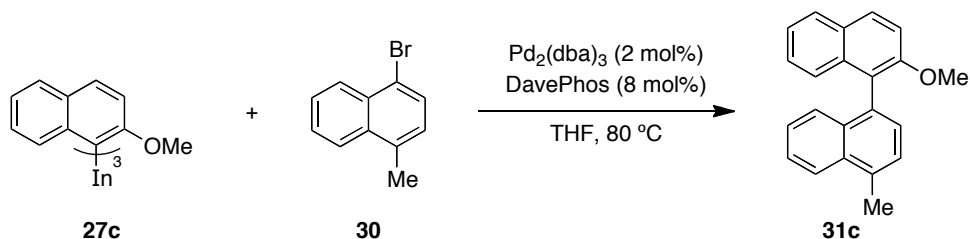
4.5.1.5. 2,4'-Dimetil-1,1'-binaftilo (**31b**).²⁴⁵(a) Síntesis de (±)-**31b**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 4.6 mL, ~0.04 M en THF, 0.17 mmol) con **30** (94 mg, 0.42 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.009 mmol) y DavePhos (13 mg, 0.034 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (1% EtOAc/hexano) 72 mg de **31b** (60%) como un sólido blanco.

(b) Síntesis enantioselectiva de **31b**

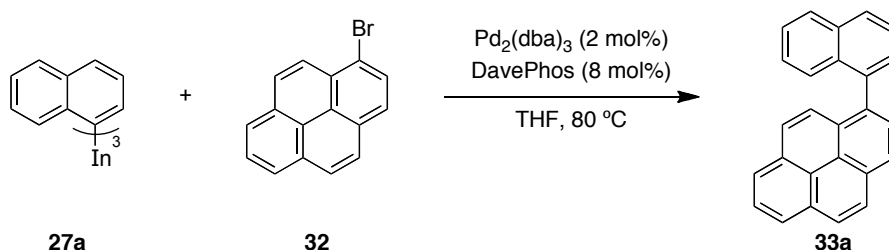
De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 9.1 mL, ~0.04 M en THF, 0.35 mmol) con **30** (78 mg, 0.35 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 0.007 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (12 mg, 0.028 mmol) durante 13 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (1% EtOAc/hexano) 71 mg de (*S*)-**31b** (71%, 74% ee) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 149–151 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 2.13 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 7.17–7.32 (m, 5 H), 7.37–7.53 (m, 4 H), 7.88 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 2 H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 19.6 (CH_3), 20.6 (CH_3), 124.4 (CH), 124.7 (CH), 125.65 (CH), 125.72 (CH), 125.8 (CH), 126.35 (CH), 126.43 (CH), 126.6 (CH), 127.4 (2 \times CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 132.0 (C), 132.6 (C), 132.8 (C), 133.6 (C), 133.8 (C), 134.5 (C), 135.7 (C), 136.3 (C). **EM** (IE): m/z (%) 282 (M^+ , 100), 267 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 24), 152 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6]^+$, 24). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}$: 282.1403, encontrado: 282.1404. **HPLC** (Chiralcel OD-H, hexano, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm): t_R 15.9 min (mayoritario, (*S*)-**31b**) y 18.3 min (minoritario, (*R*)-**31b**). $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ (c 0.460, CHCl_3).

4.5.1.6. 2-Metoxi-4'-metil-1,1'-binaftilo (**31c**).²³⁶

De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar al tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 7.5 mL, ~0.03 M en THF, 0.20 mmol) con **30** (108 mg, 0.49 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0.010 mmol) y DavePhos (15 mg, 0.039 mmol) durante 12 h, proporcionando después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (6% EtOAc/hexano) 77 mg de **31c** (53%) como un sólido incoloro.

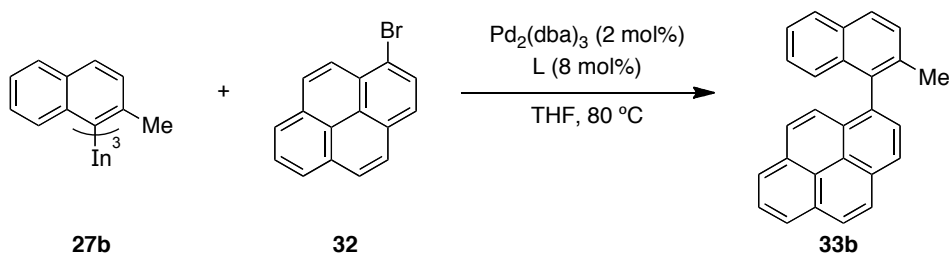
Punto de fusión: 160–162 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3): δ 2.82 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 7.16–7.36 (m, 6 H), 7.44–7.54 (m, 3 H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3): δ 19.6 (CH_3), 56.8 (CH_3), 113.9 (CH), 123.5 (CH), 124.3 (CH), 125.5 (2 \times CH + C), 125.6 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 126.8 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 129.0 (C), 129.3 (C), 132.7 (C), 132.8 (C), 133.0 (C), 133.9 (C), 134.4 (C), 154.7 (C). **EM** (IE): m/z (%) 298 (M^+ , 100), 283 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 26), 268 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6]^+$, 55), 252 ($[\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_6]^+$, 27). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_1$: 298.1352, encontrado: 298.1349.

4.5.1.7. 1-(Naftalen-1-il)pireno (**33a**).²⁴¹

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 4.9 mL, ~0.04 M en THF, 0.18 mmol) con **32** (128 mg, 0.45 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.009 mmol) y DavePhos (14 mg, 0.036 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (4% EtOAc/hexano) 148 mg de **33a** (99%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 159–160 °C (Bibl.²⁴¹ 159–160 °C). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29–7.32 (m, 1 H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.49–7.54 (m, 1 H), 7.61–7.71 (m, 3 H), 7.91 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 8.00–8.06 (m, 4 H), 8.14–8.26 (m, 4 H), 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 124.5 (CH), 124.7 (CH), 124.8 (CH), 125.0 (CH), 125.2 (CH), 125.4 (CH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 126.0 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 127.41 (CH), 127.44 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.36 (CH), 128.38 (CH), 129.9 (C), 130.9 (C), 131.0 (C), 131.4 (C), 133.0 (C), 133.6 (C), 135.9 (C), 138.9 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 328 (M⁺, 100), 327 ([M-H]⁺, 74), 163 (29). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₆H₁₆: 328.1247, encontrado: 328.1236.

4.5.1.8. 1-(2-Metilnaftalen-1-il)pireno (**33b**).²³⁶



(a) Síntesis de (±)-**33b**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 3.8 mL, ~0.04 M en THF, 0.14 mmol) con **32** (98 mg, 0.35 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0.007 mmol) y DavePhos (11 mg, 0.028 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (1% EtOAc/hexano) 69 mg de **33b** (57%) como un sólido blanco.

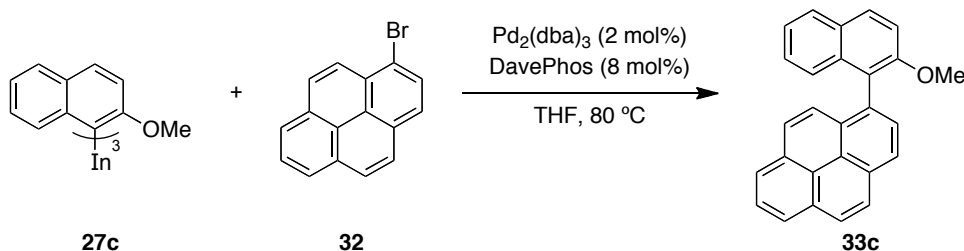
(b) Síntesis enantioselectiva de **33b**

De un modo similar, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 7.5 mL, ~0.04 M en THF, 0.29 mmol) con **32** (82 mg, 0.29 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0.006 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (10 mg, 0.023 mmol) durante 13 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (1% EtOAc/hexano) 89 mg de (*S*)-**33b** (89%, 39% ee) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 172–173 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 2.15 (s, 3 H), 7.10–7.14 (m, 1 H), 7.18–7.23 (m, 1 H), 7.40–7.45 (m, 1 H), 7.50 (dda, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 1 H), 7.57 (da, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.88–7.97 (m, 4 H), 8.03 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 8.14–8.19 (m, 3 H), 8.22–8.26 (m, 1 H), 8.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ

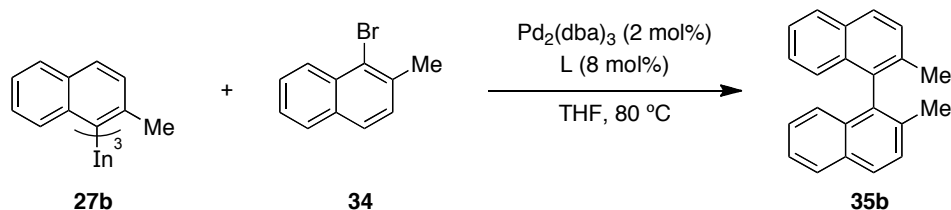
20.7 (CH₃), 124.85 (CH), 124.86 (CH), 124.87 (C), 124.95 (C), 125.02 (CH), 125.1 (CH), 125.3 (CH), 125.97 (CH), 126.01 (CH), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 129.7 (C), 130.7 (C), 131.1 (C), 131.4 (C), 132.0 (C), 133.7 (C), 134.7 (C), 135.0 (C), 136.4 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 342 (M⁺, 100), 326 (32). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₇H₁₈: 342.1403, encontrado: 342.1401. **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 99.2:0.8, 0.5 mL/min, λ = 254 nm): t_R 8.3 min (minoritario, *R*)-**33b**) y 8.8 min (mayoritario, *S*)-**33b**). [α]_D¹⁸ = + 96.6 (c 0.325, CHCl₃).

4.5.1.9. 1-(2-Metoxinaftalen-1-il)pireno (**33c**).



De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 6.4 mL, ~0.03 M en THF, 0.17 mmol) con **32** (118 mg, 0.42 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.008 mmol) y DavePhos (13 mg, 0.033 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (5% EtOAc/hexano) 100 mg de **33c** (67%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 194–195 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (s, 3 H), 7.12–7.15 (m, 1 H), 7.19–7.21 (m, 1 H), 7.33–7.39 (m, 1 H), 7.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.58–7.62 (m, 1 H), 7.88–8.08 (m, 5 H), 8.13–8.24 (m, 4 H), 8.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 56.8 (CH₃), 113.9 (CH), 123.6 (CH + C), 124.7 (CH), 124.90 (CH), 124.92 (C), 124.96 (C), 124.98 (CH), 125.6 (CH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 126.5 (CH), 127.29 (CH), 127.31 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 129.0 (CH), 129.1 (C), 129.6 (CH), 130.2 (C), 130.8 (C), 131.1 (C), 131.4 (C), 132.0 (C), 134.4 (C), 154.9 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 358 (M⁺, 100), 313 (38). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₇H₁₈O₁: 358.1352, encontrado: 358.1353.

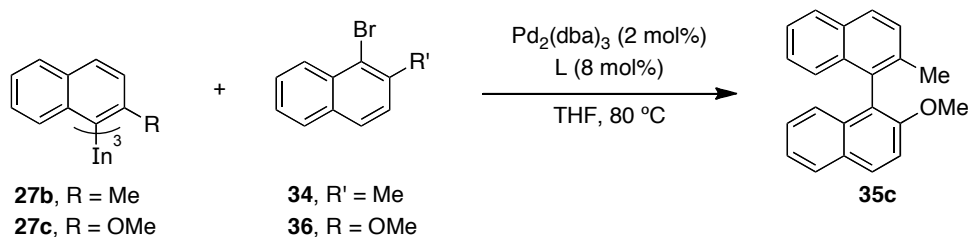
4.5.1.10. 2,2'-Dimetil-1,1'-binaftilo (**35b**).²³⁵(a) Síntesis de (±)-**35b**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 7.1 mL, ~0.03 M en THF, 0.21 mmol) con **34** (117 mg, 0.53 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0.011 mmol) y DavePhos (17 mg, 0.042 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano) 79 mg de **35b** (60%) como un aceite incoloro.

(b) Síntesis enantioselectiva de **35b**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 8.8 mL, ~0.04 M en THF, 0.35 mmol) con **34** (78 mg, 0.35 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0.007 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (12 mg, 0.028 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (2% EtOAc/hexano) 70 mg de (*S*)-**35b** (70%, 72% ee) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (s, 3 H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.22–7.27 (m, 2 H), 7.43 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.92 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 4 H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 20.0 (2 \times CH_3), 124.9 (2 \times CH), 125.6 (2 \times CH), 126.1 (2 \times CH), 127.4 (2 \times CH), 127.9 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 132.2 (2 \times C), 132.7 (2 \times C), 134.3 (2 \times C), 135.1 (2 \times C). **EM** (IE): m/z (%) 282 (M^+ , 100), 267 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 27), 252 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_6]^+$, 16). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}$: 282.1403, encontrado: 282.1402. **HPLC** (Chiralcel OD-H, hexano, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm): t_{R} 20.0 min (mayoritario, (*S*)-**35b**) y 24.6 min (minoritario, (*R*)-**35b**). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +26.8$ (c 0.475, CHCl_3).

4.5.1.11. 2-Metoxi-2'-metil-1,1'-binaftilo (**35c**).²⁴⁶(a) Preparación de (±)-**35c** a partir de **27b**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 4.1 mL, ~0.04 M en THF, 0.16 mmol) con **36** (95 mg, 0.40 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0.008 mmol) y DavePhos (13 mg, 0.032 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (2% EtOAc/hexano) 79 mg de **35c** (66%) como un sólido blanco.

(b) Preparación de (±)-**35c** a partir de **27c**

Siguiendo el mismo procedimiento, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 3.9 mL, ~0.04 M en THF, 0.16 mmol) con **34** (89 mg, 0.40 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (8 mg, 0.008 mmol) y DavePhos (13 mg, 0.032 mmol), proporcionó después de 12 h y tras purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (2% EtOAc/hexano) 78 mg de **35c** (65%) como un sólido blanco.

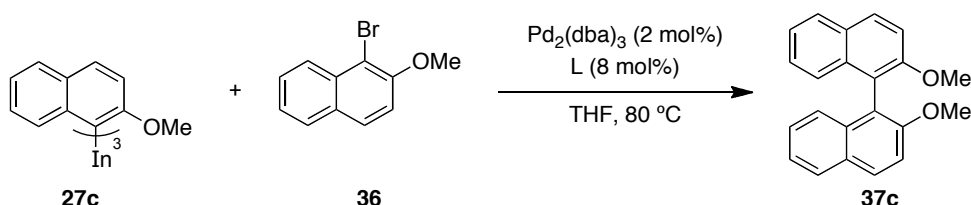
(c) Síntesis enantioselectiva de **35c**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 8.6 mL, ~0.04 M en THF, 0.34 mmol) con **36** (80 mg, 0.34 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0.007 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA como ligando quiral (12 mg, 0.027 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (2% EtOAc/hexano) 68 mg de (*R*)-**35c** (68%, 67% ee) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 119–122 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 2.24 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.21–7.28 (m, 3 H), 7.34–7.45 (m, 2 H), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 3 H), 8.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 20.3 (CH₃), 56.5 (CH₃), 113.8 (CH), 122.0 (C), 123.6 (CH), 124.6 (CH), 125.0 (CH), 125.8 (2 × CH), 126.5 (CH), 127.4 (CH), 127.88 (CH), 127.91 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (C), 129.3 (CH), 132.1 (C), 132.4 (C), 133.2 (C), 133.6 (C), 134.9 (C), 154.4 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 298 (M⁺, 100), 268 ([M–OCH₃]⁺, 32). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₂H₁₈O: 298.1352, encontrado: 298.1346. **HPLC** (Chiralpak

AD-H, hexano/etanol 97:3, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm): t_R 3.9 min (minoritario, (*S*)-**35c**) y 4.2 min (mayoritario, (*R*)-**35c**). $[\alpha]_D^{25} = +6.6$ (c 0.83, CHCl₃).

4.5.1.12. 2,2'-Dimetoxi-1,1'-binaftilo (**37c**).²³⁵



(a) Síntesis de (\pm)-**37c**

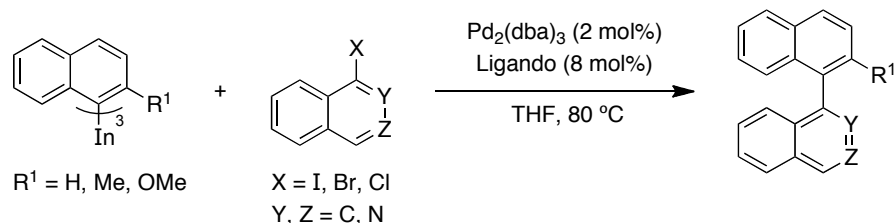
De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 6.4 mL, ~ 0.03 M en THF, 0.17 mmol) con **36** (98 mg, 0.41 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.008 mmol) y DavePhos (13 mg, 0.033 mmol) durante 13 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (15% EtOAc/hexano) 90 mg de **37c** (69%) como un sólido blanco.

(b) Síntesis enantioselectiva de **37c**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 12.2 mL, ~ 0.03 M en THF, 0.32 mmol) con **36** (75 mg, 0.32 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0.006 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (11 mg, 0.025 mmol) durante 14 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (15% EtOAc/hexano) 67 mg de (*S*)-**37c** (67%, 10% ee) como un sólido blanco.

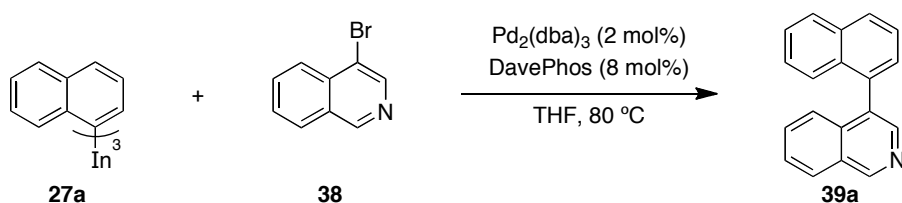
Punto de fusión: 196–197 °C (Bibl.²³⁵ 197–204 °C). **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2.08 (s, 3 H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.22–7.27 (m, 2 H), 7.43 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.92 (dd, $J = 8.1, 4.6$ Hz, 4 H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 20.0 (2 \times CH₃), 124.9 (2 \times CH), 125.6 (2 \times CH), 126.1 (2 \times CH), 127.4 (2 \times CH), 127.9 (2 \times CH), 128.7 (2 \times CH), 132.2 (2 \times C), 132.7 (2 \times C), 134.3 (2 \times C), 135.1 (2 \times C). **EM** (IE): m/z (%) 282 (M⁺, 100), 267 ([M-CH₃]⁺, 27), 252 ([M-C₂H₆]⁺, 16). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₂H₁₈: 282.1403, encontrado: 282.1402. **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 99:1, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm): t_R 14.5 min (minoritario, (*R*)-**37c**) y 15.2 min (mayoritario, (*S*)-**37c**). $[\alpha]_D^{23} = -11.6$ (c 0.415, CHCl₃).

4.5.2. Síntesis de 1,1'-naftalenilisoquinolinas. Procedimiento general.



Sobre una disolución del electrófilo (1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02 mmol), y un ligando fosfina (0.08 mmol de DavePhos en la síntesis de azabinaftilos racémicos, o (*R*)-(*S*)-PPFA en el caso de azabinaftilos quirales) en THF seco (5 mL), se añadió la disolución del organoíndico (0.4–1 mmol, ~0.04 M en THF seco) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante toda la noche en un tubo Schlenk. La mezcla se enfrió, la reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo resultante se redisolvió en CH_2Cl_2 , y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se cromatografió en columna de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el correspondiente producto de acoplamiento cruzado.

4.5.2.1. 4-(Naftalen-1-il)isoquinolina (**39a**).²⁶⁵



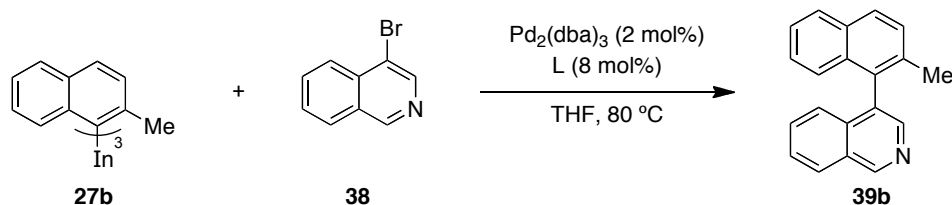
De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 7.5 mL, ~0.04 M en THF, 0.32 mmol) con **38** (174 mg, 0.84 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17 mg, 0.017 mmol) y DavePhos (26 mg, 0.067 mmol) durante 14 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 2:3) 132 mg de **39a** (62%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 112–114 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.30–7.36 (m, 1 H), 7.40–7.43 (m, 2 H), 7.48–7.56 (m, 3 H), 7.62 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 2 H), 7.99 (t,

²⁶⁵ Barbaras, D.; Brozio, J.; Johannsen, I.; Allmendinger, T. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1068.

$J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.39 (s, 1 H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 125.3 (2 \times CH), 126.0 (CH), 126.1 (CH), 126.3 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 128.2 (C), 128.3 (2 \times CH), 128.6 (CH), 130.4 (CH), 131.7 (C), 132.7 (C), 133.5 (C), 134.5 (C), 135.4 (C), 143.7 (CH), 152.3 (CH). **EM** (FAB+): m/z (%) 256 ($[\text{M}+1]^+$, 20), 154 (100). **EMAR** (FAB+): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}$: 256.1121, encontrado: 256.1123.

4.5.2.2. 4-(2-Metilnaftalen-1-il)isoquinolina (**39b**).



(a) Síntesis de (\pm)-**39b**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 14.9 mL, ~ 0.03 M en THF, 0.51 mmol) con **38** (105 mg, 0.51 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0.010 mmol) y DavePhos (16 mg, 0.040 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 108 mg de **39b** (79%) como un sólido amarillo.

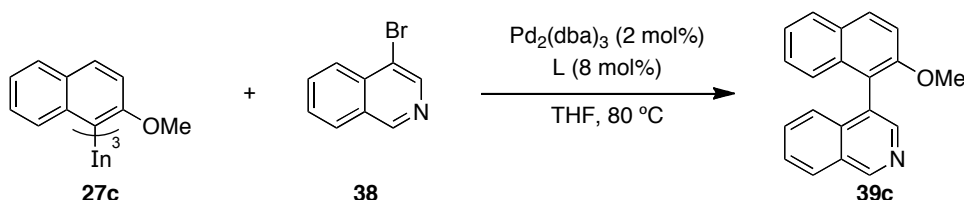
(b) Síntesis enantioselectiva de **39b**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 9.3 mL, ~ 0.04 M en THF, 0.37 mmol) con **38** (77 mg, 0.37 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0.007 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (13 mg, 0.030 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 73 mg de (+)-**39b** (73%, 31% ee) como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 95–98 °C. **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2.15 (s, 3 H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.24–7.28 (m, 2 H), 7.40–7.45 (m, 1 H), 7.49–7.53 (m, 2 H), 7.59–7.64 (m, 1 H), 7.91 (dd, $J = 8.3, 3.4$ Hz, 2 H), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 20.5 (CH_3), 124.9 (CH), 125.0 (CH), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (2 \times CH), 128.2 (CH), 128.4 (C), 128.6 (CH), 130.6 (CH), 130.7 (C), 132.0 (C), 132.1 (C), 133.4 (C), 135.1 (C), 135.3 (C), 144.0 (CH), 152.2 (CH). **EM** (IE): m/z (%) 269 (M^+ , 100), 254 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 52). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}$: 269.1199, encontrado: 269.1195. **HPLC** (Chiralpak AD-H,

hexano/isopropanol 95:5, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm): t_R 22.5 min (minoritario, (-)-**39b**) y 26.6 min (mayoritario, (+)-**39b**). $[\alpha]_D^{29} = +6.4$ (c 0.29, CHCl₃).

4.5.2.3. 4-(2-Metoxinaftalen-1-il)isoquinolina (**39c**).



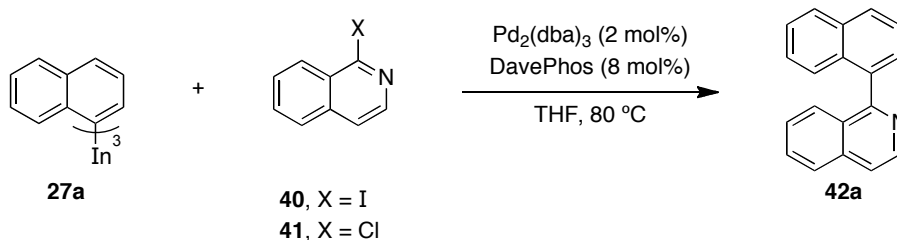
(a) Síntesis de (±)-**39c**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 10.2 mL, ~0.04 M en THF, 0.42 mmol) con **38** (87 mg, 0.42 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0.008 mmol) y DavePhos (13 mg, 0.034 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 92 mg de **39c** (77%) como un sólido amarillo.

(b) Síntesis enantioselectiva de **39c**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 8.1 mL, ~0.04 M en THF, 0.35 mmol) con **38** (73 mg, 0.35 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0.007 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (12 mg, 0.028 mmol) durante 14 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 45 mg de (-)-**39c** (45%, 32 % ee) como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 113–116 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (s, 3 H), 7.17–7.20 (m, 1 H), 7.25–7.39 (m, 3 H), 7.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 7.52 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1 H), 7.61 (ddd, $J = 8.1, 6.5, 1.2$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 56.6 (CH₃), 113.4 (CH), 119.1 (C), 123.7 (CH), 125.0 (CH), 125.1 (CH), 126.7 (CH), 127.1 (CH), 127.8 (CH), 127.9 (CH + C), 128.4 (C), 128.9 (C), 130.2 (CH), 130.3 (CH), 134.1 (C), 135.7 (C), 144.6 (CH), 152.1 (CH), 155.0 (C). **EM** (IE): m/z (%) 285 (M⁺, 100), 270 ([M-CH₃]⁺, 27). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₀H₁₅ON: 285.1148, encontrado: 285.1142. **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 95:5, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm): t_R 42.5 min (mayoritario, (-)-**39c**) y 44.0 min (minoritario, (+)-**39c**). $[\alpha]_D^{27} = -18.6$ (c 0.63, CHCl₃).

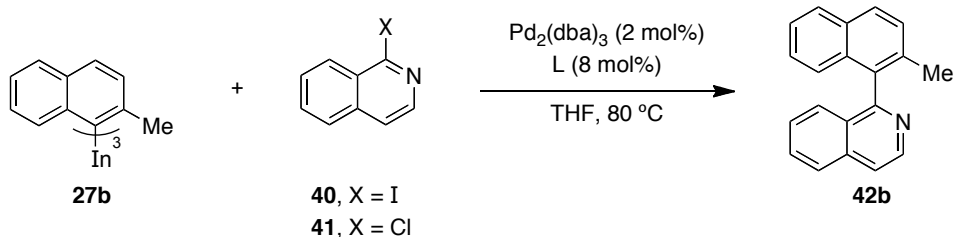
4.5.2.4. 1-(Naftalen-1-il)isoquinolina (**42a**).²⁴⁹(a) Preparación de **42a** a partir de **40**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 4.3 mL, ~0.04 M en THF, 0.19 mmol) con **40** (120 mg, 0.47 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0.009 mmol) y DavePhos (15 mg, 0.037 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 79 mg de **42a** (65%) como un sólido amarillo.

(b) Preparación de **42a** a partir de **41**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (**27a**, 6.5 mL, ~0.04 M en THF, 0.24 mmol) con **41** (96 mg, 0.59 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0.012 mmol) y DavePhos (18 mg, 0.047 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 96 mg de **42a** (64%) como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 97–100 °C (Bibl.²⁴⁹ 126–129.7 °C). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31–7.36 (m, 1 H), 7.39–7.44 (m, 2 H), 7.49 (ddd, $J = 8.1, 6.7, 1.3$ Hz, 1 H), 7.58–7.66 (m, 3 H), 7.70 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.2$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 7.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl_3): δ 120.2 (CH), 125.1 (CH), 125.88 (CH), 125.93 (CH), 126.3 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.21 (CH), 128.24 (C), 128.8 (CH), 130.2 (CH), 132.3 (C), 133.7 (C), 136.4 (C), 137.0 (C), 142.4 (CH), 160.4 (C). **EM** (FAB+): m/z (%) 256 ($[\text{M}+1]^+$, 100). **EMAR** (FAB+): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}$: 256.1121, encontrado: 256.1125.

4.5.2.5. 1-(2-Metilnaftalen-1-il)isoquinolina (**42b**).^{248c}(a) Preparación de (±)-**42b** a partir de **40**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 11.4 mL, ~0.04 M en THF, 0.45 mmol) con **40** (114 mg, 0.45 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.009 mmol) y DavePhos (14 mg, 0.036 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 92 mg de **42b** (76%) como un aceite amarillo.

(b) Preparación de (±)-**42b** a partir de **41**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 10.2 mL, ~0.03 M en THF, 0.30 mmol) con **41** (49 mg, 0.30 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 mg, 0.006 mmol) y DavePhos (9 mg, 0.024 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano/ Et_2O , 1:1) 48 mg de **42b** (60%) como un aceite amarillo.

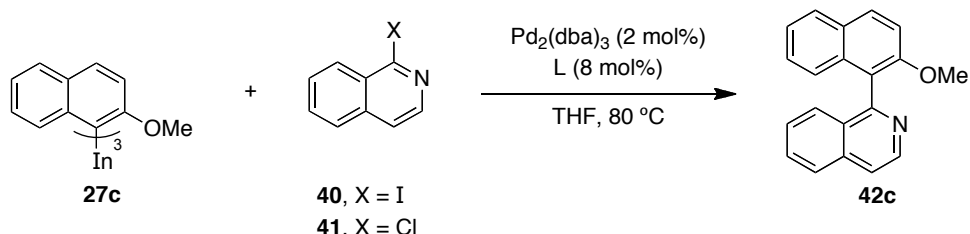
(c) Síntesis enantioselectiva de **42b**

De un modo análogo, siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(2-metilnaftalen-1-il)indio (**27b**, 9.3 mL, ~0.04 M en THF, 0.37 mmol) con **40** (95 mg, 0.37 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8 mg, 0.007 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (13 mg, 0.030 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 1:3) 78 mg de (+)-**42b** (78%, 20% ee) como un aceite amarillo.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (s, 3 H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.21–7.27 (m, 1 H), 7.36–7.45 (m, 3 H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.68 (ddd, J = 8.2, 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.88–7.97 (m, 3 H), 8.75 (d, J = 5.8 Hz, 1 H). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl_3): δ 20.0 (CH₃), 119.9 (CH), 124.8 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 126.9 (CH), 127.0 (CH), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (C), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 130.2 (CH), 132.0 (C), 132.8 (C), 134.2 (C), 134.7 (C), 136.2 (C), 142.7 (CH), 160.5 (C). **EM** (FAB+): m/z (%) 270 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 154 (49). **EMAR** (FAB+): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}$:

270.1277, encontrado: 270.1276. **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 95:5, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm): t_R 22.8 min (mayoritario, (+)-**42b**) y 24.4 min (minoritario, (-)-**42b**). $[\alpha]_D^{24} = +8.0$ (c 0.47, CHCl_3).

4.5.2.6. 1-(2-Metoxinaftalen-1-il)isoquinolina (**42c**).²⁶⁶



(a) Preparación de (\pm)-**42c** a partir de **40**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 10.2 mL, ~ 0.04 M en THF, 0.42 mmol) con **40** (107 mg, 0.42 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9 mg, 0.008 mmol) y DavePhos (13 mg, 0.034 mmol) durante 12 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 74 mg de **42c** (62%) como un sólido amarillo.

(b) Preparación de (\pm)-**42c** a partir de **41**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 11.4 mL, ~ 0.03 M en THF, 0.36 mmol) con **41** (58 mg, 0.36 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 0.007 mmol) y DavePhos (11 mg, 0.028 mmol) durante 3 días, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 79 mg de **42c** (78%) como un sólido amarillo.

(c) Síntesis enantioselectiva de **42c**

De acuerdo con el procedimiento general, la reacción de tri(2-metoxinaftalen-1-il)indio (**27c**, 8.1 mL, ~ 0.04 M en THF, 0.35 mmol) con **40** (89 mg, 0.35 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7 mg, 0.007 mmol) y (*R*)-(*S*)-PPFA (12 mg, 0.028 mmol) durante 14 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 3:7) 62 mg de (*R*)-**42c** (62%, 7 % ee) como un sólido amarillo.

266 Chelucci, G.; Bacchi, A.; Fabbri, D.; Saba, A.; Ulgheri, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 533.

Punto de fusión: 99–102 °C (Bibl.²⁶⁷ 130–136 °C). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (s, 3H), 7.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 7.23–7.43 (m, 3 H), 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1 H), 7.68 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 7.91 (dd, *J* = 14.8, 8.0 Hz, 2 H), 8.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 8.76 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 56.6 (CH₃), 113.4 (CH), 120.1 (CH), 121.9 (C), 123.6 (CH), 124.7 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.7 (C), 129.0 (C), 130.1 (CH), 130.4 (CH), 133.8 (C), 136.2 (C), 142.7 (CH), 154.7 (C), 158.1 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 285 (M⁺, 72), 284 ([M–H]⁺, 100), 270 ([M–CH₃]⁺, 18), 241 (29). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₀H₁₅ON: 285.148, encontrado: 285.1136. **HPLC** (Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 4:1, 0.5 mL/min, λ = 254 nm): t_R 15.1 min (mayoritario, (*R*)-**42c**) y 20.8 min (minoritario, (*S*)-**42c**). [α]_D²⁸ = – 4.9 (c 0.415, CHCl₃).

267 Lim, C. W.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M. W.; Brown, J. M.; Cowley, A. R.; Hulmes, D. I.; Blacker, A. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 379.

5

Síntesis de 1,2-ditienilenos con un puente maleimida mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio

En este capítulo se abordará la síntesis de ditieniletanos. Inicialmente se hará una introducción donde se describirán las características de esta clase de compuestos, su comportamiento como materiales fotocromáticos y los procedimientos empleados en su síntesis. Posteriormente se estudiará la utilización de los organometálicos de indio(III) en la síntesis de estos compuestos mediante reacciones de acoplamiento cruzado y finalmente se estudiarán las propiedades físico-químicas de los ditieniletanos sintetizados.

5.1. Introducción

El desarrollo de materiales orgánicos funcionales es una labor multidisciplinar que ha suscitado un gran interés en las últimas décadas, debido a sus múltiples aplicaciones que abarcan desde la industria petroquímica a la farmacéutica.²⁶⁸

Cualquier molécula que pueda adoptar distintas formas isoméricas estables, en respuesta a un estímulo externo, puede ser clasificada como un interruptor molecular, y puede proporcionar el control de conexión-desconexión (encendido-apagado) necesario para regular las propiedades de los materiales orgánicos. Existen diferentes estímulos que pueden ser empleados para controlar los interruptores moleculares en presencia de otras moléculas o iones, como son la luz, la electricidad, el pH y el calor. Entre ellos, la luz resulta especialmente útil ya que puede ser aplicada en una región específica del material sin apenas afectar a su entorno.²⁶⁸

Un tipo de interruptores moleculares ampliamente estudiado son los compuestos fotocromáticos²⁶⁹ [del griego *phos* (luz) y *chroma* (color)], los cuales cambian su color cuando son irradiados con luz de una longitud de onda determinada. Este efecto fue descrito por primera vez por Fritzsche en el año

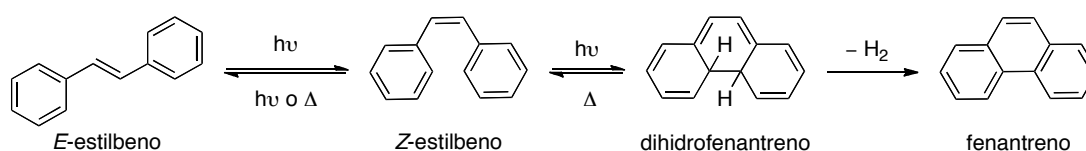
268 Ubaghs, L.; Sud, D.; Branda, N. R. En *Handbook of Thiophene-based Materials: Applications in Organic Electronics and Photonics*; Perepichka, I. F.; Perepichka, D., Eds.; Wiley: 2009; Vol 2, Cap. 21, p. 783.

269 (a) Kobatake, S.; Irie, M. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C* **2003**, *99*, 277. (b) Feringa, B. L.; Browne, W. R. En *Molecular Switches*; Wiley-VCH, Weinheim, 2011.

1867,²⁷⁰ quien denominó inicialmente a estas reacciones como fototrópicas y no fue hasta el año 1950 cuando Hirshberg acuñó el término fotocromismo.²⁷¹

Una importante clase de compuestos fotocromáticos son los 1,2-diarilietenos. Estos compuestos poseen un grupo aromático enlazado en cada uno de los extremos de un doble enlace carbono-carbono, siendo el ejemplo más sencillo el del estilbena que en presencia de luz puede sufrir dos clases de isomerizaciones reversibles: una isomerización *E-Z* y una electrociclación de 6 electrones π . El *Z*-estilbena sufre una reacción de fotociclación en la que, de acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffmann,²⁷² el esqueleto de hexatrieno se transforma mediante una reacción electrocíclica conrotatoria, en el isómero cerrado dando lugar al dihidrofenantreno que posee un esqueleto de ciclohexadieno. El producto de ciclación es inestable térmicamente y en ausencia de luz revierte al hexatrieno de partida a menos que sea atrapado por un agente oxidante,²⁷³ ya que en presencia de oxígeno el dihidrofenantreno sufre una oxidación dando lugar de manera irreversible al fenantreno (Esquema 150).

Esquema 150



De acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffmann basadas en la simetría de los orbitales π para el 1,3,5-hexatrieno, el calor induce una reacción de ciclación disrotatoria para obtener el ciclohexadieno y la luz una ciclación conrotatoria.²⁷² Aunque ambas reacciones de electrociclación están permitidas se ha comprobado experimental y teóricamente que, tanto en el (*Z*)-estilbena como en otros 1,2-diheteroarilietenos, sólo se produce la ciclación fotoquímica.²⁷⁴ Como demuestran los diagramas de correlación de estados obtenidos mediante cálculos teóricos, la barrera de energía existente para la reacción de ciclación en el estado fundamental (ciclación inducida térmicamente) prácticamente prohíbe que ésta tenga lugar.

270 Fritzsche, M. *Compt. Rend.* **1867**, 64, 1035.

271 Hirshberg, Y. *Compt. Rend.* **1950**, 231, 903.

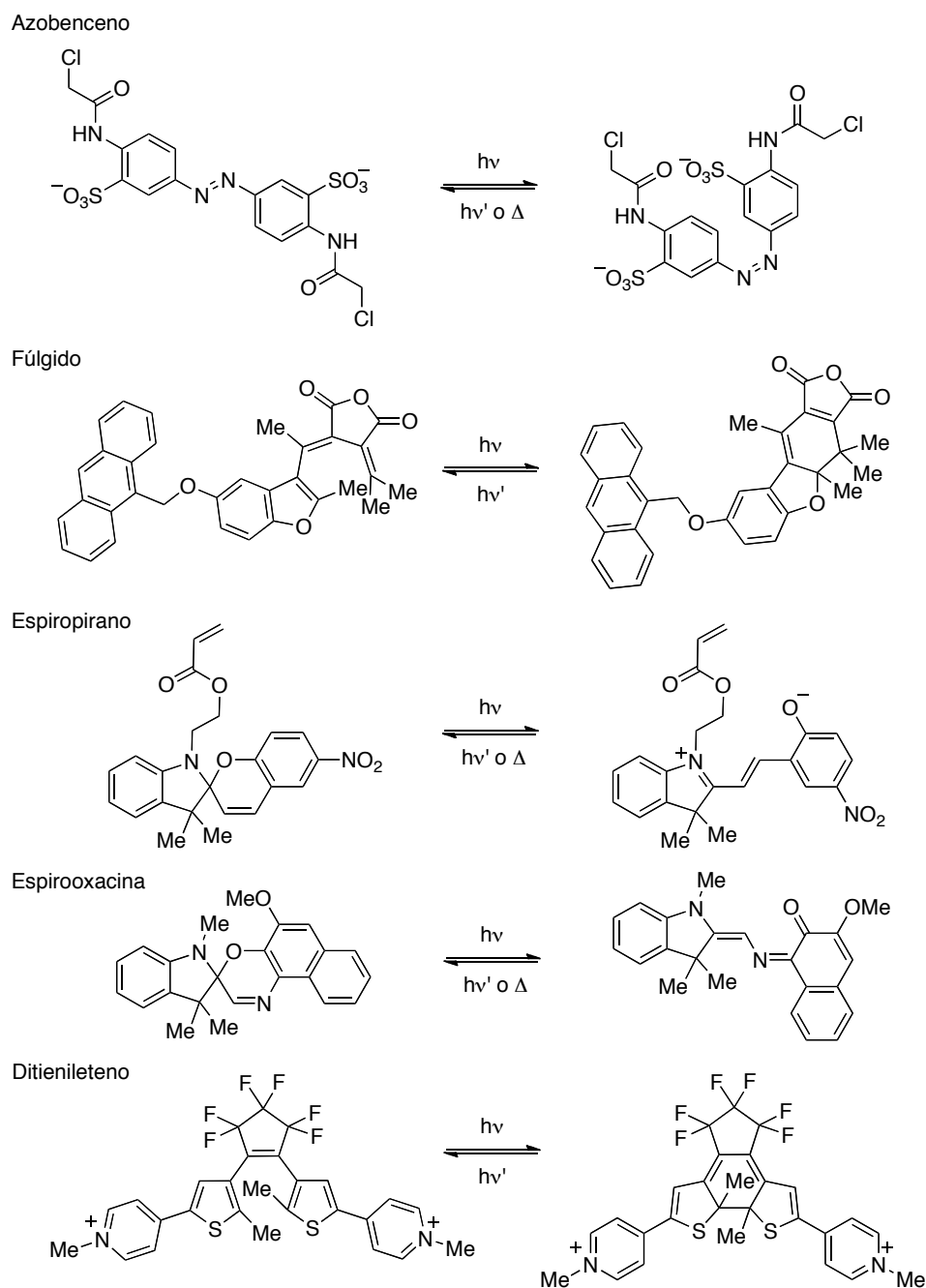
272 Woodward, R. B.; Hoffmann, R. En *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie/Academic Press, Weinheim, 1970; p 38.

273 Rodier, J.-M.; Myers, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10791.

274 Nakamura, S.; Irie, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6136.

Además de los 1,2-diariletenos existen varias familias de compuestos fotocromáticos entre las que se incluyen los azobencenos,²⁷⁵ los fúlgidos,²⁷⁶ los espiropiranos y las espirooxazinas (Figura 15).²⁷⁷

Figura 15



275 Zhang, F.; Zarrine-Afsar, A.; Al-Abdul-Wahid, M. S.; Prosser, R. S.; Davidson, A R.; Woolley, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2283.

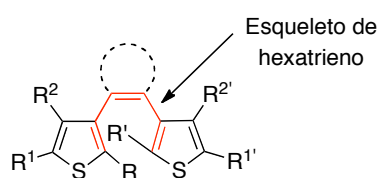
276 (a) Yokoyama, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1717. (b) Strübe, F.; Rath, S.; Mattay, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4645.

277 (a) Suzuki, T.; Lin, F.-T.; Priyadashy, S.; Weber, S. *Chem. Commun.* **1998**, 2685. (b) Berkovic, G.; Krongauz, V.; Weiss, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1741. (c) Minkin, V. I. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2751. (d) Zhu, M.-Q.; Zhu, L.; Han, J. J.; Wu, W.; Hurst, J. K.; Li, A. D. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *123*, 4303.

No obstante, entre los compuestos fotocromáticos, los 1,2-diarilietenos con grupos heteroarílicos ocupan un lugar privilegiado y aquellos que poseen grupos como el tiofeno y el benzotiofeno se encuentran entre los compuestos más habituales y son los candidatos más prometedores para posibles aplicaciones optoelectrónicas.²⁷⁸ Desde la aparición de la primera publicación sobre 1,2-ditienilietenos (DTEs) por el profesor Irie (Universidad de Kyushu, Japón) en el año 1988,²⁷⁹ el número de publicaciones sobre derivados de DTEs ha crecido rápidamente. El comportamiento fotocromático de los ditienilietenos ha motivado la investigación en una amplia variedad de disciplinas, encontrando diversas aplicaciones más allá del desarrollo de memorias ópticas y de dispositivos optoelectrónicos,²⁸⁰ como: el control de la reactividad biológica en un organismo vivo,²⁸¹ la capacidad de emplear los cambios estructurales en las moléculas de un DTE para convertir de manera directa la luz en un trabajo mecánico,²⁸² su empleo como semiconductores,²⁸³ o su aplicación para la fotorregulación y el reconocimiento del ADN mediante cadenas peptídicas enlazadas con un DTE.²⁸⁴

Generalmente, los DTEs poseen un esqueleto de hexatrieno en el que el doble enlace carbono-carbono central forma parte de un anillo de cinco o seis miembros para impedir la isomerización *E-Z* que podría competir con la reacción fotocromática. Este doble enlace actúa a su vez como puente y está unido en cada uno de sus extremos a un grupo tiofeno sustituido en la posición C-2 (Figura 16). Uno de los sustituyentes más comunes es el metilo y su presencia en el heterociclo evita la reacción de oxidación para generar el anillo condensado como en el caso del estilbena (Esquema 150).

Figura 16



278 (a) Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685. (b) Tian, H.; Yang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 85. (c) Yun, C.; You, J.; Kim, J.; Huh, J.; Kim, E. *J. Photochem. Photobio. C* **2009**, *10*, 111.

279 Irie, M.; Mohri, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 803.

280 Raymo, F. M.; Tomasulo, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3186.

281 Al-Atar, U.; Fernandes, R.; Johnsen, B.; Baillie, D.; Branda, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15966.

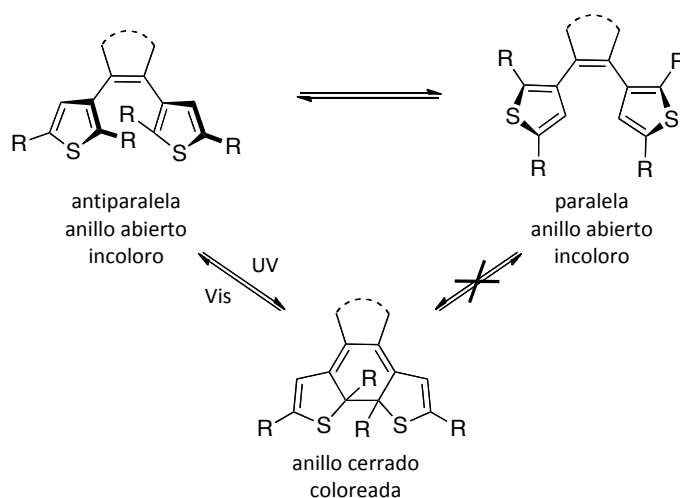
282 Morimoto, M.; Irie, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14172.

283 Orgiu, E.; Crivillers, N.; Herder, M.; Grubert, L.; Pätzelt, M.; Frisch, J.; Pavlica, E.; Duong, D. T.; Bratina, G.; Salleo, A.; Koch, N.; Hecht, S.; Samori, P. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 675.

284 Fujimoto, K.; Kajino, M.; Sakaguchi, I.; Inouye, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9834.

Los ditieniletenos pueden sufrir una reacción de fotociclación reversible de cierre y de apertura del anillo cuando son irradiados con luz ultravioleta y visible respectivamente.^{278b} Las moléculas de DTE en su forma abierta pueden existir como dos isómeros conformacionales, en conformación paralela o antiparalela, que se intercambian a temperatura ambiente. Sin embargo, la reacción de fotociclación puede ocurrir sólo desde el conformero antiparalelo por irradiación con luz ultravioleta,²⁸⁵ lo que indica que la conformación antiparalela es fotoactiva, mientras que la conformación paralela es inactiva fotoquímicamente (Figura 17).

Figura 17



Los isómeros abierto y cerrado de los ditieniletenos difieren el uno del otro no sólo en su espectro de absorción UV-Vis sino también en otras propiedades físicas y químicas como su espectro de fluorescencia,²⁸⁶ potenciales redox,²⁸⁷ o índices de refracción.²⁸⁸

El creciente interés en estos compuestos se debe a que poseen dos características fundamentales que los hacen adecuados para ser empleados en dispositivos optoelectrónicos:

- (a) Son estables térmicamente, por lo que las reacciones de ciclación y de ciclorreversión sólo pueden ocurrir de manera conrotatoria al irradiar el compuesto con luz de una longitud de onda adecuada. La aromaticidad es la propiedad responsable de la estabilidad térmica del isómero ciclado. La baja energía de estabilización aromática de los anillos de tiofeno aumenta la

285 Irie, M.; Miyatake, O.; Uchida, K.; Eriguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9894.

286 Irie, M.; Fukaminato, T.; Sasaki, T.; Tamai, N.; Kawai, T. *Nature* **2002**, *420*, 759.

287 Peters, A.; Branda, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3404.

288 Kin, M.-S.; Maruyama, H.; Kawai, T.; Irie, M. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 4539.

estabilidad térmica del isómero ciclado y al mismo tiempo permite la reacción de apertura del anillo.²⁸⁹

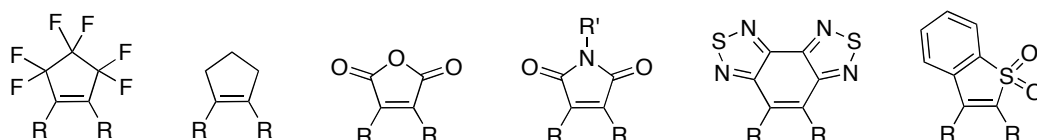
- (b) Presentan una elevada resistencia a la fatiga, es decir poseen la capacidad inherente de sufrir numerosos ciclos fotocromáticos de ciclación y ciclorreversión sin degradarse.

Además de estas propiedades, los DTEs poseen también un elevado rendimiento cuántico de ciclación y de ciclorreversión, un gran desplazamiento de las bandas del espectro de absorción entre los dos isómeros y tiempos de respuesta cortos. Resulta de especial relevancia el hecho de que ciertos DTEs muestran actividad fotocromática incluso en fase cristalina, una condición que resulta fundamental para una futura aplicación práctica de estos materiales.²⁹⁰

Como ya se ha indicado, los DTEs poseen un doble enlace central, que forma parte de un cicloeteno. Este anillo central juega un papel destacado ya que además de impedir la isomerización *E-Z*, influye en las propiedades de los DTEs, por ejemplo produciendo un desplazamiento en las longitudes de onda de su espectro de absorción.^{278a} También participa en la estabilidad del compuesto ya que una aromaticidad más baja del grupo eteno central en los DTEs, se espera que conduzca a una mayor estabilidad termal del isómero ciclado.²⁹¹

Entre los compuestos más comúnmente empleados como puente eteno se encuentran el perfluorociclopenteno, el ciclopenteno, el anhídrido maleico y las maleimidias,^{278a,292} aunque también se han empleado en menor medida otros cicloetenos (Figura 18).²⁹³

Figura 18



289 Nakamura, S.; Irie, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6136.

290 Morimoto, M.; Irie, M. *Chem. Commun.* **2005**, 3895.

291 Zhu, W.; Yang, Y.; Métivier, R.; Zhang, Q.; Guillot, R.; Xie, Y.; Tian, H.; Nakatani, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10986.

292 (a) Krayushkin, M. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 15. (b) Krayushkin, M. M.; Barachevsky, V. A.; Irie, M. *Heteroatom Chemistry* **2007**, *18*, 557.

293 (a) Zhu, W.; Yang, Y.; Métivier, R.; Zhang, Q.; Guillot, R.; Xie, Y.; Tian, H.; Nakatani, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10986. (b) Chen, S.; Chen, L.-J.; Yang, H.-B.; Tian, H.; Zhu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13596.

Por su parte los DTEs con puente maleimida presentan algunas ventajas en comparación con otros DTEs, como que su máximo de absorción sufre un desplazamiento batocrómico en comparación con los perfluorociclopentenos y que son más resistentes a la hidrólisis que los correspondientes anhídridos maleicos. Dos propiedades que son importantes para aplicaciones biológicas.²⁹⁴

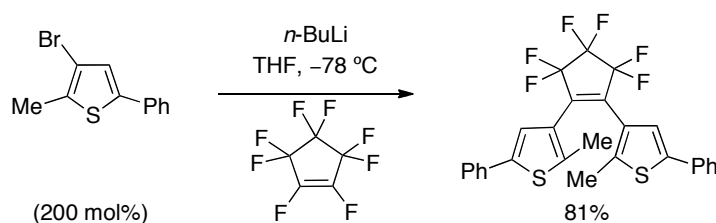
5.2. Síntesis de ditieniletenos

Los métodos de síntesis desarrollados para obtener DTEs se han centrado generalmente en la obtención de DTEs simétricos. A continuación se exponen los procedimientos sintéticos empleados clasificados en función del cicloeteno puente:

(a) Ditieniletenos con un puente perfluorociclopenteno o ciclopenteno:

El procedimiento tradicional y que ha sido más ampliamente utilizado para obtener diarilperfluorociclopentenos simétricos²⁹⁵ y no simétricos,²⁹⁶ consiste en una reacción de adición-eliminación entre el octafluorociclopenteno y un (tiofen-3-il)litio obtenido a partir del correspondiente bromuro (Esquema 151).²⁹⁷

Esquema 151



Un método alternativo se basa en la acilación de un derivado de tiofeno por reacción con el dietiléster del ácido hexafluoroglutarico, seguida por un acoplamiento de McMurry intramolecular que permite formar el anillo de cicloalqueno central (Esquema 152).²⁹⁸

294 Elsner, C.; Cordes, T.; Dietrich, P.; Zastrow, M.; Herzog, T. T.; Rück-Braun, K.; Zinth, W. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1033.

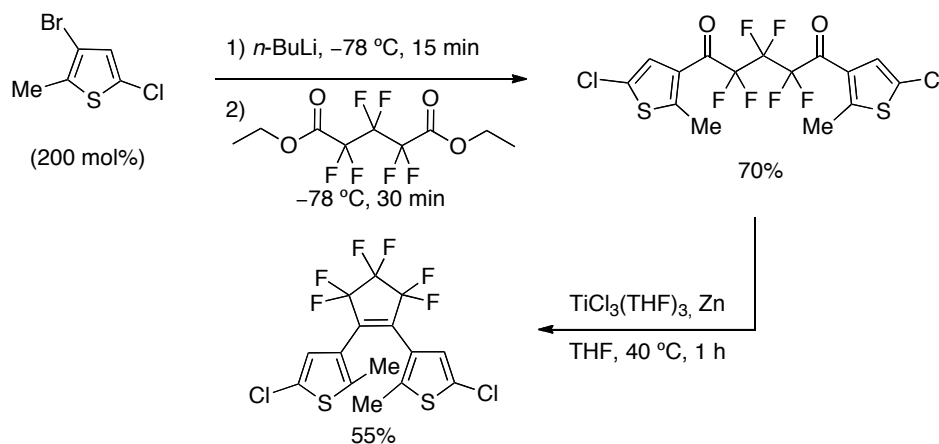
295 Makoto, H.; Sumiya, R.; Horikawa, Y.; Irie, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 206.

296 Li, Z.-X.; Liao, L.-Y.; Sun, W.; Xu, C.-H.; Zhang, C.; Fang, C.-J.; Yan, C.-H. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 5190.

297 Irie, M.; Lifka, T.; Kobatake, S.; Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4871.

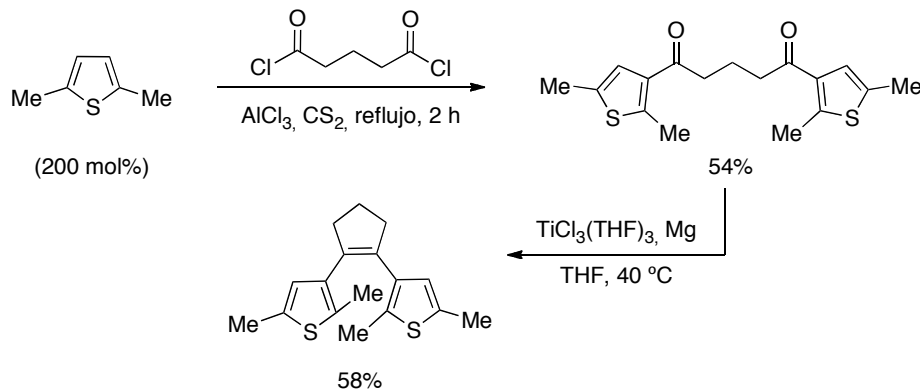
298 Lucas, L. N.; de Jong, J. J. D.; van Esch, J. H.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 155.

Esquema 152



Los DTEs con un anillo de ciclopenteno central también se pueden obtener mediante un procedimiento similar, a partir de una 1,5-diaril-1,5-dicetona, preparada mediante una acilación de Friedel-Crafts. La posterior reacción de McMurry intramolecular sobre este compuesto condujo al correspondiente cicloalqueno puente (Esquema 153).²⁹⁸

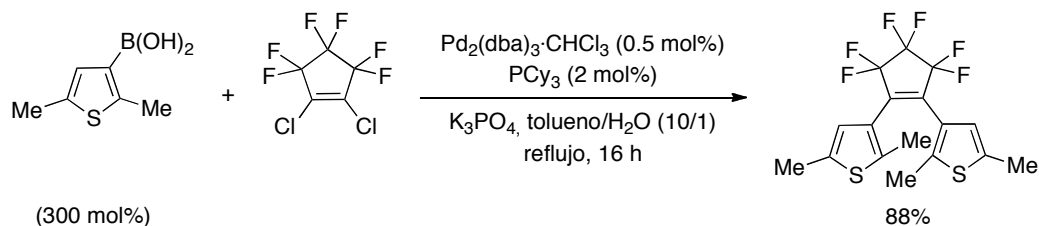
Esquema 153



Recientemente se ha demostrado que la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki permite el acceso a DTEs simétricos por reacción de un ácido tiofen-3-ilborónico con 1,2-diclorohexafluorociclopenteno, empleando como sistema catalítico Pd₂(dba)₃·CHCl₃ y PCy₃ en una mezcla de tolueno/agua a reflujo y en presencia de K₃PO₄ como base (Esquema 154).²⁹⁹

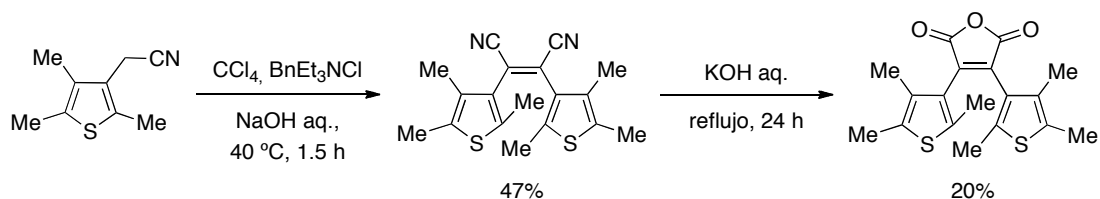
299 Hiroto, S.; Suzuki, K.; Kamiya, H.; Shinokubo, H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7149.

Esquema 154

(b) *Ditieniletenos con un puente anhídrido maleico:*

Los DTEs con un puente de anhídrido maleico se han sintetizado fundamentalmente mediante tres procedimientos diferentes. Una de las síntesis consiste en la dimerización de un 3-cianometiltiofeno en medio alcalino en presencia de CCl_4 , obteniéndose un 1,2-dinitrilo convenientemente sustituido que es hidrolizado en medio básico dando lugar a una reacción de ciclación para formar el anhídrido (Esquema 155). La principal limitación de este procedimiento radica en los bajos rendimientos obtenidos tanto en la síntesis del compuesto dinitrilo como del anhídrido.³⁰⁰

Esquema 155

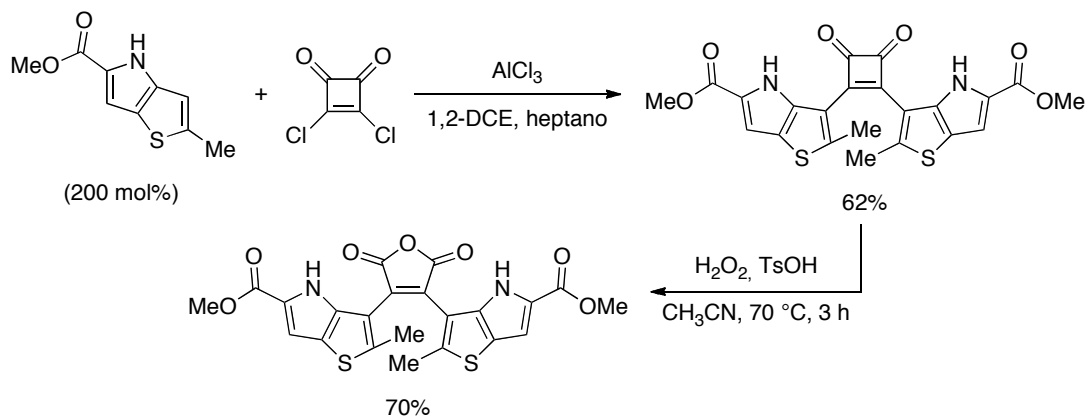


Otro procedimiento consistió en la acilación regioselectiva de un tienopirrol con 3,4-diclorociclobut-3-ene-1,2-diona en presencia de AlCl_3 . La posterior oxidación Baeyer-Villiger de la ciclobutenodiona central condujo al correspondiente anhídrido maleico (Esquema 156).³⁰¹

300 Irie, M.; Mohri, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 803.

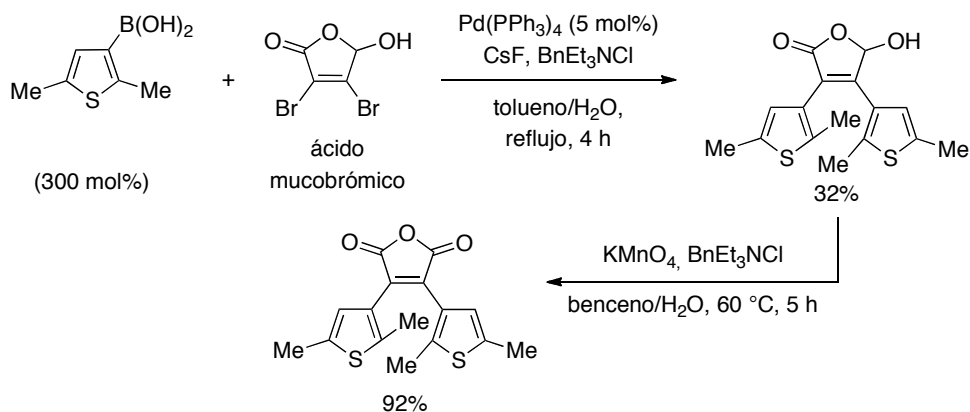
301 Krayushkin, M. M.; Yarovenko, V. N.; Semenov, S. L.; Shirinyan, V. Z.; Martynkin, A. Y.; Uzhinov, B. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1331.

Esquema 156



Una tercera propuesta consistió en una reacción de acoplamiento cruzado entre un ácido tiofen-3-ilborónico y el ácido mucobromico, bajo condiciones de catálisis de transferencia de fase, en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y fluoruro de cesio (Esquema 157).³⁰² Aunque el rendimiento de esta reacción es bajo, hay que resaltar que los compuestos de partida son económicos y relativamente fáciles de obtener, lo que representa una ventaja frente a los métodos anteriores.

Esquema 157



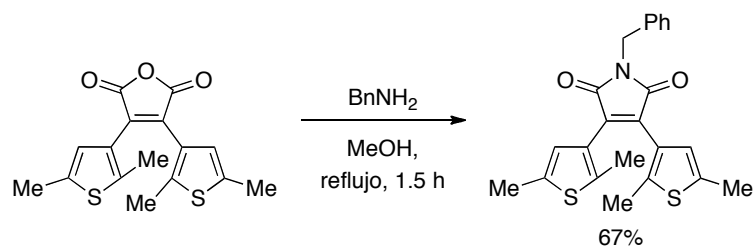
(c) *Ditieniletenos con un puente maleimida:*

Los DTEs con puente maleimida son menos frecuentes que aquellos que poseen un perfluorociclopenteno como cicloeteno central y generalmente se obtienen

302 Shrunov, S. V.; Stoyanovich, F. M.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, *53*, 2338.

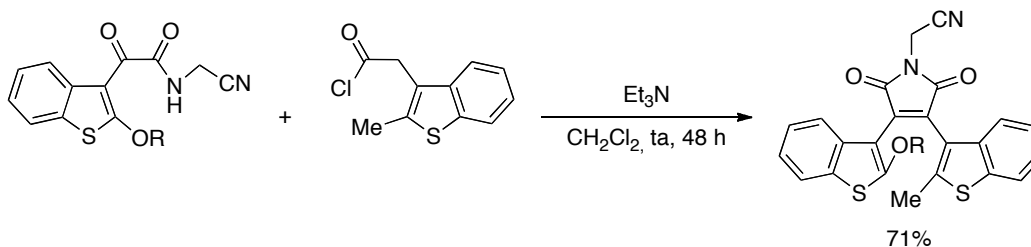
desde los correspondientes anhídridos mediante una reacción de aminación (Esquema 158).³⁰³

Esquema 158



Además de este procedimiento también se han desarrollado otras metodologías que permiten obtener DTEs con un puente maleimida. Una aproximación general consistió en la formación del anillo de maleimida por reacción entre una 2-cetoamida y un cloruro de ácido, seguido de condensación intramolecular (Esquema 159).³⁰⁴

Esquema 159



La aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado en la síntesis de compuestos fotocromáticos que poseen un puente maleimida es relativamente reciente. A pesar de que esta constituye una de las herramientas más eficaces para formar enlaces C–C entre carbonos de hibridación sp^2 , y de que ha sido empleada para obtener maleimidias con sustituyentes de tipo arilo,³⁰⁵ existen pocos ejemplos de su aplicación en la síntesis de DTEs con un puente maleimida.

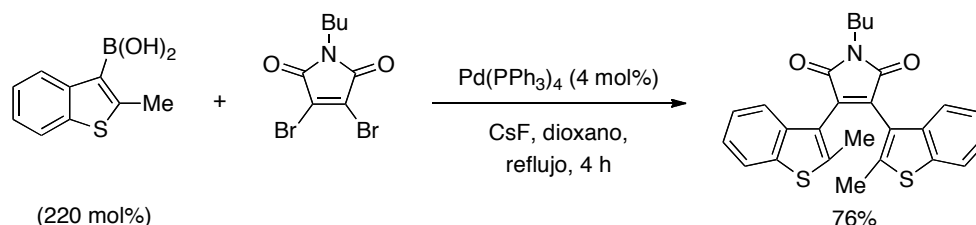
303 Krayushkin, M. M.; Shirinyan, V. Z.; Belen'kii, L. I.; Shimkin, A. A.; Martynkin, A. Y.; Uzhinov, B. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1335.

304 Tadatsugu, T.; Uchida, K.; Irie, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6066.

305 Ejemplos de acoplamiento de Suzuki: (a) Neel, D. A.; Jirousek, M. R.; McDonald III, J. H. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *8*, 47. (b) Routier, S.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7025. (c) Pews-Davtyan, A.; Tillack, A.; Ortinau, S.; Rolfs, A.; Beller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 992. (d) Stewart, S. G.; Ho, L. A.; Polomska, M. E.; Percival, A. T.; Yeoh, G. C. T. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1657. (e) Onimura, K.; Matsushima, M.; Nakamura, M.; Tominaga, T.; Yamabuki, K.; Oishi, T. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2011**, *49*, 3550. (f) Awuah, E.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3122.

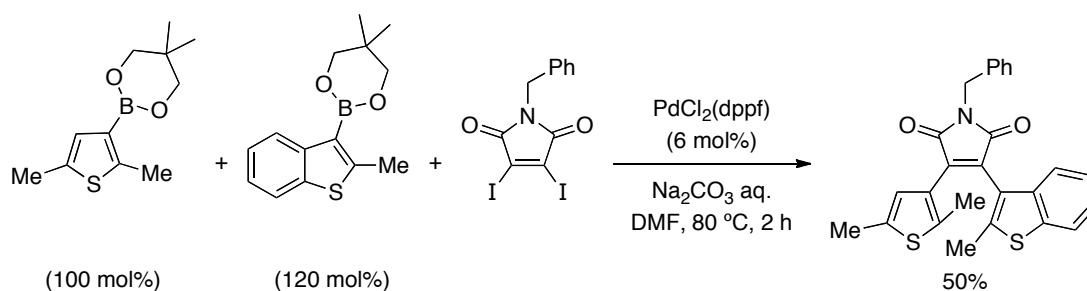
En el año 2006 el grupo del profesor Irie publicó la primera de estas aproximaciones por reacción del ácido (2-metilbenzotiofen-3-il)borónico con 3,4-dibromo-*N*-butilmaleimida empleando como catalizador Pd(PPh₃)₄ y fluoruro de cesio como base, de este modo se obtuvo la correspondiente maleimida disustituida en buen rendimiento (Esquema 160).³⁰⁶

Esquema 160



Otro ejemplo de reacción de Suzuki en la síntesis de DTEs con un puente maleimida emplea como electrófilo la 3,4-diiodo-*N*-bencilmaleimida y PdCl₂(dppf) como catalizador. Bajo estas condiciones, la reacción en presencia de dos ésteres borónicos diferentes proporcionó una mezcla de compuestos entre los que se aisló la diheteroarilmaleimida no simétrica en un 50% de rendimiento (Esquema 161).³⁰⁷

Esquema 161



Los compuestos organometálicos de indio(III) se han mostrado como herramientas eficaces en la formación de enlaces carbono-carbono mediante reacciones de acoplamiento cruzado con sustratos arílicos y heteroarílicos.³⁰⁸ En concreto, los triorganoíndicos se han empleado en la síntesis de maleimidias 3,4-disustituidas de forma no simétrica mediante reacciones de acoplamiento

Ejemplo de acoplamiento de Stille: (g) Shen, L.; Prouty, C.; Conway, B. R.; Westover, L.; Xu, J. Z.; Look, R. A.; Chen, X.; Beavers, M. P.; Roberts, J.; Murray, W. V.; Demarest, K. T.; Kuo, G.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1239.

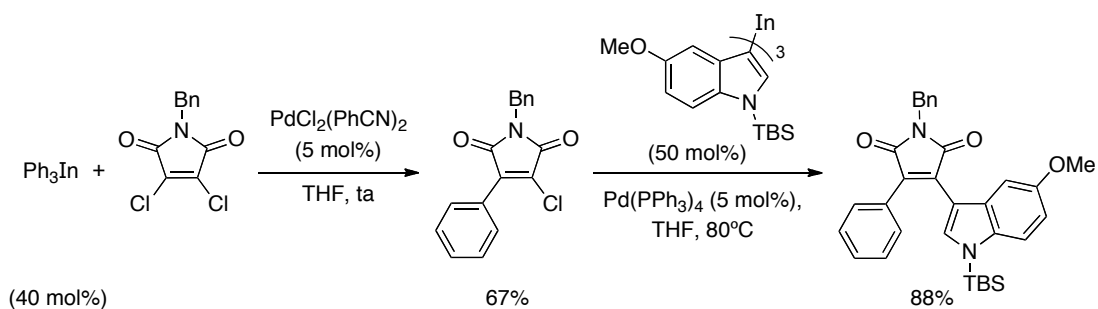
306 Shorunov, S. V.; Krayushkin, M. M.; Stoyanovich, F. M.; Irie, M. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1490.

307 El Yahyaoui, A.; Félix, G.; Heynderickx, A.; Moustrou, C.; Samat, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9482.

308 Para una muestra de esta metodología véase capítulo 2 página 47.

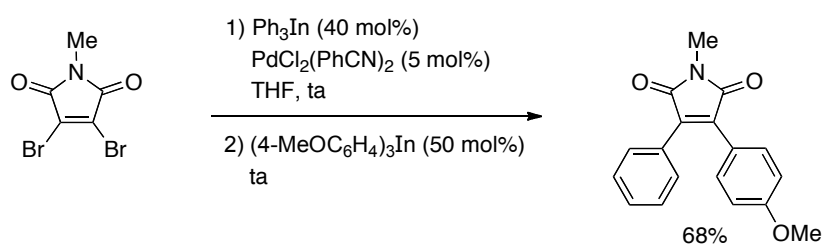
cruzado selectivas y secuenciales.³⁰⁹ De esta forma, la reacción de un 40 mol% de un primer organometálico con una 3,4-dihalomaleimida, en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, proporcionó selectivamente el producto de monosustitución en buen rendimiento (67%). Posteriormente, la maleimida monosustituida se empleó para llevar a cabo una segunda reacción de acoplamiento cruzado con un triindoilindio a reflujo, empleando como catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Esquema 162).

Esquema 162



Las maleimidias 3,4-disustituidas también pueden obtenerse en un único matraz de reacción a partir de la 3,4-dibromo-N-metilmaleimida, en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ y adición sucesiva de dos organoíndicos diferentes a temperatura ambiente (Esquema 163).

Esquema 163

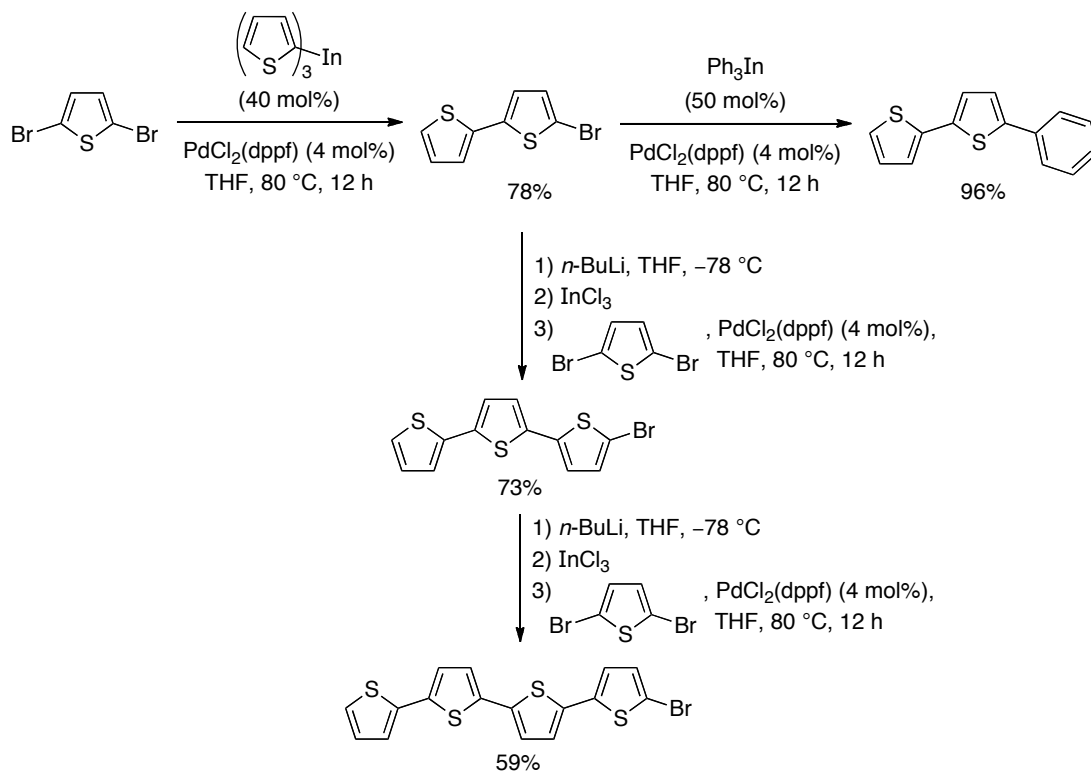


Los organometálicos de indio también han sido aplicados por este grupo de investigación en la síntesis de tiofenos sustituidos y oligotiofenos mediante reacciones de acoplamiento cruzado selectivo, secuencial e iterativo. En estas últimas, los 2-bromotiofenos obtenidos en una primera reacción de acoplamiento cruzado selectivo a partir de 2,5-dibromotiofeno, pueden ser empleados como nuevos nucleófilos en posteriores reacciones (Esquema 164).³¹⁰

309 Bouissane, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1285.

310 Martínez, M. M.; Peña-López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3892.

Esquema 164



Con estos precedentes en relación a la reactividad y selectividad de los organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado con 3,4-dihalomaleimidias, junto con su aplicación en la síntesis de tiofenos sustituidos, nos han llevado a plantear la síntesis de nuevos DTEs no simétricos con puente maleimida mediante reacciones de acoplamiento cruzado con triorganoíndicos.

De manera general, los métodos sintéticos empleados en la síntesis de ditieniletenos constan de numerosas etapas y emplean compuestos de partida que son caros o difíciles de obtener. Por otro lado, a pesar de las ventajas inherentes a la reacción de acoplamiento cruzado, su aplicación en la síntesis de esta clase de compuestos es bastante limitada, el número de diheteroariletenos sintetizados empleando esta metodología es escaso y la mayoría de ellos son compuestos simétricos.^{299,306}

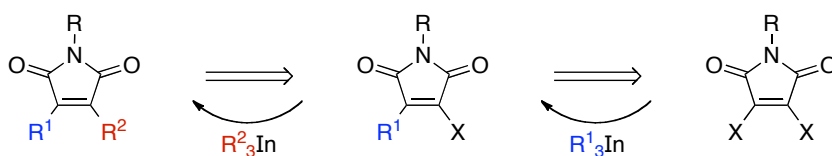
5.3. Resultados y discusión

De acuerdo con los objetivos planteados al comienzo de esta memoria, en este capítulo se aborda la síntesis de ditieniltenos no simétricos con un puente maleimida y su comportamiento como materiales fotocromáticos.

La síntesis de diariltenos y DTEs no simétricos con propiedades fotocromáticas no es muy habitual^{298,311} y sólo existen algunos ejemplos de preparación de estos compuestos mediante la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki.^{307,312} Por este motivo, el desarrollo de una metodología que permita sintetizar DTEs con dos sustituyentes distintos posee un interés adicional ya que además de ampliar la diversidad estructural, permite una funcionalización selectiva de estos compuestos. En base a la experiencia de este grupo de investigación,^{309,310} la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) podría constituir un método útil para obtener DTEs no simétricos.

La síntesis de DTEs no simétricos con un anillo de maleimida puente, se planteó como una secuencia de reacciones de acoplamiento cruzado. Atendiendo a la alta selectividad mostrada por los organometálicos de indio en reacciones de monoacoplamiento en sustratos con varias posiciones equivalentes,^{309,310} la introducción de los distintos grupos heteroaromáticos se llevaría a cabo mediante dos reacciones de acoplamiento cruzado consecutivas (Figura 19).

Figura 19



donde los sustituyentes R¹ y R² serían tiofenos sustituidos que darían lugar a los correspondientes organometálicos de indio a partir de R¹-Br y R²-Br por reacción de intercambio halógeno-metal y transmetalación a indio.

De acuerdo con este planteamiento, la síntesis de DTEs no simétricos constará de tres etapas: (1) preparación de los bromotiofenos sustituidos, (2)

311 (a) Chen, Y.; Zeng, D. X.; Fan, M. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1435. (b) Kose, M. J. *Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2004**, *165*, 97. (c) Giordano, L.; Vermeij, R. J.; Jares-Erijman, E. A. *Arkivoc* **2005**, *xii*, 268. (d) Gorodetsky, B.; Branda, N. R. *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 786. (e) Li, Z.-X.; Liao, L.-Y.; Sun, W.; Xu, C.-H.; Zhang, C.; Fang, C.-J.; Yan, C.-H. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 5190.

312 Singer, M.; Jäschke, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8372.

síntesis de las 3-halomaleimidias monosustituidas, mediante una primera reacción de acoplamiento cruzado sobre la 3,4-dihalomaleimida, y (3) obtención del ditienileno mediante una segunda reacción de acoplamiento cruzado sobre la 3-halomaleimida monosustituida. A continuación se detallan los resultados obtenidos en cada una de estas etapas.

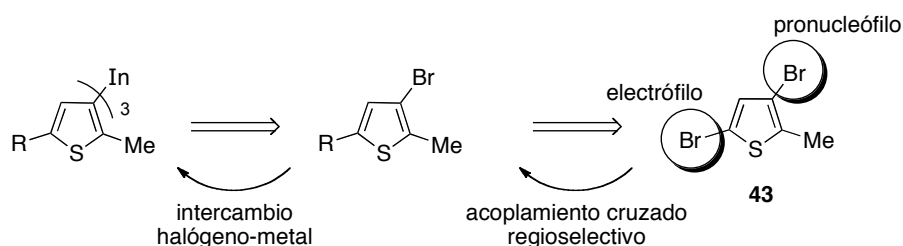
5.3.1. Síntesis de ditienilenos con puente maleimida.

5.3.1.1 Preparación de 3-bromotiofenos 2,5-disustituidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III)

Como se ha expuesto en la introducción de este capítulo los diarilenos, que poseen grupos heteroaromáticos como el tiofeno y el benzotiofeno se encuentran entre los candidatos más prometedores para posibles aplicaciones optoelectrónicas,^{278a,b} por lo que los grupos R elegidos son tiofenos o benzotiofenos. Además, estos grupos heteroaromáticos poseerán un grupo metilo en la posición C-2 ya que estos sustituyentes mejoran la estabilidad de los ditienilenos tras la etapa de fotociclación,²⁹⁹ evitando la oxidación a la que son propensos estos compuestos cuando no poseen sustituyentes en la posición C-2, como en el caso del fenantreno.²⁷³

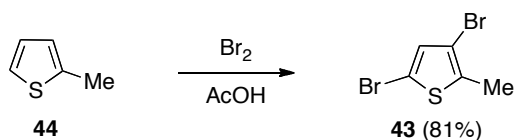
Teniendo en cuenta ambos factores, decidimos sintetizar 3-bromo-2-metiltiofenos sustituidos en la posición C-5, de manera que puedan ser empleados en una segunda etapa como futuros nucleófilos que permitan la síntesis de nuevos diheteroarilenos. El compuesto de partida será el 3,5-dibromo-2-metiltiofeno (**43**) que actuará como electrófilo en la posición C-5 y como pronucleófilo en la posición C-3 (Figura 20).

Figura 20



La síntesis de **43** se llevó a cabo, de acuerdo al procedimiento descrito,³¹³ por bromación del 2-metiltiofeno (**44**) con bromo en ácido acético a 0 °C, consiguiendo obtener el 3,5-dibromo-2-metiltiofeno (**43**) en un rendimiento del 81% (Esquema 165).

Esquema 165



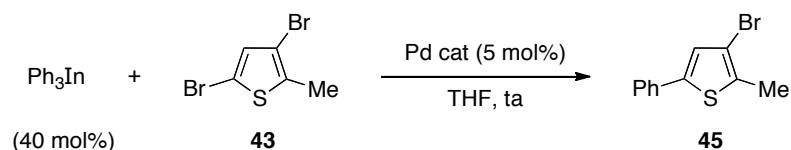
Una vez preparado el tiofeno **43** y teniendo en cuenta que la mayor reactividad de la molécula de tiofeno en reacciones de acoplamiento cruzado se encuentra en las posiciones C-2 y C-5 frente a las posiciones C-3 y C-4,³¹⁴ los tiofenos sustituidos en C-5 podrían ser sintetizados selectivamente mediante una reacción de monoacoplamiento cruzado catalizada por paladio a partir de 3,5-dibromo-2-metiltiofeno (**43**).

Con el fin de estudiar la selectividad en las reacciones de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio con **43**, se escogió como organometálico el trifenilindio (40 mol%) y la reacción de acoplamiento cruzado se estudió variando tanto los catalizadores de paladio utilizados como las condiciones de reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 11. Los catalizadores PdCl₂(PhCN)₂ y Pd₂(dba)₃ condujeron al producto de acoplamiento regioselectivo **45** en bajo rendimiento (entradas 2 y 4), mientras que el empleo de PdCl₂(DPEPhos) y Pd(PPh₃)₄ condujeron al bromotiofeno **45** en rendimientos moderados (entradas 1 y 5). Los mejores resultados se obtuvieron con el PdCl₂(dppf) que después de 15 horas, permitió aislar el producto de monoacoplamiento en la posición C-5 (**45**) en un rendimiento del 86%.

313 Bai, Y.; Louis, K. M.; Murphy, R. S. *J. Photochem. Photobiol. A* **2007**, *192*, 130.

314 Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245.

Tabla 11

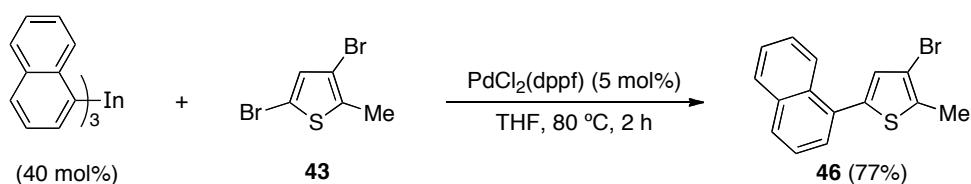


Entrada	Catalizador	t (h)	Rendimiento (%)
1	$\text{PdCl}_2(\text{DPEPhos})$	15	56
2	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	15	39
3	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	15	86
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{DavePhos}^{\text{a}}$	15	30
5 ^b	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	14	63

^a DavePhos (20 mol%). ^b La reacción se llevó a cabo a reflujo (80 °C).

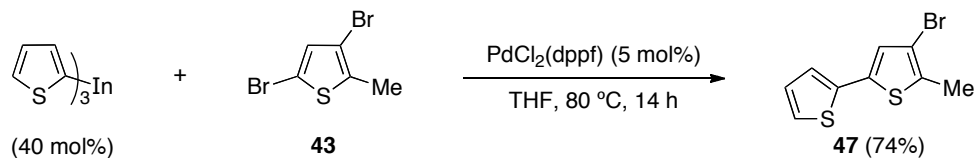
A raíz de este resultado, se estudió la reacción de acoplamiento con un organometálico de indio más voluminoso, el tri(naftalen-1-il)indio. En este caso, fue necesario calentar a 80 °C para que la reacción condujese regioselectivamente al 3-bromo-2-metil-5-(naftalen-1-il)tiofeno (**46**) en buen rendimiento (77%, Esquema 166).

Esquema 166



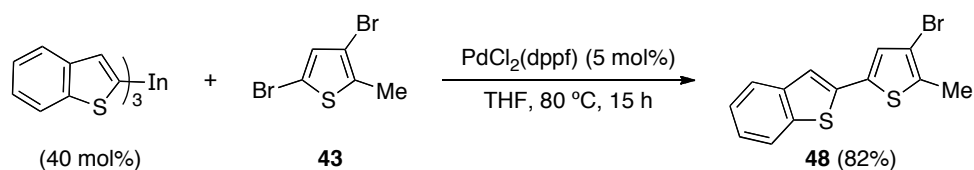
Tras los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento cruzado empleando organometálicos arílicos, decidimos comprobar si la reacción también era eficaz con organometálicos heteroarílicos como el tiofeno. De este modo, el tri(tiofen-2-il)indio (40 mol%) se añadió sobre una disolución de **43** con $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y tras 14 horas a 80 °C se obtuvo el ditiofeno **47** con un rendimiento del 74% (Esquema 167).

Esquema 167



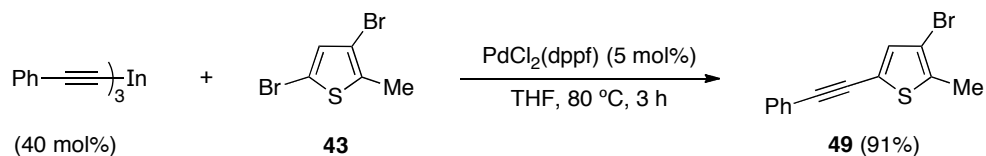
A continuación también se ensayó el acoplamiento con otro compuesto heteroaromático, el benzotiofeno. El triorganoíndico derivado se preparó mediante una *orto*-litiación del benzotiofeno con *n*-BuLi, seguida de la adición de InCl₃. El tri(benzotiofen-2-il)indio (40 mol%) se añadió sobre una mezcla de **43** y PdCl₂(dppf). De este modo, al cabo de 15 horas a reflujo se obtuvo el correspondiente producto de acoplamiento selectivo en C-5 (**48**) en buen rendimiento (82%, Esquema 168).

Esquema 168



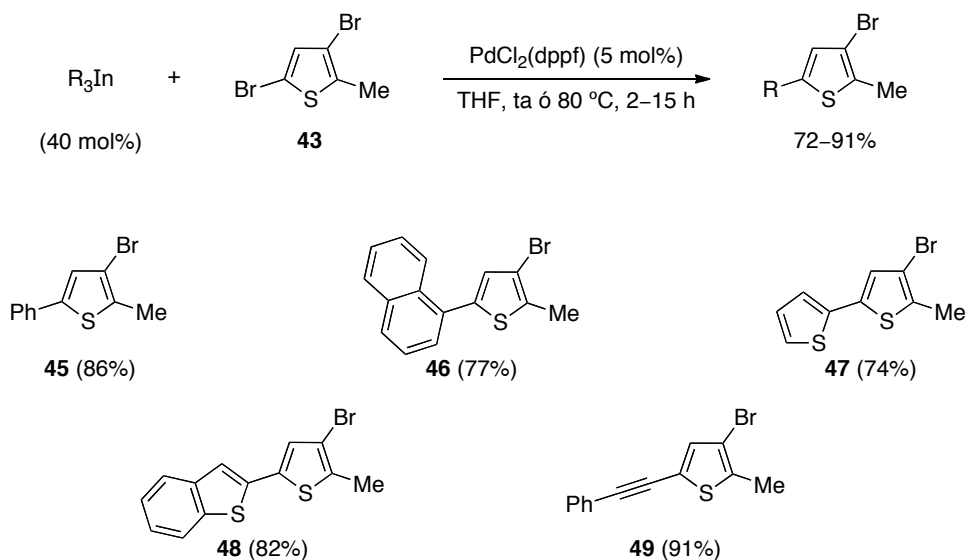
Con el fin de comprobar la versatilidad de esta metodología decidimos utilizar un organometálico alquínico. La reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones que en los casos anteriores haciendo reaccionar el dibromotiofeno **43** con trifeniletinilindio a 80 °C obteniéndose, tras 3 horas, el producto de monoacoplamiento en C-5 (**49**) con un rendimiento excelente (91%, Esquema 169).

Esquema 169



Los resultados obtenidos en la síntesis de 3-bromo-2-metilthiofenos sustituidos en C-5 mediante reacciones de acoplamiento cruzado con triorganoíndicos arílicos, heteroarílicos y alquínicos se resumen en el siguiente esquema.

Esquema 170



La reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) ha permitido sintetizar de manera regioselectiva distintos bromotiofenos sustituidos en C-5 con grupos arilo, heteroarilo y alquínilo, mediante un procedimiento eficaz con el que se obtuvieron rendimientos comprendidos entre 72–81% y con tiempos de reacción relativamente cortos. A continuación, siguiendo la estrategia planteada anteriormente, estos compuestos serán transformados en los correspondientes triorganoíndicos para estudiar la síntesis de compuestos fotocromicos mediante reacciones de acoplamiento cruzado consecutivas con organometálicos de indio(III).

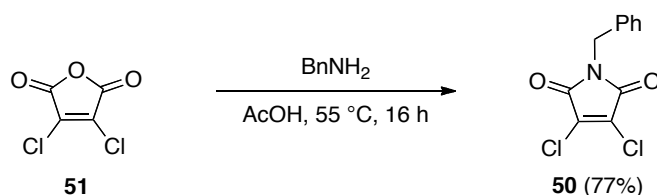
5.3.1.2. Reacciones de acoplamiento cruzado selectivas con organometálicos de indio sobre 3,4-dihalomaleimidias.

Una vez obtenidos los 3-bromotiofenos de partida, que serán empleados posteriormente como pronucleófilos en la síntesis de DTEs, la siguiente etapa a afrontar fue el estudio de la reactividad de los organometálicos de indio en la síntesis de compuestos fotocromáticos que posean una maleimida como puente cicloeteno. Como se describió en el apartado 5.2., los organometálicos de indio(III) permiten llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado sobre este tipo de sustratos empleando, entre otros, nucleófilos aromáticos y heteroaromáticos.³⁰⁹ La primera etapa de este estudio consistió en comprobar si estas condiciones de reacción también eran adecuadas para sintetizar compuestos fotocromicos. En este caso, los nucleófilos empleados están más impedidos debido a la presencia de un

grupo metilo adyacente a la posición de formación enlace carbono-carbono entre la maleimida y el compuesto heteroaromático.

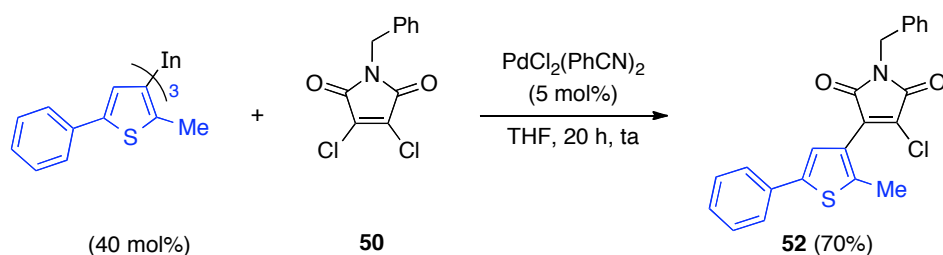
Antes de comprobar la eficacia de esta metodología, se abordó la elección del electrófilo. Teniendo en cuenta que este debe ser fácil de obtener y económico, se seleccionó la 3,4-dicloro-*N*-bencilmaleimida (**50**) que puede ser preparada fácilmente a partir del anhídrido dicloromaleico (**51**). Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,^{305d} la reacción de **51** con bencilamina en ácido acético a 55 °C proporcionó tras 16 horas la maleimida **50** en un rendimiento del 77% (Esquema 171).

Esquema 171



Inicialmente se estudió la reacción de acoplamiento cruzado haciendo reaccionar **50** con el organometálico de indio obtenido a partir del 3-bromo-2-metil-5-feniltiofeno (**45**). El compuesto triorganoíndico se preparó mediante una reacción de intercambio halógeno-metal por tratamiento del bromuro **45** con *n*-BuLi a baja temperatura (−78 °C, 30 minutos), seguida de la adición de una disolución de InCl₃ también a baja temperatura. De acuerdo con la experiencia del grupo en reacciones de acoplamiento cruzado sobre 3,4-halomaleimidias,³⁰⁹ este organometálico (40 mol%) se añadió sobre una disolución de **50** y un 5 mol% de PdCl₂(PhCN)₂ en THF seco, lo que tras 20 horas a temperatura ambiente condujo de manera selectiva al producto de monoacoplamiento cruzado **52** sobre la cloromaleimida en un rendimiento del 70% (Esquema 172).

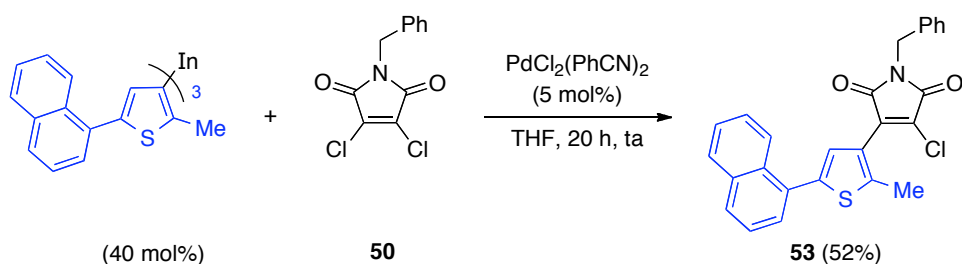
Esquema 172



De esta manera se confirmó que esta metodología también es adecuada para la síntesis de maleimidias sustituidas con grupos heteroaromáticos impedidos

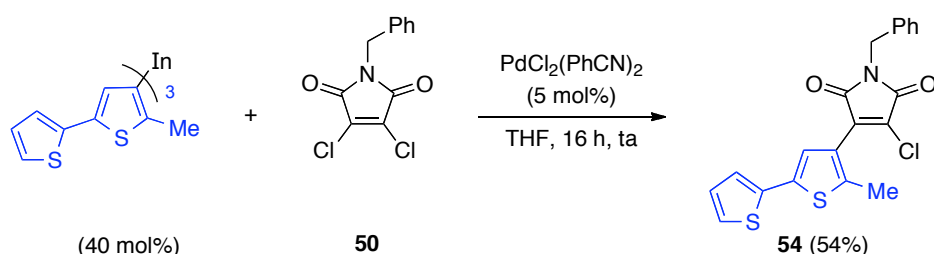
estéricamente y se extendió a otros organometálicos de indio. Así, el 3-bromo-2-metil-5-(naftalen-1-il)tiofeno (**46**) se sometió a una reacción de intercambio halógeno-metal seguida de una transmetalación, proporcionando el correspondiente organometálico de indio (40 mol%) que fue añadido sobre una disolución de la 3,4,-dicloromaleimida **50** y el catalizador de paladio. Tras 20 horas a temperatura ambiente se obtuvo la correspondiente maleimida monosustituida **53** en un rendimiento moderado (52%, Esquema 173).

Esquema 173



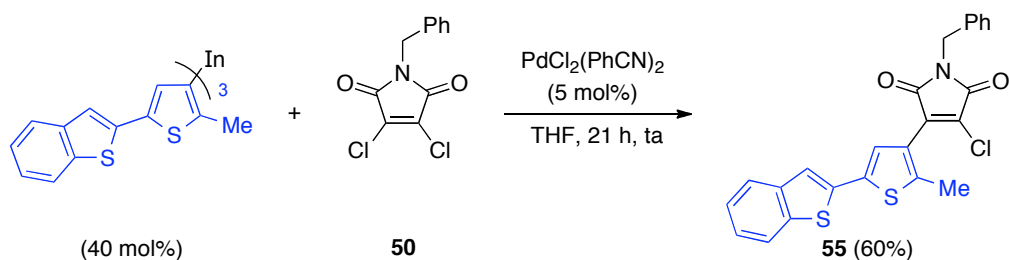
A continuación se estudió el acoplamiento empleando un organometálico de tipo ditiofenilo. Al igual que en los casos anteriores, el organometálico de indio derivado del bromuro **47** se preparó siguiendo el procedimiento habitual, pero en este caso fue necesario aumentar el tiempo de la reacción de intercambio halógeno-metal, de 30 minutos a 3 horas, para que la litiación fuera completa antes de añadir el InCl_3 . Seguidamente, el triorganoíndico se hizo reaccionar con la maleimida **50** en presencia de un 5 mol% de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ conduciendo a la cloromaleimida sustituida en C-4 **54** en un rendimiento del 54% (Esquema 174).

Esquema 174



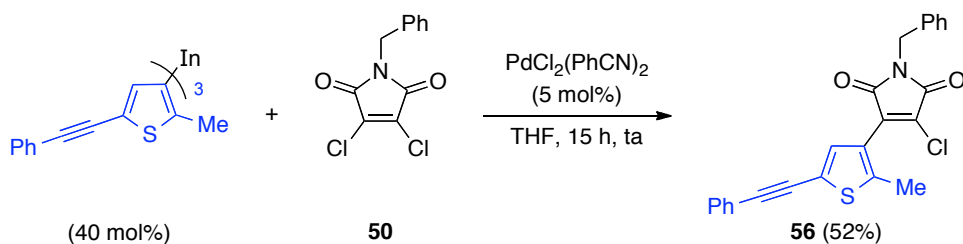
En la siguiente reacción de acoplamiento se empleó el bromotiofeno sustituido con un grupo benzotiofeno en C-5 (**48**). El triorganoíndico se obtuvo por tratamiento de **48** con $n\text{-BuLi}$ seguido de la adición de InCl_3 , y se añadió sobre una disolución de la dicloromaleimida **50** en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ dando lugar, tras 21 horas a temperatura ambiente, al correspondiente producto de monoacoplamiento (**55**) en un rendimiento del 60% (Esquema 175).

Esquema 175



Además de los tiofenos que presentan sustituyentes aromáticos y heteroaromáticos en C-5, la reacción de acoplamiento sobre la cloromaleimida **50** también se estudió empleando como nucleófilo el tiofeno con un sustituyente alquínico en C-5 (**49**). El primer paso consistió en la preparación del organometálico de indio(III) que se obtuvo a partir de **49** mediante una reacción de intercambio halógeno-metal seguida de transmetalación con InCl_3 . El triorganoíndico así obtenido (40 mol%) se hizo reaccionar en presencia de un 5 mol% del catalizador de paladio con 3,4-dicloro-*N*-bencilmaleimida (**50**) en THF a temperatura ambiente, proporcionando la maleimida monosustituida **56** en un 52% de rendimiento (Esquema 176).

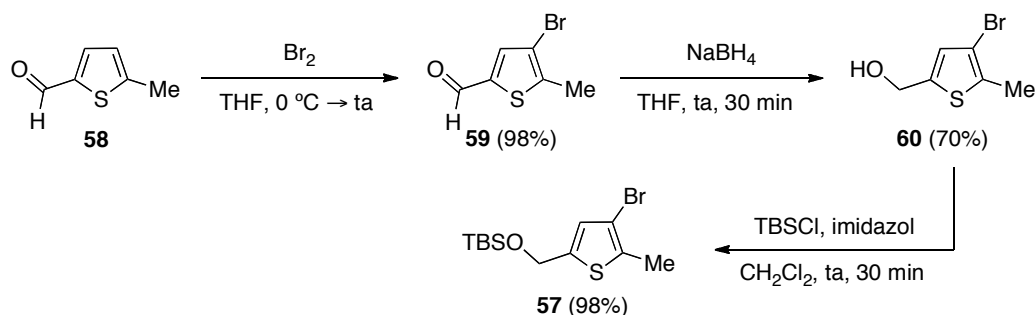
Esquema 176



Con el fin de ampliar la diversidad de maleimidias monosustituidas que pueden ser sintetizadas mediante el empleo de esta metodología, además de utilizar como nucleófilos los 3-bromo-2-metilthiolenos sustituidos en la posición C-5 que fueron obtenidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III), se prepararon también otros bromotiofenos para ser empleados en la reacción de monoacoplamiento sobre la dicloromaleimida **50**. Este es el caso del tiofeno funcionalizado **57** que se sintetizó a partir del 5-metilthiolen-2-carbaldehído (**58**) sobre el que se realizó una bromación que condujo al aldehído **59**.^{311b} A continuación se llevó a cabo la reducción del mismo con borohidruro sódico a temperatura ambiente, dando lugar al correspondiente alcohol (**60**) en buen rendimiento. Por último, **60** se protegió como un éter de silicio por tratamiento con cloruro de *tert*-butildimetilsililo en presencia de imidazol,

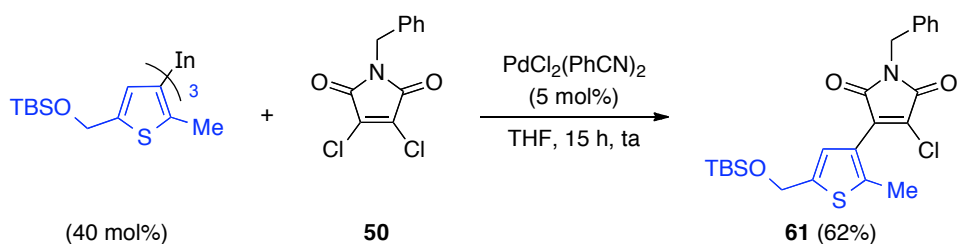
obteniéndose, tras purificar por cromatografía en columna, el bromotiofeno **57** con un rendimiento del 98% (Esquema 177).

Esquema 177



Posteriormente, el tratamiento de **57** con *n*-BuLi a baja temperatura proporcionó el compuesto litiado que fue sometido a una reacción de transmetalación para obtener el correspondiente triorganoíndico. Al añadir este organometálico sobre una disolución de 3,4-dicloro-*N*-bencilmaleimida (**50**) y PdCl₂(PhCN)₂ se obtuvo después de 15 horas a temperatura ambiente el producto de monoacoplamiento sobre la maleimida (**61**) en un rendimiento del 62% (Esquema 178).

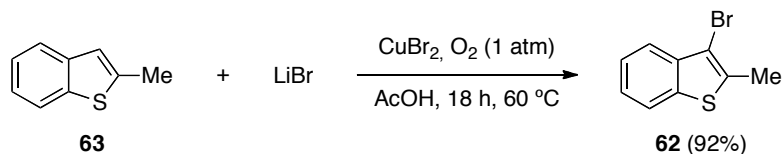
Esquema 178



Los benzotiofenos son sustituyentes muy habituales en los ditieniletenos ya que aumentan la estabilidad térmica y la resistencia a la fatiga de los compuestos fotocromáticos. Por este motivo decidimos preparar el tri(2-metilbenzo[*b*]tiofen-3-il)indio. La obtención del 3-bromo-2-metilbenzo[*b*]tiofeno (**62**), a partir del cual se obtiene el organometálico de indio, se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía³¹⁵ mediante una bromación oxidante catalizada por cobre de 2-metilbenzo[*b*]tiofeno (**63**) en presencia de bromuro de litio, que actúa como fuente de bromo, y de oxígeno (Esquema 179).

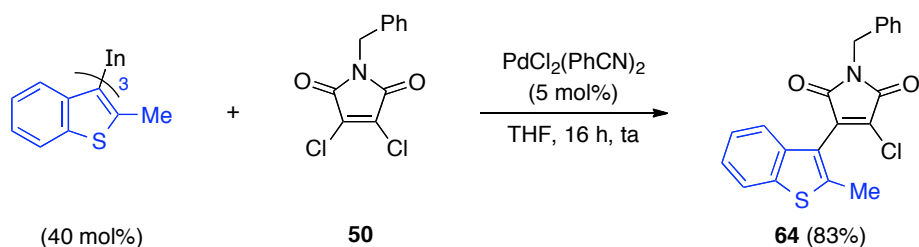
315 Yang, L.; Lu, Z.; Stahl, S. S. *Chem. Commun.* **2009**, 6460.

Esquema 179



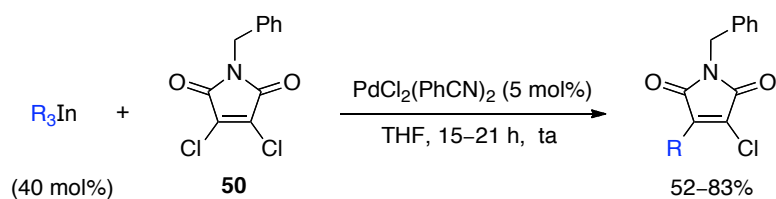
El triorganoíndico obtenido desde el bromuro **62** se sintetizó mediante una reacción de intercambio halógeno-metal con *n*-BuLi seguida de una etapa de transmetalación con InCl_3 . A continuación, se hizo reaccionar la dicloromaleimida **50** con este triorganoíndico bajo catálisis de paladio, según las mismas condiciones experimentales de los acoplamientos anteriores, aunque en este caso fue necesario el empleo de un 60 mol% del organometálico de indio para obtener en buen rendimiento (83%) el producto de acoplamiento cruzado selectivo **64** (Esquema 180).

Esquema 180



Los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento cruzado selectivo de distintos compuestos organometálicos de indio(III) heteroarílicos con la 3,4-dicloromaleimida **50** bajo catálisis de paladio se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 12: Reacciones de acoplamiento cruzado selectivas de organometálicos de indio(III) con 3,4-dicloro-N-bencilmaleimida (**50**).

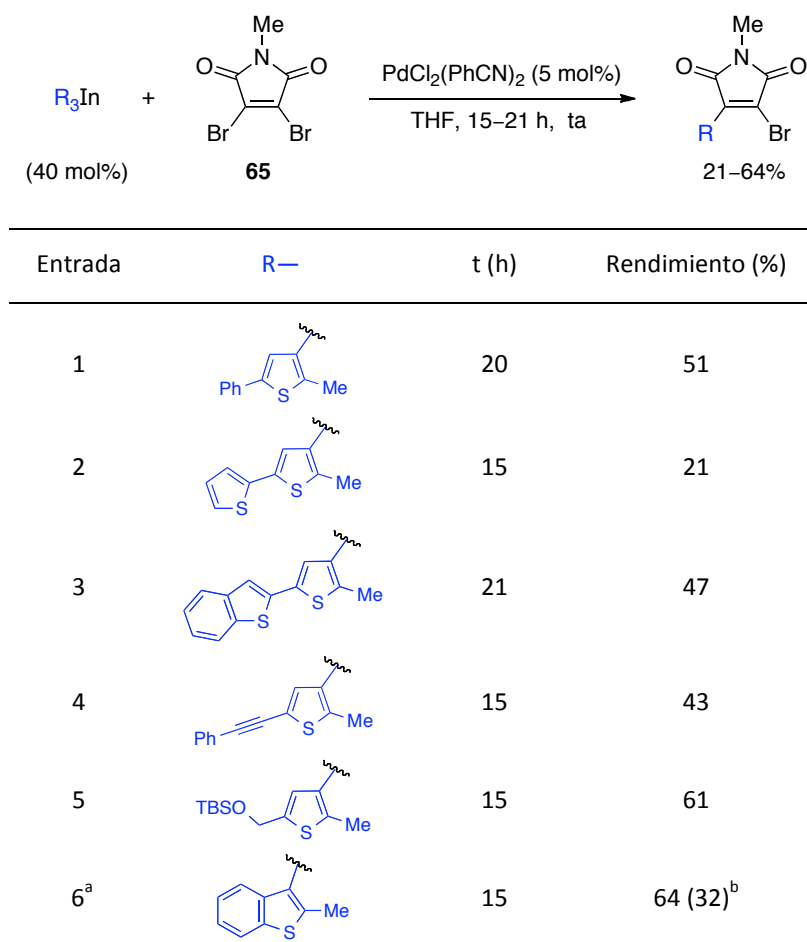


Entrada	R—	t (h)	Producto	Rendimiento (%)
1		20	52	70
2		16	53	76
3		15	54	54
4		21	55	59
5		15	56	52
6		15	61	62
7 ^a		15	64	83

^a Se empleó un 60 mol% del R_3In .

Paralelamente también se estudió la reacción de estos organometálicos de indio con el compuesto comercial 3,4-dibromo-N-metilmaleimida (**65**) con el fin de comparar la influencia del grupo saliente en la reacción. Los acoplamientos se realizaron bajo las mismas condiciones de reacción que en el caso de la dicloromaleimida **50**, es decir, empleando un 40 mol% del organometálico de indio y llevando a cabo la reacción en presencia de un 5 mol% de $PdCl_2(PhCN)_2$ a temperatura ambiente, pero empleando como electrófilo la maleimida bromada **65**. Los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento sobre el electrófilo bromado se resumen a continuación (Tabla 13).

Tabla 13: Reacciones de acoplamiento cruzado selectivas de organometálicos de indio(III) con 3,4-dibromo-N-metilmaleimida (**65**).



^a Se empleó un 60 mol% de R_3In . ^b Entre paréntesis rendimiento empleando un 40 mol% de R_3In .

Los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento cruzado selectiva sobre la dicloromaleimida **50** (Tabla 12) y la dibromomaleimida **65** (Tabla 13) muestran que, de manera sistemática, la reacción sobre el enlace carbono-cloro da lugar a la formación del producto de monoacoplamiento en mayor rendimiento que la reacción sobre el enlace carbono-bromo, sin que este menor rendimiento pueda ser atribuido a la formación de productos de acoplamiento doble sobre la dibromomaleimida **65**. La mayor eficiencia en la reacción de acoplamiento cruzado sobre las cloromaleimidias frente a las bromomaleimidias ya había sido observada

previamente sobre este tipo de sustratos;³¹⁶ y podría ser explicada en base a la estabilidad de los intermedios obtenidos tras la etapa de adición oxidante.

Los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento cruzado de 3,4-dicloro-*N*-bencilmaleimida (**50**) con organometálicos de indio bajo catálisis de paladio muestran que esta reacción permite preparar de manera eficiente 3-cloromaleimidias monosustituidas, con derivados de 2-metiltiofeno y con 2-metilbenzo[*b*]tiofeno, obteniendo rendimientos que oscilaron entre el 52% y el 83%. La reacción de acoplamiento con los triorganoíndicos es altamente selectiva y en ningún caso se observó como producto secundario la formación del producto de acoplamiento doble sobre la dicloromaleimida. Además, cabe destacar que el acoplamiento transcurre bajo condiciones suaves y que los tres grupos heteroarílicos unidos al indio se transfieren al electrófilo a temperatura ambiente y en tiempos de reacción relativamente cortos (15-21 horas).

5.3.1.3. Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio sobre 3-cloromaleimidias sustituidas.

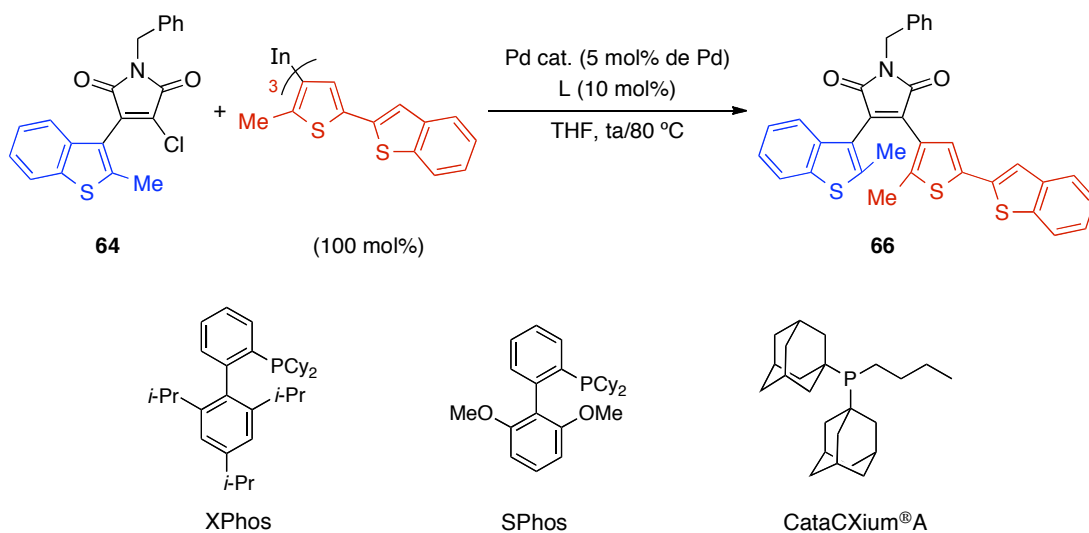
Una vez establecida una metodología adecuada que permite obtener 3-cloromaleimidias sustituidas con un grupo tiofeno en la posición C-4, se abordó la última etapa de la síntesis de los compuestos fotocromáticos. Con este objetivo, el siguiente paso fue encontrar unas condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo un segundo acoplamiento sobre las cloromaleimidias sustituidas. Esta reacción constituye un reto adicional en la síntesis de estos compuestos, ya que se va a llevar a cabo sobre un cloruro impedido estéricamente debido a la presencia de un grupo voluminoso adyacente a la posición donde se llevará a cabo el acoplamiento.

El primer paso fue seleccionar una reacción modelo sobre la que estudiar la reactividad de los organometálicos de indio heteroarílicos sobre una 3-cloromaleimida sustituida. Las primeras pruebas se realizaron empleando como electrófilo la 3-cloro-4-(2-metilbenzo[*b*]tiofen-3-il)-*N*-bencilmaleimida (**64**), que es la cloromaleimida más accesible sintéticamente, y como organometálico un 100 mol% del compuesto triorganoíndico obtenido desde el 3-bromotiofeno **48**. Para seleccionar la especie de paladio se realizaron diferentes ensayos de esta reacción con distintos catalizadores de paladio (Pd(*P*t-Bu₃)₂, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃) en combinación con varios ligandos de tipo fosfina (CataCXium® A, SPhos, XPhos), cuya

316 (a) Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Belmont, D.; Davidson, J. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4559. (b) Stewart, S. G.; Polomska, M. E.; Lim, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2241.

aplicación en reacciones de acoplamiento cruzado ha proporcionado buenos resultados sobre sustratos similares.^{317,305c} El estudio de la reacción de acoplamiento cruzado se realizó empleando un 5 mol% de paladio y un 10 mol% del ligando monofosfina. Los resultados obtenidos en este estudio se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 14



Entrada	Catalizador	Ligando	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%)
1	$\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$	—	80	22	68
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	CataCXium® A	80	22	64
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	SPhos	80	7	47
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	XPhos	ta	20	50
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	CataCXium® A	80	22	64
6	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	SPhos	80	7	52
7	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	XPhos	ta	20	81

En aquellos casos en los que no se observó la desaparición del electrófilo (**64**) por cromatografía en capa fina tras varias horas a temperatura ambiente, la reacción se llevó a cabo a reflujo (80 °C) para favorecer el acoplamiento (Tabla 14, entradas 1-3, 5 y 6). Las reacciones empleando los ligandos CataCXium® A y SPhos

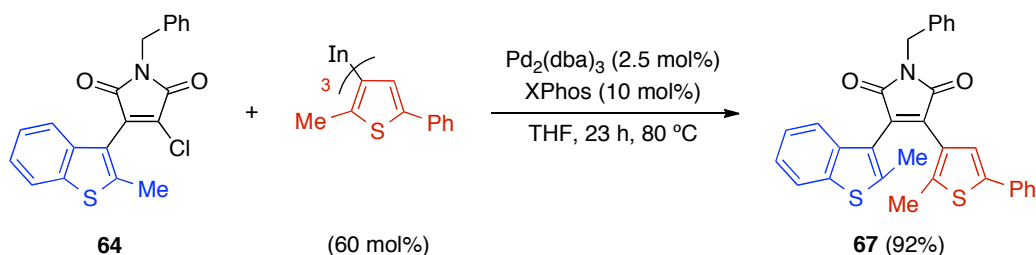
317 (a) Billingsley, K.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358. (b) Martín, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.

proporcionaron el producto de acoplamiento **66** en rendimientos similares con independencia de la fuente de paladio empleada (entradas 2-3 y 5-6). El sistema catalítico más activo resultó ser la combinación de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) y XPhos (10 mol%) (Tabla 14, entrada 7), ya que es capaz de promover el acoplamiento entre la maleimida **64** y el organometálico de indio a temperatura ambiente, obteniéndose la maleimida disustituida **66**, después de 20 horas de reacción, en un rendimiento del 82%.

Dado el buen rendimiento obtenido en este segundo acoplamiento, se estudió la reacción reduciendo el exceso del organometálico de indio, de este modo **64** se hizo reaccionar con un 60 mol% del organometálico de indio empleando como sistema catalítico $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) y XPhos (10 mol%) lo que condujo, tras 20 horas a temperatura ambiente, a la maleimida **66** en un rendimiento del 81%. El espectro de RMN de protón mostró la presencia de dos compuestos: un compuesto mayoritario correspondiente con **66** y otro minoritario con señales muy débiles, que se atribuyeron al correspondiente isómero ciclado de **66**, formado por acción de la luz ambiente. Por este motivo fue necesario recrystalizar la maleimida **66** y protegerla de la luz empleando un tubo de RMN de color topacio para poder caracterizarla como un único isómero en su forma abierta.

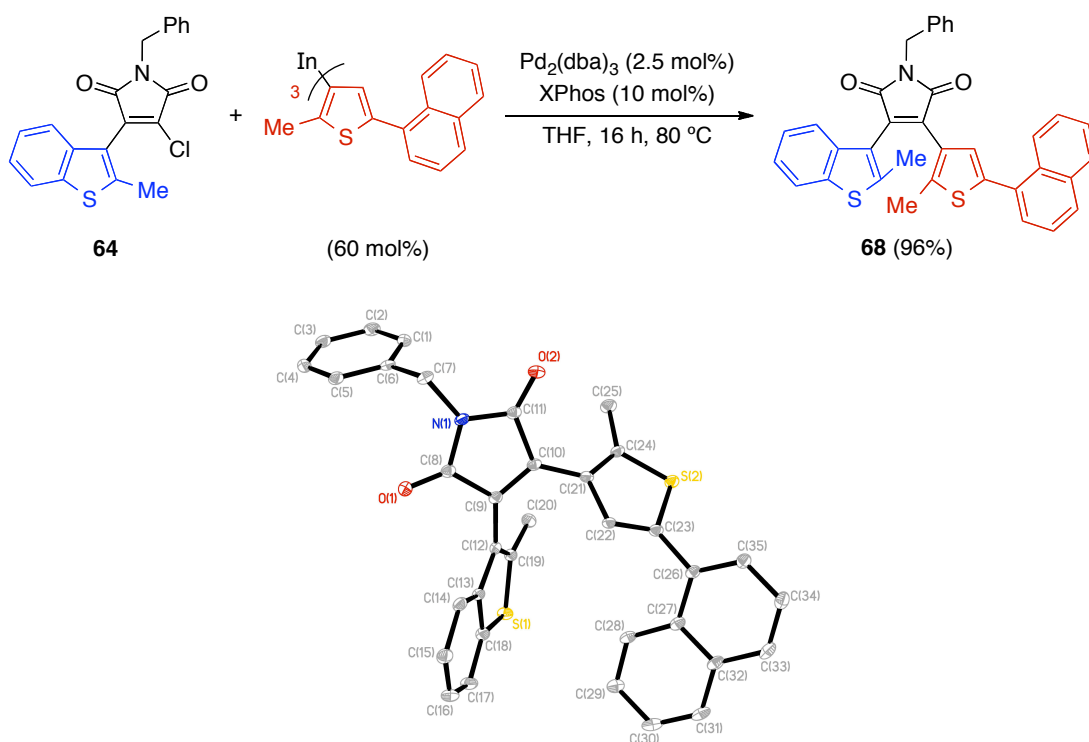
Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se intentó extender la aplicabilidad del método desarrollado sintetizando una serie de maleimidias no simétricas. Para ello se emplearon como electrófilos las 3-cloromaleimidias preparadas en la etapa anterior (apartado 5.3.1.2.) y como pronucleófilos los 3-bromo-2-metilthiolenos sustituidos en la posición C-5 que fueron sintetizados previamente (apartado 5.3.1.1.). Al hacer reaccionar un 60 mol% del organometálico de indio obtenido a partir del 3-bromo-2-metil-5-feniltiofeno (**45**) con la cloromaleimida **64** en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) y XPhos (10 mol%) fue necesario calentar durante 23 horas a 80 °C para observar la desaparición del electrófilo por ccf. De este modo, se obtuvo en buen rendimiento (92%) el producto de acoplamiento **67** (Esquema 181).

Esquema 181



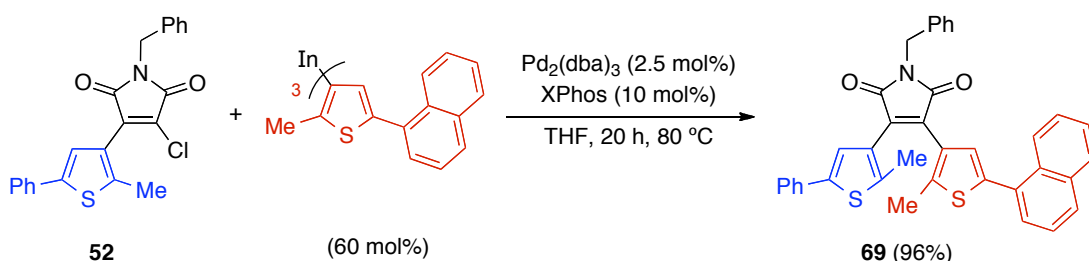
Posteriormente, la cloromaleimida **64** se hizo reaccionar con un 60 mol% de tri(2-metil-5-(naftalen-1-il)-tiofen-3-il)indio empleando el mismo sistema catalítico que en el caso anterior. De este modo, después de 16 horas a reflujo (80 °C) se consiguió aislar el correspondiente producto de acoplamiento **68** en un rendimiento del 96% (Esquema 182). El espectro de difracción de rayos X de monocristal de **68**, además de confirmar la estructura del compuesto sintetizado, permitió comprobar la disposición antiparalela de los heterociclos unidos a la maleimida central, lo cual es una condición necesaria para que tenga lugar la reacción de ciclación inducida por la luz.^{278b}

Esquema 182



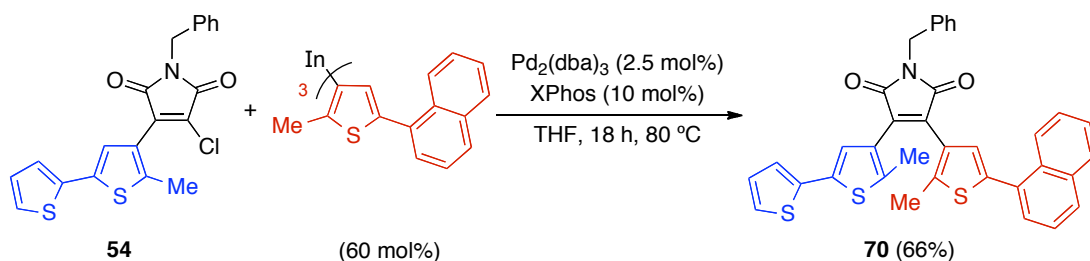
A continuación, el mismo organoíndico también se hizo reaccionar con **52** bajo las condiciones habituales, lo que condujo tras 20 horas a 80 °C a la maleimida disustituida **69** en un rendimiento excelente (96%, Esquema 183).

Esquema 183



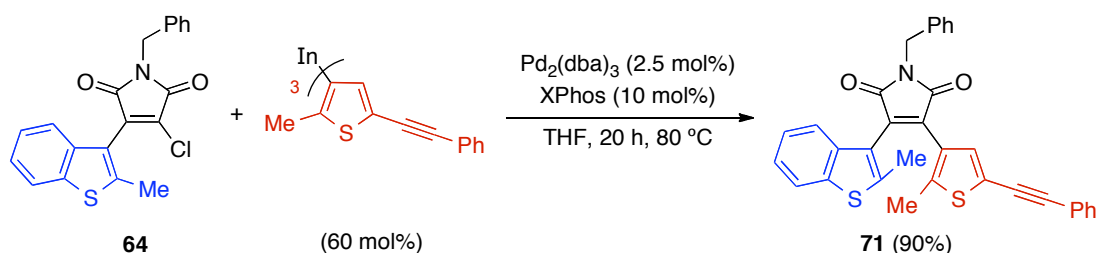
De forma similar, la reacción de la ditiofenilmaleimida **54** con un 60 mol% de tri(2-metil-5-(naftalen-1-il)-tiofen-3-il)indio dio lugar, siguiendo las condiciones experimentales descritas en los casos anteriores, al producto de acoplamiento cruzado **70** en un rendimiento del 66% tras 18 horas a 80 °C (Esquema 184).

Esquema 184



Siguiendo el mismo planteamiento desarrollado hasta el momento, se estudió la reacción entre la maleimida **64** con un 60 mol% del organometálico de indio derivado del 3-bromo-2-metil-5-(feniletinil)tiofeno (**49**) junto con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%) y XPhos (10 mol%), dando como resultado la formación del producto de acoplamiento cruzado sobre la cloromaleimida (**71**) en un rendimiento del 90% (Esquema 185).

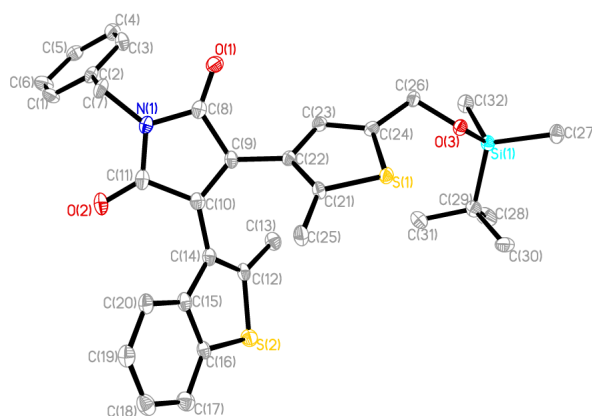
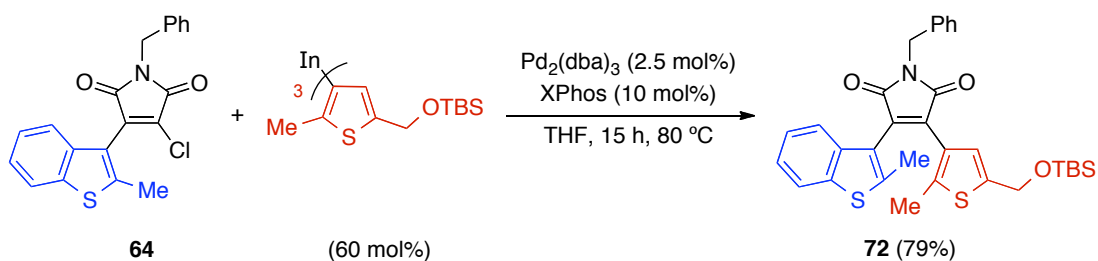
Esquema 185



La síntesis de DTEs con unidades de tiofeno funcionalizadas que permitan la unión con otros fragmentos tiene gran interés. En este sentido, el nitrógeno de la maleimida es un posible lugar de anclaje y derivatización en los DTEs preparados hasta ahora. Con el fin de ampliar esta línea de desarrollo hemos planteado la utilización de un tiofeno con un grupo hidroxilo protegido (**57**) que por desprotección permitiese posteriores funcionalizaciones (reacción *click*, metátesis, Wittig, Finkelstein, etc.). Con este objetivo, se exploró la reacción entre la cloromaleimida **64** con el triorganoíndico obtenido desde el bromotiofeno **57** (60 mol%) que en presencia del sistema catalítico formado por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y XPhos dio lugar, al cabo de 15 horas a reflujo (80 °C), a la maleimida **72** en un 79% de

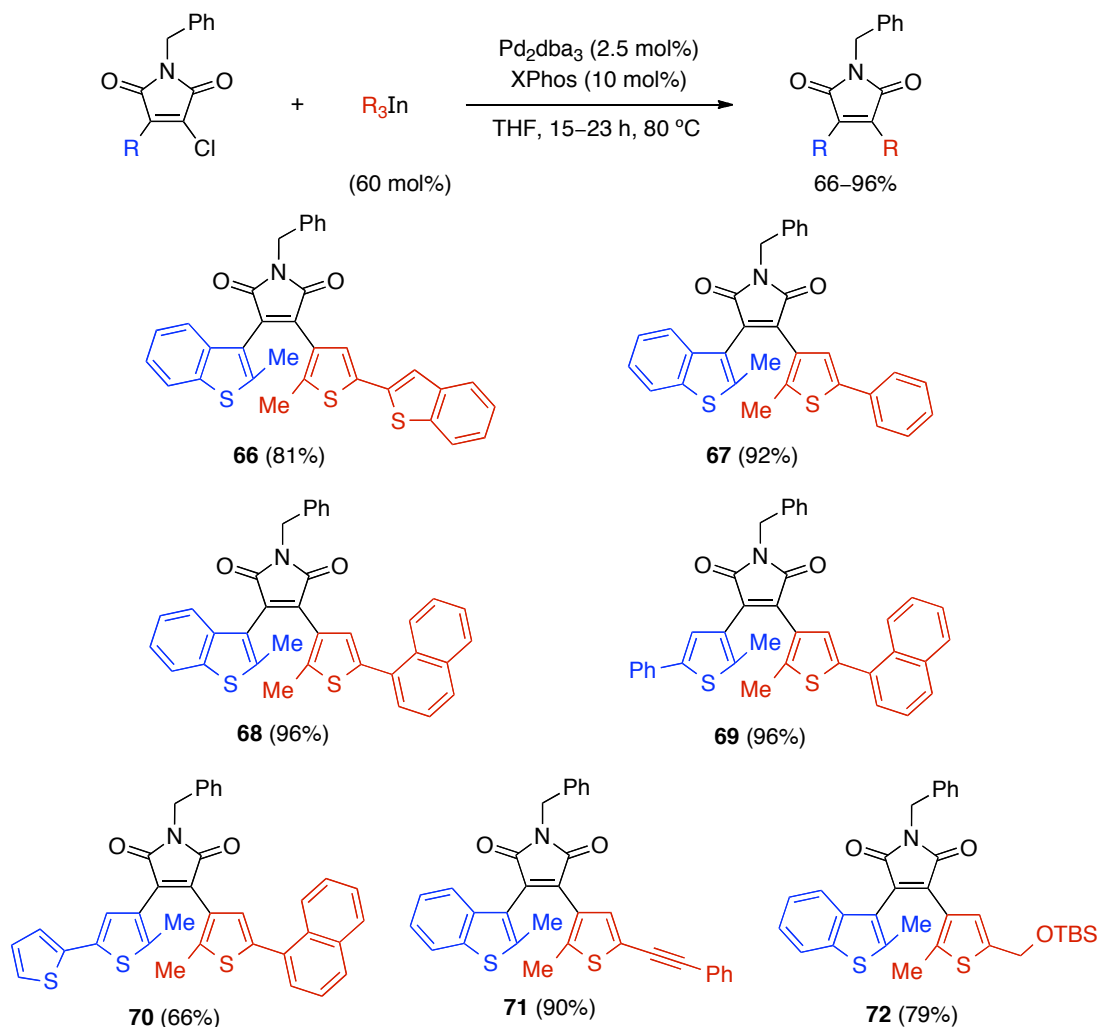
rendimiento (Esquema 186). La estructura del compuesto **72** fue confirmada por difracción de rayos X de monocristal.

Esquema 186



Los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento cruzado de 3-cloro-*N*-bencilmaleimidias con organometálicos de indio heteroarílicos bajo catálisis de paladio se resumen en el Esquema 187.

Esquema 187



Los buenos resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento cruzado sobre las distintas cloromaleimidias, ponen de manifiesto la eficiencia de los organometálicos de indio(III) para formar enlaces carbono-carbono en sistemas impedidos estéricamente. Esta eficiencia queda refrendada por los elevados rendimientos obtenidos en la mayor parte de los casos, sin necesidad de emplear un gran exceso del triorganoíndico, bajo condiciones de reacción relativamente suaves y en tiempos de reacción moderados.

Una visión general de la síntesis de estas maleimidias no simétricas, pone de manifiesto la versatilidad de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio para la preparación de estos compuestos. Destacando en este procedimiento la elevada selectividad mostrada por los organometálicos de indio, que reaccionan sólo con una de las dos posiciones disponibles de la

dicloromaleimida, para obtener únicamente el correspondiente producto de monoacoplamiento.

Por otro lado, muchos de los bromotiofenos empleados para sintetizar los organoíndicos fueron también obtenidos mediante una reacción de acoplamiento cruzado regioselectiva con triorganoíndicos. De este modo, la maleimidas **69** y **70** se obtuvieron mediante una secuencia convergente de cuatro reacciones de acoplamiento cruzado sucesivas, mientras que el resto de maleimidas se obtuvieron tras una sucesión de tres reacciones de acoplamiento cruzado.

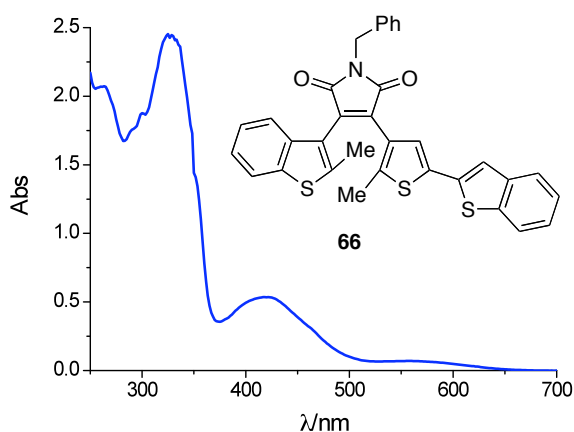
A modo de conclusión, se puede afirmar que la reacción de acoplamiento cruzado con triorganoíndicos constituye un método muy eficaz para sintetizar ditieniletenos no simétricos que poseen un puente maleimida y representa una alternativa mejorada sobre los métodos actuales debido a su elevada economía atómica, a los buenos rendimientos alcanzados y a su mayor versatilidad frente a los métodos anteriores.

5.3.2. Estudio de las propiedades fotoquímicas de ditieniletenos con puente maleimida.

Una vez establecida una metodología para sintetizar ditieniletenos no simétricos con un puente maleimida, el siguiente objetivo fue estudiar las propiedades fotoquímicas de estos compuestos, así como su comportamiento fotocromático.

El primer paso fue realizar el espectro de absorción UV-Vis de la maleimida **66**, para lo que se preparó una disolución de la misma en cloroformo ($1 \cdot 10^{-4}$ M, disolución amarilla) y, manteniéndola aislada de la luz ambiente (empleando matraces de color topacio), se obtuvo su espectro UV-Vis (Figura 21).

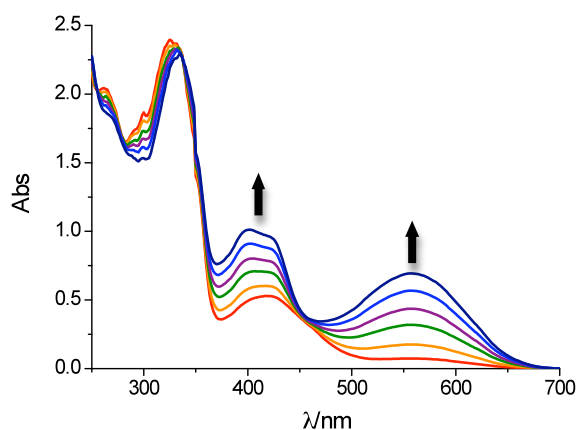
Figura 21: Espectro de absorción de la maleimida **66**, $1 \cdot 10^{-4}$ M en cloroformo.



En el espectro se observa que la maleimida **66** presenta máximos de absorción a 324 nm y 418 nm, siendo esta última responsable de la coloración amarilla de la disolución.

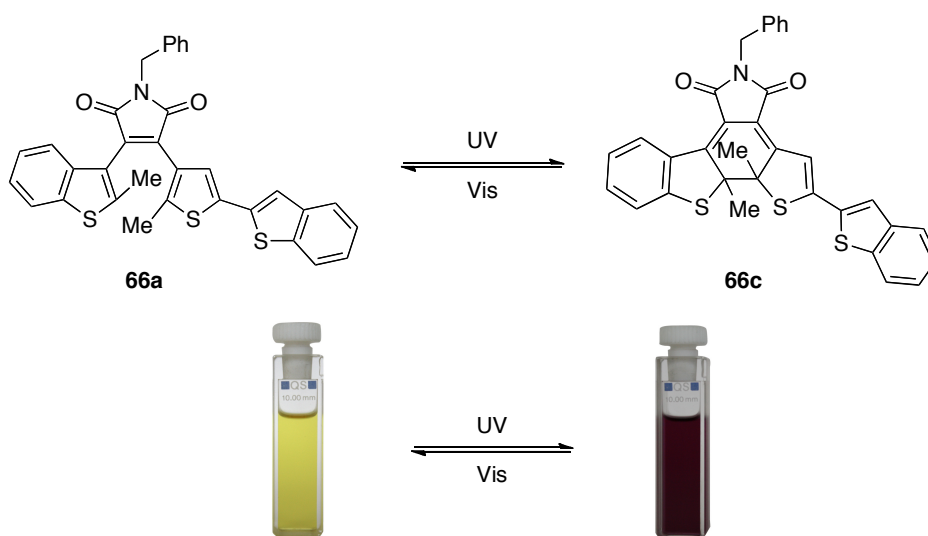
Como se describió anteriormente, un compuesto fotocromático al ser irradiado con luz UV sufre una reacción reversible de fotociclación, que da lugar a un cambio de color como consecuencia de la deslocalización de los electrones π a través de los anillos de tiofeno condensados y extendida a su vez a los sustituyentes de estos tiofenos.^{278a} Dado que tanto las bombillas convencionales como la luz procedente del sol emiten en parte radiación en la región del UV cercano, al exponer la disolución a la luz ambiente, está podría ser susceptible de inducir la transformación fotocromática. Con el fin de comprobarlo, la cubeta de cuarzo que contenía la disolución del compuesto **66** ($1 \cdot 10^{-4}$ M, disolución amarilla) se expuso a la luz ambiente y se registró la variación del espectro de absorción con el tiempo (Figura 22).

Figura 22: Espectro resuelto en el tiempo para la fotociclación del compuesto **66**. $[66] = 1 \cdot 10^{-4} M$ en cloroformo: — 0 min, — 20 min, — 60 min, — 110 min, — 210 min, — 1587 min. $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$.



Se observó un progresivo cambio de color desde amarillo a violeta, con aparición de dos nuevas bandas de absorción, una con un máximo de absorción centrado en 400 nm, ligeramente menor que la de partida (418 nm), y otra con un máximo centrado en 557 nm, responsable del cambio de color observado, característico de los procesos fotocromáticos y atribuido en este caso a la formación del isómero ciclado de la maleimida (Figura 23).

Figura 23



Una comparación de los cromatogramas de HPLC de una disolución de **66** $1 \cdot 10^{-4} M$ en cloroformo antes y después de ser expuesta a la luz ambiente muestra en ambos casos un pico a $t_R = 20$ minutos, atribuido al compuesto **66a**. Además, en

22) permite obtener información adicional sobre la cinética del proceso. Partiendo de la hipótesis, razonable para una reacción de ciclación, de que el proceso observado es unimolecular y elemental, y por tanto de primer orden:

$$[66a] = [66a]_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad (1)$$

Teniendo en cuenta la ley de Lambert-Beer:

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot [66a] \quad (2)$$

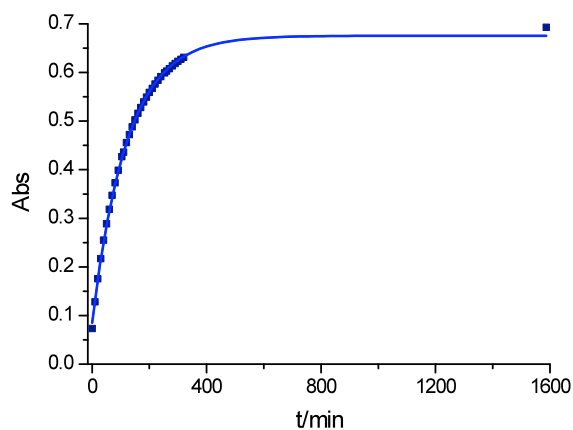
donde: A es la absorbancia a una longitud de onda determinada, ε es el coeficiente de absorptividad molar y b es el espesor de paso de luz a través de la cubeta óptica. Al ser la absorbancia una función lineal de la concentración se puede expresar la ecuación cinética de orden uno en función de la absorbancia, lo que permite obtener, mediante un método de adquisición continua de datos, información sobre la velocidad de formación del isómero ciclado y coloreado.

$$A = A_\infty + (A_0 - A_\infty) \cdot e^{-k \cdot t} \quad (3)$$

Donde, para una longitud de onda determinada, A es la absorbancia a cualquier tiempo, A_∞ es la absorbancia a tiempo infinito, A_0 es la absorbancia a tiempo cero, k es la constante de velocidad de la reacción y t es el tiempo.

La Figura 25 muestra la variación de la absorbancia con el tiempo cuando se observa a la longitud de onda correspondiente al máximo de absorción, $\lambda = 557$ nm.

Figura 25: Cinética obtenida para la fotociclación de **66a** con luz policromática ambiente a $\lambda = 557$ nm. $T = 25$ °C.



Es razonable suponer que un proceso de fotociclación unimolecular como el que se estudia responda a un modelo cinético de orden uno. Como se muestra en la figura anterior, la ecuación de orden uno se ajusta perfectamente al comportamiento experimental, proporcionando una constante de velocidad $k = (8.2 \pm 0.1) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ para el proceso de fotociclación **66a** \rightarrow **66c**.

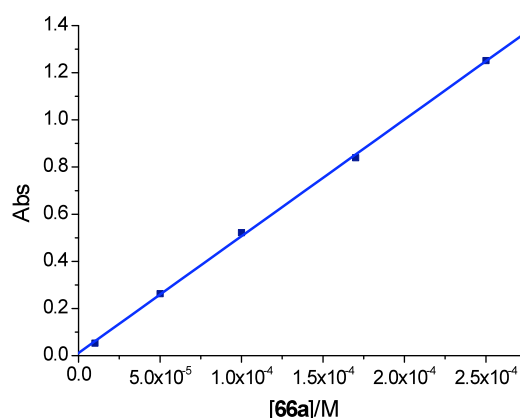
Un parámetro de interés estructural, que proporciona información sobre la intensidad y tipo de las transiciones electrónicas, es el coeficiente de absorptividad molar o coeficiente de extinción molar (ϵ), cuya determinación puede realizarse aplicando la ley de Lambert-Beer:

$$\log\left(\frac{I_0}{I_t}\right) = \epsilon cl = A \quad (4)$$

donde: I_0 es la intensidad del haz incidente, I_t es la intensidad del haz transmitido, l es la distancia recorrida por el haz al atravesar la disolución y ϵ es el coeficiente de extinción molar decimal a esa longitud de onda, en unidades de $\text{mol}^{-1} \cdot \text{dm}^3 \cdot \text{cm}^{-1}$.

Para determinar ϵ (**66a**) se prepararon cinco disoluciones de concentraciones comprendidas entre 10 μM y 0.25 mM, empleando cloroformo como disolvente, y se midió la absorbancia a $\lambda = 418 \text{ nm}$ en una cubeta de cuarzo de un centímetro de longitud, obteniendo ϵ_{66a} a partir de la representación de la Ley de Lambert-Beer (Figura 26), empleando para el ajuste un modelo matemático de función afín: $y = a \cdot x$, que proporciona $\epsilon_{66a} (418 \text{ nm}) = 4950 \pm 67 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$ ($r = 0.9997$). Estos valores de λ y ϵ son típicos de una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ como las esperables en un sistema como **66a**, permitida tanto por espín como por simetría. Una transición $n \rightarrow \pi^*$ debería aparecer a longitudes de onda más altas y presentar un coeficiente de absorptividad molar bajo.

Figura 26: Representación de la absorbancia frente a **[66a]** a $\lambda = 418 \text{ nm}$, $\epsilon_{66a} = 4950 \pm 67 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$ ($r = 0.9997$).

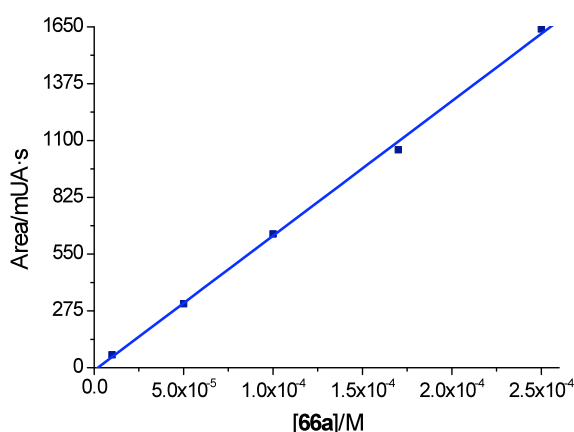


Para obtener el coeficiente de absorptividad molar del compuesto ciclado fue necesario esperar a que se estableciese el equilibrio entre **66a** y **66c**. Como se ha indicado anteriormente (Figura 22), tanto **66a** como **66c** absorben a 410 nm, por lo que se decidió determinar ϵ (**66c**) en su máximo de absorción a $\lambda = 557$ nm. Para ello se prepararon cinco disoluciones de **66** a distintas concentraciones en cloroformo y se expusieron a la luz ambiente el tiempo suficiente para que alcanzasen el estado fotoestacionario. La aplicación de la ley de Lambert-Beer requiere que la concentración del compuesto al que se aplica sea conocida pero, como se ha demostrado previamente, tanto **66a** como **66c** están presentes en las disoluciones expuestas a la luz ambiente y sólo se conoce la concentración total de ambos (**66**). Dado que los dos isómeros poseen el mismo peso molecular, la concentración total es igual a la suma de las concentraciones de cada uno. De este modo, en una disolución de **66** expuesta a la luz:

$$[\mathbf{66}]_{\text{inicial}} = [\mathbf{66a}] + [\mathbf{66c}] \quad (5)$$

donde $[\mathbf{66}]_{\text{inicial}}$ es conocida, y $[\mathbf{66a}]$ puede ser determinada por HPLC mediante una recta de calibrado obtenida a partir de cromatogramas de distintas disoluciones de **66a** de concentración conocida que no han sido expuestas a la luz ambiente, representando el área del pico a $t_R = 20$ min frente a la concentración de **66a** (Figura 27).

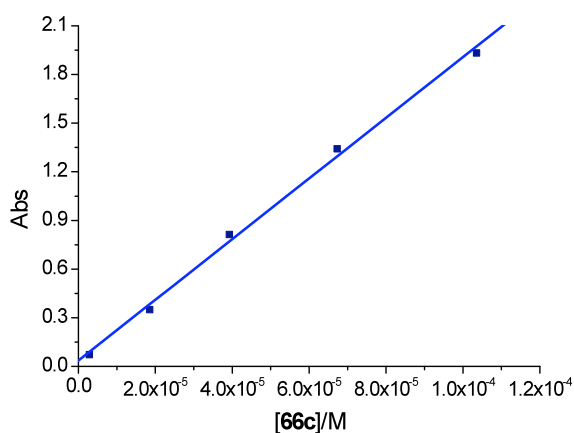
Figura 27: Recta de calibrado obtenida por HPLC, $\text{área} = 6.518 \cdot 10^6 [\mathbf{66a}] - 13$, ($r = 0.999$).



De este modo, el estudio por HPLC de las disoluciones expuestas a la luz ambiente permite conocer los valores de las áreas de **66a**, con los que es posible determinar su concentración. Hecho esto, la concentración de **66c** puede ser obtenida por medio de la ecuación (5). Representando la absorbancia a $\lambda = 557$ nm,

donde sólo absorbe **66c**, frente a la concentración de **66c** se puede determinar el valor de $\varepsilon_{66c} = 18707 \pm 607 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$, a $\lambda = 557 \text{ nm}$, como se muestra en la Figura 28.

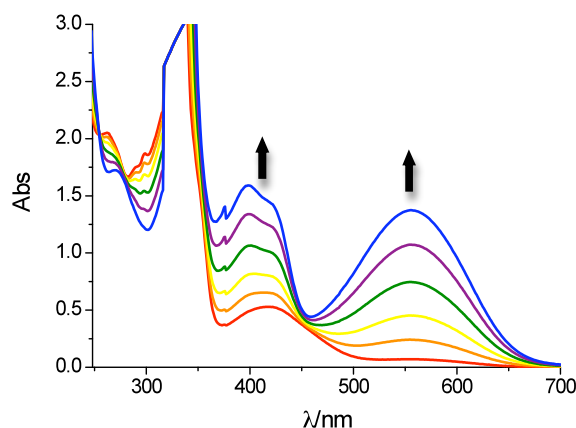
Figura 28: Representación de la absorbancia frente a **[66c]** a $\lambda = 557 \text{ nm}$, $\varepsilon_{66c} = 18707 \pm 607 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$ ($r = 0.999$).



Estos valores de λ y ε sugieren nuevamente una transición $\pi \rightarrow \pi^*$, permitida tanto por espín como por simetría, ya que el coeficiente de absorptividad molar obtenido es muy elevado en comparación con los valores típicos para una transición $n \rightarrow \pi^*$.

Finalmente, se estudió el comportamiento fotocromático de la maleimida **66**. Para ello, se preparó una disolución de la misma en cloroformo ($1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$) y se irradió a una longitud de onda de 313 nm empleando una lámpara de arco de Xe 150 W acoplada con un monocromador (Spectrakinetik Applied Photophysics) para seleccionar la longitud de onda. La reacción de fotociclación se monitorizó por espectroscopía UV-Vis, siguiendo la evolución del espectro de absorción en función del tiempo de irradiación (Figura 29).

Figura 29: Espectro resuelto en el tiempo para la fotociclación de **66**: — 0 min, — 6 min, — 15 min, — 31 min, — 60 min, — 282 min. $[66] = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$, $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$.

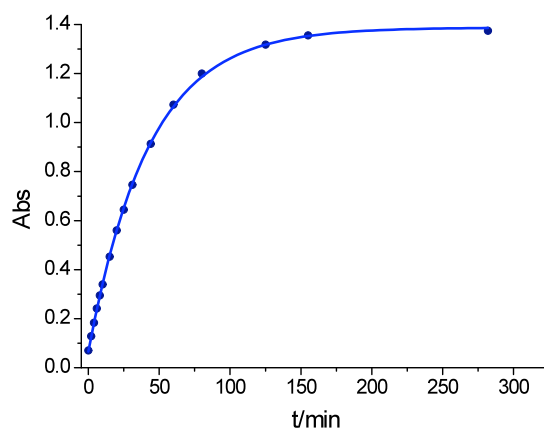


En la Figura 29 se observa la aparición de las bandas de absorción características de la formación del compuesto ciclado (**66c**) y un punto isobéptico a $\lambda = 256 \text{ nm}$ que se mantiene durante toda la irradiación, lo que indica que se trata de un proceso fotoquímico en el que no se producen reacciones secundarias.

Como se indicó anteriormente, es razonable asumir un proceso de fotociclación unimolecular. Como se muestra en la Figura 30, la ecuación de orden uno se ajusta perfectamente al comportamiento experimental, proporcionando una constante de velocidad $k = (2.35 \pm 0.03) \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$ para el proceso de fotociclación **66a** \rightarrow **66c**, valor que casi triplica al obtenido con luz policromática ambiental ($k = (8.2 \pm 0.1) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$). Es conocido que la velocidad y el rendimiento de las reacciones fotoiniciadas depende tanto del número de fotones puestos en juego como de la energía de los mismos.³¹⁸

318 Turro, N. J.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. En *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*; University Science Book, Sausalito, CA, 2010.

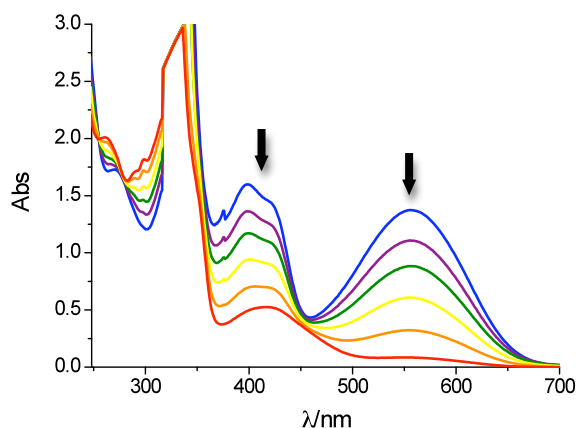
Figura 30: Cinética de fotociclación de **66**, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\lambda = 557\text{ nm}$, $k = (2.35 \pm 0.03) \cdot 10^{-2}\text{ s}^{-1}$.



El estudio de esta disolución por HPLC mostró la presencia de los dos isómeros, siendo la relación entre **66a:66c** = 21:79. El hecho de que el proceso de fotociclación no sea completo puede ser atribuido a que a la longitud de onda empleada (313 nm) ambos isómeros poseen una banda de absorción, y la reacción sólo tiene lugar hasta alcanzar una situación de equilibrio (estado fotoestacionario).

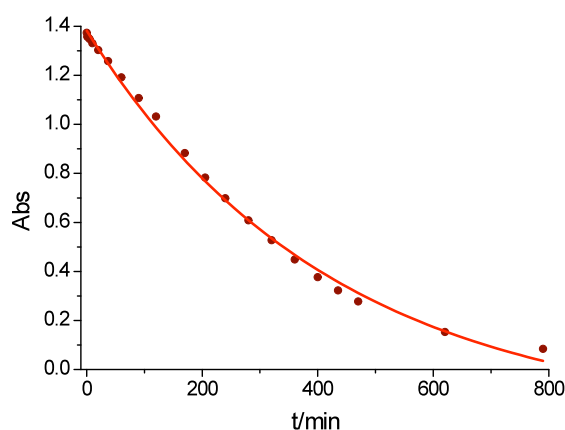
Posteriormente, se indujo la reacción de fotorreversión o de apertura del ciclo irradiando la disolución anterior (disolución violeta) a 557 nm, donde el compuesto posee un máximo de absorción. La evolución del proceso se siguió midiendo el espectro entre 200 y 700 nm (Figura 31).

Figura 31: Espectro resuelto en el tiempo para la fotorreversión de **66c**: — 0 min, — 90 min, — 170 min, — 280 min, — 435 min, — 790 min. $[\mathbf{66}] = 1 \cdot 10^{-4}\text{ M}$, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\lambda_{exc} = 557\text{ nm}$.



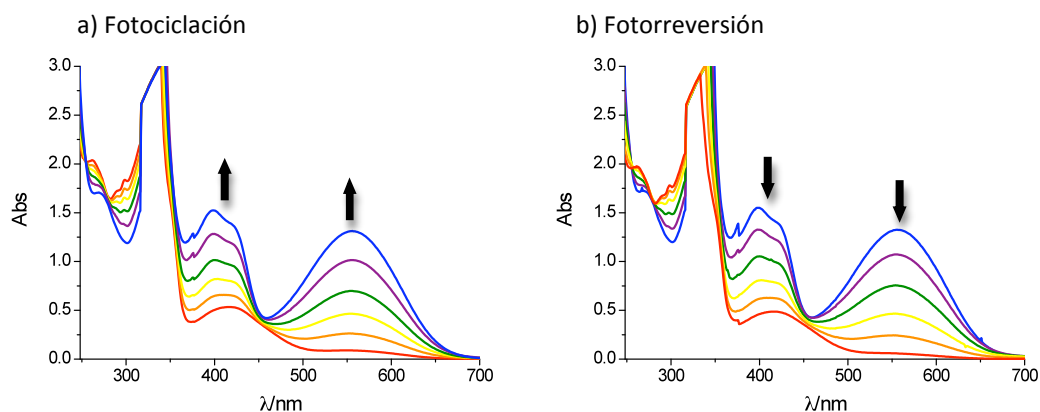
El espectro de absorción mostró la desaparición progresiva de la banda de absorción a 557 nm, y una reducción de la banda a 418 nm hasta restaurar el espectro de absorción del isómero **66a**, lo cual indica que el proceso fotoquímico de ciclación y apertura del ciclo es reversible. Al igual que en el proceso de fotociclación, se observa un punto isobéptico a 254 nm. La existencia de un punto isobéptico que aparece en la misma posición en la reacción de fotociclación y de fotorreversión denota la fotorreversibilidad del proceso y la ausencia de reacciones secundarias. Como era de esperar, la ecuación de orden uno se ajusta perfectamente al comportamiento experimental de la reacción de fotorreversión (Figura 32), proporcionando una constante de velocidad $k = (2.4 \pm 0.1) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Figura 32: Cinética de fotorreversión de **66**, $T = 25^\circ\text{C}$, $\lambda = 557 \text{ nm}$, $k = (2.4 \pm 0.1) \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.



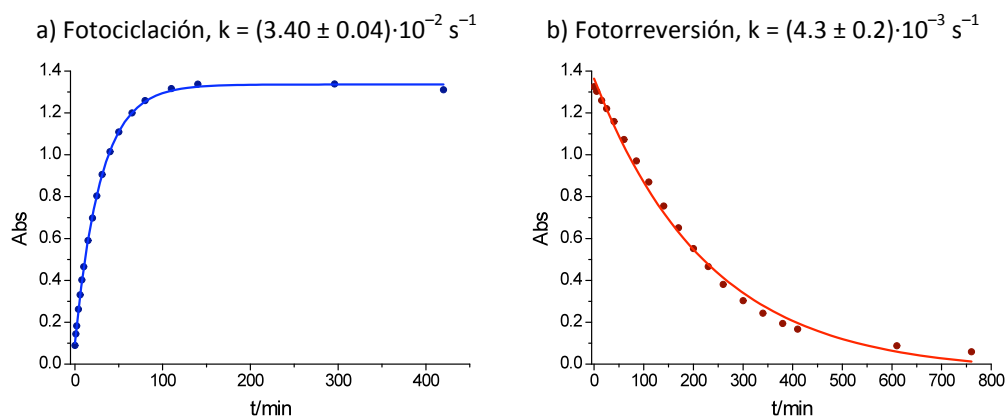
Una vez completado el primer ciclo fotocromático, el proceso se repitió irradiando de manera consecutiva la disolución anterior con luz UV (313 nm) y luz Vis (557 nm) para comprobar la repetibilidad y reproducibilidad del proceso junto con la estabilidad de **66** en este segundo ciclo (Figura 33).

Figura 33: Espectro resuelto en el tiempo para la reacción de fotociclación de **66a** $\lambda_{exc} = 313 \text{ nm}$ (a) y fotorreversión de **66c** $\lambda_{exc} = 557 \text{ nm}$ (b). $[66] = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$, $T = 25^\circ\text{C}$.



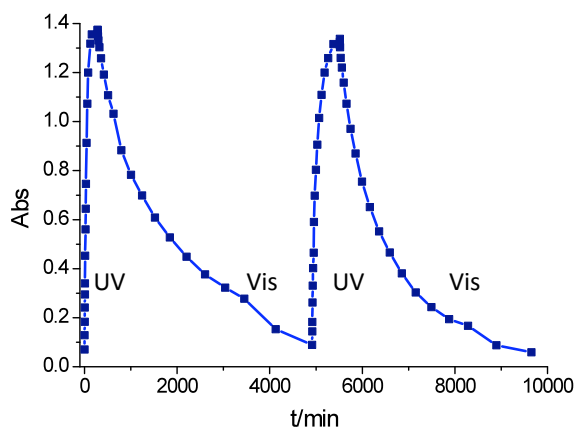
Al igual que en el primer ciclo del proceso fotoquímico, las cinéticas de ciclación y fotorreversión se siguieron a $\lambda = 557 \text{ nm}$ donde sólo absorbe el compuesto ciclado **66c** (Figura 34).

Figura 34: Cinéticas de fotociclación (a) y fotorreversión (b) de **66** a $\lambda = 557 \text{ nm}$ (2º ciclo).



La siguiente gráfica muestra la evolución del proceso fotoquímico durante los dos ciclos llevados a cabo (Figura 35).

Figura 35: Representación consecutiva de las cinéticas de fotociclación y fotorreversión de **66**.



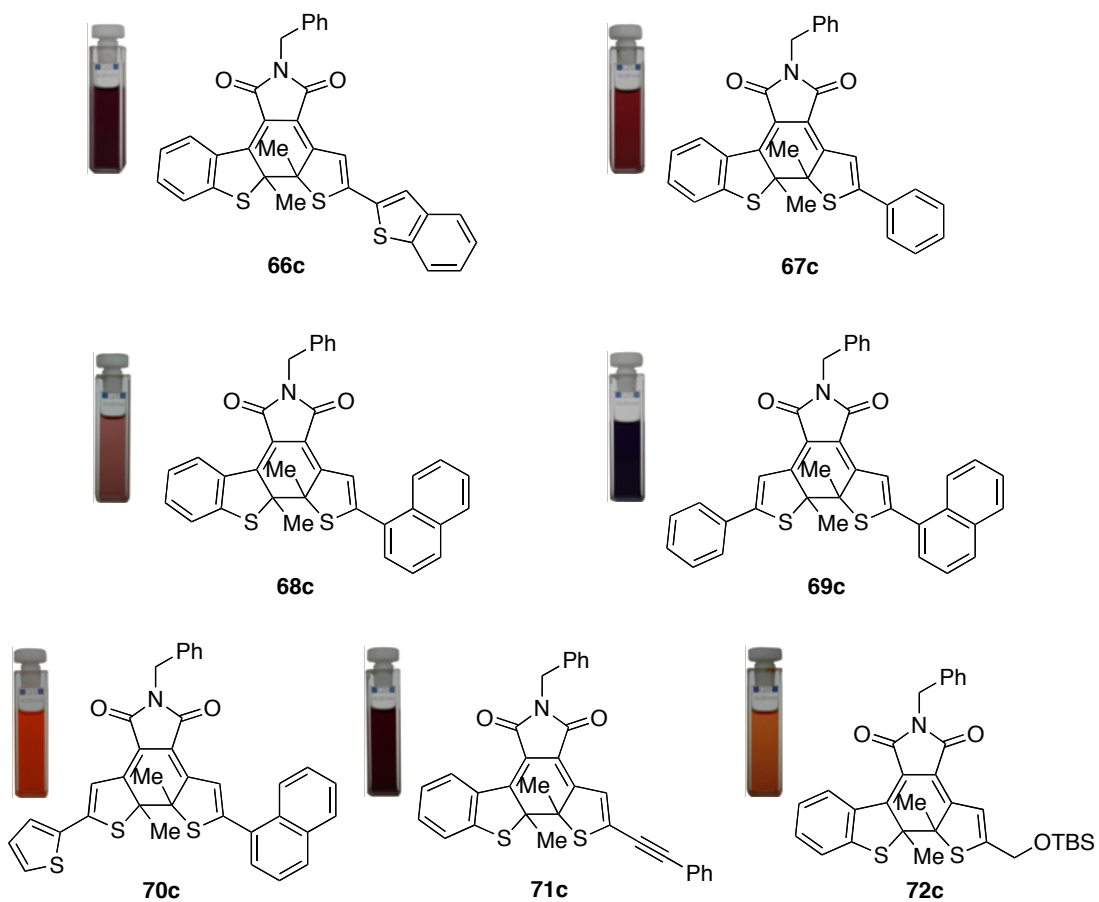
La reacción fotocromática pudo ser repetida en un segundo ciclo sin observar una pérdida apreciable en la efectividad del proceso, tal y como se puede ver al comparar la relación entre el isómero abierto (a) y ciclado (c) en ambos ciclos fotocromáticos (Tabla 15). Tanto la duración del proceso como la amplitud del salto son similares.

Tabla 15

Longitud de onda de irradiación	Relación 66a:66c	
	1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo
313 nm	21:79	14:86
557 nm	79:21	82:18

Empleando el mismo procedimiento que en el caso de la maleimida **66**, se estudiaron las propiedades fotofísicas y el comportamiento fotocromático del resto de compuestos sintetizados. Las disoluciones de las maleimidias abiertas presentaron, en todos los casos, color amarillo mientras que las disoluciones correspondientes al isómero ciclado presentaron una coloración más intensa (Figura 36).

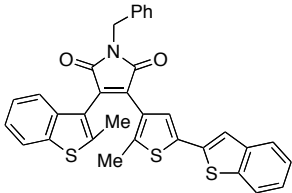
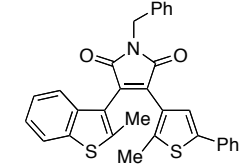
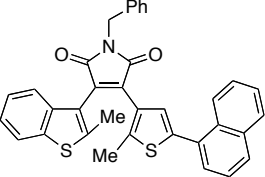
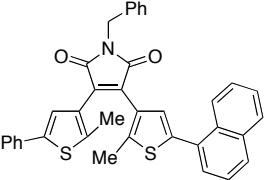
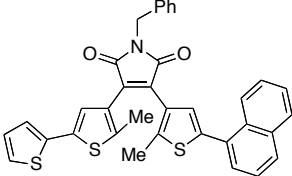
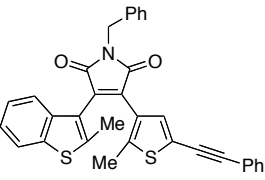
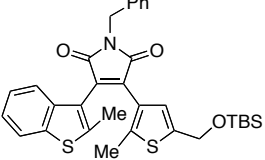
Figura 36



Los datos obtenidos en este estudio se resumen en las Tabla 16, Tabla 17 y Tabla 18.³¹⁹

319 Los espectros de absorción UV-Vis y las curvas de velocidad de las maleimidas sintetizadas pueden verse en el anexo III página 331.

Tabla 16: Máximos de absorción y coeficientes de absorptividad molar obtenidos a temperatura ambiente (λ_a = isómero abierto, λ_c = isómero ciclado).

Entrada	Compuesto	λ_a /nm	$\epsilon_a/M^{-1}cm^{-1}$	λ_c /nm	$\epsilon_c/M^{-1}cm^{-1}$
1	66 	418	4950	555	18707
2	67 	415	5070	552	16385
3	68 	409	4286	532	13165
4	69 	410	5011	557	13654
5	70 	—	—	480	16183
6	71 	414	5001	548	16552
7 ^a	72 	402	4752	509	—

^a El compuesto **72** no se pudo separar por HPLC.

Como se observa en la Tabla 16, los espectros de absorción de las distintas maleimidias sintetizadas presentan en su forma abierta una banda de absorción entorno a 410 nm atribuida, como se ha discutido anteriormente para el caso de **66**,

a una transición $\pi-\pi^*$ con un coeficiente de absorción molar entorno a $5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ y otra banda entorno a 310 nm. En general, cuando estos compuestos son iluminados aparecen nuevas bandas de absorción que son características de la formación del correspondiente compuesto ciclado. Así, aparece una nueva banda de absorción en torno a 530 nm atribuida, como se ha discutido anteriormente para el caso de **66**, a una transición $\pi-\pi^*$. Esta transición está desplazada al rojo con respecto al isómero abierto, lo que pone de manifiesto la presencia de una fuerte conjugación π así como la existencia de una estructura más planar en el compuesto ciclado.

El compuesto **70** presenta un característico color naranja y representa una excepción a este comportamiento ya que no sufre fotocromismo al ser expuesto a la luz UV (313 nm), ni tampoco cuando se irradia a la longitud de onda correspondiente a su máximo, a 480 nm. Dado que el valor del ϵ (**70**, 480 nm) es del mismo orden de magnitud que el de otras maleimidias cicladas, es razonable suponer que la transición electrónica implicada es del mismo tipo. Todo ello parece apuntar a que la estructura ciclada de **70** es mucho más estable que su correspondiente forma abierta. Con el fin de confirmar la disposición ciclada de este compuesto se intentó obtener un espectro de rayos X del mismo, aunque hasta la fecha no se consiguieron aislar cristales adecuados para su obtención.

Tabla 17: Constantes de velocidad de los procesos fotoquímicos con la luz ambiente y al irradiar con la lámpara de arco de Xe.

Entrada	Compuesto	Luz ambiente K_{amb}/s^{-1}	Lámpara de arco de Xe				$K(DTE_{abierto} \rightleftharpoons DTE_{ciclado})$	
			$K_{313 \text{ nm}}/s^{-1}$	$K_{500 \text{ nm}}/s^{-1}$	1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo	1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo
1	66	$(8.2 \pm 0.1) \cdot 10^{-3}$	$(2.40 \pm 0.03) \cdot 10^{-2}$	$(3.40 \pm 0.04) \cdot 10^{-2}$	$(2.4 \pm 0.1) \cdot 10^{-3}$	$(4.3 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$	10	7.9
2	67	$(2.25 \pm 0.06) \cdot 10^{-2}$	$(6.7 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$	$(9.6 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$	$(2.02 \pm 0.09) \cdot 10^{-2}$	$(3.1 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$	3.3	3.1
3	68	$(3.2 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$	$(5.31 \pm 0.07) \cdot 10^{-2}$	$(7.8 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$	$(3.2 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$	$(7.0 \pm 0.4) \cdot 10^{-2}$	1.7	1.1
4	69	$(9.1 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$	$(5.8 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$	$(8.89 \pm 0.07) \cdot 10^{-2}$	$(2.9 \pm 0.1) \cdot 10^{-3}$	$(5.0 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$	20	18
5	70	—	—	—	—	—	—	—
6	71	$(1.8 \pm 0.1) \cdot 10^{-2}$	$(5.46 \pm 0.06) \cdot 10^{-2}$	$(7.65 \pm 0.08) \cdot 10^{-2}$	$(8.1 \pm 0.4) \cdot 10^{-3}$	$(1.21 \pm 0.05) \cdot 10^{-2}$	6.7	6.3
7	72	$(7.5 \pm 0.3) \cdot 10^{-2}$	0.106 ± 0.008	0.106 ± 0.004	0.110 ± 0.002	0.10 ± 0.01	1.0	1.1

Al igual que se describió anteriormente para el proceso **66a** → **66c**, en todos los casos se observa que la velocidad del proceso de ciclación cuando se emplea luz monocromática procedente de la lámpara de arco de Xe es ligeramente superior a la del proceso inducido por luz ambiente policromática. Este hecho debe atribuirse al mayor flujo fotónico y energía promedio de los fotones cuando se emplea la lámpara de arco de Xe.

Por otra parte, comparando las constantes de velocidad de ambos procesos (ciclación y apertura, Tabla 17) se observa un ligero aumento de la velocidad de reacción cuando se lleva a cabo un segundo ciclo. Esto podría atribuirse a que la reacción de fotorreversión (apertura del anillo) dé como producto una forma abierta estereoquímicamente más pura, lo que favorecería el proceso electrocíclico ya descrito anteriormente.

También se observó que **72** posee una velocidad de reacción superior a la de los restantes compuestos estudiados. Esto puede atribuirse a una mayor facilidad, proporcionada por la presencia del grupo $-\text{CH}_2\text{OTBS}$, para el giro orbital conrotatorio en el proceso de electrociclación.

Por último, las constantes de equilibrio obtenidas como cociente de las velocidades de apertura y cierre de anillo muestran que el proceso está, en todos los casos, muy próximo al equilibrio, o es ligeramente favorable a la reacción de ciclación. La realización de un segundo ciclo de apertura-cierre no afecta significativamente a la constante de equilibrio.

Tabla 18: Relación entre la abundancia de DTE abierto y ciclado (a:c) tras exponer una disolución del mismo en CHCl_3 a la luz ambiente o a una radiación monocromática a 25 °C.

Entrada	Compuesto	Luz ambiente Relación a:c	Lámpara de arco de Xe			
			Relación a:c, $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$		Relación a:c, $\lambda_{\text{exc}} > 500 \text{ nm}$	
			1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo	1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo
1	66	63:37	21:79	14:86	79:21	82:18
2	67	58:42	36:64	33:67	93:7	97:3
3	68	89:11	46:54	47:53	96:4	97:3
4	69	32:68	13:87	14:86	94:6	92:8
5	70	—	—	—	—	—
6	71	54:46	16:84	16:84	94:6	91:9
7	72^a	—	—	—	—	—

^a El compuesto **72** no se pudo separar por HPLC.

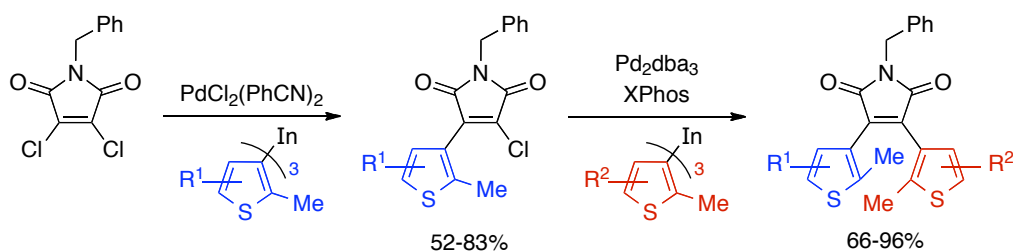
Tal y como era de esperar, en la Tabla 18 se observa que la reacción de fotorreversión irradiando a una $\lambda > 500 \text{ nm}$ es más eficaz que la reacción de fotociclación irradiando con una $\lambda = 313 \text{ nm}$. Como ya se discutió anteriormente, este hecho es debido a que a 313 nm ambos isómeros presentan bandas de absorción solapadas lo que impide que la reacción de ciclación de la maleimida sea completa. Sin embargo, a longitudes de onda superiores a 500 nm en todos los casos aparece una banda de absorción que es debida únicamente al isómero ciclado, por lo que, en este rango de longitudes de onda sólo el isómero ciclado es capaz de absorber la radiación, permitiendo que la reacción de fotorreversión sea prácticamente completa salvo en el caso del compuesto **66c** (Tabla 18, entrada 1), para el que, tras la irradiación con luz visible ($\lambda > 500 \text{ nm}$), se obtuvo una relación entre el compuesto abierto y ciclado de 8 a 2 lo que indica una mayor deslocalización electrónica inducida por sus sustituyentes que la observada para el resto de compuestos investigados.

En resumen, todas las maleimidias sintetizadas salvo **70** presentaron un buen comportamiento fotocromático, pudiendo realizar al menos dos ciclos fotocromáticos sin una pérdida apreciable de efectividad en el proceso de ciclación—apertura y sin observarse reacciones secundarias. Por otro lado, las formas cicladas de los compuestos resultaron ser estables térmicamente ya que estos isómeros no

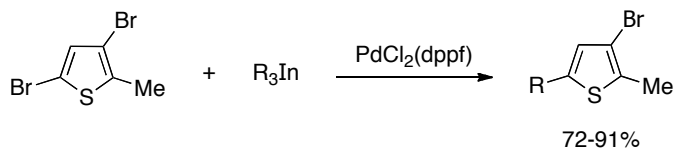
experimentaron en ningún caso la reacción de apertura del ciclo cuando fueron mantenidos en la oscuridad a temperatura ambiente durante al menos dos días.

5.4. Conclusiones

La reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) constituye un método eficaz para sintetizar DTEs no simétricos con un puente maleimida mediante una secuencia convergente de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Los limitados ejemplos de preparación de DTEs no simétricos, junto con la selectividad, los buenos rendimientos y la elevada economía atómica mostrada por los triorganoíndicos, hacen de la metodología desarrollada una herramienta versátil y de gran utilidad para sintetizar estos compuestos.



Se ha desarrollado además una metodología que permite obtener distintos tri(2-metilthiofen-3-il)indio sustituidos en C-5 mediante reacciones de acoplamiento cruzado quimioselectivas con organometálicos de indio(III) bajo catálisis de paladio, que se han empleado como nucleófilos en la síntesis de los DTEs no simétricos.

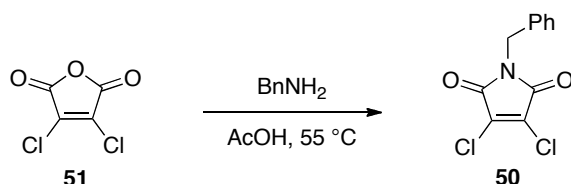


Se estudió el comportamiento fotocromático de los DTEs sintetizados y salvo **70**, todos los compuestos obtenidos sufren una reacción fotocromática reversible inducida por la luz que pudo ser repetida en dos ciclos consecutivos sin una pérdida apreciable de la efectividad del proceso.

5.4. Parte experimental³²⁰

5.4.1. Preparación de los compuestos de partida

5.4.1.1. 1-Bencil-3,4-dicloro-1*H*-pirrol-2,5-diona (**50**).^{305d}



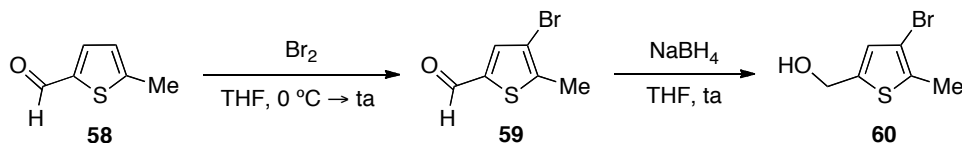
Sobre una disolución del anhídrido 3,4-dicloromaleico (**51**, 1 g, 6.00 mmol) en ácido acético glacial (20 mL) se añadió bencilamina (0.78 mL, 7.20 mmol) y la mezcla se calentó a 55 °C con un tubo de CaCl₂. Tras 16 h la mezcla se enfrió y se añadió CH₂Cl₂ (150 mL), la fase orgánica se lavó con H₂O (3 × 50 mL) y después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión (EtOAc/hexano, 7:3) obteniendo 1.18 g de **50** (77%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 111–112 °C (Bibl.³²¹ 111.5 °C). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 4.75 (s, 2 H), 7.32–7.40 (m, 5 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 42.9 (CH₂), 128.4 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 133.4 (C3/C4/Ar-C), 135.1 (C3/C4/Ar-C), 162.7 (2 × C=O). **EM** (IE): *m/z* (%) 257 [M⁺(³⁷Cl), 58], 255 [M⁺(³⁵Cl), 100], 192 (60). **EMAR** (IE): Calculado para C₁₁H₇O₂NCl₂: 254.9848, encontrado: 254.9843.

320 Los métodos generales y el procedimiento general para la síntesis de los organometálicos de indio(III), pueden ser consultados en la página 97.

321 Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2652.

5.4.1.2. (4-Bromo-5-metil-tiofen-2-il)metanol (**60**)

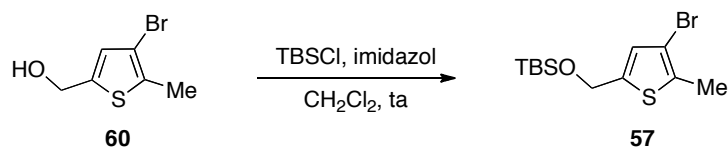


A una disolución de 5-metil-tiofenil-2-carbaldehído (**58**, 1.5 g, 11.89 mmol) en THF seco (44 mL) bajo atmósfera de argón, a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió Br_2 (0.91 mL, 17.83 mmol), y tras 1 hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se retiró del baño y se dejó con agitación toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición sucesiva de una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%, 30 mL) y de una disolución acuosa de NaHCO_3 (10%, 30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL) y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (150 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión (4% Et_2O /hexano) obteniéndose 2.4 g del bromuro **59** (98%) como un sólido incoloro.^{311b}

Sobre una disolución de **59** (593 mg, 2.89 mmol) en THF (6 mL) se añadió en fracciones NaBH_4 (120 mg, 3.18 mmol). Tras 30 minutos la reacción se detuvo añadiendo lentamente una disolución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se pasó a un embudo de decantación se añadió una disolución de NaHCO_3 (40 mL) y se extrajo con Et_2O (2×40 mL). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró en el rotavapor. El crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión (15% EtOAc/hexanos) obteniéndose 419 mg de **60** (70%) como un aceite amarillo claro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2.39 (s, 3 H), 4.72 (s, 2 H), 6.82 (s, 1 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ 14.8 (CH_3), 59.9 (CH_2), 108.4 (C), 128.0 (CH), 134.4 (C), 140.9 (C). **EM** (IE): m/z (%) 208 [$\text{M}^+(\text{Br}^{81})$, 96], 206 [$\text{M}^+(\text{Br}^{79})$, 100], 189 [$[\text{M}-\text{OH}]^+$, 52], 84 (54). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_6\text{H}_7\text{OBrS}$: 205.9395, encontrado: 205.9396.

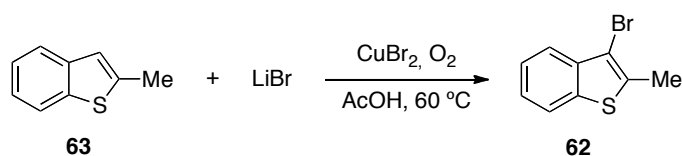
5.4.1.3. ((4-Bromo-5-metiltiofen-2-il)metoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (**57**)



Sobre una disolución de **60** (348 mg, 1.68 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) a temperatura ambiente se añadió TBSCl (279 mg, 1.85 mmol) e imidazol (126 mg, 1.85 mmol), observándose la formación de un precipitado de color blanco. Tras 30 min a esa temperatura la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (40 mL) y la fase orgánica se lavó con disolución de HCl 0.5 N (40 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión (3% EtOAc/hexano) obteniéndose 532 mg de **57** (98%) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0.11 (s, 6 H), 0.93 (s, 9 H), 2.37 (s, 3 H), 4.76 (s, 2 H), 6.71 (s, 1 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3): δ -5.3 (2 \times CH_3), 14.7 (CH_3), 18.3 (C), 25.8 (3 \times CH_3), 60.5 (CH_2), 107.9 (C), 126.1 (CH), 133.2 (C), 142.2 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 320 (M^+ , 2), 263 ($[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$, 63), 189 ($[\text{M}-\text{OTBS}]^+$, 46). **EMAR** (IE): calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{OBrSSi}$: 320.0260, encontrado: 320.0269.

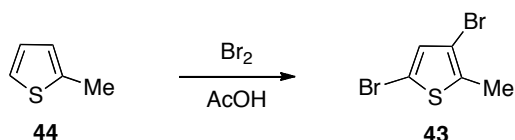
5.4.1.4. 3-Bromo-2-metilbenzo[*b*]tiofeno (**62**).³¹⁵



En un matraz de fondo redondo conectado a un refrigerante se añadió CuBr_2 (157 mg, 0.70 mmol) y LiBr (489 mg, 5.63 mmol), el sistema fue purgado con oxígeno y a continuación se añadió vía jeringa una disolución de 2-metilbenzo[*b*]tiofeno (**63**, 417 mg, 2.81 mmol) en ácido acético (9 mL, \sim 0.3 M). La mezcla se agitó a 60 °C bajo atmósfera de O_2 (1 atm) durante 18 horas y luego se dejó venir a temperatura ambiente. Se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con: H_2O (80 mL), disolución saturada de K_2CO_3 (80 mL) y disolución saturada de NaCl (80 mL), la fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano) obteniendo 591 mg de **62** (92%) como un sólido incoloro.

Punto de fusión: 43–45 °C (Bibl.³¹⁵ 40–42 °C). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ 2.57 (s, 3 H), 7.31–7.37 (m, 1 H), 7.40–7.45 (m, 1 H), 7.71–7.75 (m, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 15.5 (CH₃), 106.6 (C), 122.1 (CH), 122.6 (CH), 124.7 (CH), 124.9 (CH), 135.2 (C), 137.2 (C), 138.4 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 228 [M⁺(⁸¹Br), 67], 226 [M⁺(⁷⁹Br), 67], 147 ([M-(⁷⁹Br)]⁺, 100). **EMAR** (IE): Calculado para C₉H₇BrS: 225.9446, encontrado: 225.9446.

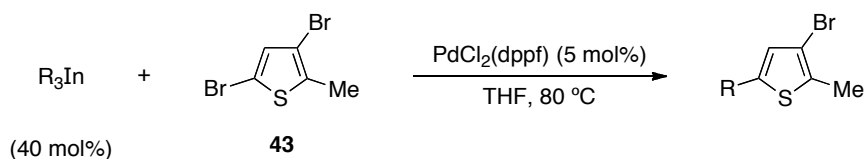
5.4.1.5. 3,5-Dibromo-2-metilthiopheno (**43**).³¹³



Sobre una disolución de 2-metilthiopheno (**44**, 9 g, 91.7 mmol) en ácido acético (37 mL) a 0 °C se añadió lentamente una disolución de Br₂ (10.5 mL, 2.24 mmol) en ácido acético (158 mL). La mezcla se agitó 3 horas a 0 °C y a continuación se retiró del baño y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Sobre la mezcla de reacción se añadió H₂O (500 mL) y se extrajo con Et₂O (2 × 200 mL), la fase orgánica combinada se lavó sucesivamente con disolución acuosa de NaHCO₃ (10%, 200 mL) y una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ (10%, 50 mL). A continuación, la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión (hexanos) obteniendo 18.9 g de **43** (81%) como un aceite incoloro.

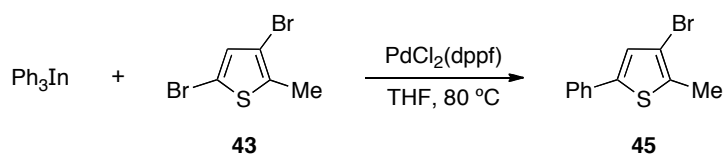
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (s, 3 H), 6.87 (s, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃): δ 14.8 (CH₃), 108.5 (C), 108.7 (C), 131.9 (CH), 136.0 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 257 [M⁺(⁸¹Br), 43], 255 [M⁺(⁷⁹Br, ⁸¹Br), 85], 253 [M⁺(⁷⁹Br), 39], 176 ([M(⁷⁹Br, ⁸¹Br)-(⁷⁹Br)]⁺, 100), 174 ([M(⁷⁹Br)-(⁷⁹Br)]⁺, 88). **EMAR** (IE): Calculado para C₅H₄Br₂S: 253.8395, encontrado: 253.8397.

5.4.2. Reacciones de acoplamiento cruzado selectivo sobre 3,5-dibromo-2-metiltiofeno. Procedimiento general.



Sobre una disolución de 2,3-dibromo-3-metiltiofeno (**43**, 1 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.05 mmol) en THF seco (5 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.4 mmol, ~ 0.04 M en THF seco). La mezcla resultante se calentó a $80 \text{ }^\circ\text{C}$ bajo argón y se siguió por ccf (2-15 h), salvo en el caso de la obtención del 3-bromo-2-metil-5-feniltiofeno (**45**) cuya reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo se redisolvió en Et_2O (40 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de HCl al 5% (20 mL), disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL), y con disolución acuosa saturada de NaCl (30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de acoplamiento cruzado sobre la posición C-5 del tiofeno.

5.4.2.1. 3-Bromo-2-metil-5-feniltiofeno (**45**).³²²

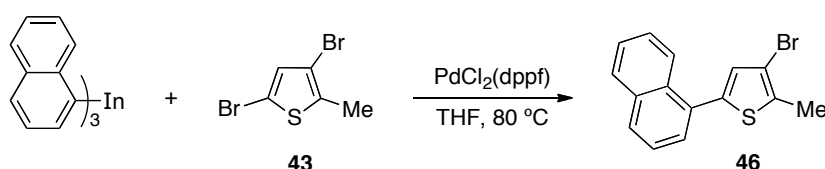


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de trifenilindio (21 mL, ~ 0.06 M en THF, 1.35 mmol) con **43** (862 mg, 3.37 mmol) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (138 mg, 0.17 mmol) durante 15 h proporcionó, después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano), 735 mg de **45** (86%) como un sólido blanco.

322 Irie, M.; Lifka, T.; Kobatake, S.; Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4871.

Punto de fusión: 72–73 °C (Bibl.³²² 72–73 °C). **RMN ¹H** (300 MHz): δ 2.43 (s, 3 H), 7.12 (s, 1 H), 7.29–7.32 (m, 1 H), 7.35–7.41 (m, 2 H), 7.50–7.54 (m, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 14.8 (CH₃), 109.8 (C), 125.3 (2 × CH), 125.5 (CH), 127.7 (CH), 128.9 (2 × CH), 133.5 (C), 133.7 (C), 141.1 (C). **EM** (IE): m/z (%) 254 [M⁺(⁸¹Br), 100], 252 [M⁺(⁷⁹Br), 98], 173 ([M–(⁸¹Br)]⁺, 68). **EMAR** (IE): Calculado para C₁₁H₉BrS: 251.9603, encontrado: 251.9602.

5.4.2.2. 3-Bromo-2-metil-5-(naftalen-1-il)tiofeno (**46**).³²³

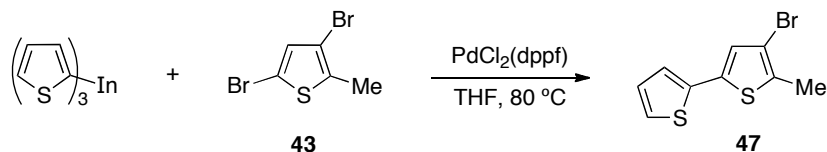


Seguendo el procedimiento general, la reacción de tri(naftalen-1-il)indio (44 mL, ~0.04 M en THF, 1.54 mmol) con **43** (984 mg, 3.84 mmol) en presencia de PdCl₂(dppf) (157 mg, 0.19 mmol) durante 3 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano) 897 mg de **46** (77%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 84–85 °C (Bibl.³²³ 79.5–80.3 °C). **RMN ¹H** (300 MHz): δ 2.50 (s, 3 H), 7.07 (s, 1 H), 7.46–7.54 (m, 4 H), 7.89–7.91 (m, 1 H), 8.21–8.26 (m, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 14.7 (CH₃), 109.1 (C), 125.2 (CH), 125.4 (CH), 126.1 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.6 (CH), 131.56 (C), 131.59 (C), 133.8 (C), 134.6 (C), 138.9 (C). **EM** (IE): m/z (%) 304 [M⁺, 100], 302.0 [M⁺(⁷⁹Br), 96], 223 ([M–(⁸¹Br)]⁺, 68). **EMAR** (IE): Calculado para C₁₅H₁₁BrS: 301.9759, encontrado: 301.9765.

323 Marimoto, M.; Kobatake, S.; Irie, M. *Chem. Rec.* **2004**, *4*, 23.

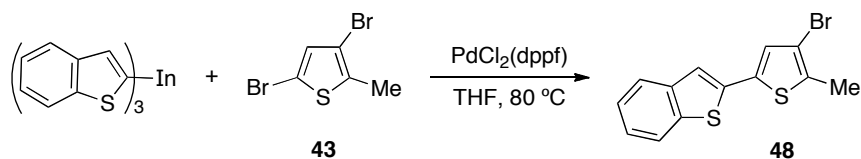
5.4.2.3. 4-Bromo-5-metil-2,2'-bitiofeno (**47**).³²⁴



Seguendo el procedimiento general, la reacción de tri(tiofen-2-il)indio (32 mL, ~0.04 M en THF, 1.17 mmol) con **43** (746 mg, 2.92 mmol) en presencia de PdCl₂(dppf) (138 mg, 0.17 mmol) a 80 °C durante 14 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano) 557 mg de **47** (74%) como un sólido amarillo claro.

Punto de fusión: 38–39 °C (Bibl. 81–82 °C). **RMN ¹H** (300 MHz): δ 2.40 (s, 3 H), 6.98 (s, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 3.6, 1.1 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J* = 5.1, 1.1 Hz, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 14.7 (CH₃), 109.5 (C), 123.7 (CH), 124.7 (CH), 126.0 (CH), 127.8 (CH), 133.2 (C), 134.5 (C), 136.4 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 260 [M⁺(⁸¹Br), 100], 258 [M⁺(⁷⁹Br), 98], 179 ([M-(⁸¹Br)]⁺, 92). **EMAR** (IE): Calculado para C₉H₇BrS₂: 257.9167, encontrado: 257.9165.

5.4.2.4. 2-(4-Bromo-5-metiltiofen-2-il)benzo[*b*]tiofeno (**48**).



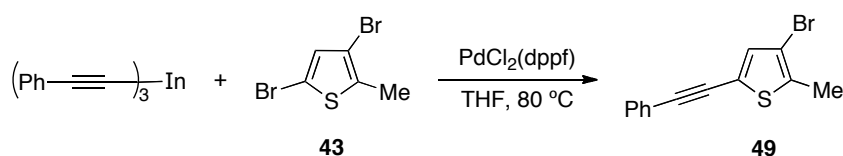
Seguendo el procedimiento general, la reacción de tri(benzo[*b*]tiofen-2-il)indio (18 mL, ~0.04 M en THF, 1.93 mmol) con **43** (433 mg, 1.70 mmol) en presencia de PdCl₂(dppf) (70 mg, 0.08 mmol) a 80 °C durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano) 427 mg de **48** (82%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 157–158 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 2.44 (s, 3 H), 7.10 (s, 1 H), 7.28–7.38 (m, 3 H), 7.71–7.80 (m, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 14.9 (CH₃), 109.8 (C), 119.6 (CH), 122.1 (CH), 123.5 (CH), 124.7 (CH), 124.8 (CH), 127.2 (CH), 134.42 (C), 134.45 (C), 136.2 (C), 139.0 (C), 140.2 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 310 [M⁺(⁸¹Br), 100],

324 Yang, T.; Pu, S.; Shen, L.; Chen, B.; Xu, J.; Xiao, Q. *Proc. Of SPIE* **2006**, 6029, 602910-1.

308 [$M^+(\text{}^{79}\text{Br})$, 91], 229 ($[M-(\text{}^{81}\text{Br})]^+$, 29). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrS}_2$: 307.9324, encontrado: 307.9323.

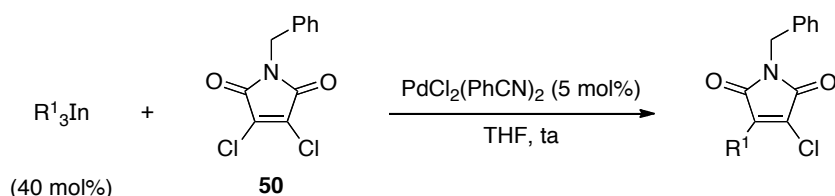
5.4.2.4. 3-Bromo-2-metil-5-(feniletinil)tiofeno (**49**).³²⁵



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de tri(feniletinil)indio (31 mL, ~0.04 M en THF, 1.12 mmol) con **43** (714 mg, 2.79 mmol) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (114 mg, 0.14 mmol) a 80 °C durante 2 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (hexano) 704 mg de **49** (91%) como un sólido blanco.

Punto de fusión: 80–81 °C. **RMN** ^1H (300 MHz): δ 2.41 (s, 3 H), 7.08 (s, 1 H), 7.33–7.37 (m, 3 H), 7.47–7.52 (m, 2 H). **RMN** ^{13}C (75 MHz): δ 14.9 (CH_3), 81.7 (C), 93.6 (C), 109.0 (C), 120.8 (C), 122.6 (C), 128.4 (2 \times CH), 128.6 (CH), 131.4 (2 \times CH), 134.1 (CH), 136.3 (C). **EM** (IE): m/z (%) 278 [$M^+(\text{}^{81}\text{Br})$, 100], 276 [$M^+(\text{}^{79}\text{Br})$, 98], 197 ($[M-(\text{}^{79}\text{Br})]^+$, 60). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrS}$: 275.9603, encontrado: 275.9598.

5.4.3 Reacciones de acoplamiento cruzado selectivo sobre *N*-bencil-3,4-dicloromaleimida. Procedimiento general.

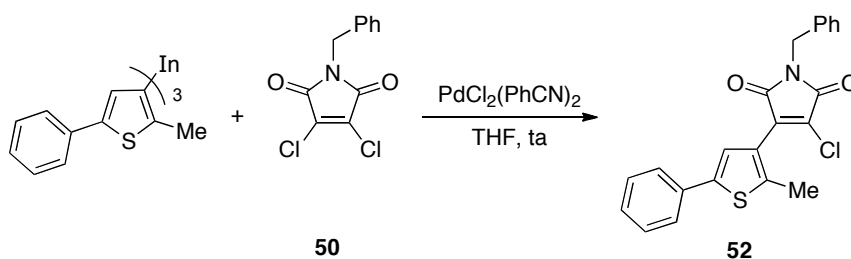


Sobre una disolución de *N*-bencil-3,4-dicloromaleimida (**50**, 1 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.05 mmol) en THF seco (5 mL), se añadió una disolución de R_3In (0.4–0.6 mmol, 0.03–0.04 M en THF seco). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente y se siguió por ccf (aprox. 15 h), la reacción se detuvo por adición de unas

325 Morimoto, M.; Murata, K.; Michinobu, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9819.

gotas de MeOH y se concentró. El residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ y se filtró a través de celita eluyendo con CH₂Cl₂. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío el producto de monoacoplamiento cruzado.

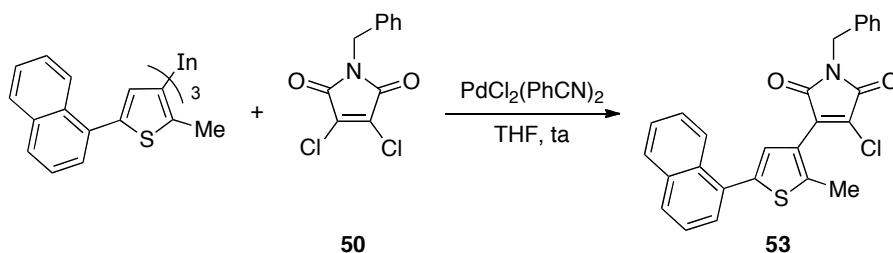
5.4.3.1. 1-Bencil-3-cloro-4-(2-metil-5-feniltiofen-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona (**52**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del organometálico de indio obtenido a partir de **45** (19 mL, 0.04 M en THF, 0.68 mmol) con **50** (438 mg, 1.71 mmol) en presencia de PdCl₂(PhCN)₂ (33 mg, 0.09 mmol) durante 20 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (6% EtOAc/hexano), 496 mg de **52** (74%) como un sólido anaranjado.

Punto de fusión: 134–135 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 2.51 (s, 3 H), 4.79 (s, 2 H), 7.28–7.45 (m, 9 H), 7.53–7.57 (m, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 42.5 (CH₂), 123.9 (CH), 124.7 (C), 125.7 (2 × CH), 127.8 (CH), 128.1 (CH), 128.78 (2 × CH), 128.80 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 131.9 (C), 133.5 (C), 134.1 (C), 135.7 (C), 141.7 (C), 142.7 (C), 156.0 (C), 167.8 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 395 [M⁺(³⁷Cl), 36], 393 [M⁺(³⁵Cl), 100], 302 (15), 196 (16), 91 (20). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₂H₁₆O₂NCIS: 393.0585, encontrado: 393.0586.

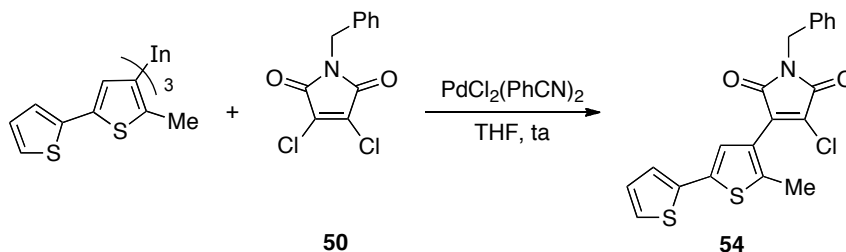
5.4.3.2. 1-Bencil-3-cloro-4-(2-metil-5-(naftalen-1-il)tiofen-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona (53).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del triorganoíndico preparado desde **46** (3.6 mL, 0.04 M en THF, 0.13 mmol) con **50** (84 mg, 0.33 mmol) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (6 mg, 0.02 mmol) durante 16 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (4% EtOAc/hexano) 111 mg de **53** (76%) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (300 MHz): δ 2.59 (s, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.31–7.39 (m, 3 H), 7.43–7.58 (m, 6 H), 7.87–7.94 (m, 2 H), 8.25–8.31 (m, 1 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 15.8 (CH_3), 42.5 (CH_2), 124.0 (C), 125.2 (C), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 126.7 (CH), 128.1 (2 \times CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 128.77 (2 \times CH), 128.79 (2 \times CH), 131.4 (C), 131.6 (C), 131.8 (C), 133.8 (C), 134.2 (C), 135.8 (C), 139.2 (C), 143.5 (C), 165.0 (C), 167.8 (C). **EM** (IE): m/z (%) 445 [$\text{M}^+(\text{ $^{37}\text{Cl}}$)$, 74], 443 [$\text{M}^+(\text{ $^{35}\text{Cl}}$)$, 100], 352 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8]^+$, 14), 91 (31). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NCIS}$: 443.0741, encontrado: 443.0740.

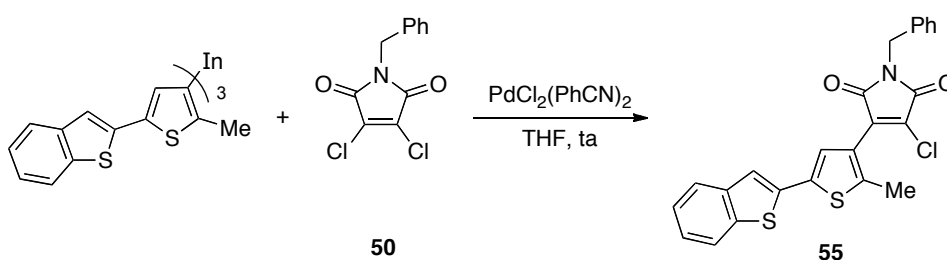
5.4.3.3. 1-Bencil-3-cloro-4-(5-metil-[2,2'-bitiofen]-4-il)-1H-pirrol-2,5-diona (54).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del organometálico de indio obtenido desde el bromuro **47** (3.5 mL, 0.03 M en THF, 0.12 mmol) con **50** (80 mg, 0.31 mmol) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (6 mg, 0.02 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (4% EtOAc/hexano) 68 mg de **54** (54%) como un sólido granate.

Punto de fusión: 158–160 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 2.51 (s, 3 H), 4.77 (s, 2 H), 6.71–6.73 (m, 1 H), 7.14–7.18 (m, 2 H), 7.32–7.43 (m, 5 H), 8.16 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 15.5 (CH₃), 42.3 (CH₂), 123.0 (C), 123.8 (CH), 125.5 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (C), 128.0 (CH), 128.6 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 129.8 (C), 133.9 (C), 134.2 (CH), 135.8 (C), 141.8 (C), 145.6 (C), 165.2 (C), 167.5 (C). **EM** (IE): m/z (%) 402 [M⁺(³⁷Cl), 41], 399 [M⁺(³⁵Cl), 100], 336 (19), 91 (8). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₀H₁₄O₂NCIS₂: 399.0149, encontrado: 399.0137.

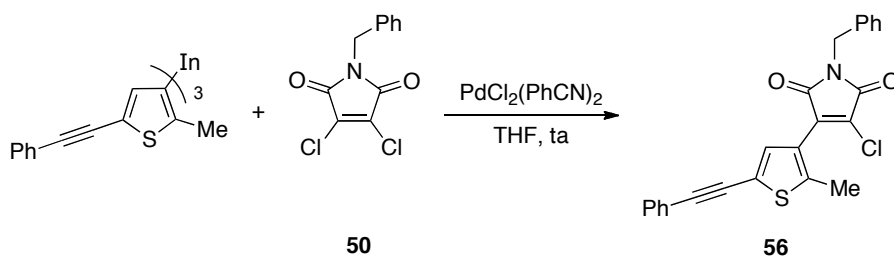
5.4.3.4. 3-(5-(Benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metiltiofen-3-il)-1-bencil-4-cloro-1*H*-pirrol-2,5-diona (55).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del triorganoíndico obtenido desde **48** (4.1 mL, 0.03 M en THF, 0.11 mmol) con **50** (68 mg, 0.27 mmol) en presencia de PdCl₂(PhCN)₂ (5 mg, 0.01 mmol) durante 21 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (5% EtOAc/hexano) 68 mg de **55** (59%) como un sólido naranja.

Punto de fusión: 151–153 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 2.52 (s, 3 H), 4.80 (s, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.29–7.46 (m, 8 H), 7.72–7.80 (m, 2 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 15.9 (CH₃), 42.5 (CH₂), 120.1 (CH), 122.2 (CH), 123.5 (CH), 124.6 (C), 124.67 (CH), 124.74 (CH), 125.6 (CH), 128.2 (CH), 128.77 (2 × CH), 128.81 (2 × CH), 132.3 (C), 133.7 (C), 134.9 (C), 135.7 (C), 136.1 (C), 139.2 (C), 140.2 (C), 143.3 (C), 164.8 (C), 167.6 (C). **EM** (IE): m/z (%) 451 [M⁺(³⁷Cl), 41], 449 [M⁺(³⁵Cl), 100], 91 (15). **EMAR** (IE): Calculado para C₂₄H₁₆O₂NCIS₂: 449.0305, encontrado: 449.0298.

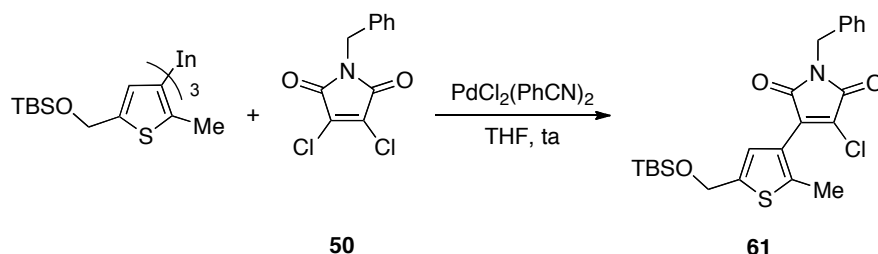
5.4.3.5. 1-Bencil-3-cloro-4-(2-metil-5-(feniletinil)tiofen-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona (56).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del organometálico de indio preparado a partir de **49** (12.9 mL, 0.04 M en THF, 0.48 mmol) con **50** (306 mg, 1.20 mmol) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (23 mg, 0.06 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (5% EtOAc/hexano) 285 mg de **56** (57%) como un sólido amarillo oscuro.

Punto de fusión: 129–131 °C. **RMN ^1H** (300 MHz): δ 2.49 (s, 3 H), 4.78 (s, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.31–7.44 (m, 8 H), 7.50–7.53 (m, 2 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 15.8 (CH_3), 42.5 (CH_2), 81.6 (C), 93.7 (C), 121.1 (C), 122.6 (C), 123.8 (C), 128.2 (CH), 128.4 (2 \times CH), 128.6 (CH), 128.79 (2 \times CH), 128.81 (2 \times CH), 131.4 (2 \times CH), 132.5 (C), 132.7 (CH), 133.4 (C), 135.7 (C), 144.6 (C), 164.8 (C), 167.5 (C). **EM** (IE): m/z (%) 419 [$\text{M}^+(\text{Cl})$, 42], 417 [$\text{M}^+(\text{Cl})$, 100], 221 ([$\text{M}-\text{C}_{13}\text{H}_8\text{S}$] $^+$, 11), 91 (17). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NCIS}$: 417.0585, encontrado: 417.0571.

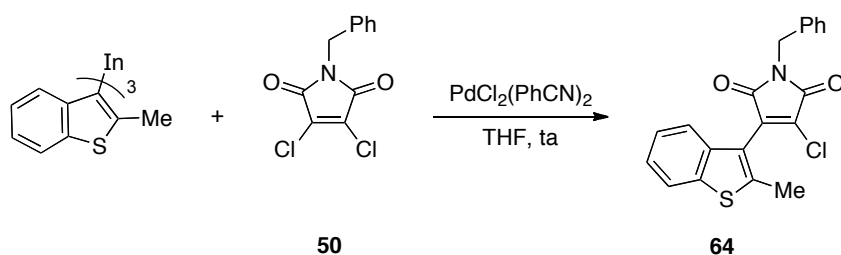
5.4.3.6. 1-Bencil-3-(5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metiltiofen-3-il)-4-cloro-1H-pirrol 2,5-diona (61).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del organometálico de indio preparado a partir de **57** (6 mL, 0.04 M en THF, 0.22 mmol) con **50** (138 mg, 0.54 mmol) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (10 mg, 0.03 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (3% EtOAc/hexano) 154 mg de **61** (62%) como un aceite amarillo.

RMN ^1H (300 MHz): δ 0.13 (s, 6 H), 0.95 (s, 9 H), 2.46 (s, 3 H), 4.77 (s, 2 H), 4.82 (s, 2H), 6.90 (s, 1 H), 7.30–7.44 (m, 5 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ –5.3 (2 \times CH_3), 15.9 (CH_3), 18.3 (C), 25.8 (3 \times CH_3), 42.4 (CH_2), 60.5 (CH_2), 123.0 (C), 124.4 (CH), 128.0 (CH), 128.72 (2 \times CH), 128.73 (2 \times CH), 131.4 (C), 134.2 (C), 135.8 (C), 142.7 (C), 142.9 (C), 165.0 (C), 167.8 (C). **EM** (IE): m/z (%) 406 [M^+ (^{37}Cl), 40], 404 [M^+ (^{35}Cl), 100], 330 (53), 91 (54). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NCISSi}$: 461.1242, encontrado: 461.1229.

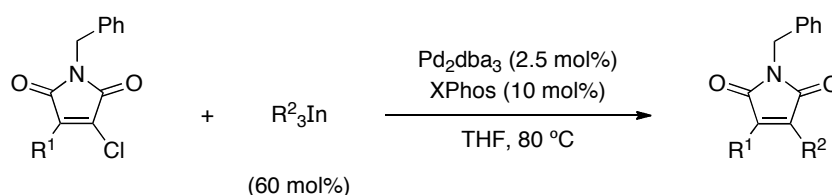
5.4.3.7. 1-Bencil-3-cloro-4-(2-metilbenzo[*b*]tiofen-3-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (**64**).



Seguendo el procedimiento general, la reacción del organometálico de indio preparado a partir de **62** (4.7 mL, 0.03 M en THF, 0.16 mmol) con **50** (66 mg, 0.26 mmol) en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (5 mg, 0.01 mmol) durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (6% EtOAc/hexano) 79 mg de **64** (83%) como un sólido amarillo.

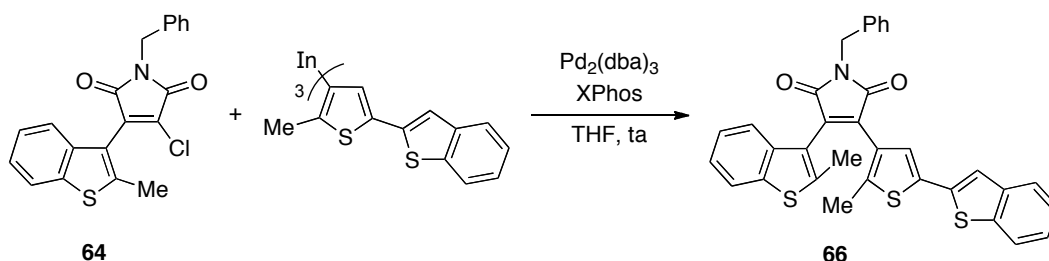
Punto de fusión: 126–127 °C. **RMN ^1H** (300 MHz): δ 2.53 (s, 3 H), 4.83 (s, 2 H), 7.31–7.47 (m, 8 H), 7.76–7.80 (m, 1 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 15.8 (CH_3), 42.6 (CH_2), 119.0 (C), 122.1 (CH), 122.6 (CH), 124.4 (CH), 124.6 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (2 \times CH), 128.8 (2 \times CH), 134.2 (C), 135.3 (C), 135.7 (C), 137.8 (C), 138.3 (C), 144.2 (C), 164.7 (C), 167.2 (C). **EM** (IE): m/z (%) 369 [M^+ (^{37}Cl), 36], 367 [M^+ (^{35}Cl), 100], 171 (28), 91 (33). **EMAR** (IE): Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCIS}$: 367.0428, encontrado: 367.0419.

5.4.4. Reacciones de acoplamiento cruzado sobre *N*-bencil-3-cloromaleimidias sustituidas en la posición C-4. Procedimiento general.



Sobre una disolución de la *N*-bencil-3-cloromaleimida sustituida (1 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.025 mmol) y Xphos (0.10 mmol) en THF seco (5 mL), se añadió una disolución de R₃In (0.6 mmol, 0.04-0.10 M en THF seco). La mezcla se calentó a 80 °C (salvo en la síntesis de **66** que se llevó a cabo a temperatura ambiente) durante 15-23 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de unas gotas de MeOH y se concentró. El residuo se redisolvió en CH₂Cl₂ y se filtró en una placa filtrante nº 4 con una capa de celita eluyendo con CH₂Cl₂. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice a presión protegiéndolo de la luz, obteniéndose después de concentrar y secar a alto vacío, el producto de acoplamiento cruzado, que fue cristalizado para aislar el isómero sin ciclar.

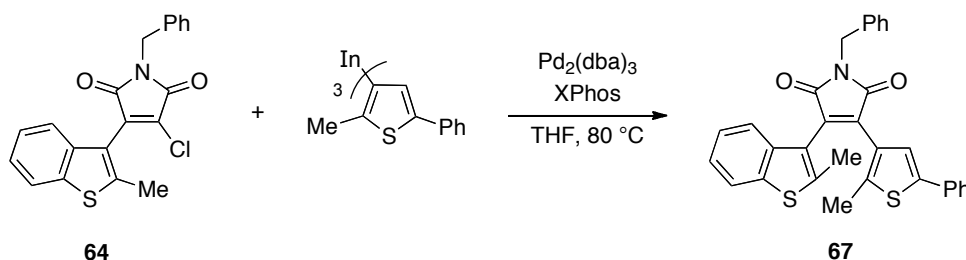
5.4.4.1. 3-(5-(Benzo[*b*]tiofen-2-il)-2-metiltiofen-3-il)-1-bencil-4-(2-metilbenzo[*b*]tiofen-3-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (**66**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del organometálico de indio obtenido desde el bromuro **48** (2.7 mL, 0.03 M en THF, 0.08 mmol) con **64** (28 mg, 0.08 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (2 mg, 0.002 mmol) y Xphos (4 mg, 0.008 mmol) a temperatura ambiente durante 20 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (3% EtOAc/hexano) 34 mg de **66** (81%) como un sólido amarillo, que fue recrystalizado desde cloroformo/hexano.

Punto de fusión: 226–228 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 1.77 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 7.21–7.42 (m, 10 H), 7.49–7.53 (m, 2 H), 7.69–7.79 (m, 3 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 15.0 (CH₃), 15.6 (CH₃), 42.3 (CH₂), 119.8 (CH), 121.9 (CH), 122.1 (CH), 122.2 (C), 122.5 (CH), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 124.6 (CH), 124.7 (CH), 125.8 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH), 128.79 (2 × CH), 128.84 (2 × CH), 132.8 (C), 134.6 (C), 135.2 (C), 136.35 (C), 136.40 (C), 137.9 (C), 138.2 (C), 139.1 (C), 140.2 (C), 142.7 (C), 142.8 (C), 169.6 (C), 170.2 (C). **EM** (IE): m/z (%) 561 (M⁺, 100), 500 (27), 91 (24). **EMAR** (IE): Calculado para C₃₃H₂₃O₂NS₃: 561.0885, encontrado: 561.0888. **HPLC**: (Zorbax RSX-sil, hexano/EtOAc 97:3, 0.5 mL/min, λ = 418 nm y λ_{ref} = 700 nm): t_R 13.4 min (**66c**) y 19.9 min (**66a**).

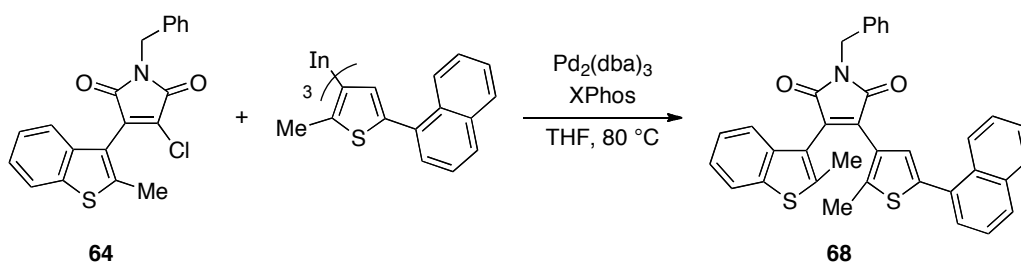
5.4.4.2. 1-Bencil-3-(2-metil-5-feniltiofen-3-il)-4-(2-metilbenzo[*b*]tiofen-3-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (**67**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del triorganoíndico preparado desde **45** (2.8 mL, 0.04 M en THF, 0.10 mmol) con **64** (36 mg, 0.10 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (3 mg, 0.002 mmol) y Xphos (5 mg, 0.010 mmol) a 80 °C durante 23 h, proporcionó después de purificación por cromatografía de gel de sílice a presión (5% EtOAc/hexano) 46 mg de **67** (92%) como un sólido amarillo, que fue recristalizado desde cloroformo/hexano.

Punto de fusión: 195–197 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 1.78 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 4.87 (s, 2 H), 7.20–7.42 (m, 10 H), 7.49–7.53 (m, 4 H), 7.73–7.76 (m, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ 15.0 (CH₃), 15.6 (CH₃), 42.2 (CH₂), 121.9 (CH), 122.4 (C), 122.5 (CH), 124.1 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 125.6 (2 × CH), 127.5 (C), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.76 (2 × CH), 128.83 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 132.4 (C), 133.6 (C), 135.7 (C), 136.4 (C), 138.0 (C), 138.2 (C), 141.3 (C), 142.1 (C), 142.7 (C), 169.7 (C), 170.3 (C). **EM** (IE): m/z (%) 505 (M⁺, 100), 444 (64), 91 (30). **EMAR** (IE): Calculado para C₃₁H₂₃O₂NS₂: 505.1165, encontrado: 505.1162. **HPLC**: (Zorbax RSX-sil, hexano/EtOAc 97:3, 0.5 mL/min, λ = 418 nm y λ_{ref} = 700 nm): t_R 14.9 min (**67c**) y 17.4 min (**67a**).

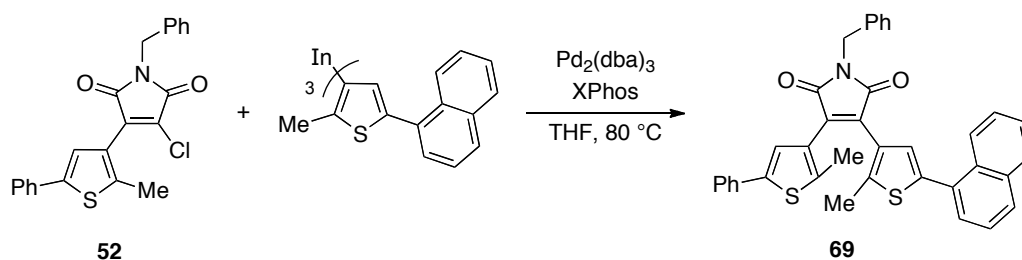
5.4.4.3. 1-Bencil-3-(2-metil-5-(naftalen-1-il)tiofen-3-il)-4-(2-metilbenzo[*b*]tiofen-3-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (68**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del triorganoíndico obtenido a partir de **46** (1.5 mL, 0.04 M en THF, 0.05 mmol) con **64** (33 mg, 0.09 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0.003 mmol) y Xphos (4 mg, 0.009 mmol) a 80 °C durante 16 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (5% EtOAc/hexano) 48 mg de **68** (96%) como un sólido amarillo, que fue recristalizado desde cloroformo/hexano.

Punto de fusión: 164–165 °C. **RMN ^1H** (300 MHz): δ 2.09 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 4.88 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.22–7.53 (m, 12 H), 7.78–7.88 (m, 4 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 14.9 (CH₃), 15.6 (CH₃), 42.2 (CH₂), 121.9 (CH), 122.2 (C), 122.5 (CH), 124.3 (CH), 124.4 (CH), 125.1 (CH), 125.2 (CH), 126.0 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (C), 127.89 (CH), 127.91 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (4 × CH), 131.4 (C), 131.5 (C), 132.8 (C), 133.8 (C), 136.1 (C), 136.4 (C), 137.9 (C), 138.3 (C), 138.9 (C), 142.6 (C), 142.8 (C), 169.7 (C), 170.1 (C). **EM** (IE): m/z (%) 555 (M⁺, 100), 494 (22), 91 (20). **EMAR** (IE): Calculado para C₃₅H₂₅O₂NS₂: 555.1321, encontrado: 555.1319. **HPLC**: (Phenomenex Luna 5 μ silica 100A, hexano/EtOAc 9:1, 0.75 mL/min, $\lambda = 413$ nm y $\lambda_{\text{ref}} = 700$ nm): t_{R} 42.6 min (**68c**) y 46.8 min (**68a**).

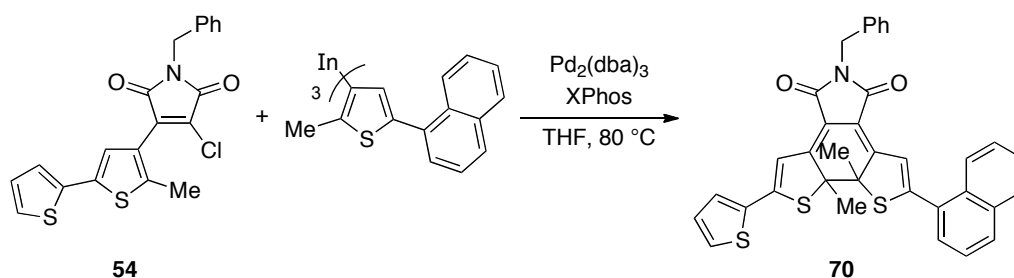
5.4.4.4. 1-Becil-3-(2-metil-5-(naftalen-1-il)tiofen-3-il)-4-(2-metil-5-feniltiofen-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona (**69**).



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del organometálico de indio preparado desde **46** (1.4 mL, 0.04 M en THF, 0.05 mmol) con **52** (34 mg, 0.09 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0.002 mmol) y Xphos (4 mg, 0.009 mmol) a 80 °C durante 20 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (7% EtOAc/hexano) 48 mg de **69** (96%) como un sólido amarillo, que fue recrystalizado desde cloroformo/hexano.

Punto de fusión: 179–182 °C. **RMN ^1H** (300 MHz): δ 2.13 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 4.84 (s, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.29–7.59 (m, 15 H), 7.83–7.90 (m, 2 H), 8.16–8.19 (m, 1 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 14.96 (CH₃), 15.05 (CH₃), 42.1 (CH₂), 124.4 (CH), 125.2 (CH), 125.4 (CH), 125.6 (2 × CH), 126.0 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (C), 127.6 (CH), 127.7 (C), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (CH), 128.56 (CH), 128.63 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.87 (2 × CH), 128.90 (2 × CH), 131.48 (C), 131.54 (C), 133.2 (C), 133.3 (C), 133.7 (C), 133.9 (C), 136.5 (C), 139.0 (C), 141.2 (C), 141.4 (C), 141.9 (C), 170.3 (C), 170.4 (C). **EM** (IE): m/z (%) 581 (M⁺, 100), 566 ([M–CH₃]⁺, 34), 420 ([M–C₁₀H₃S]⁺, 18), 91 (23). **EMAR** (IE): Calculado para C₃₇H₂₇O₂NS₂: 581.1478, encontrado: 581.1464. **HPLC**: (Phenomenex Luna 5 μ silica 100A, hexano/EtOAc 85:15, 0.75 mL/min, $\lambda = 410$ nm y $\lambda_{\text{ref}} = 700$ nm): t_{R} 32.8 min (**69c**) y 38.9 min (**69a**).

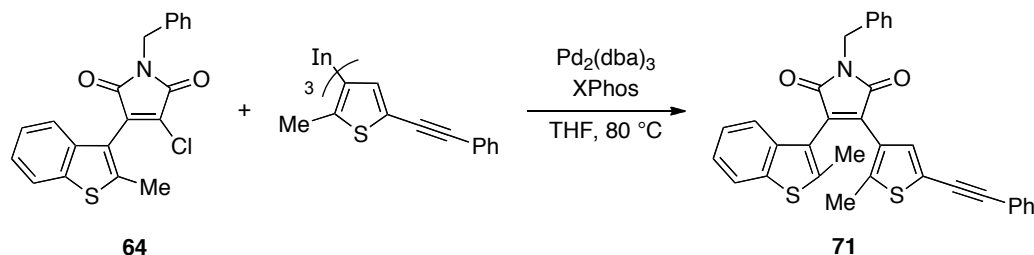
5.4.4.5. 1-bencil-3-(2-metil-5-(naftalen-1-il)tiofen-3-il)-4-(5-metil-[2,2'-bitiofen]-4-il)-1H-pirrol-2,5-diona (70**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del triorganoíndico generado desde **46** (1.2 mL, 0.04 M en THF, 0.05 mmol) con **54** (30 mg, 0.08 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0.002 mmol) y Xphos (4 mg, 0.008 mmol) a 80 °C durante 18 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (5% EtOAc/hexano) 29 mg de **70** (66%) como un sólido naranja oscuro, que fue recristalizado desde cloroformo/hexano.

Punto de fusión: 140–141 °C. **RMN ^1H** (300 MHz): δ 2.42 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 6.68–6.70 (m, 1 H), 7.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 7.09–7.10 (m, 2 H), 7.30–7.39 (m, 3 H), 7.45–7.53 (m, 5 H), 7.61 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J = 4.1$ Hz, 1 H), 7.88–7.91 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 14.9 (CH₃), 15.5 (CH₃), 42.0 (CH₂), 123.6 (CH), 125.16 (CH), 125.23 (CH), 125.7 (CH), 126.0 (CH), 126.3 (C), 126.5 (CH), 126.6 (CH), 126.7 (C), 127.9 (CH), 128.07 (CH), 128.12 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (4 × CH), 128.8 (C), 131.7 (C), 131.8 (C), 131.9 (C), 133.4 (CH), 133.9 (C), 134.2 (C), 136.4 (C), 139.6 (C), 141.1 (C), 141.3 (C), 144.6 (C), 169.9 (C), 170.2 (C). **EM** (IE): m/z (%) 587 (M⁺, 100), 426 ([M–C₁₀H₃S]⁺, 7), 91 (6). **EMAR** (IE): Calculado para C₃₅H₂₅O₂NS₃: 587.1042, encontrado: 587.1045.

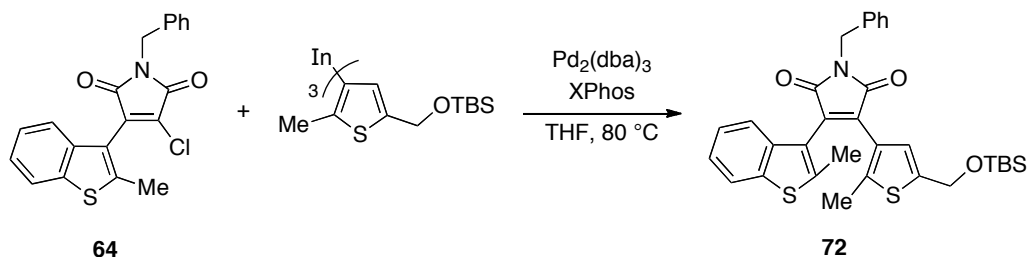
5.4.4.6. 1-bencil-3-(2-metil-5-(feniletinil)tiofen-3-il)-4-(2-metilbenzo[*b*]tiofen-3-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (**71**).



Seguendo el procedimiento general, la reacción del organometálico de indio obtenido a partir de **49** (2.8 mL, 0.03 M en THF, 0.09 mmol) con **64** (35 mg, 0.09 mmol) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mg, 0.002 mmol) y Xphos (4 mg, 0.009 mmol) a 80 °C durante 20 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (5% EtOAc/hexano) 43 mg de **71** (90%) como un sólido amarillo, que fue recrystalizado desde cloroformo/hexano.

Punto de fusión: 133–135 °C. **RMN ^1H** (300 MHz): δ 1.76 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 4.85 (s, 2 H), 7.29–7.41 (m, 8 H), 7.47–7.51 (m, 4 H), 7.73–7.76 (m, 1 H). **RMN ^{13}C** (75 MHz): δ 14.9 (CH₃), 15.6 (CH₃), 42.3 (CH₂), 81.9 (C), 93.5 (C), 120.8 (C), 121.9 (CH), 122.1 (C), 122.4 (CH), 122.7 (C), 124.3 (CH), 124.6 (CH), 126.7 (C), 127.9 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.5 (CH), 128.8 (2 × CH), 128.9 (2 × CH), 131.4 (2 × CH), 133.0 (C), 133.1 (CH), 135.0 (C), 136.3 (C), 137.9 (C), 138.2 (C), 142.8 (C), 144.0 (C), 169.5 (C), 170.0 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 529 (M⁺, 100), 468 (28), 91 (26). **EMAR** (IE): Calculado para C₃₃H₂₃O₂NS₂: 529.1165, encontrado: 529.1160. **HPLC**: (Phenomenex Luna 5μ silica 100A, hexano/EtOAc 3:1, 0.5 mL/min, λ = 418 nm y λ_{ref} = 700 nm): *t_R* 38.8 min (**71c**) y 41.7 min (**71a**).

5.4.4.7. 1-Bencil-3-(5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-metiltiofen-3-il)-4-(2-metilbenzo[*b*]tiofen-3-il)-1*H*-pirrol-2,5-diona (72**).**



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del triorganoíndico obtenido desde el bromuro **57** (3.2 mL, 0.04 M en THF, 0.12 mmol) con **64** (72 mg, 0.20 mmol) en presencia de Pd₂(dba)₃ (5 mg, 0.005 mmol) y Xphos (9 mg, 0.020 mmol) a 80 °C durante 15 h, proporcionó después de purificar por cromatografía de gel de sílice a presión (5% EtOAc/hexano) 91 mg de **72** (79%) como un sólido amarillo oscuro, que fue recristalizado desde cloroformo/hexano.

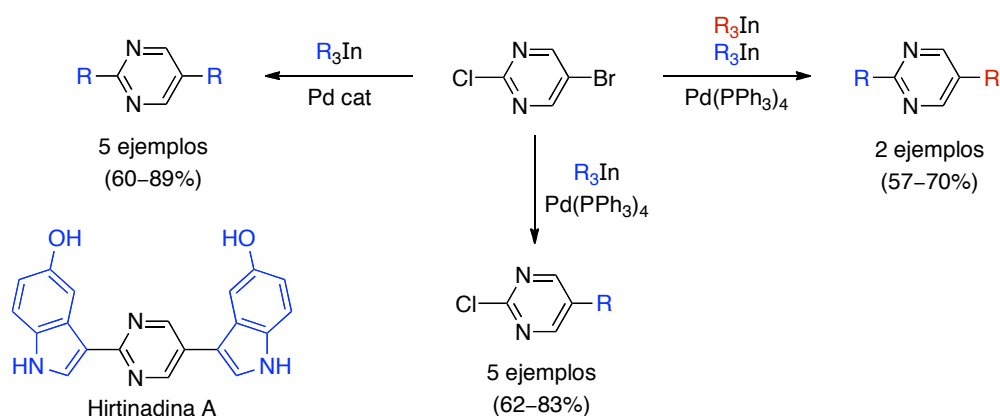
Punto de fusión: 105–106 °C. **RMN ¹H** (300 MHz): δ 0.06 (s, 6 H), 0.09 (s, 9 H), 1.76 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.76 (s, 2 H), 4.84 (s, 2 H), 6.89 (s, 1 H), 7.19–7.40 (m, 6 H), 7.47–7.50 (m, 2 H), 7.71–7.74 (m, 1 H). **RMN ¹³C** (75 MHz): δ –5.3 (CH₃), –5.2 (CH₃), 15.0 (CH₃), 15.5 (CH₃), 18.3 (C), 25.8 (3 × CH₃), 42.1 (CH₂), 60.6 (CH₂), 121.9 (CH), 122.4 (C), 122.5 (CH), 124.2 (CH), 124.4 (CH), 124.7 (CH), 125.8 (C), 127.9 (CH), 128.7 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 132.0 (C), 136.1 (C), 136.5 (C), 138.1 (C), 138.2 (C), 142.1 (C), 142.5 (C), 142.7 (C), 169.8 (C), 170.3 (C). **EM** (IE): *m/z* (%) 573 (M⁺, 8), 516 (100), 442 ([M–OTBS]⁺, 25), 91 (40). **EMAR** (IE): Calculado para C₃₂H₃₅O₃NS₂Si: 573.1822, encontrado: 573.1818.

6

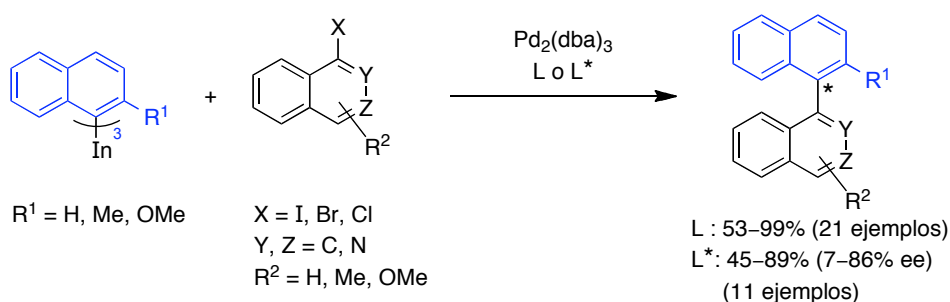
Conclusiones generales

En esta Tesis Doctoral se ha estudiado la aplicación de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) en la síntesis de pirimidinas, binaftilos y ditieniletenos con puente maleimida bajo catálisis de paladio.

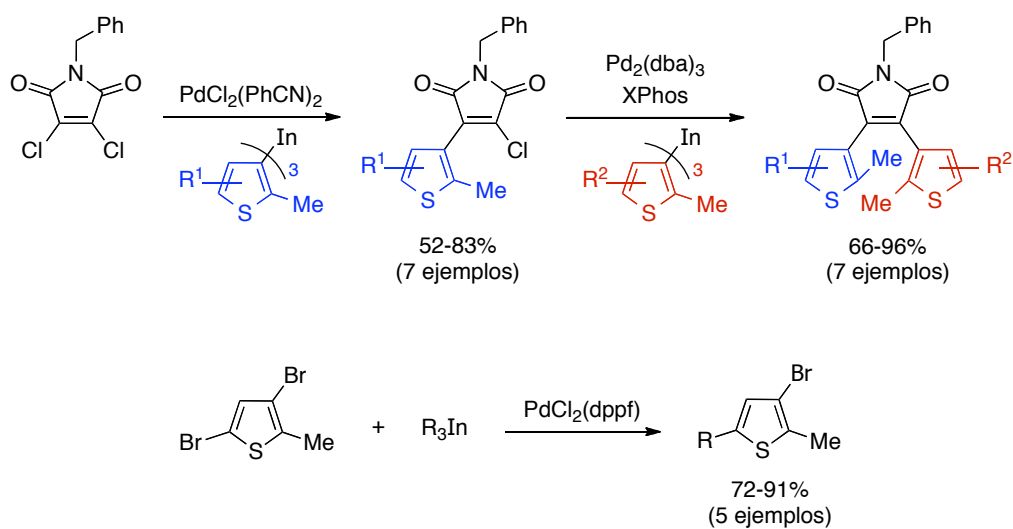
Los triorganoíndicos arílicos, heteroarílicos y alquinílicos participan de manera eficiente en la síntesis de pirimidinas mono- y disustituidas en C-2 y C-5 mediante reacciones de acoplamiento cruzado selectivo, múltiple y secuencial. La metodología desarrollada se empleó en la síntesis de Hirtinadina A, cuya etapa clave es una reacción de acoplamiento cruzado doble sobre una 2,5-dihalopirimidina.



Se ha llevado a cabo la síntesis de 1,1'-binaftilos y 1,1'-azabinaftilos sustituidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) en buen rendimiento. De manera adicional se ha desarrollado una versión enantioselectiva de esta reacción mediante el empleo de un ligando quiral de tipo ferrocenilo en cantidades catalíticas, los correspondientes 1,1'-binaftilos se obtuvieron con excesos enantioméricos entre moderados y buenos salvo en el caso de los 1,1'-azabinaftilos cuyos excesos enantioméricos fueron más bajos de lo esperado.

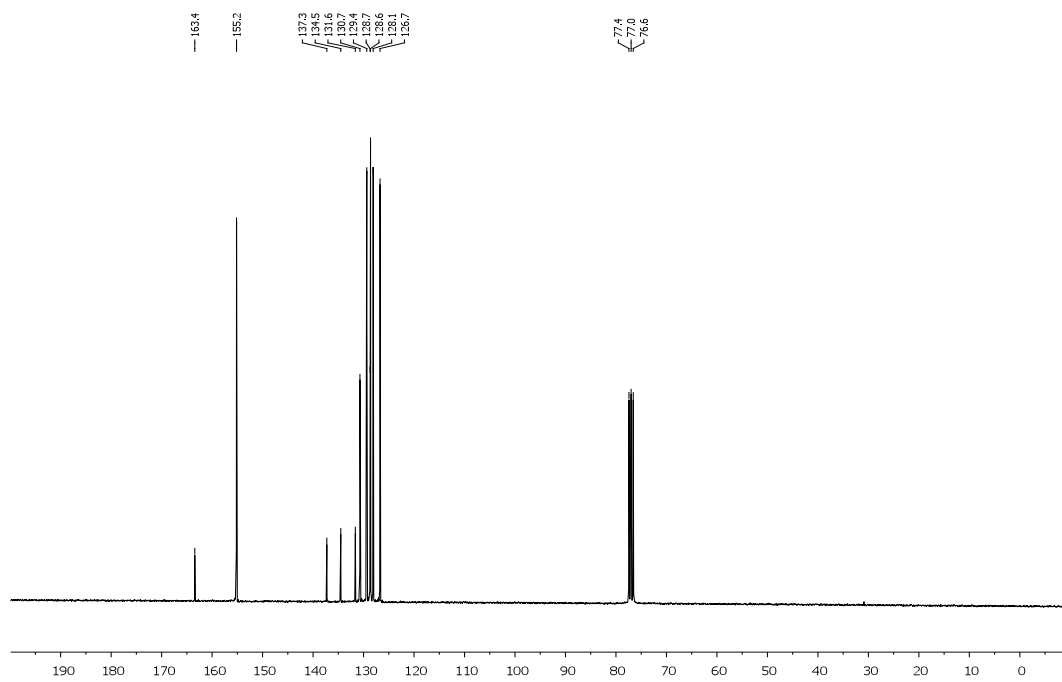
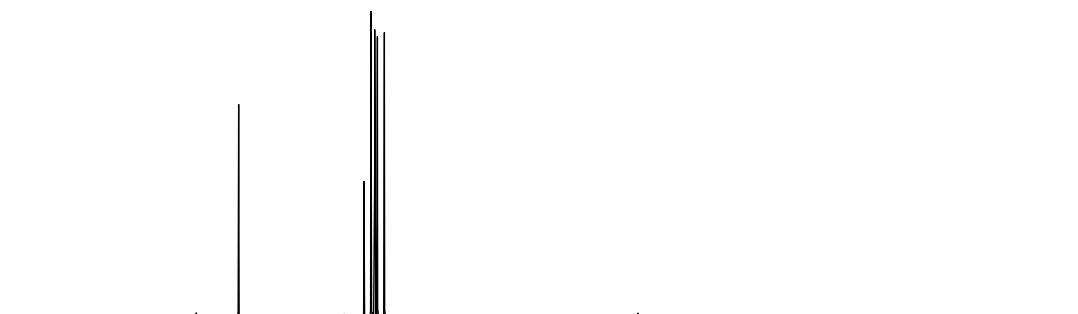
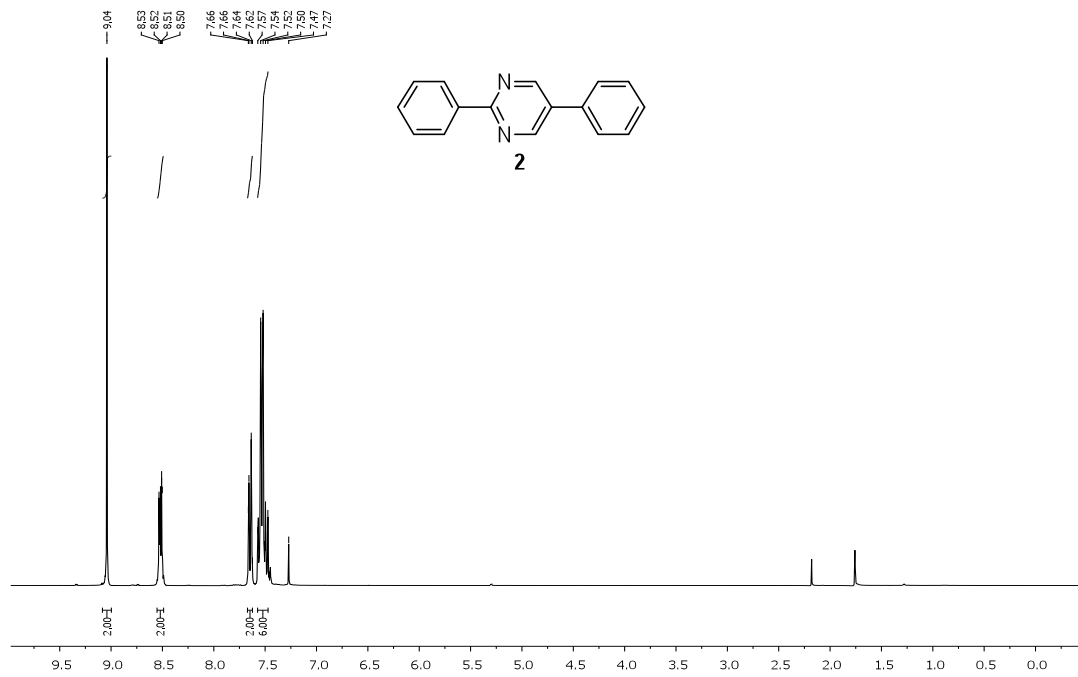


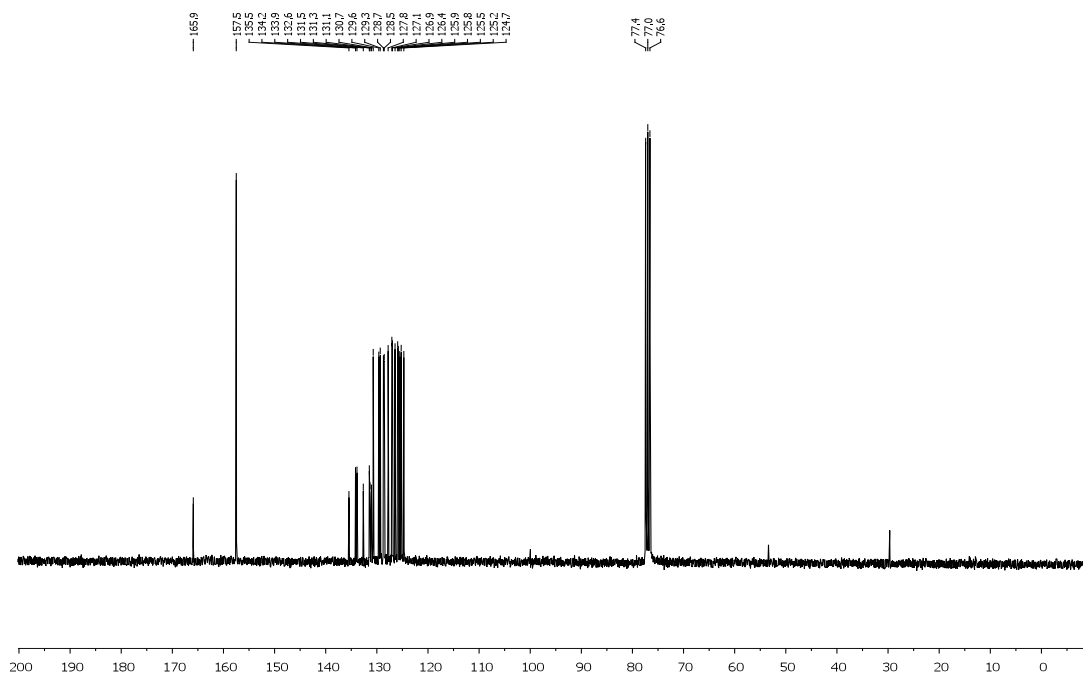
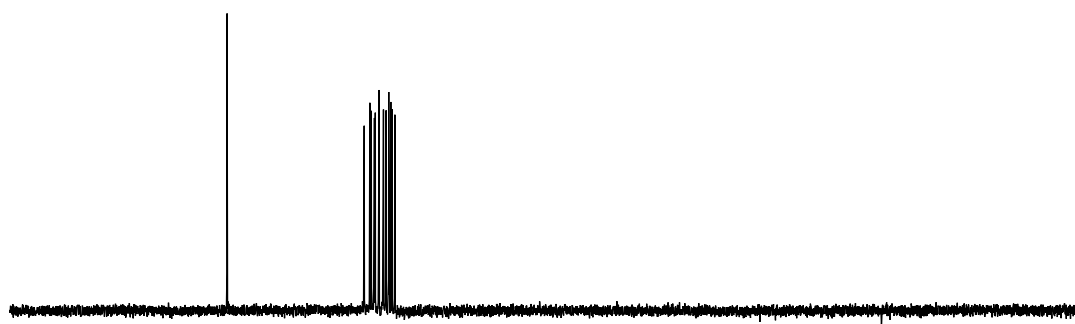
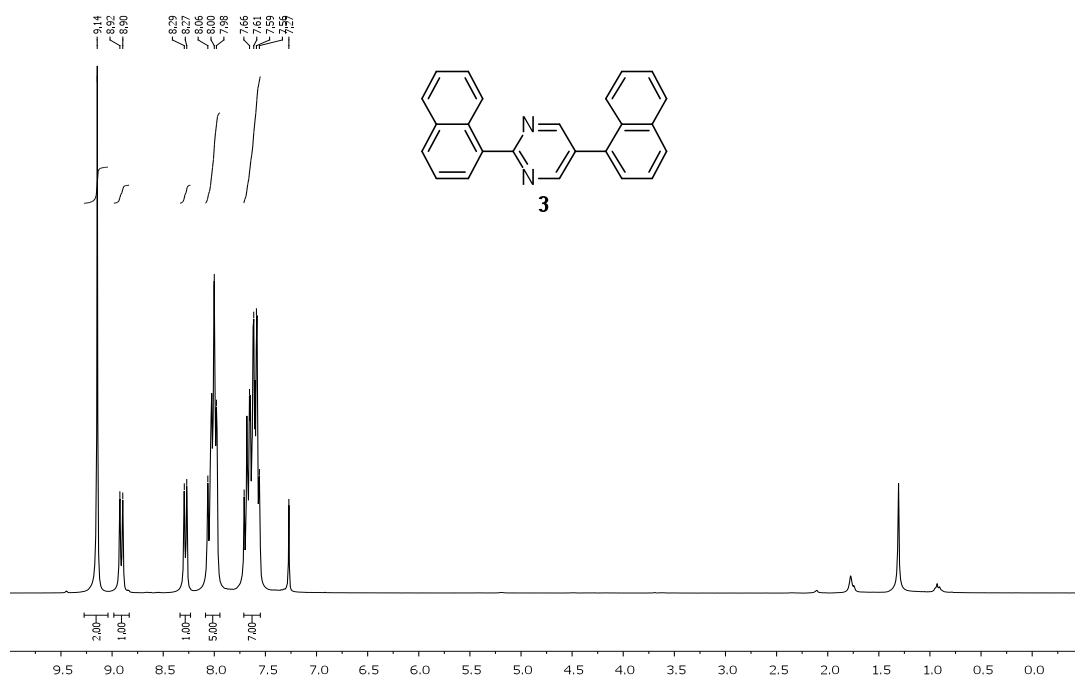
Se ha desarrollado una metodología que permite sintetizar DTEs no simétricos con un puente maleimida mediante una secuencia convergente de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. La reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio permite sintetizar los bromotiofenos 2,5-disustituídos que son empleados posteriormente como pronucleófilos en las reacciones de acoplamiento sobre la 3,4-dihalomaleimida.

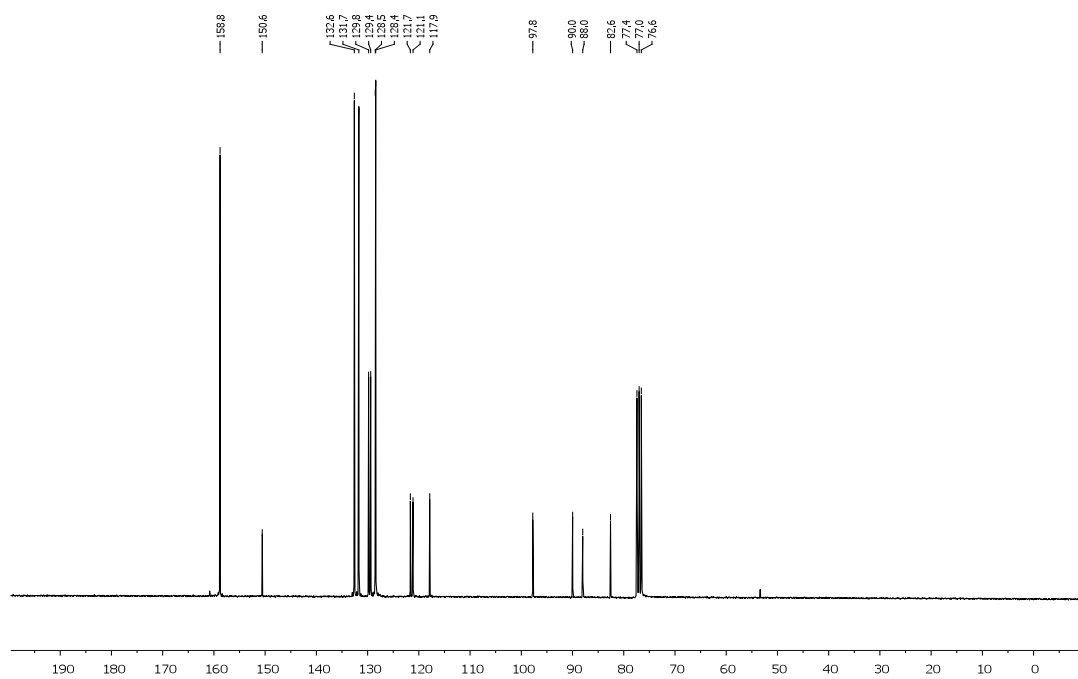
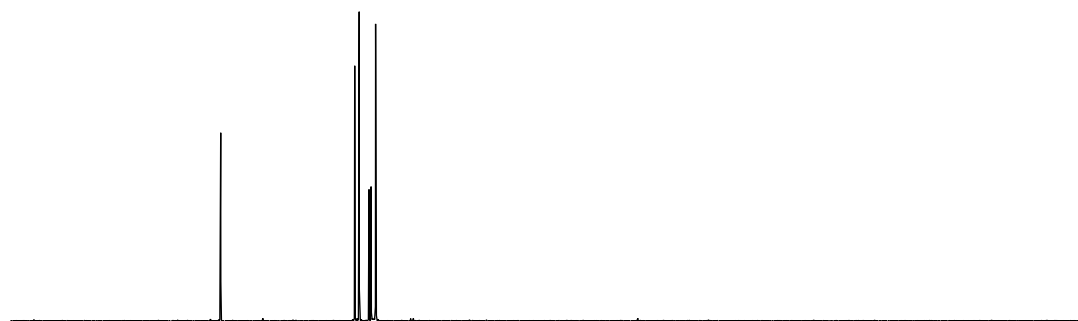
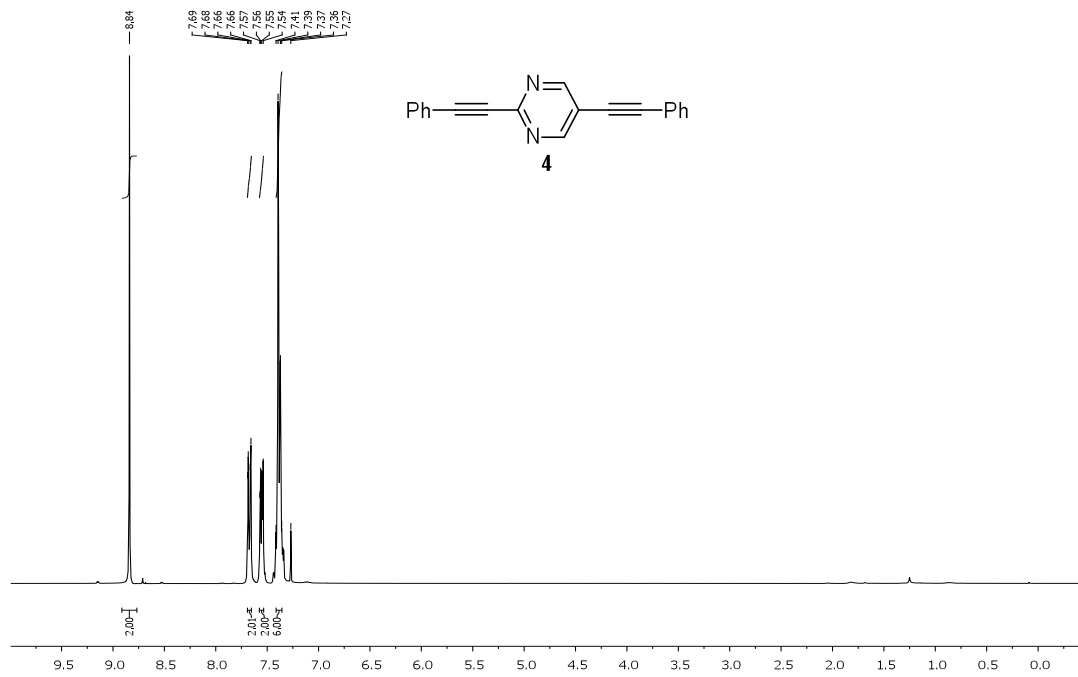


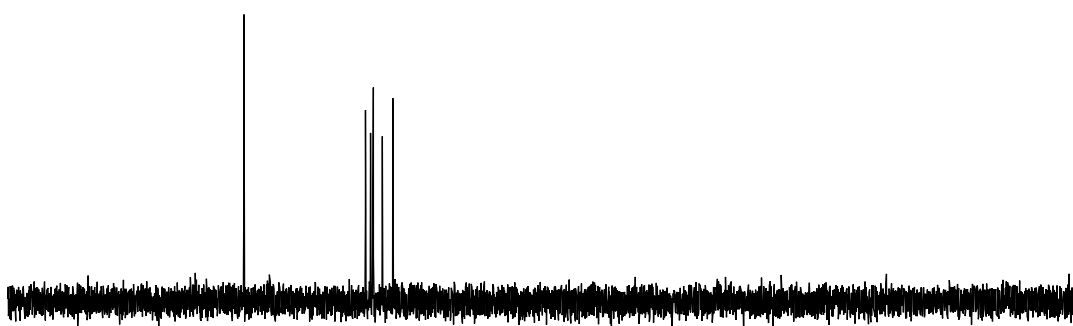
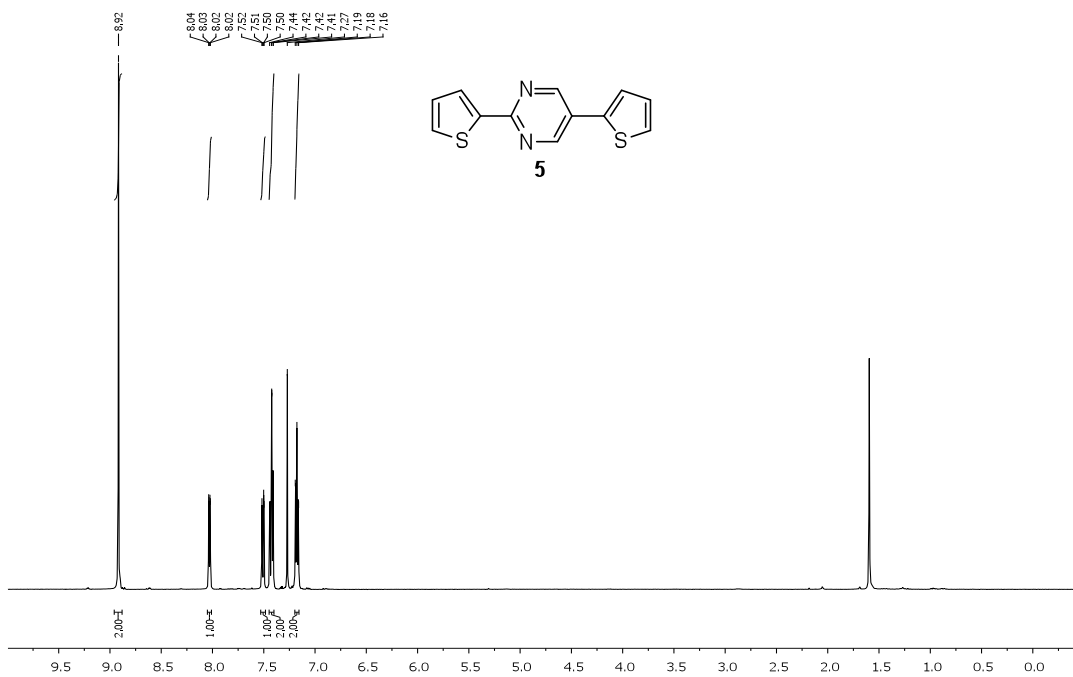
Los estudios fotoquímicos iniciales de los DTEs sintetizados mostraron que estos poseen propiedades fotocromáticas y que son estables térmicamente. En un futuro se profundizará en este estudio para conocer todas sus propiedades.

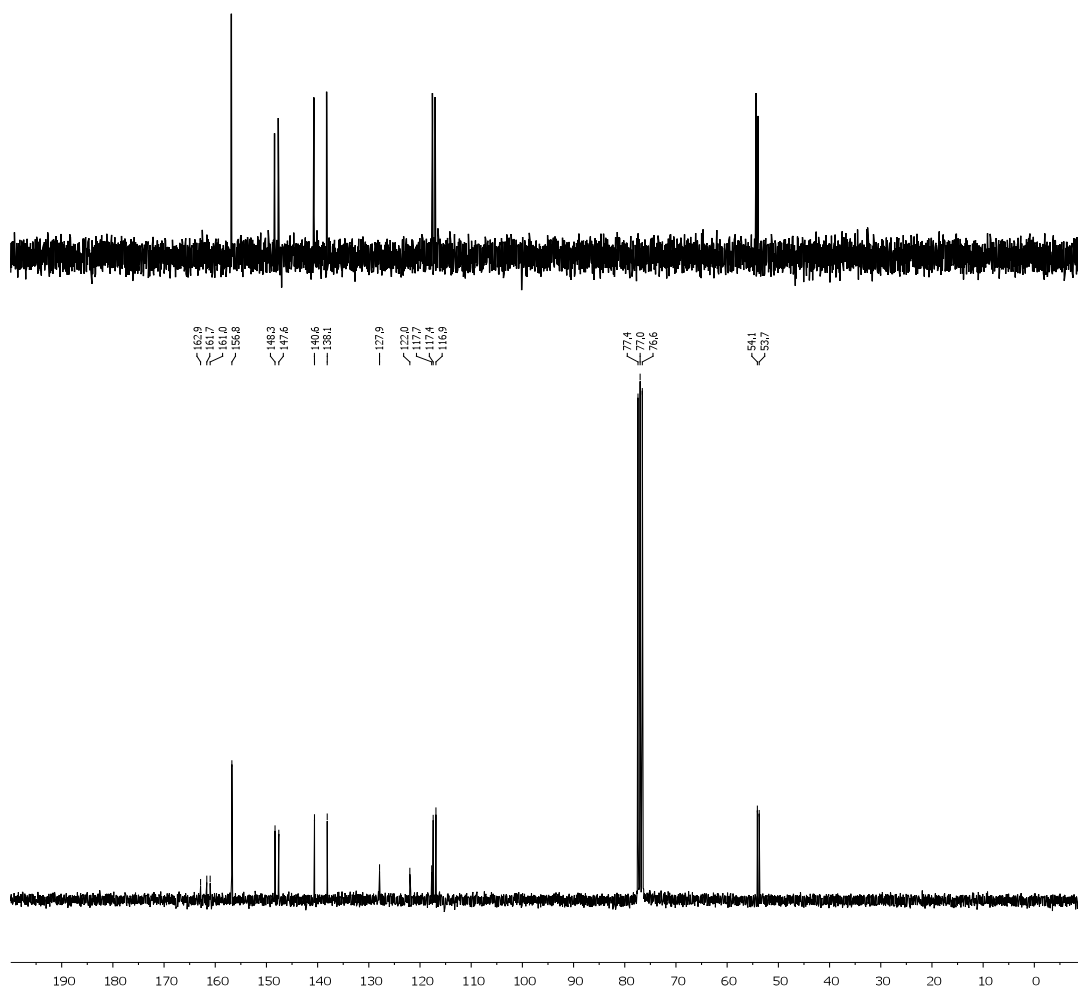
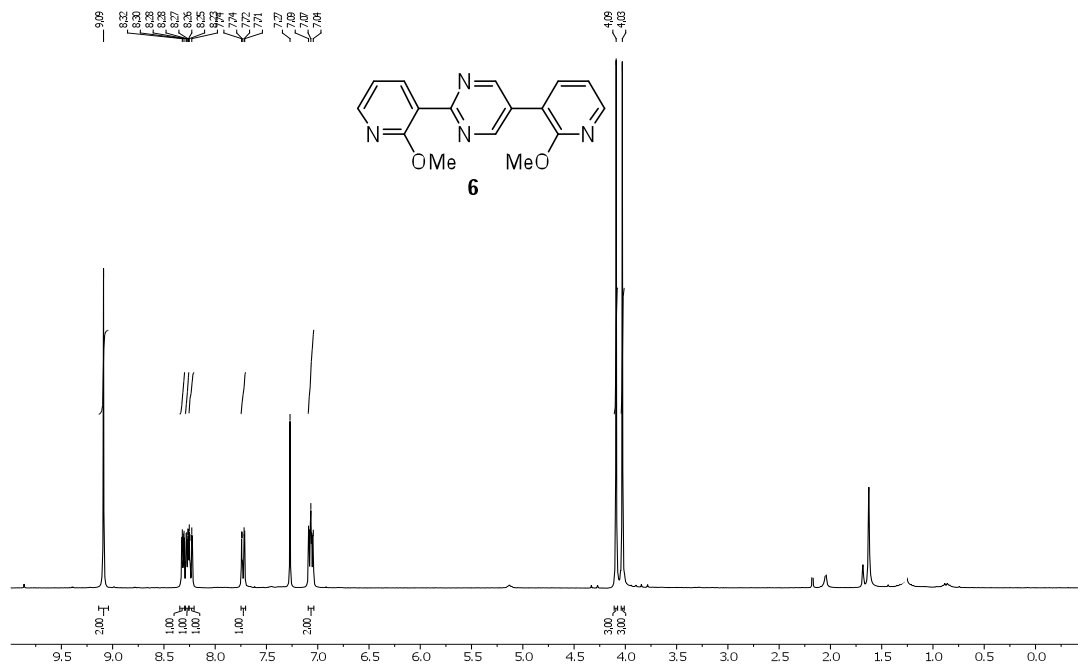
Anexo I: Espectros de RMN

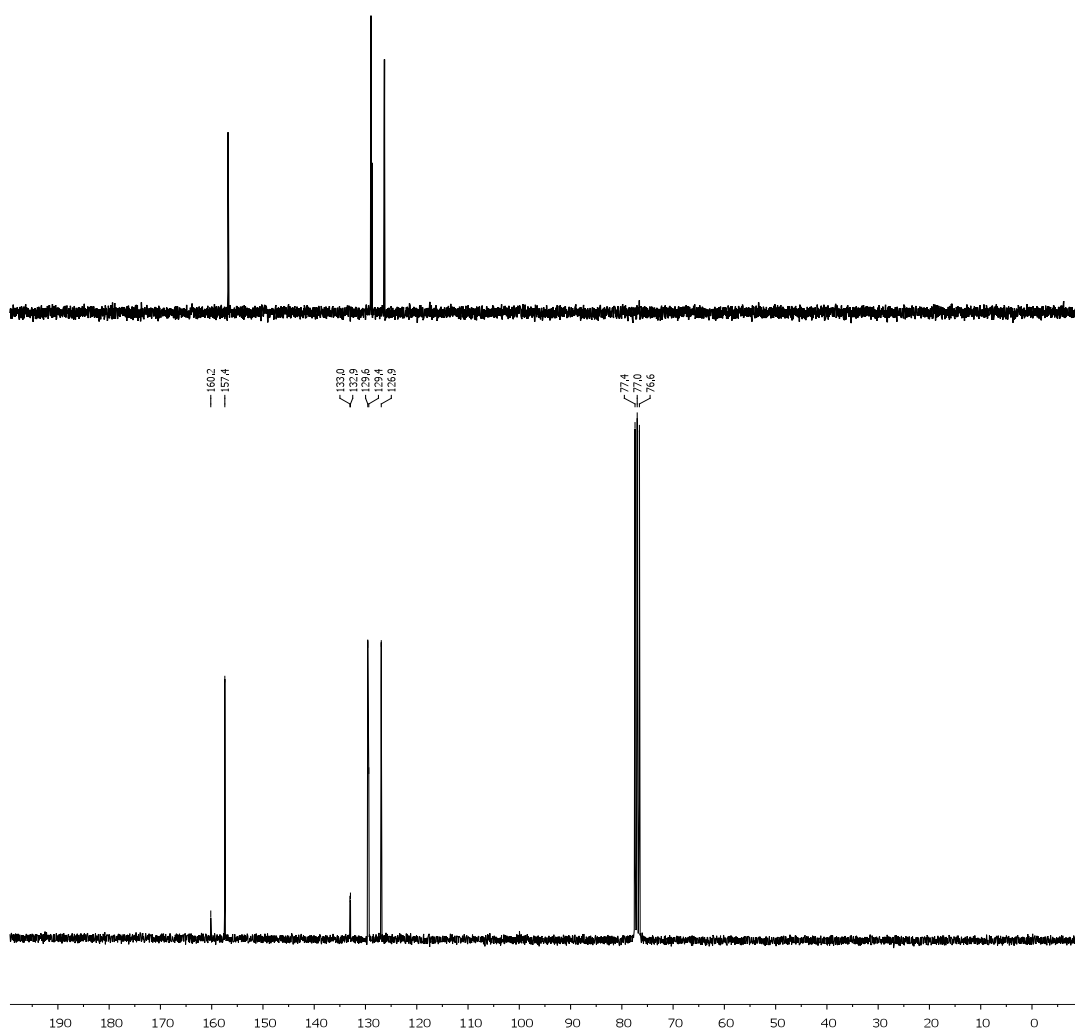
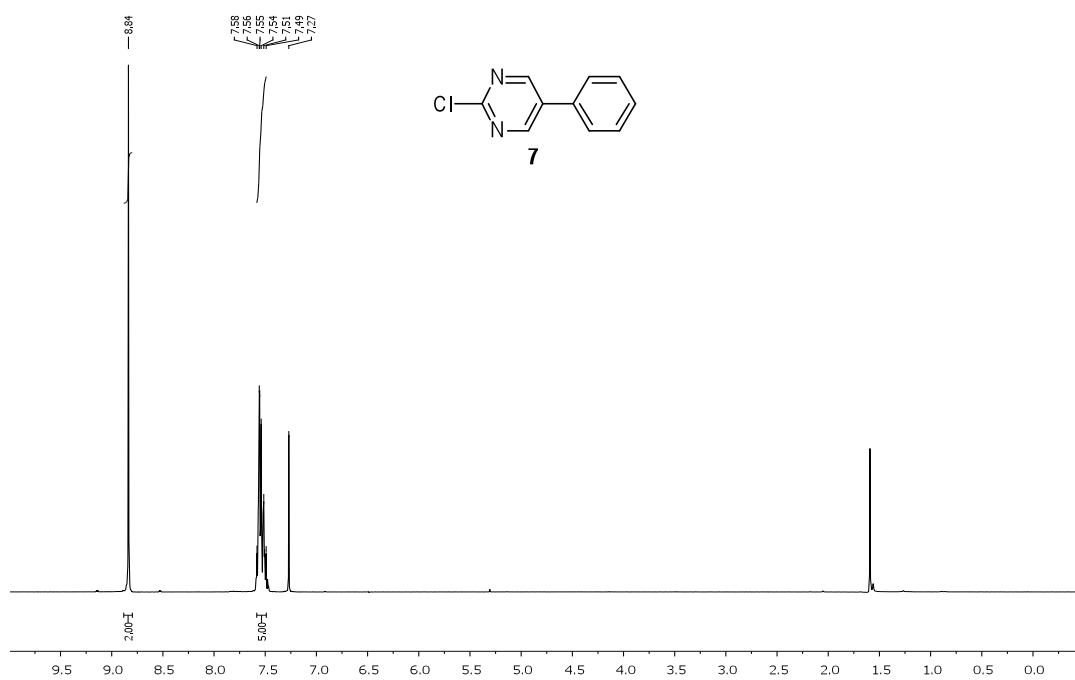


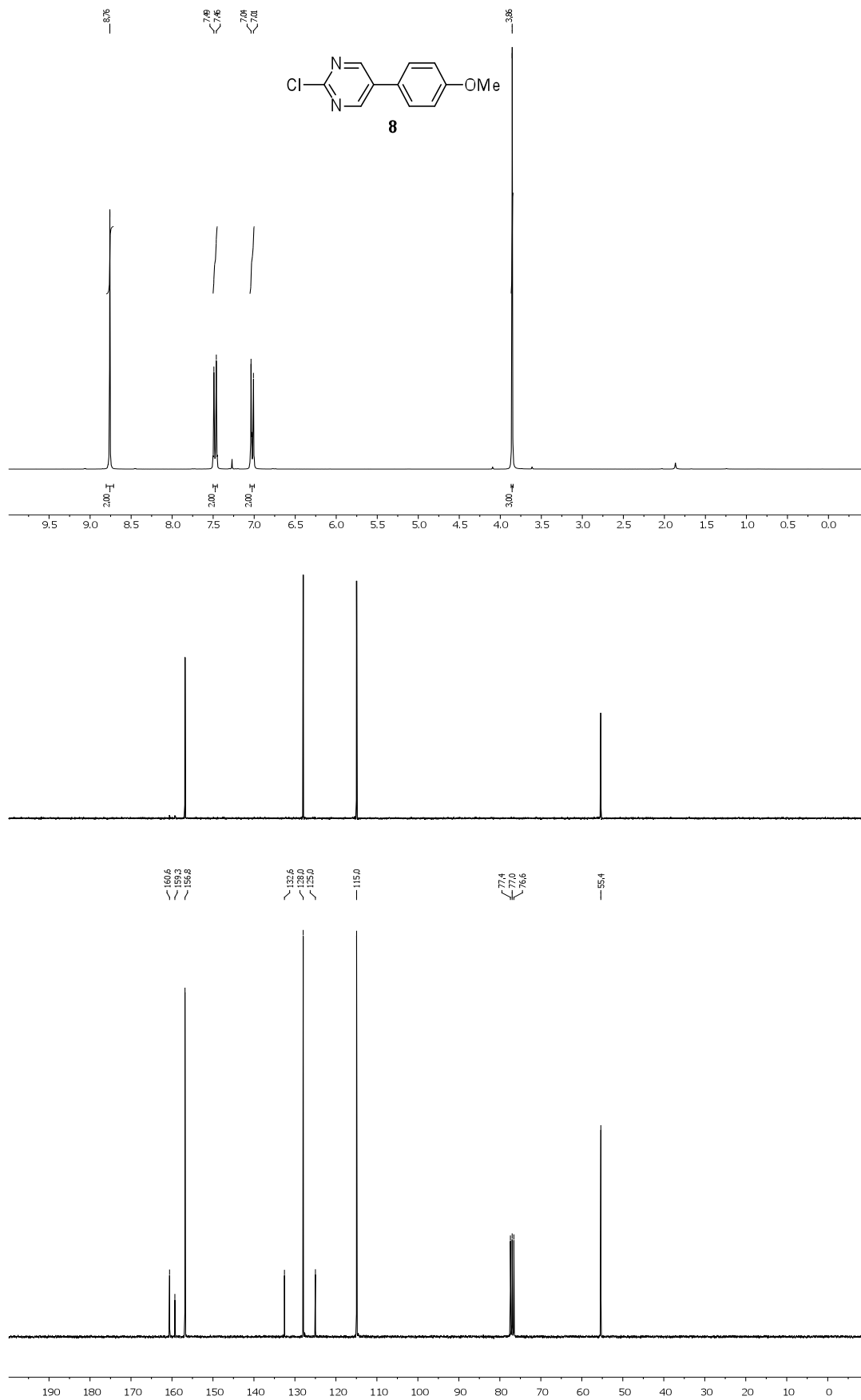


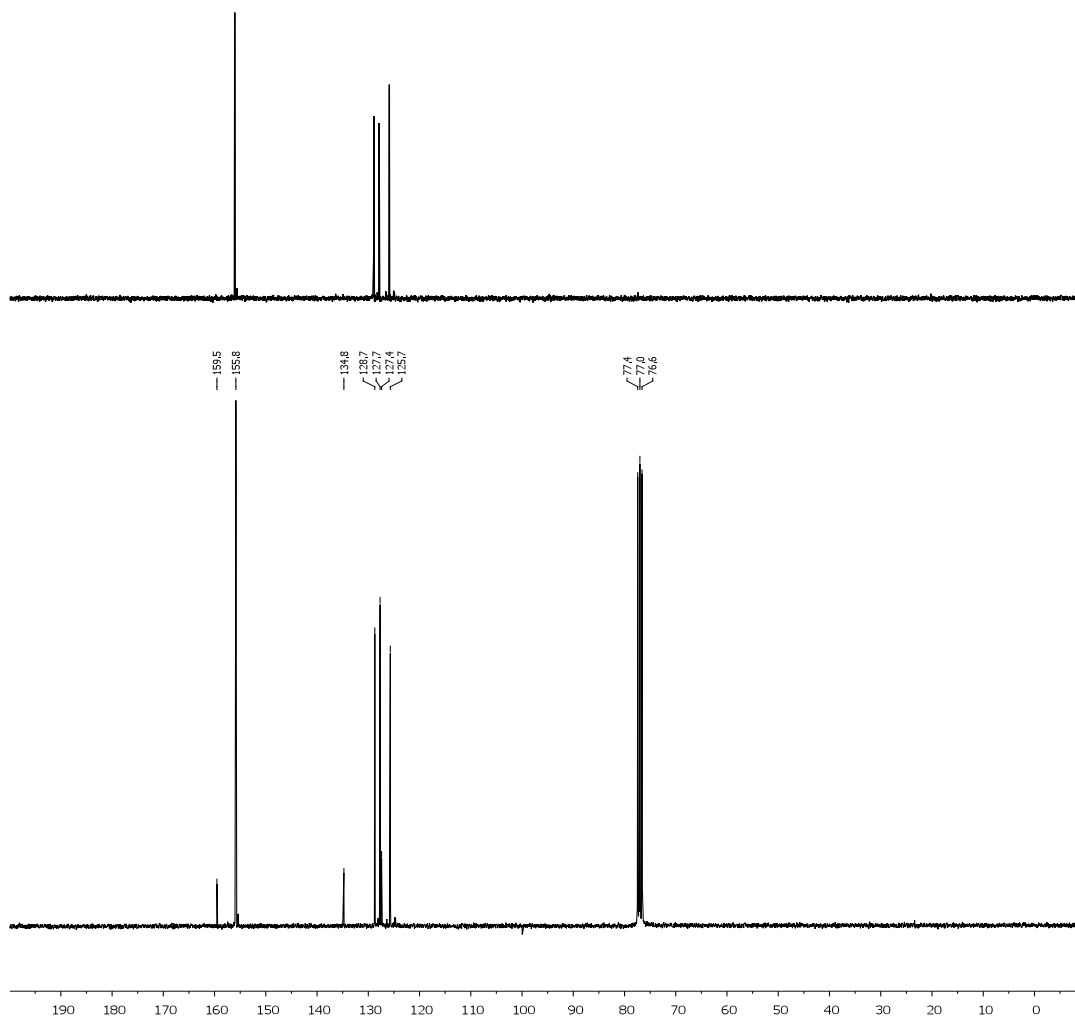
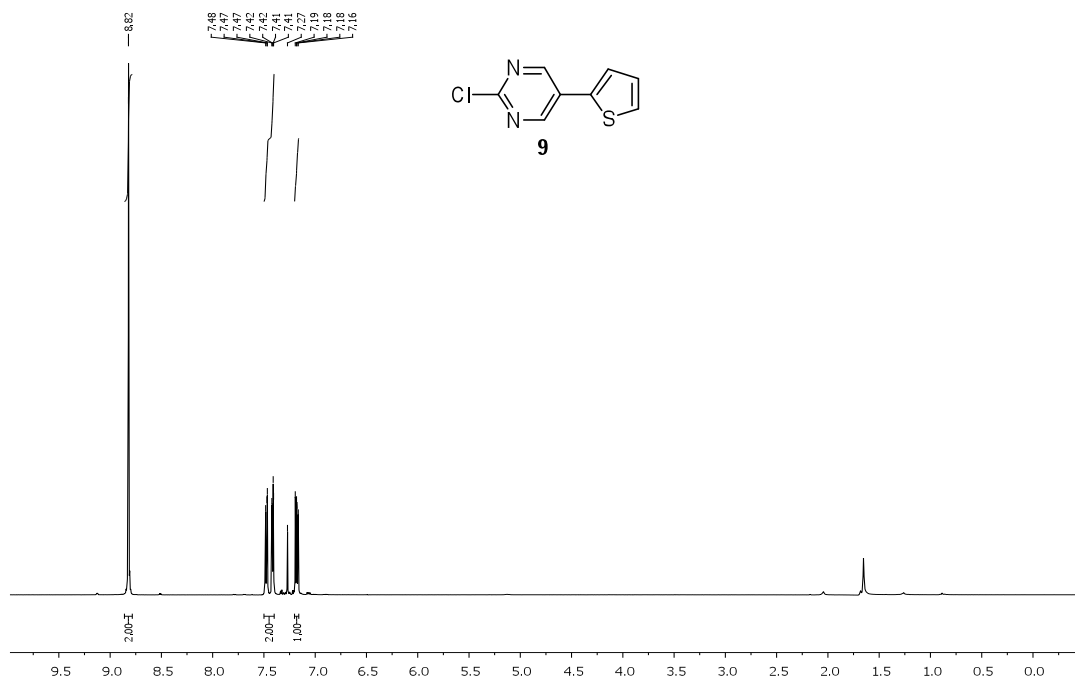


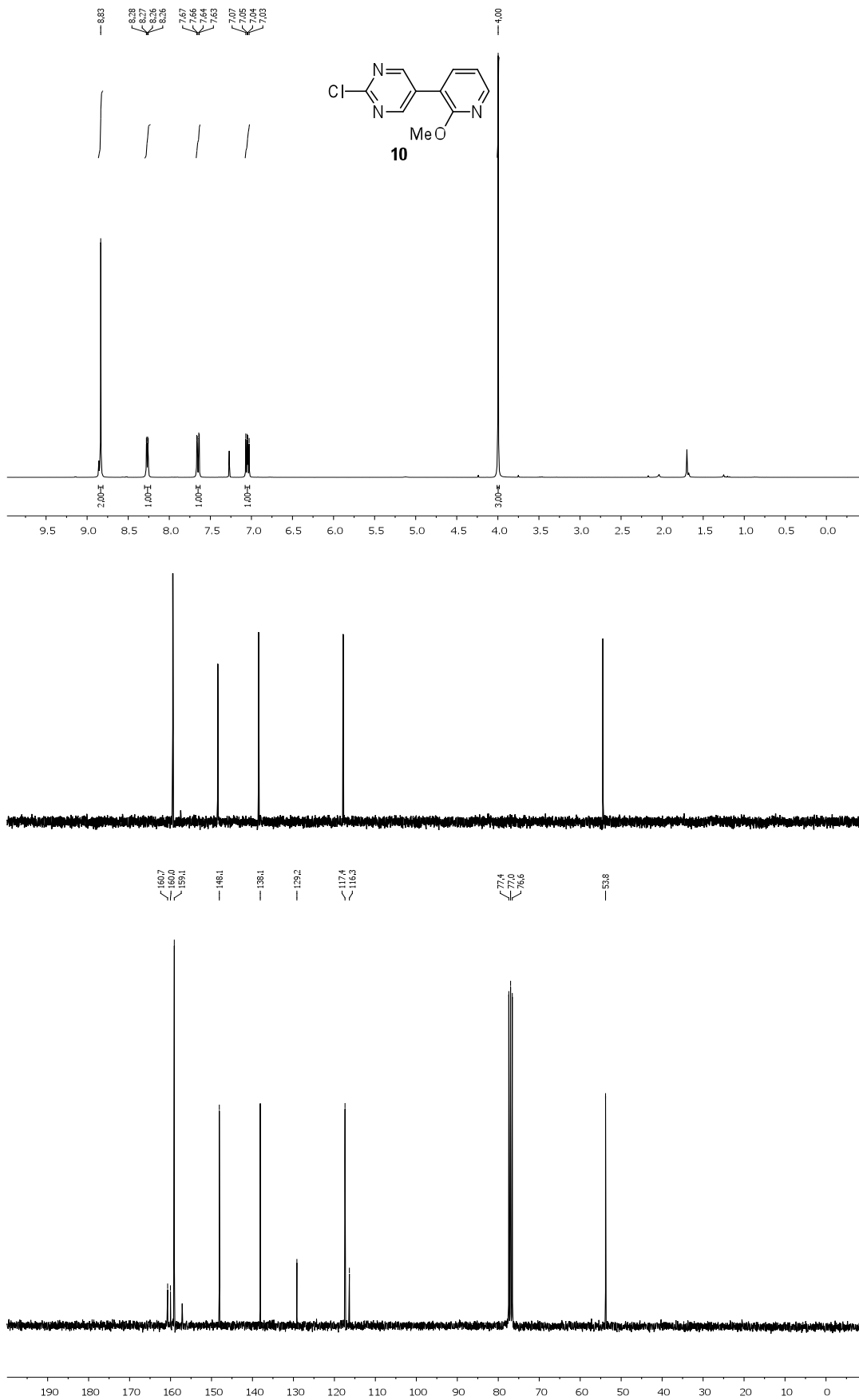


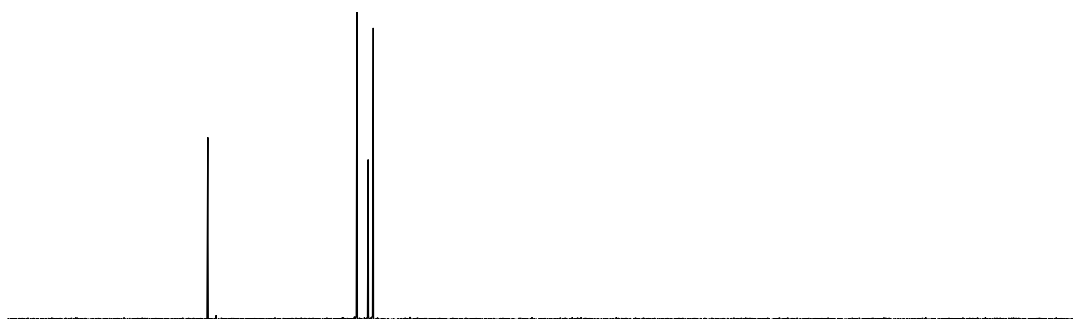
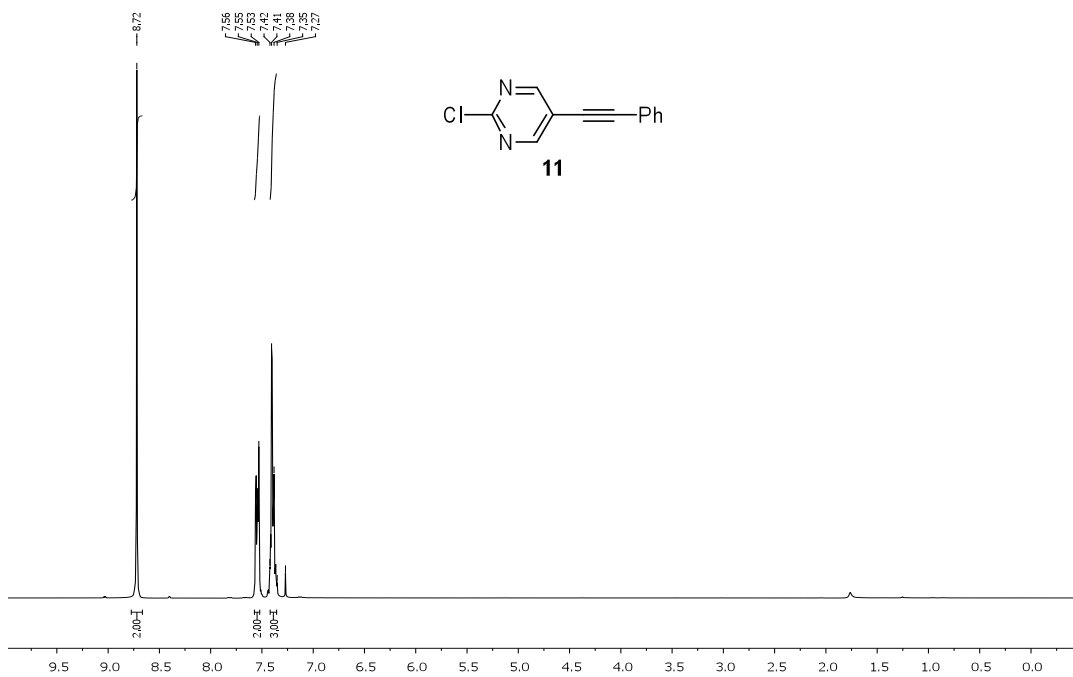


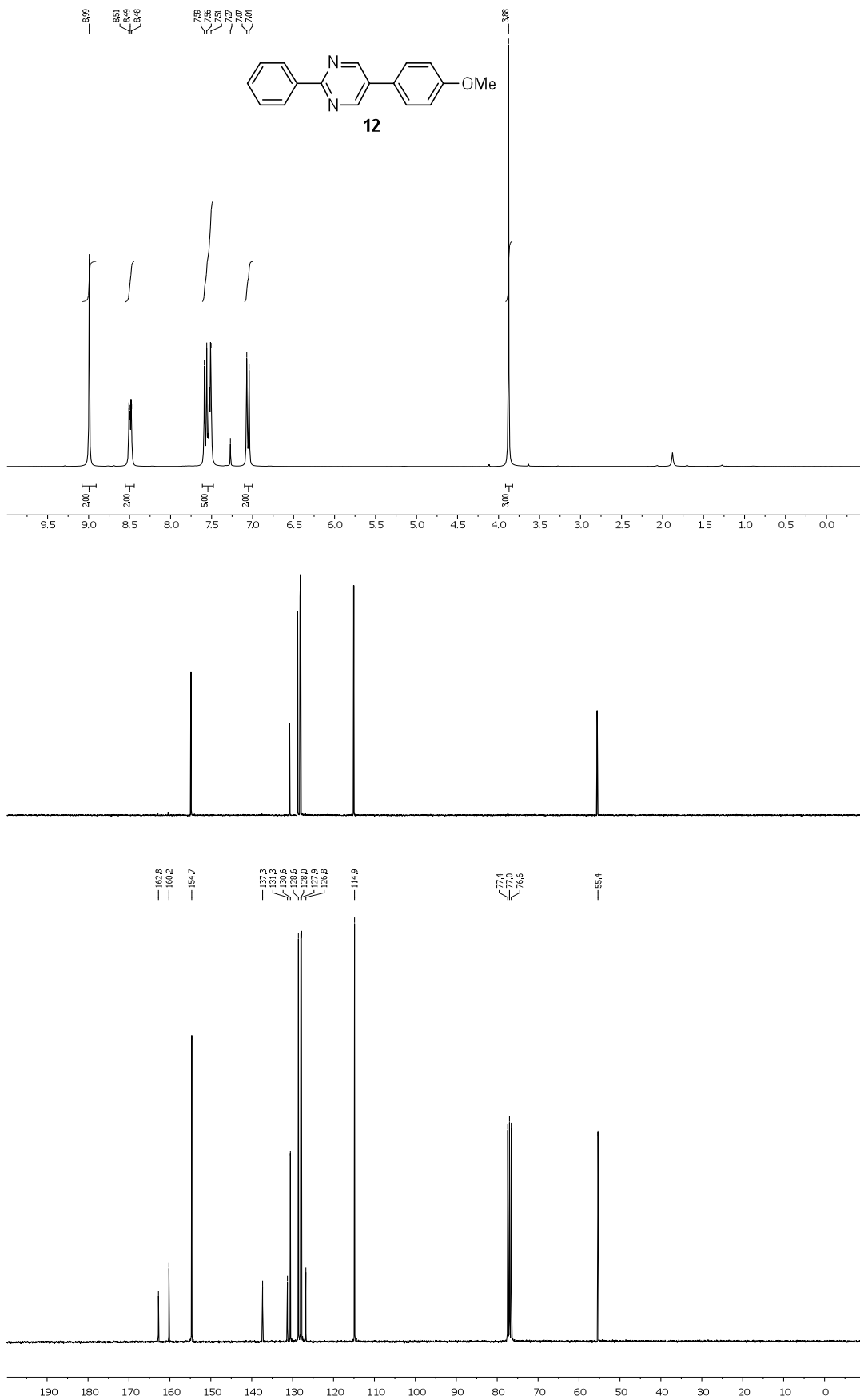


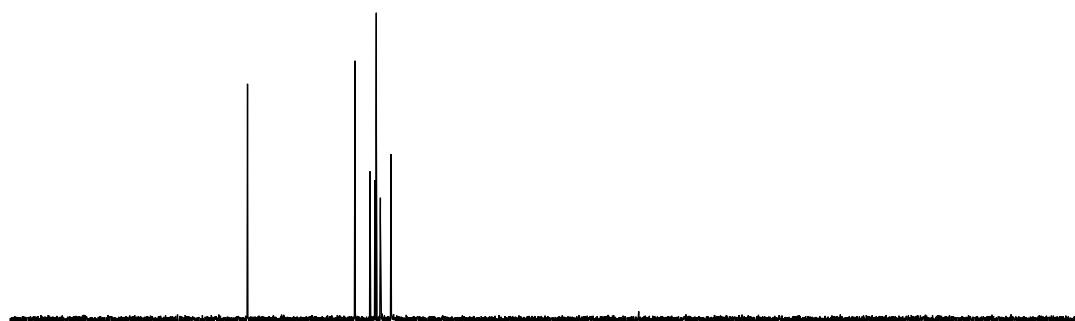
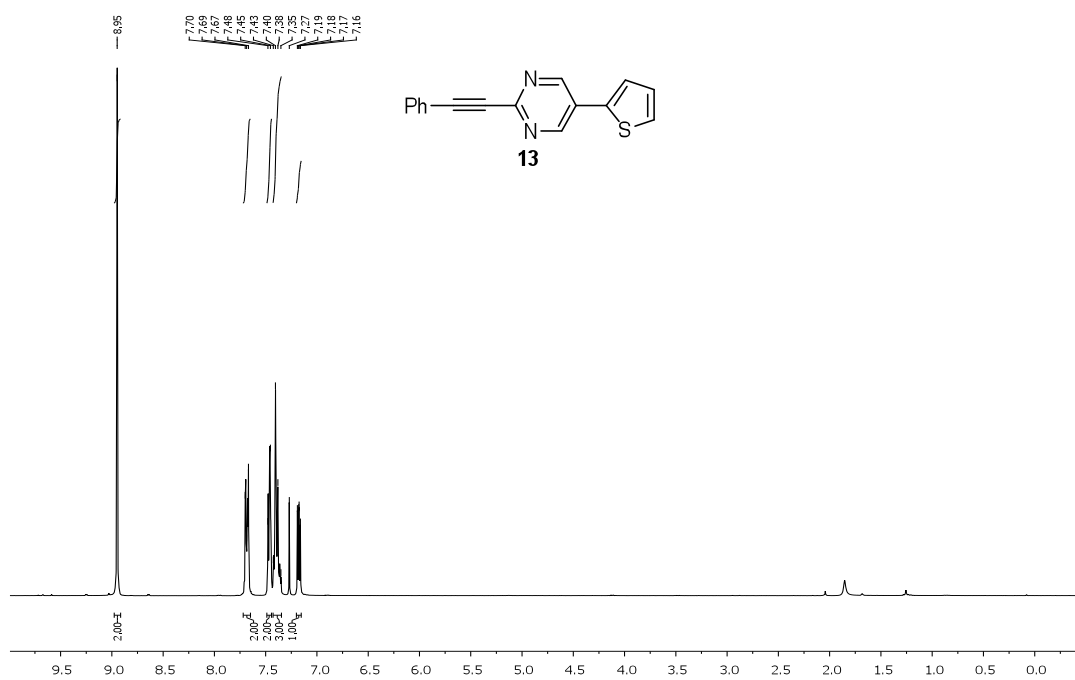


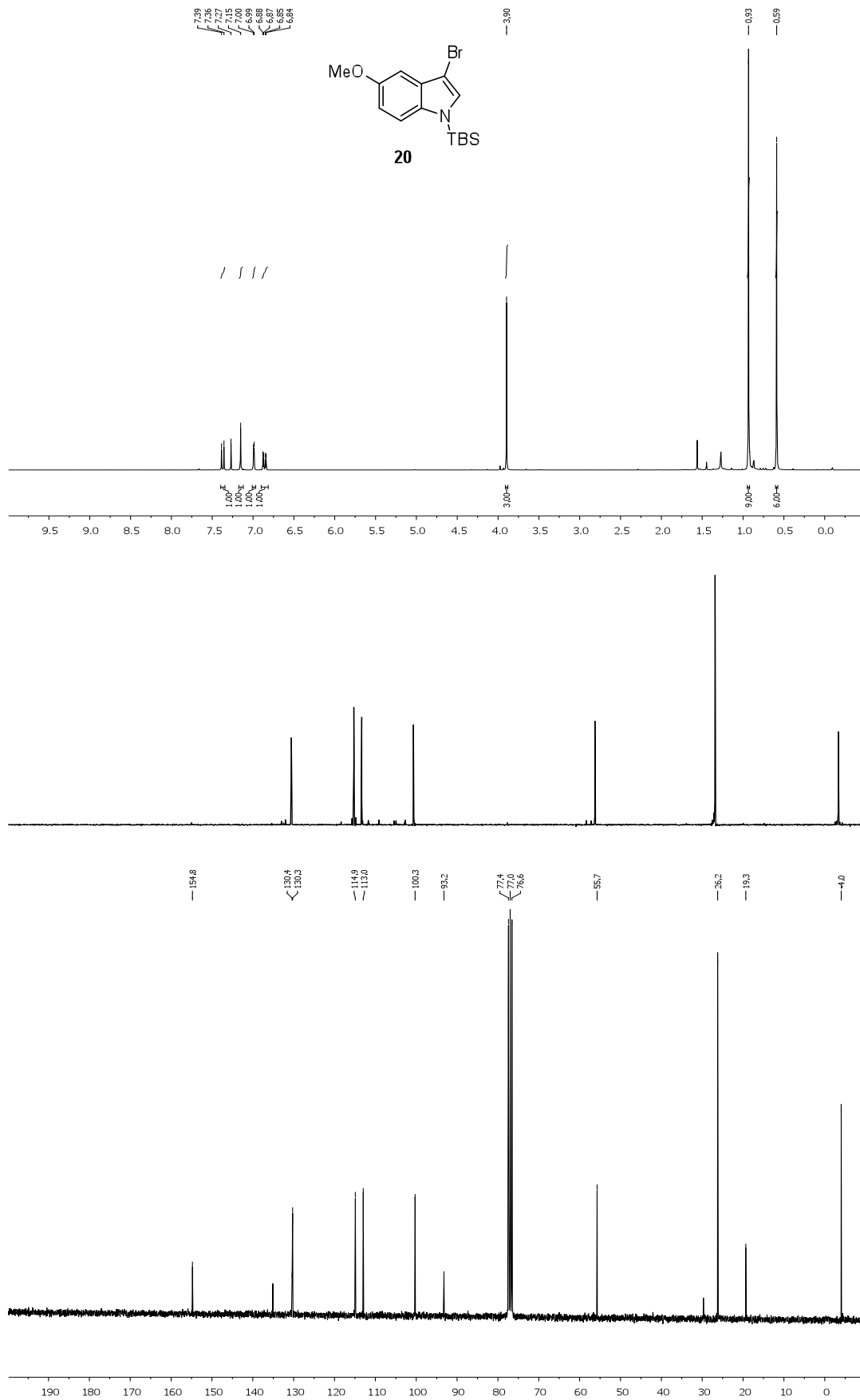


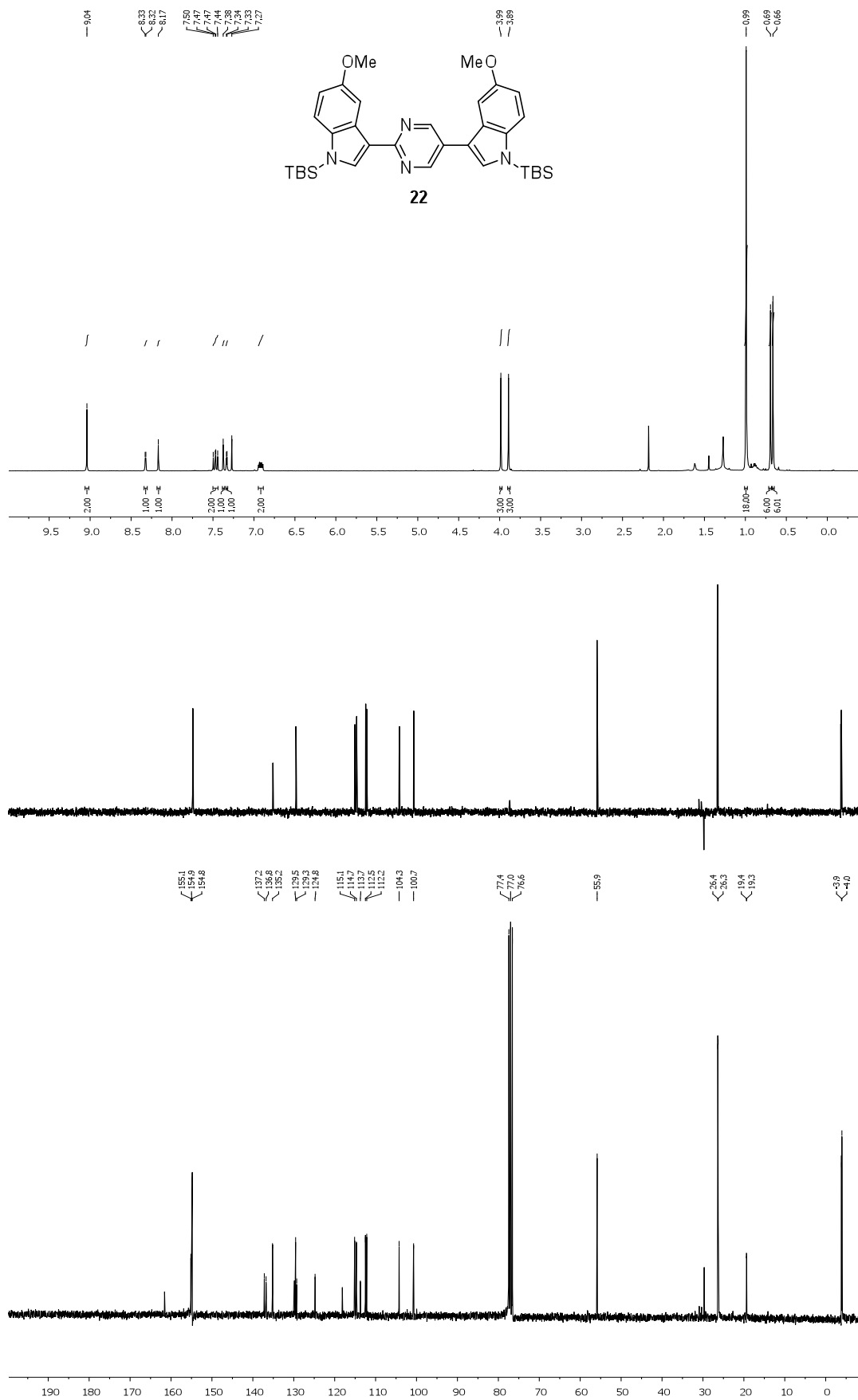


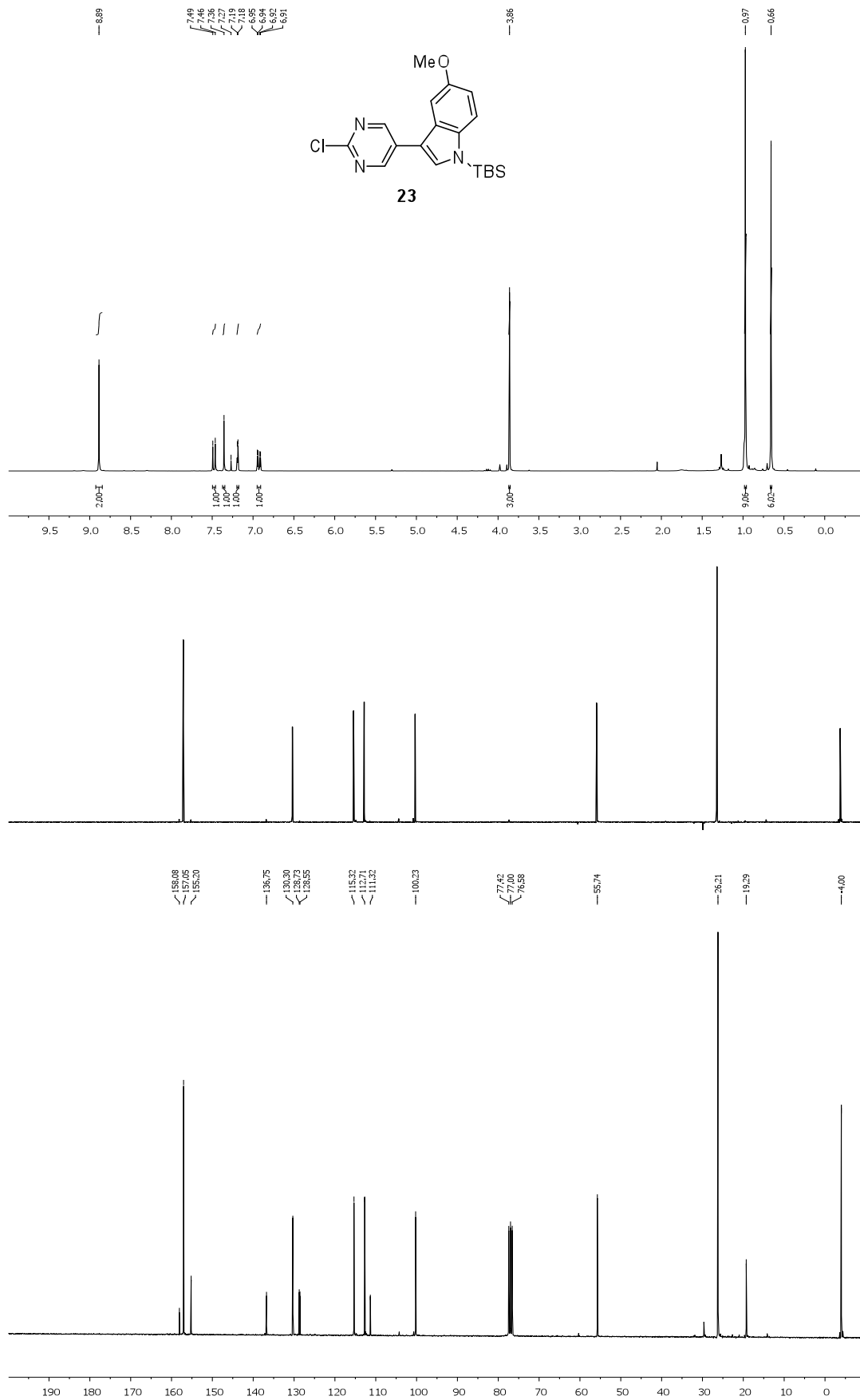


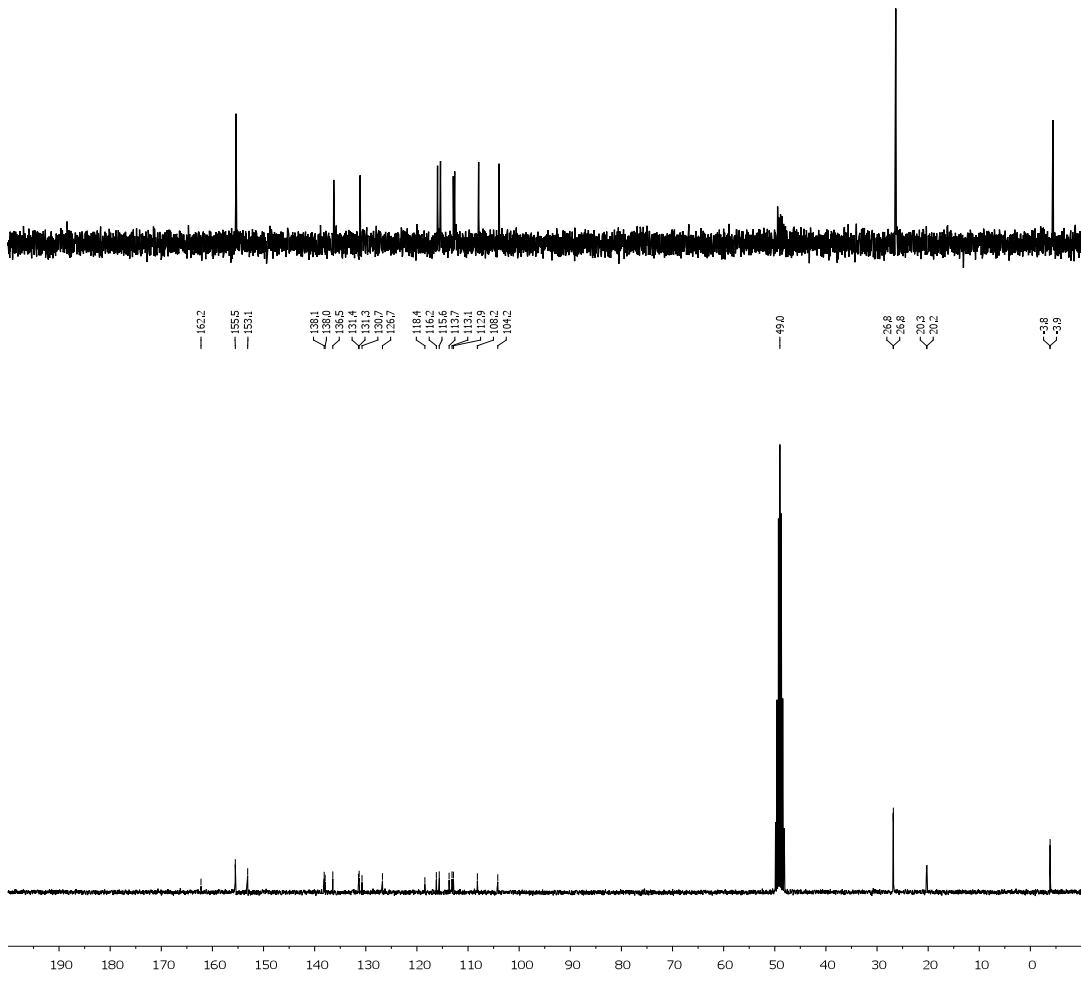
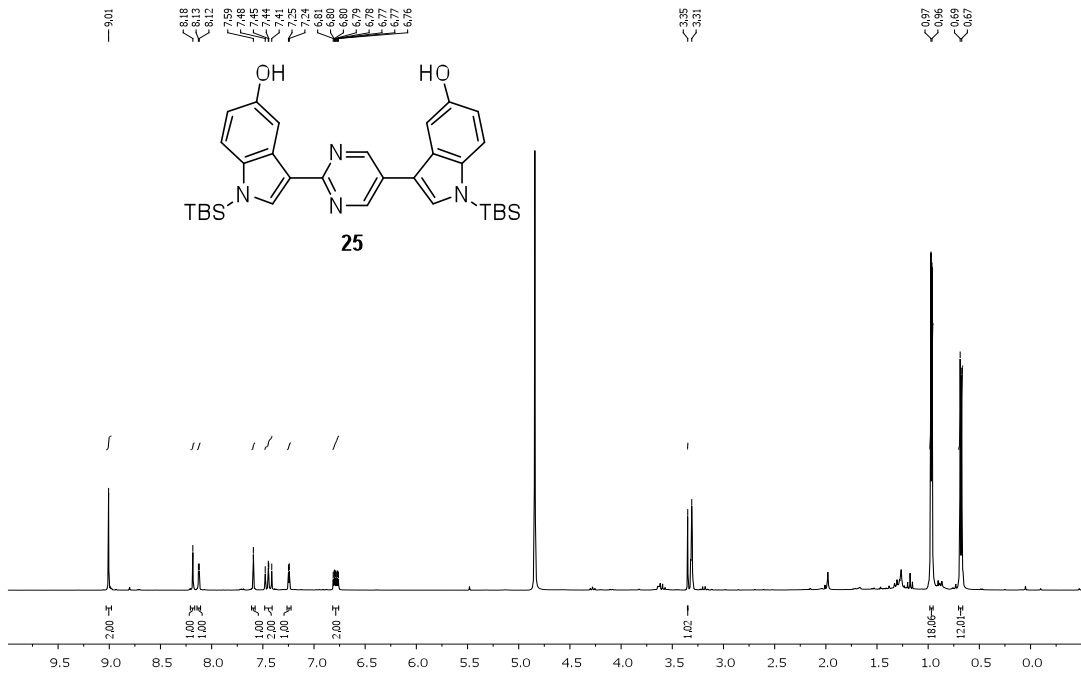


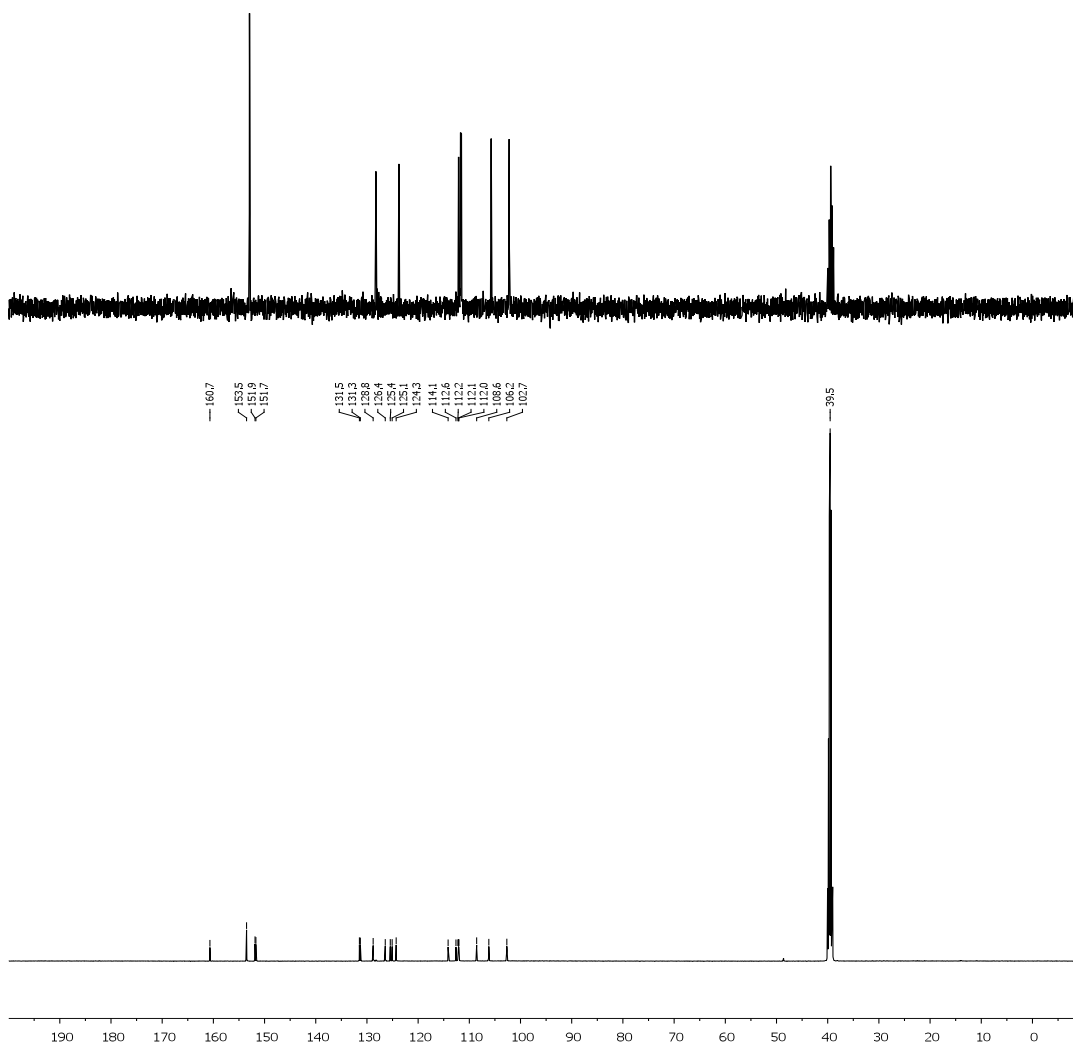
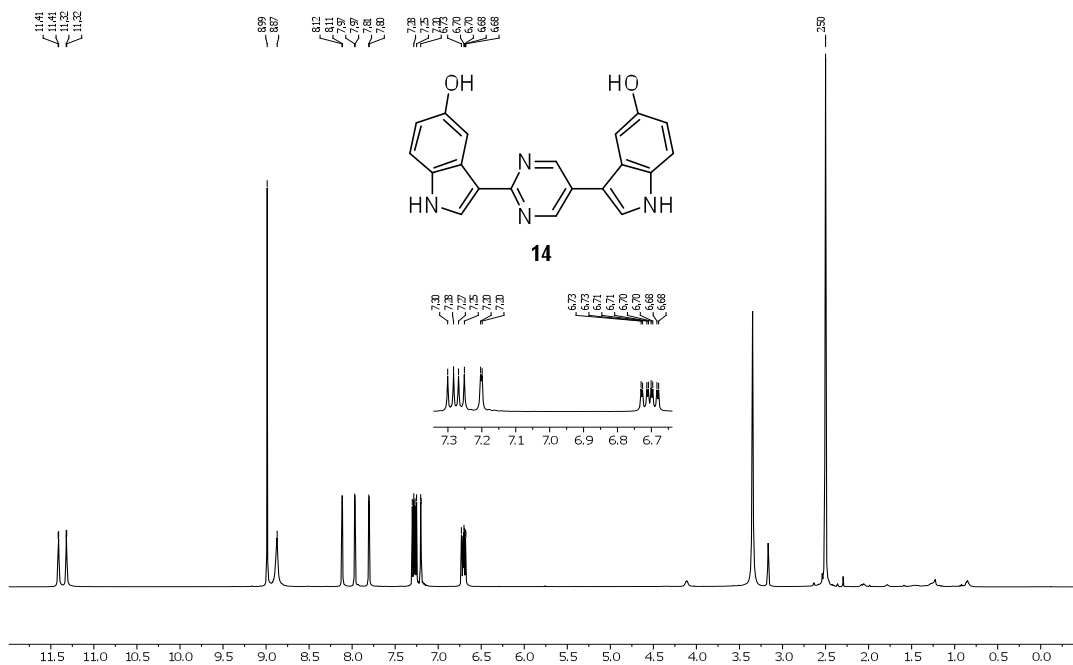


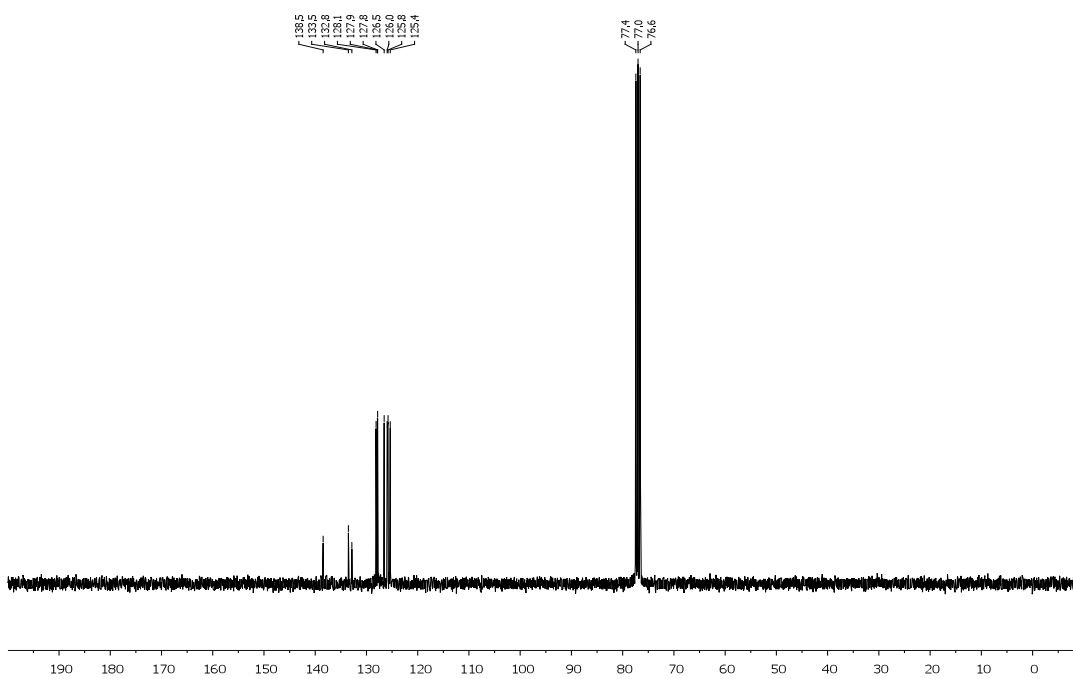
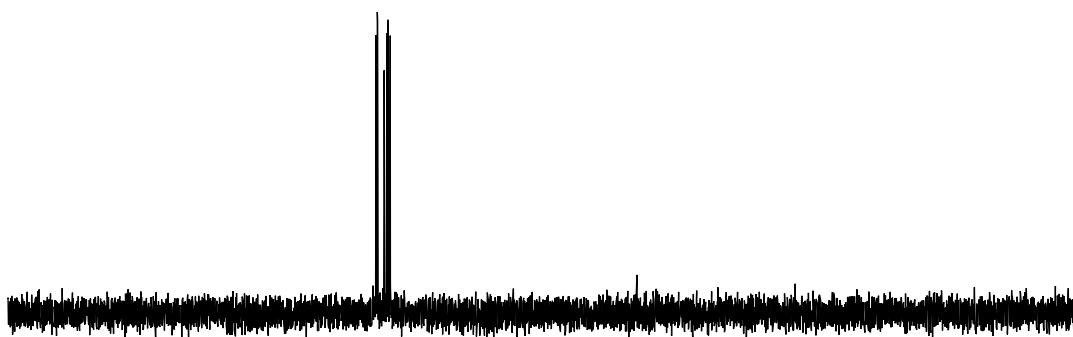
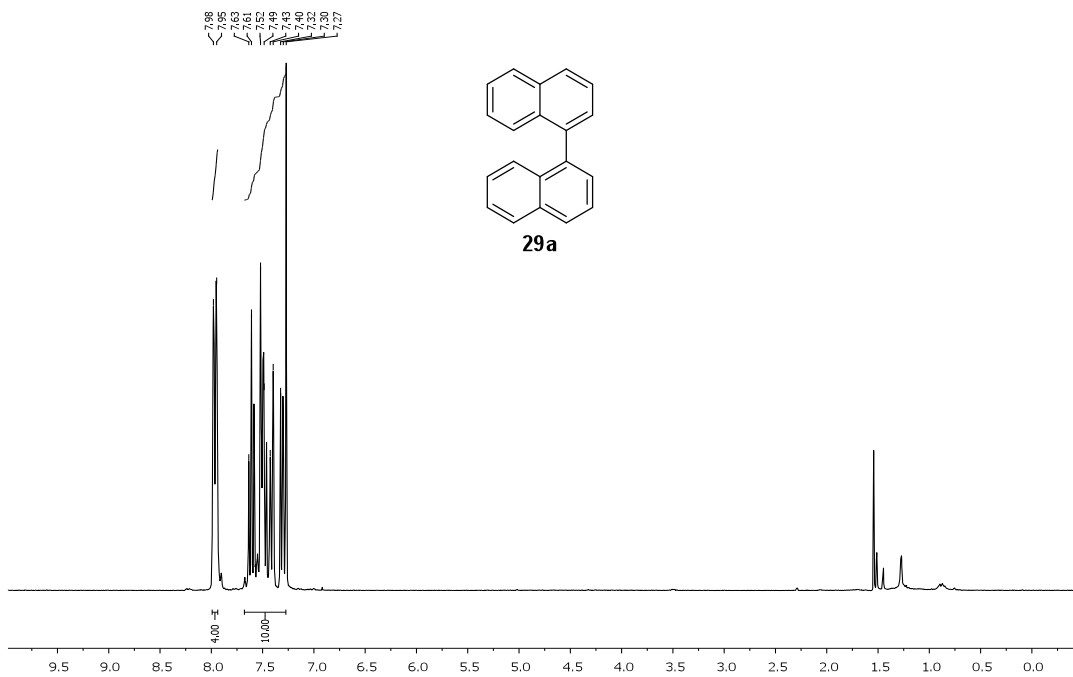


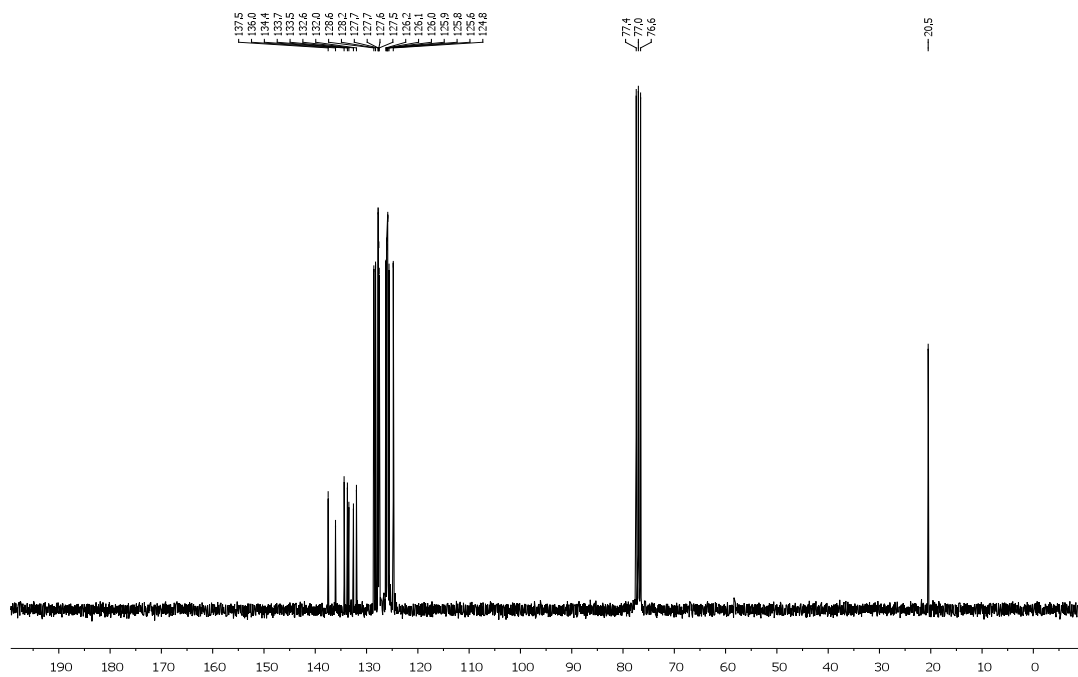
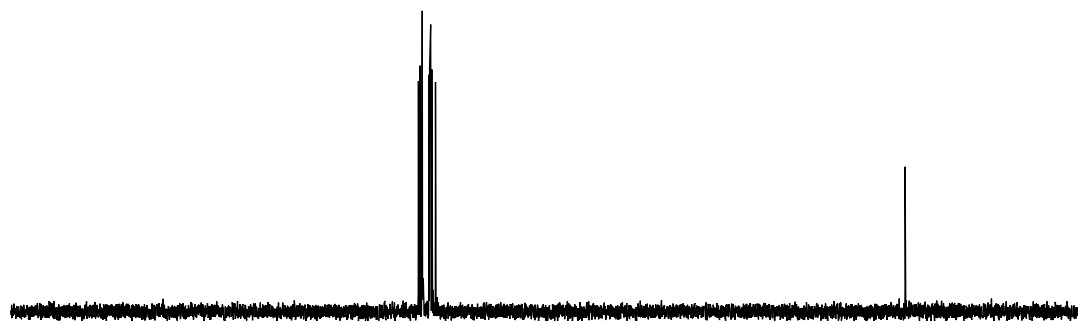
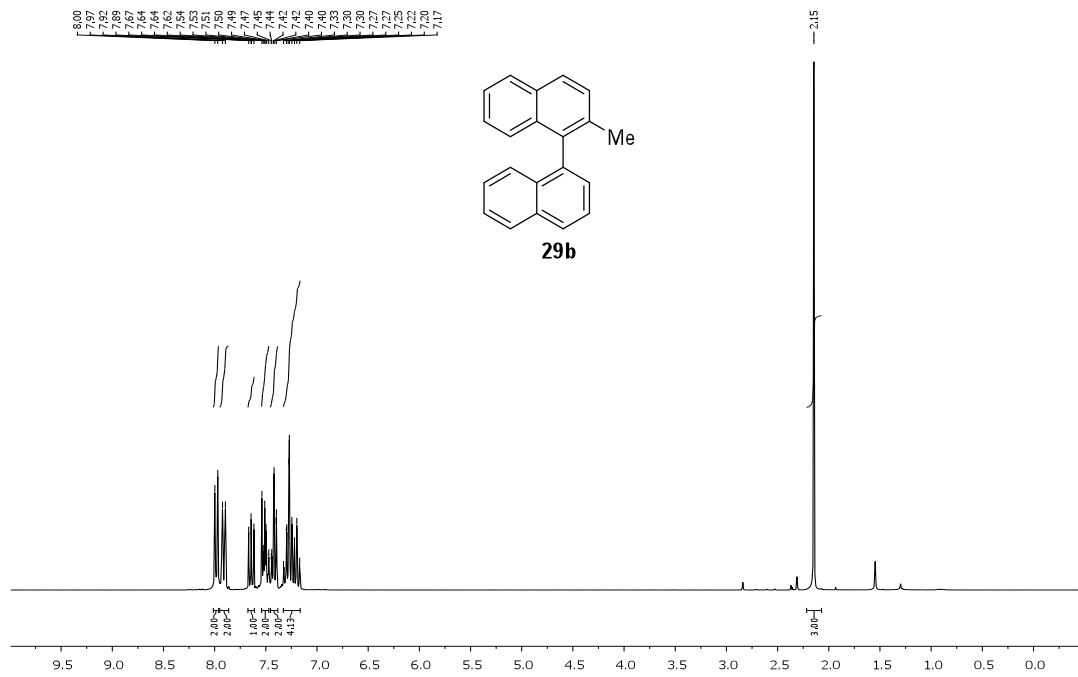


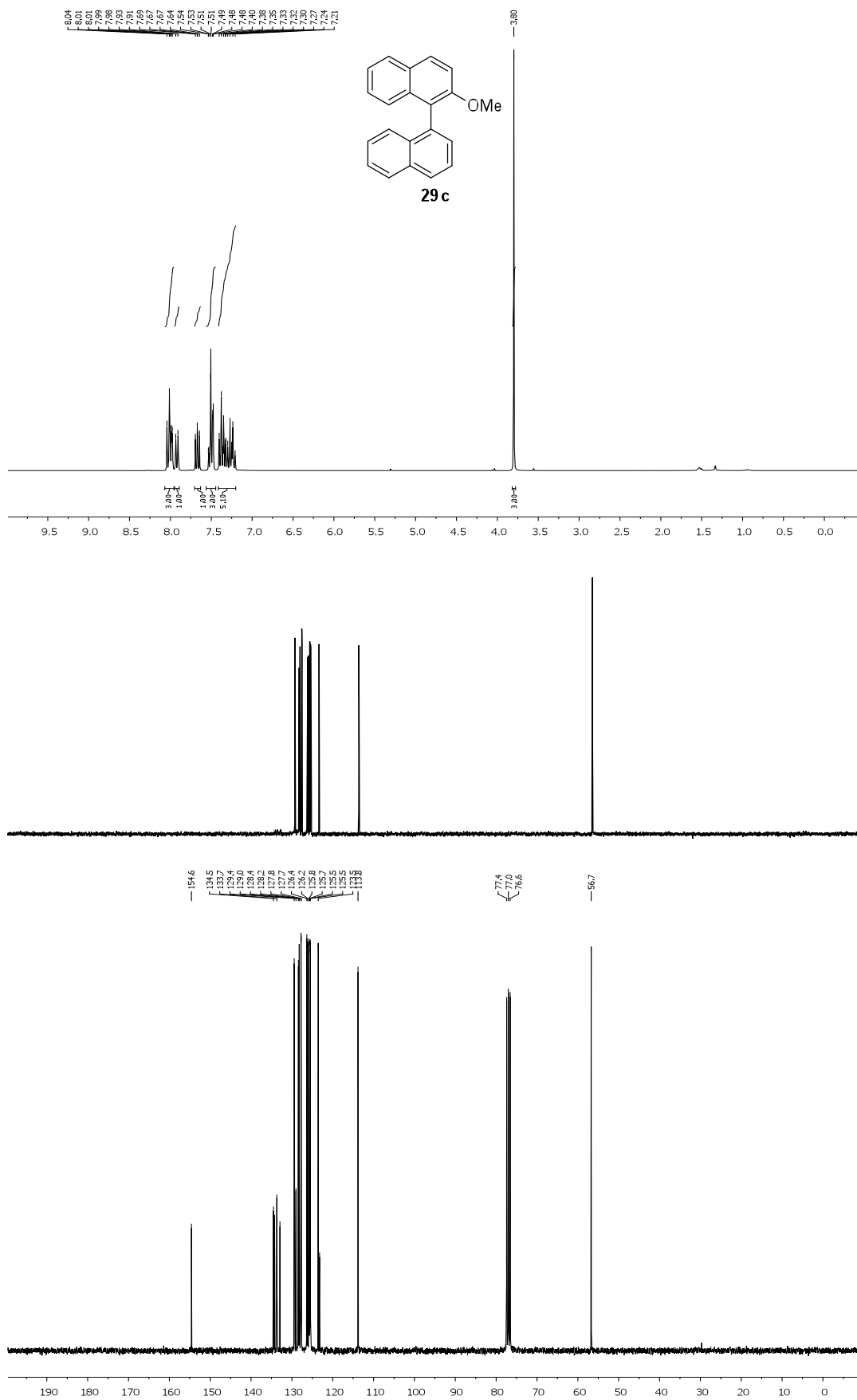


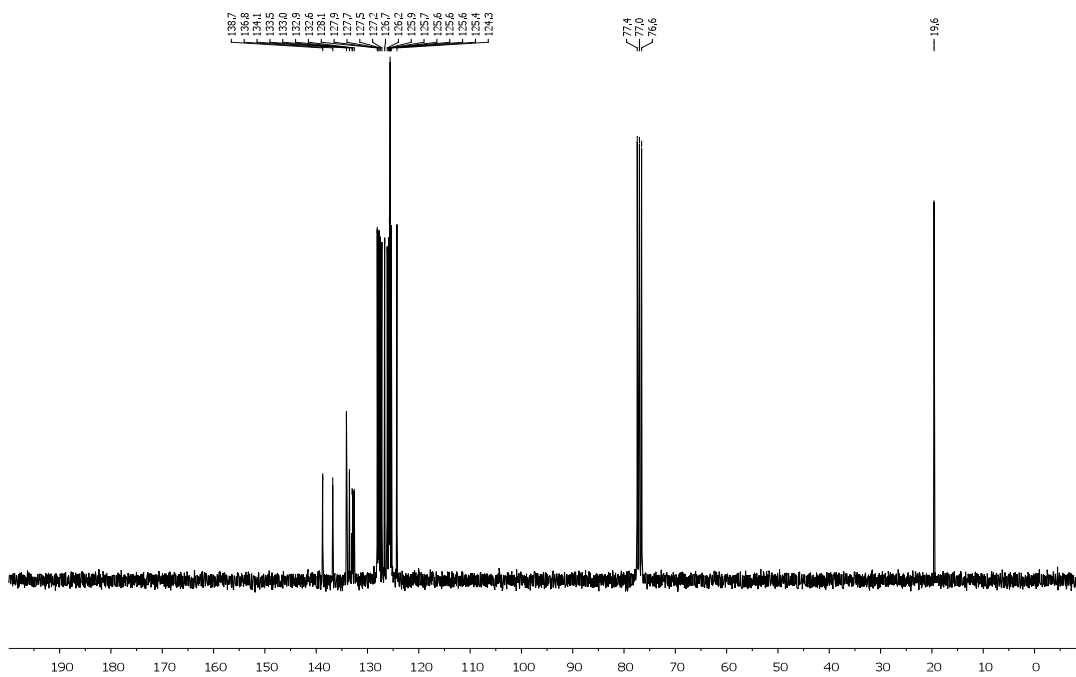
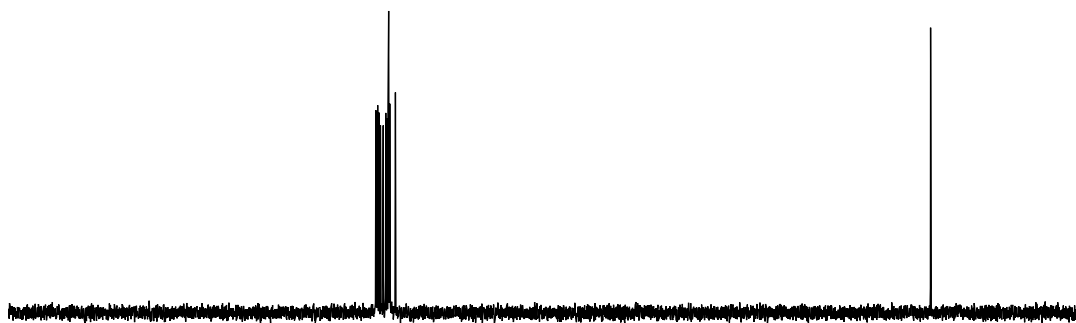
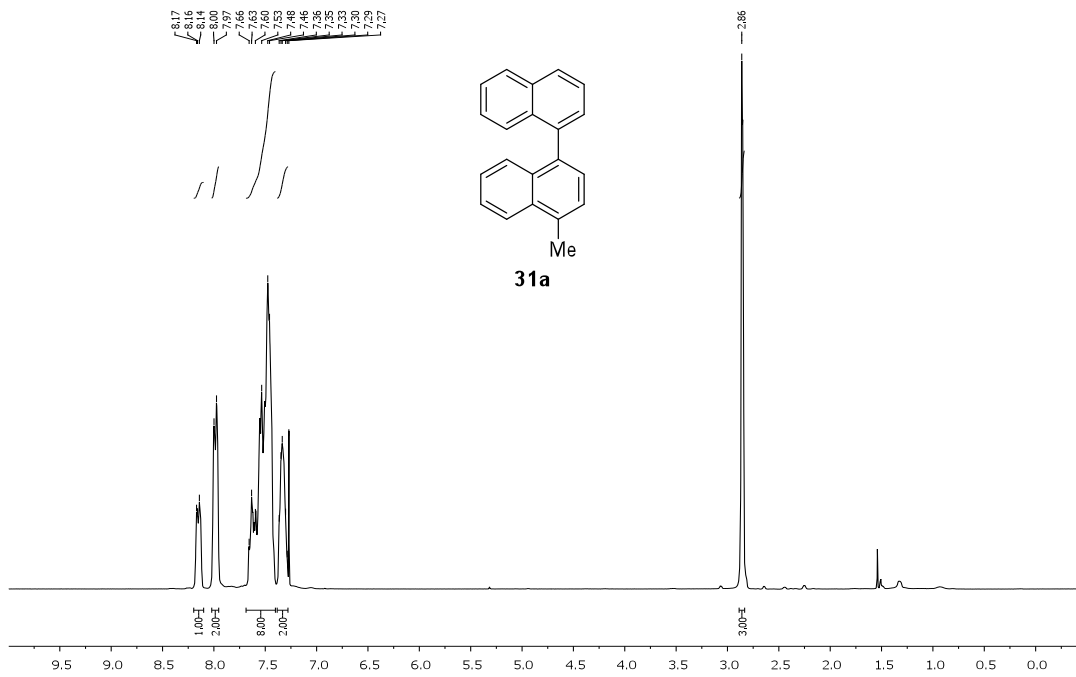


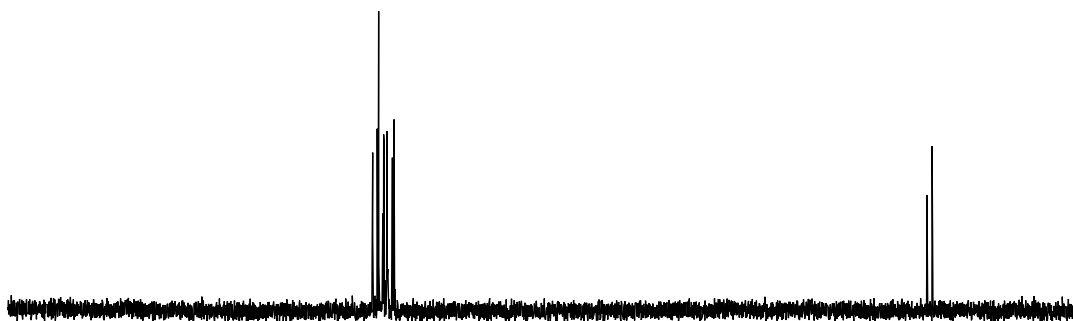
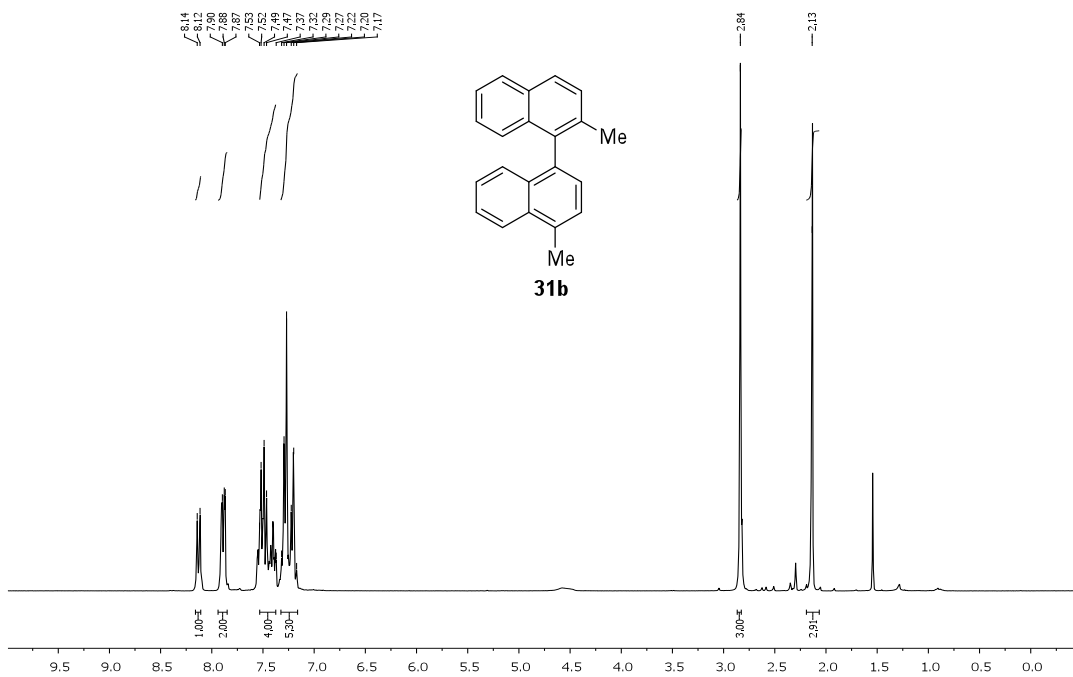


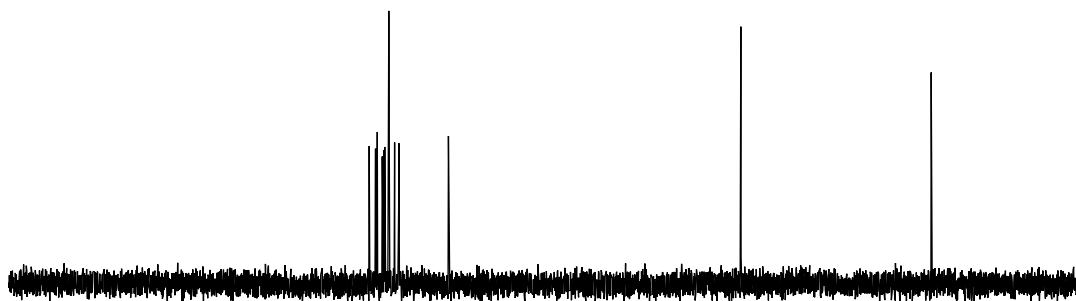
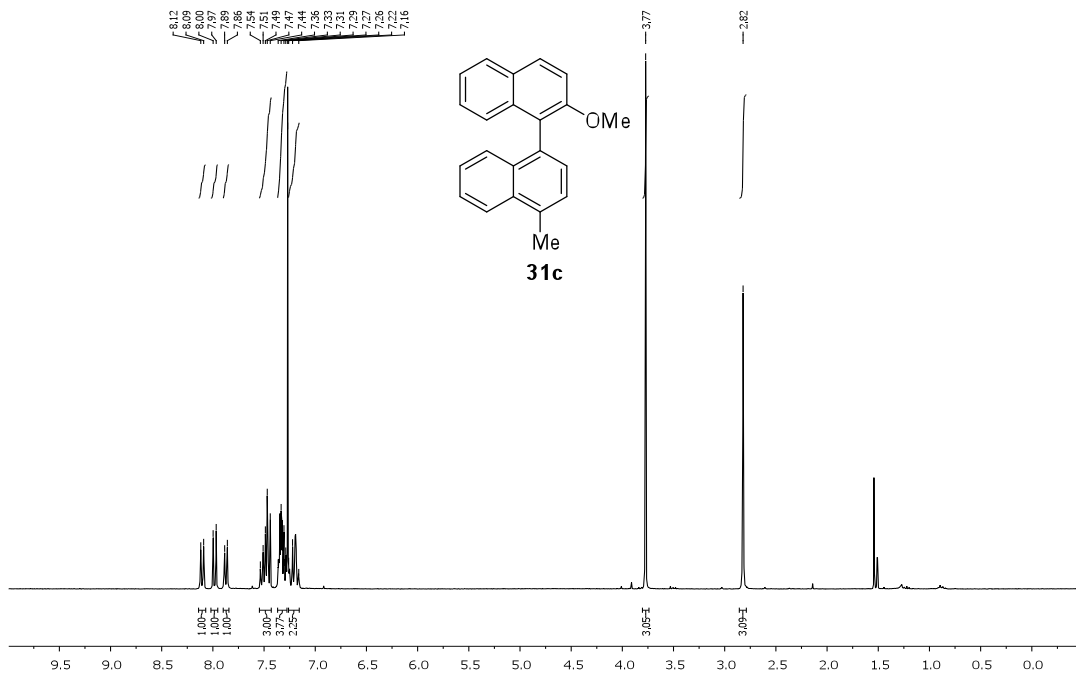


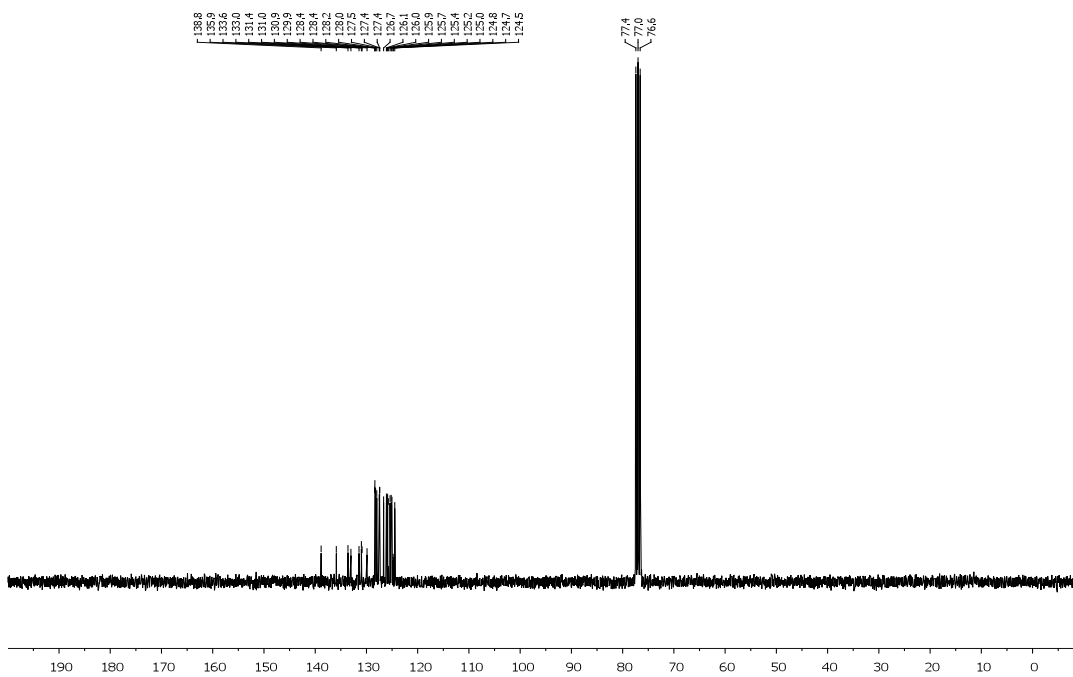
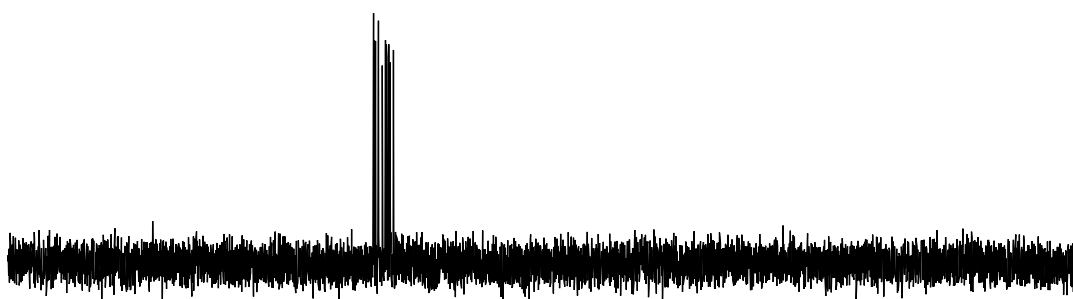
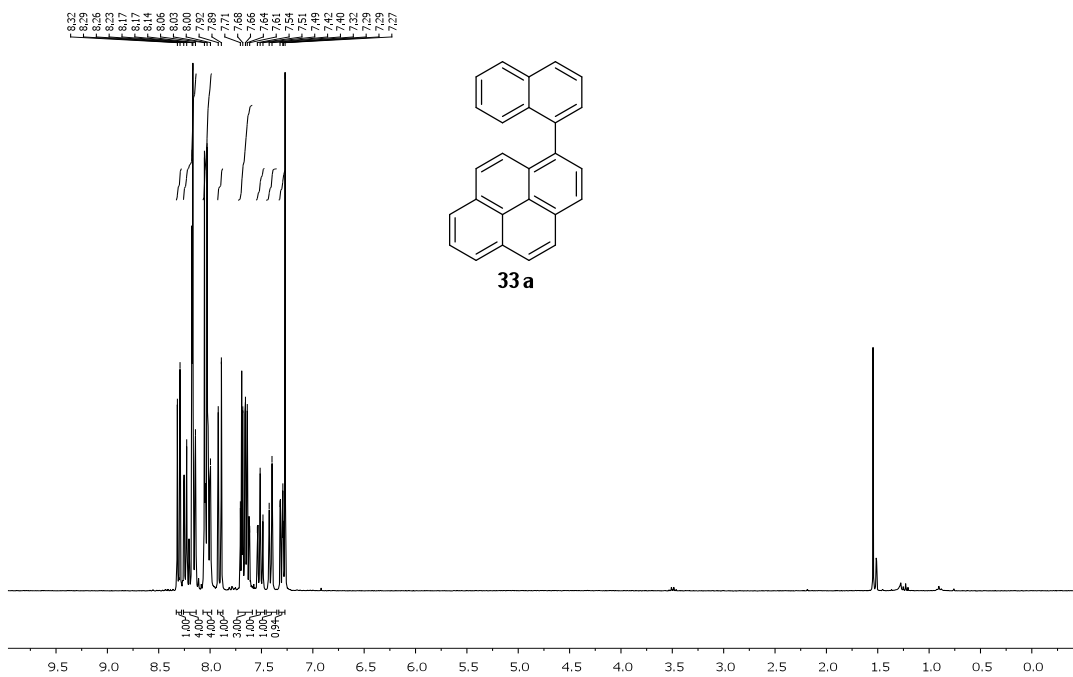


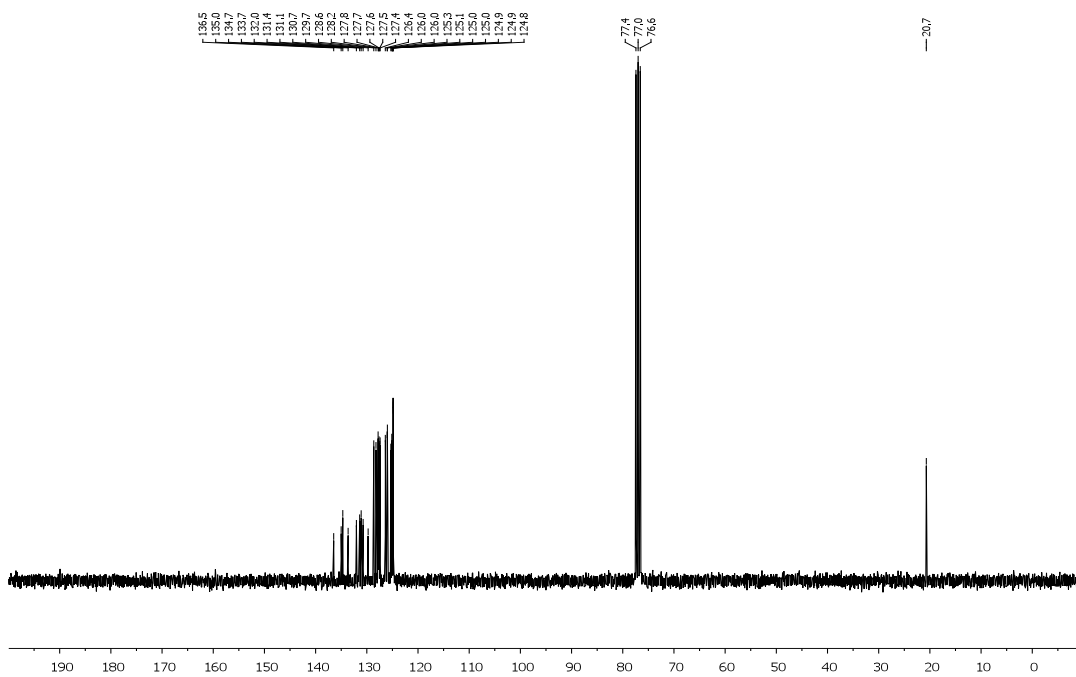
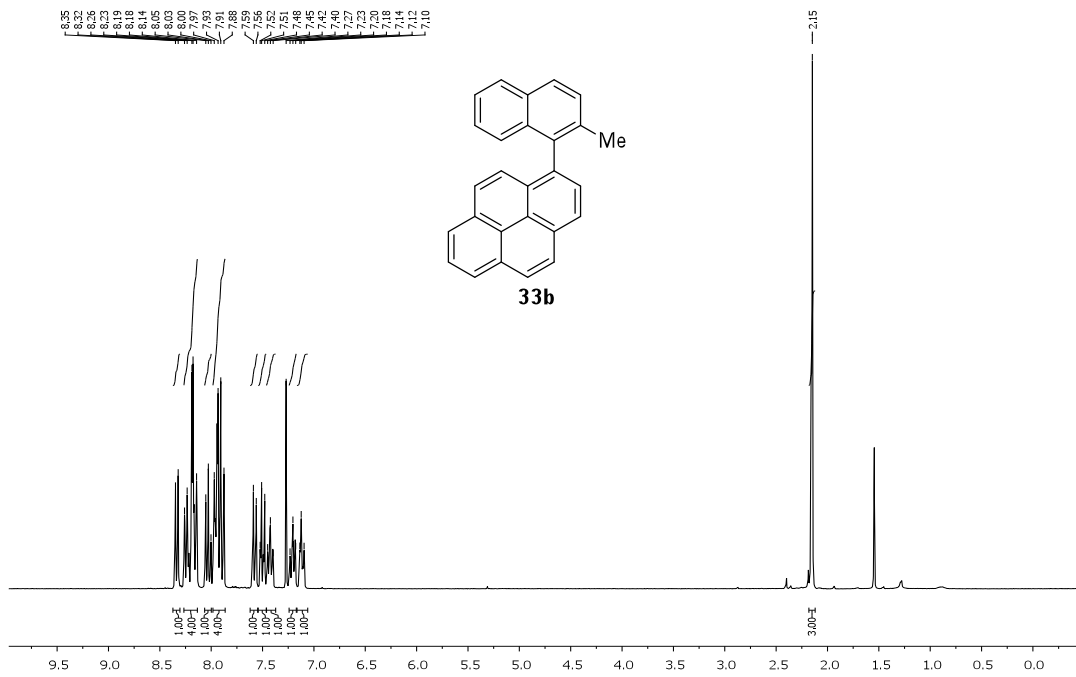


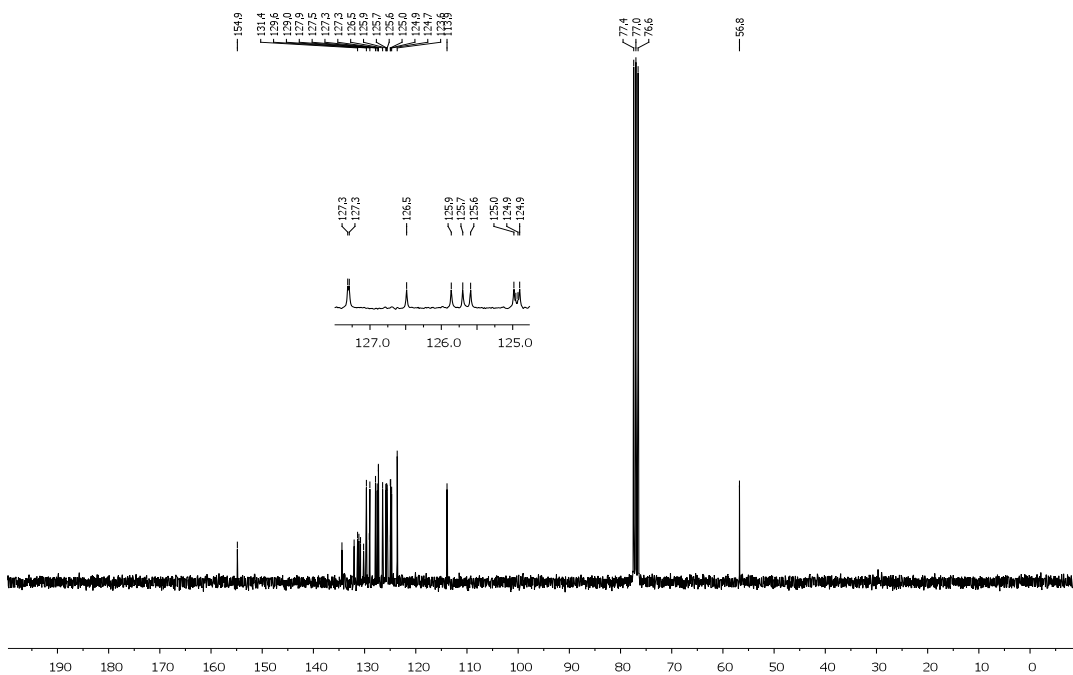
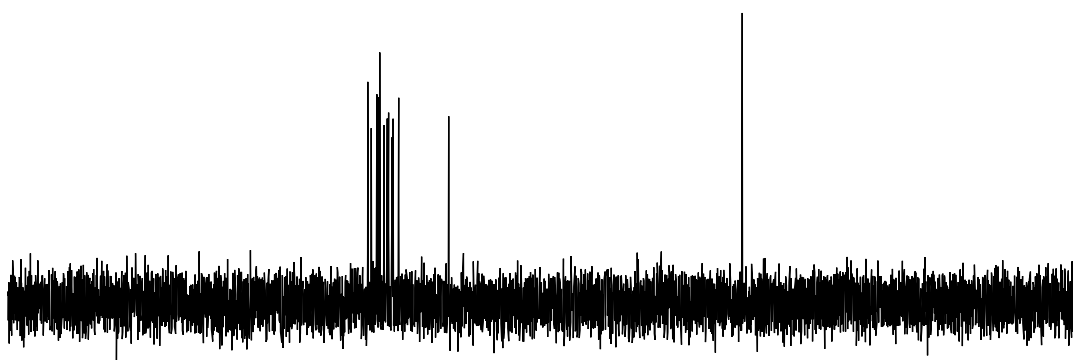
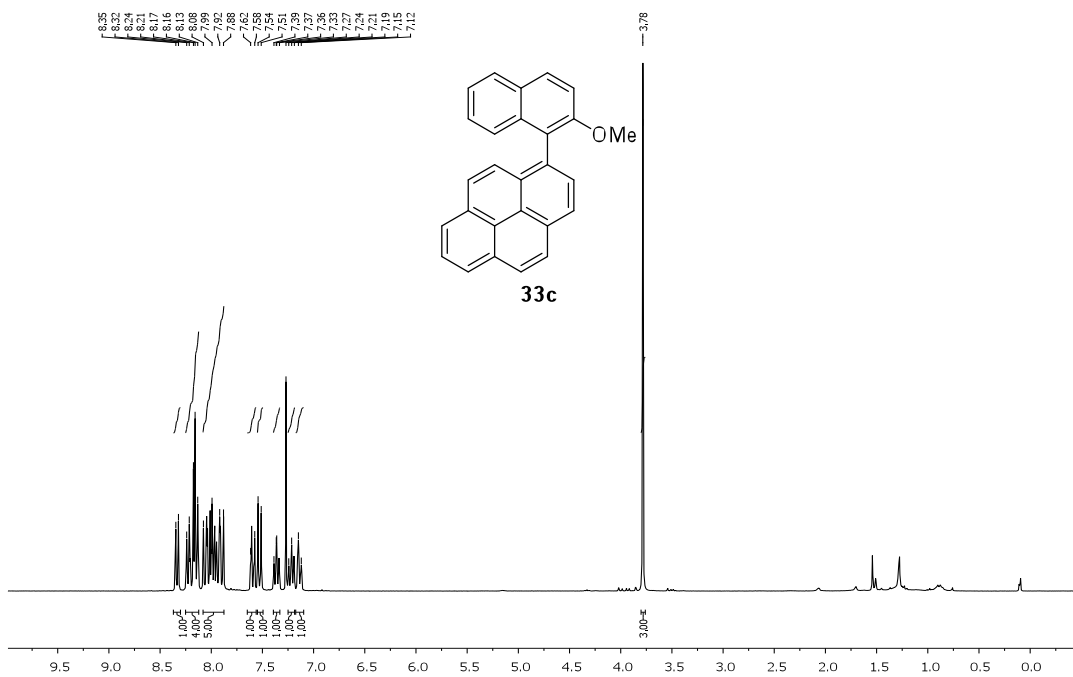


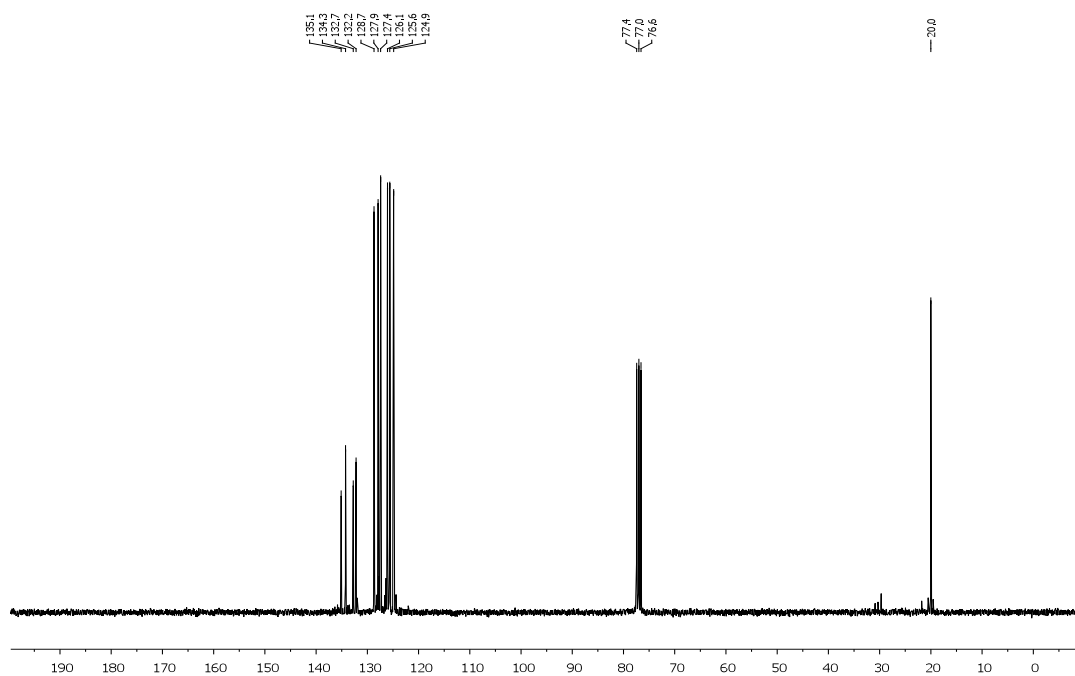
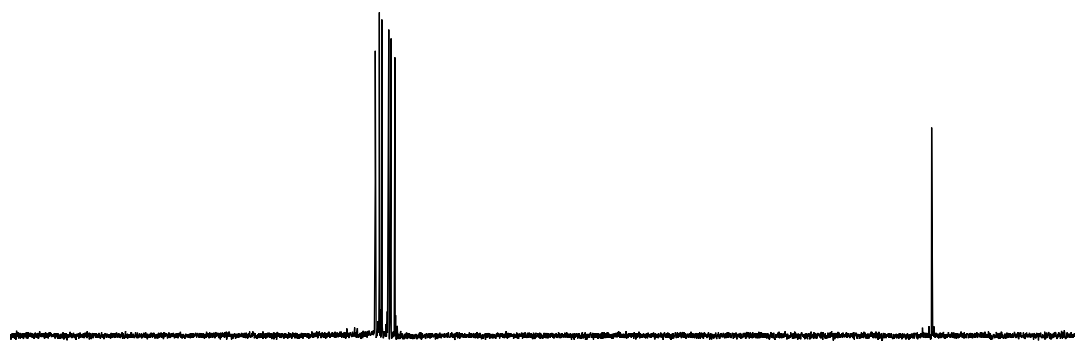
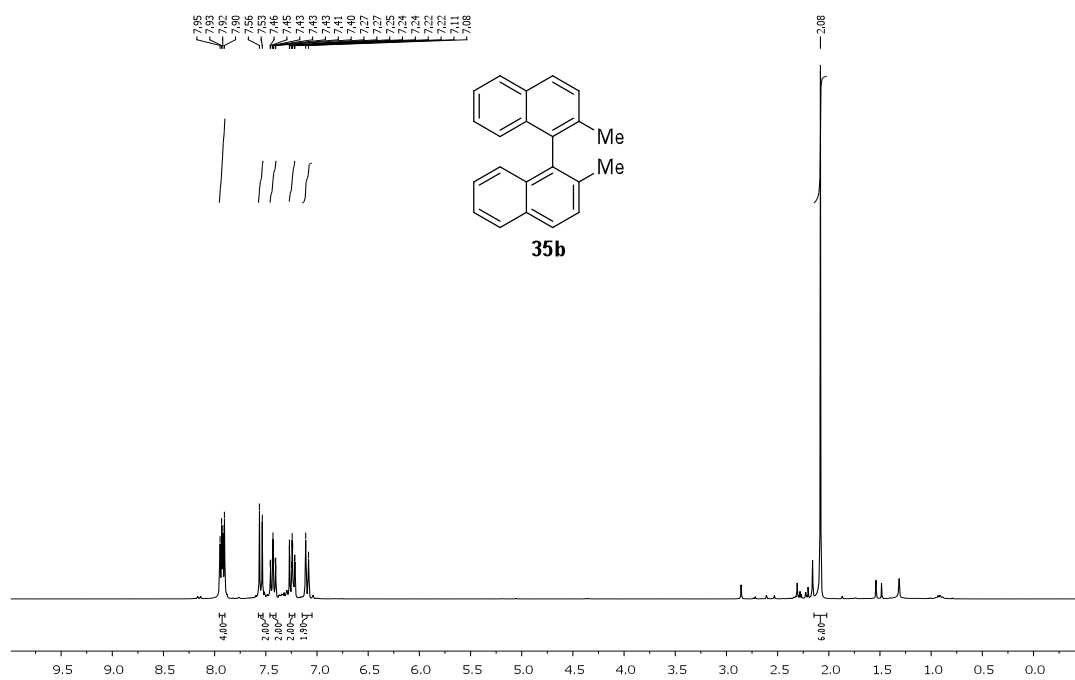


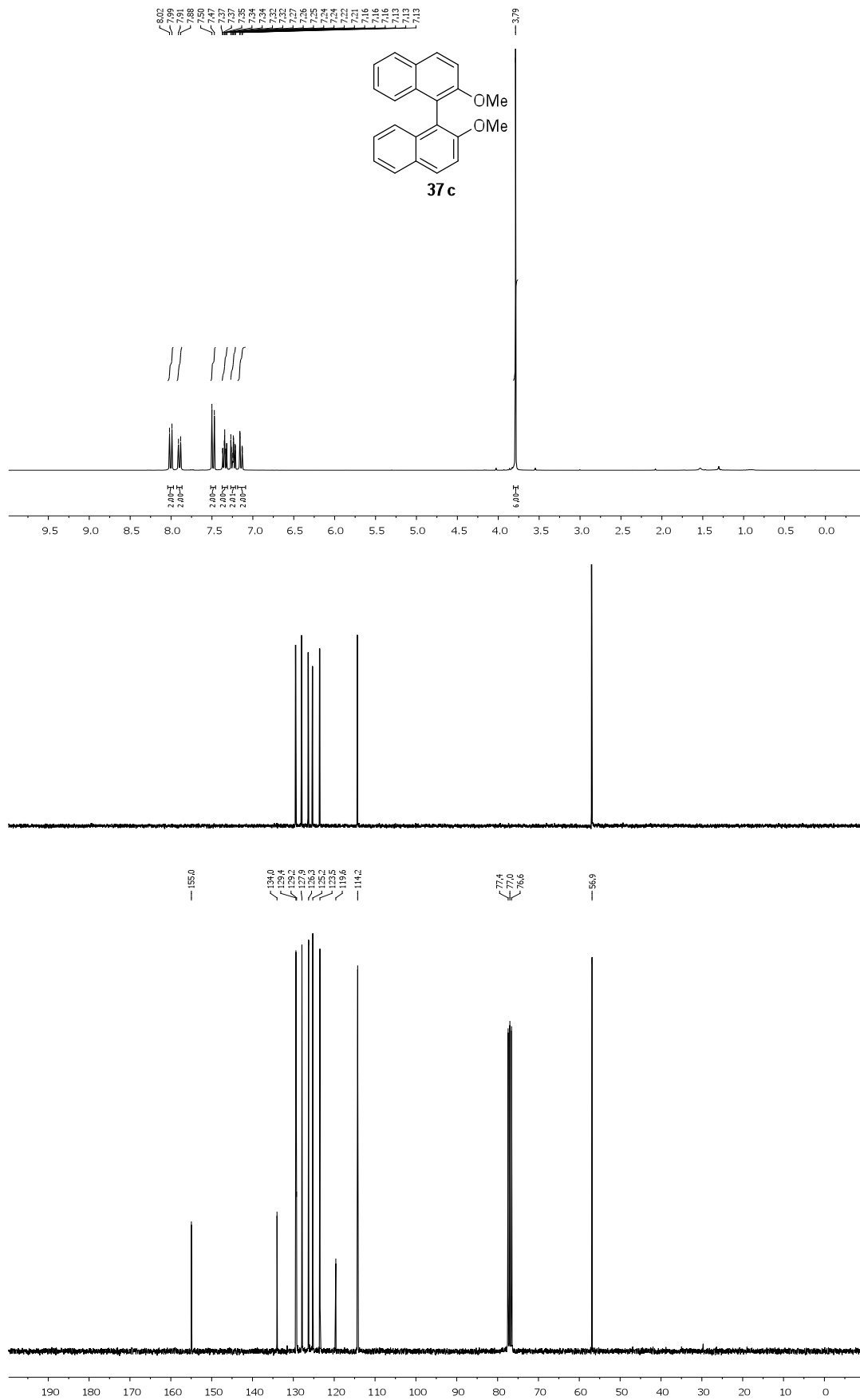


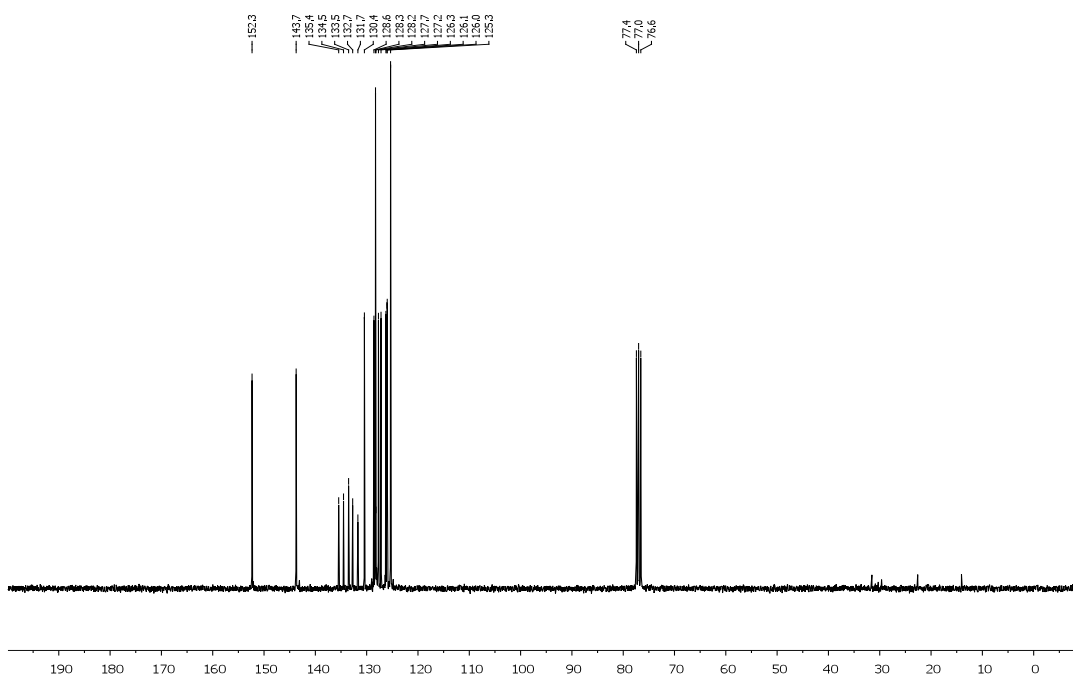
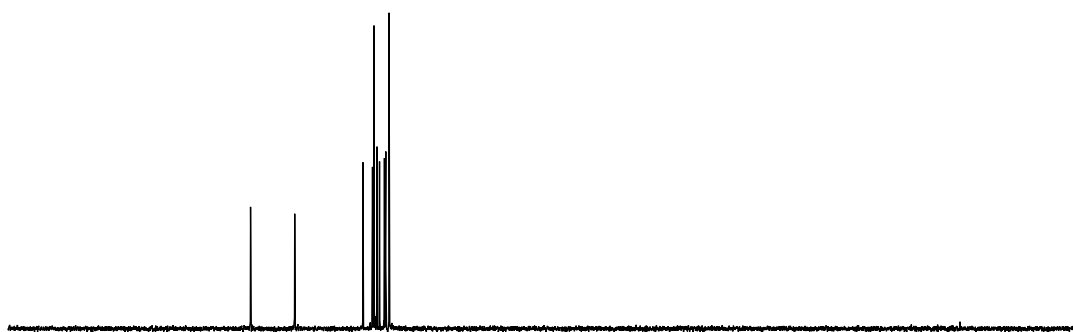
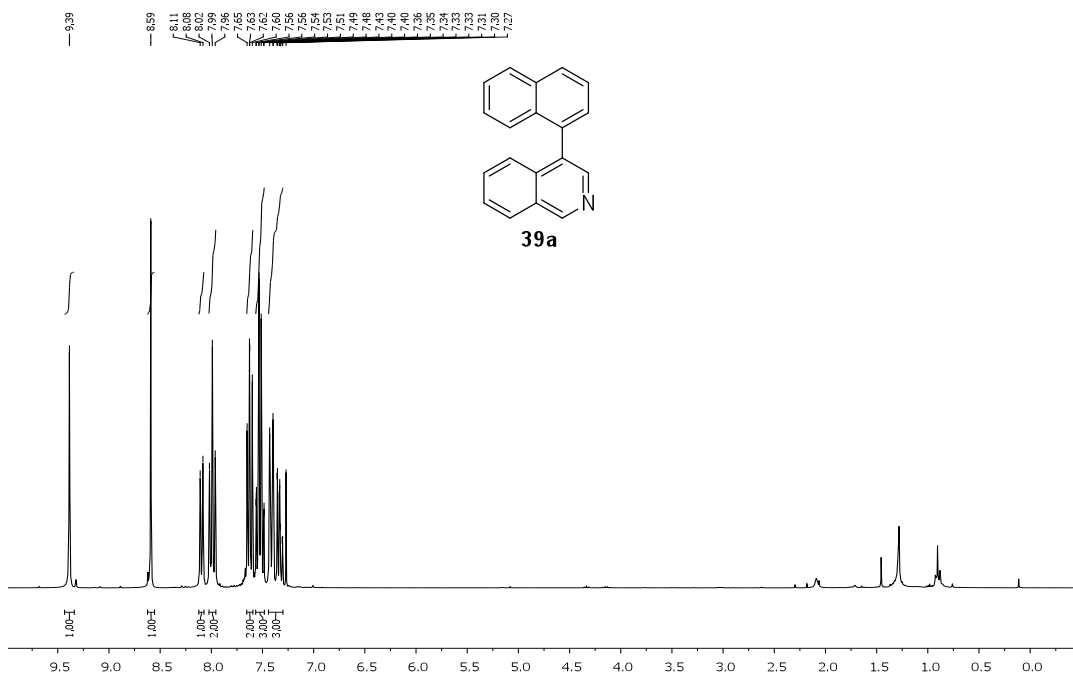


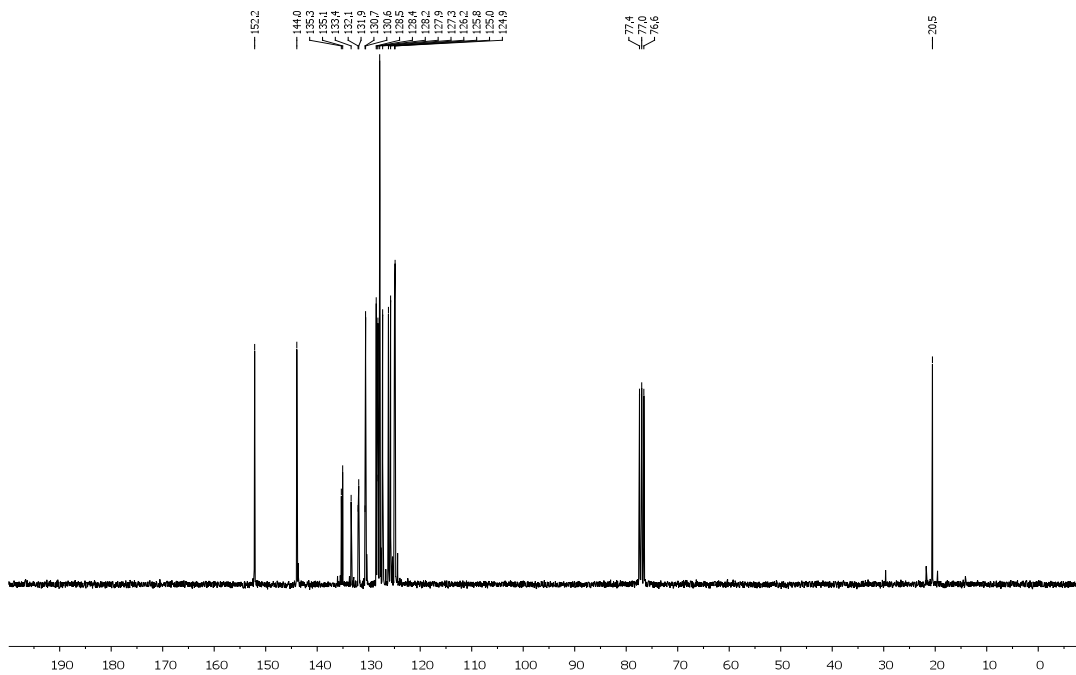
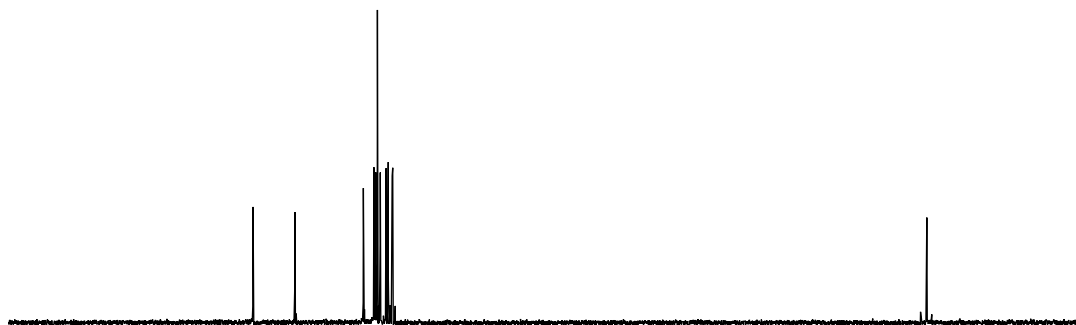
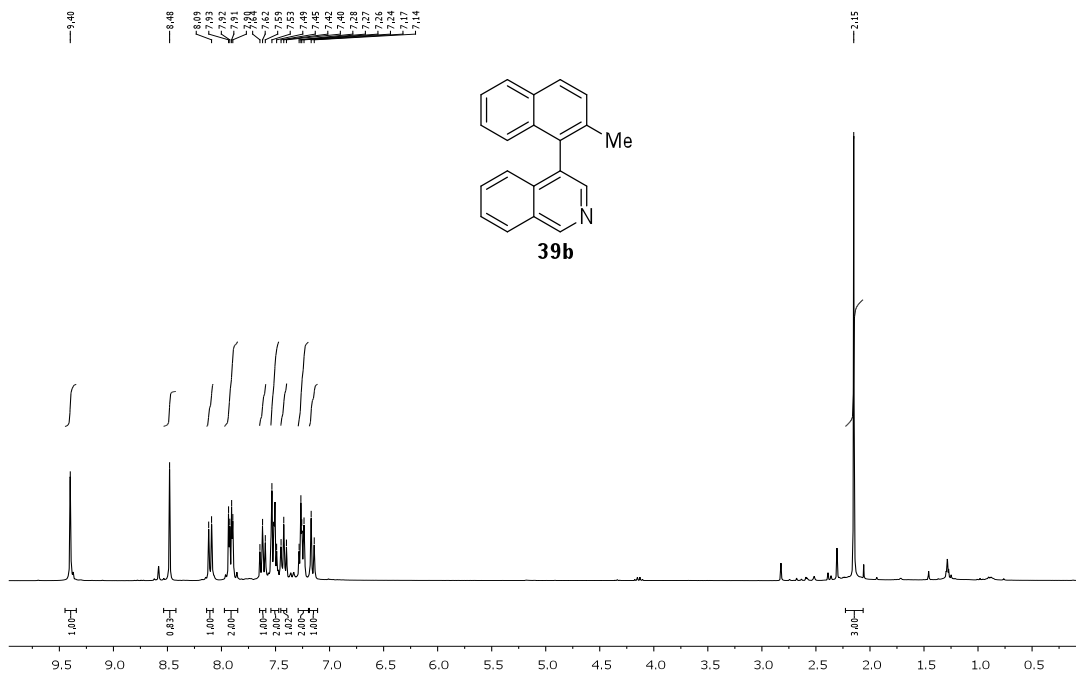


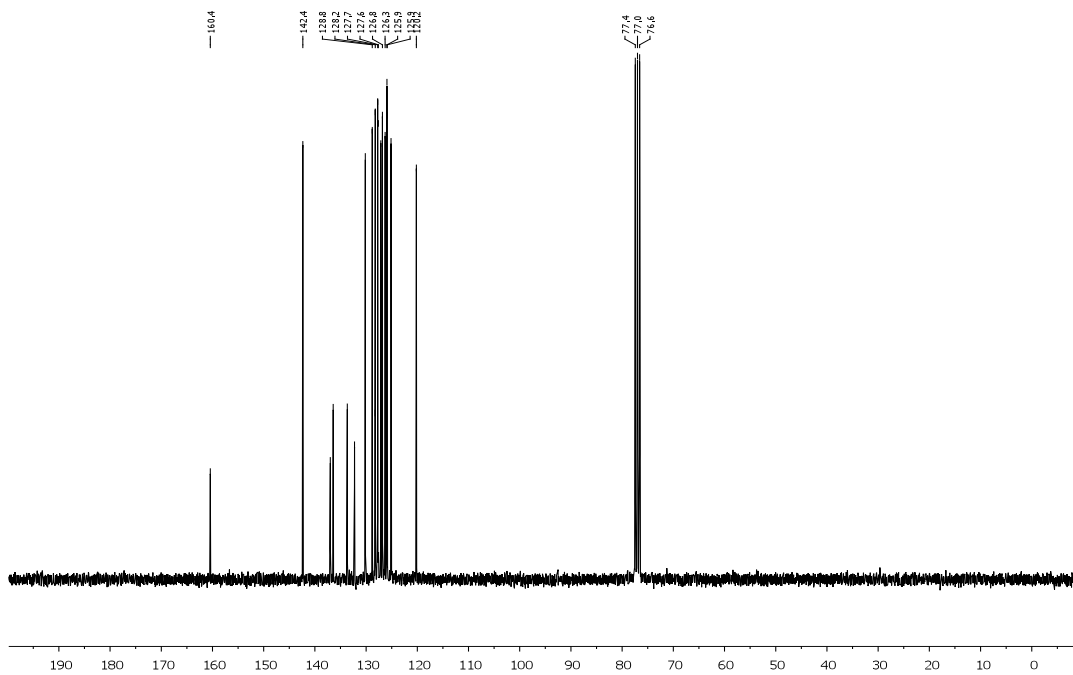
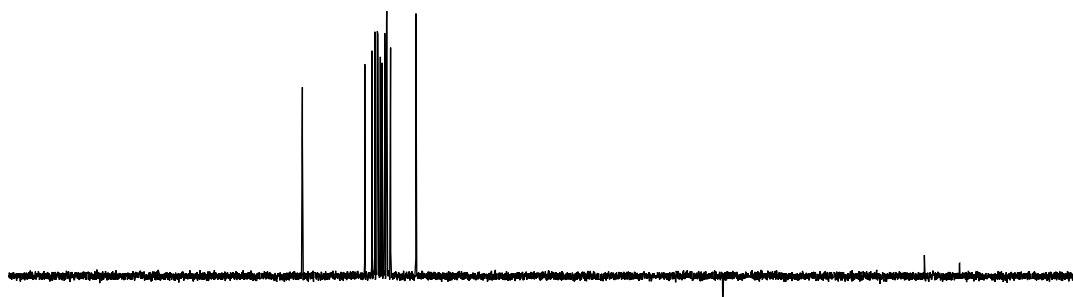
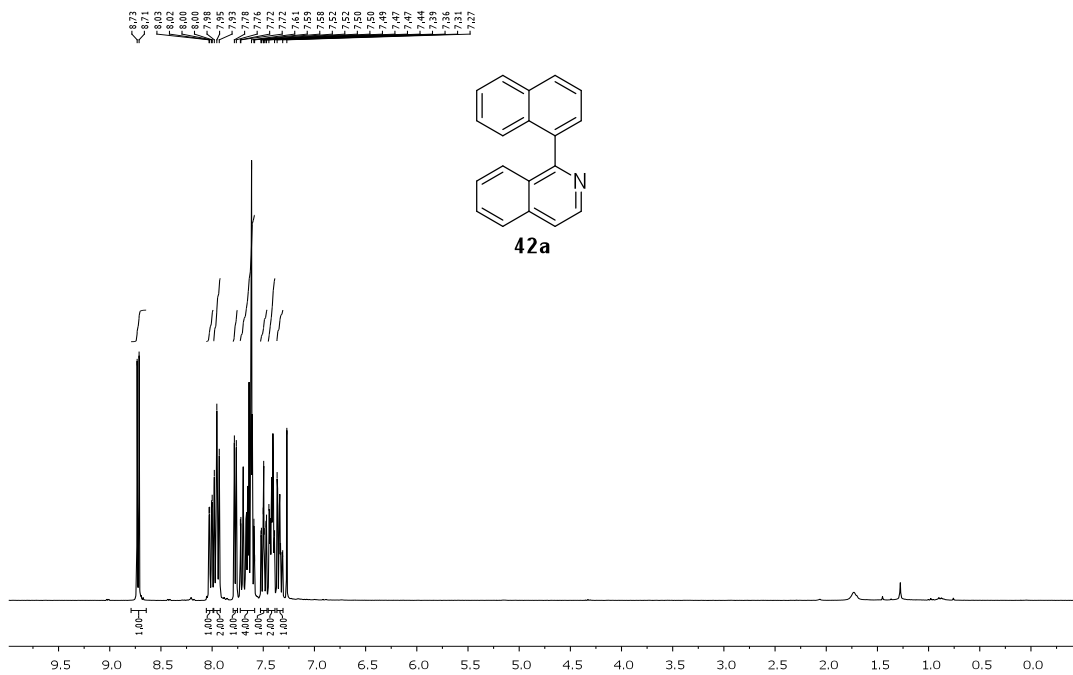


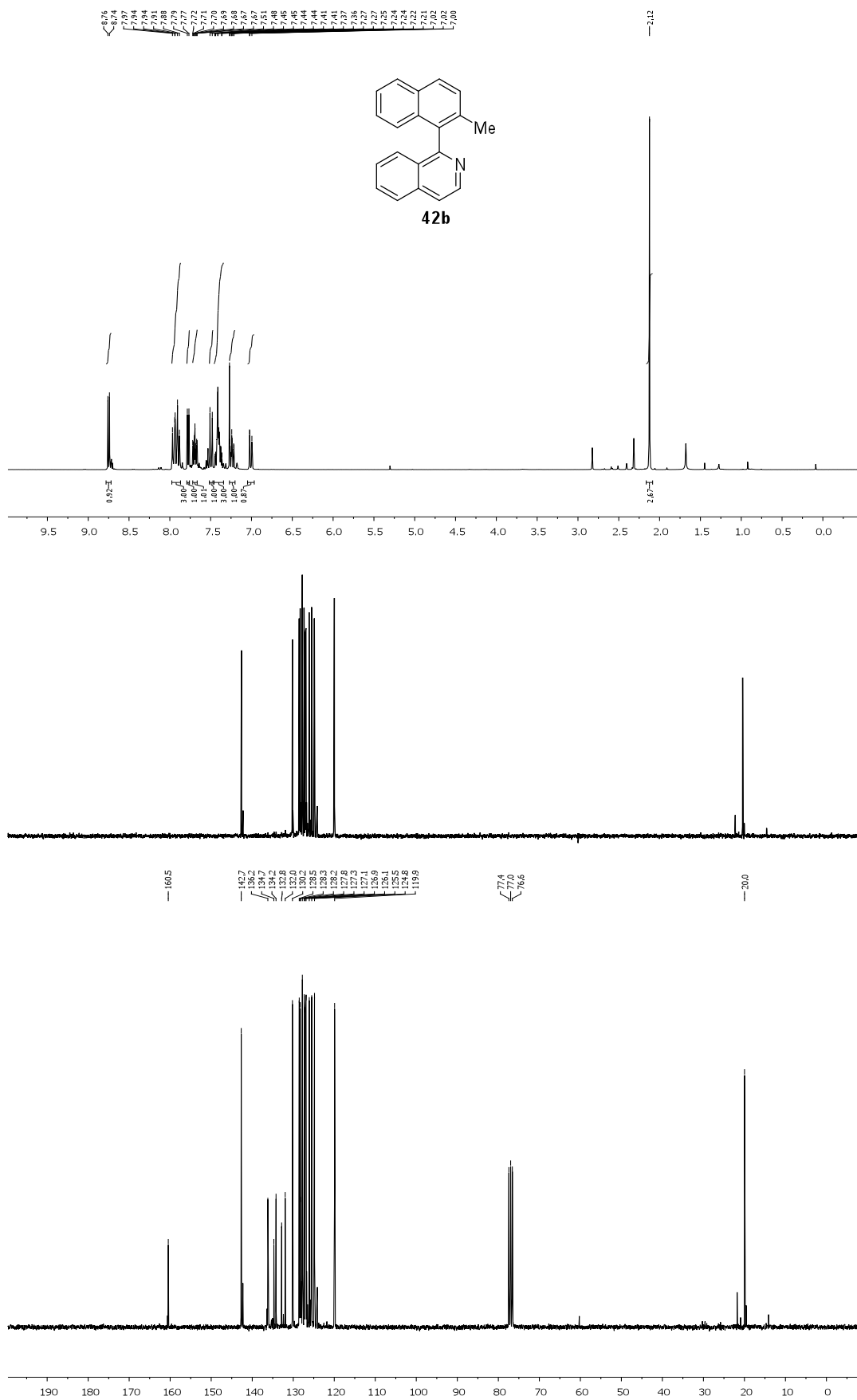


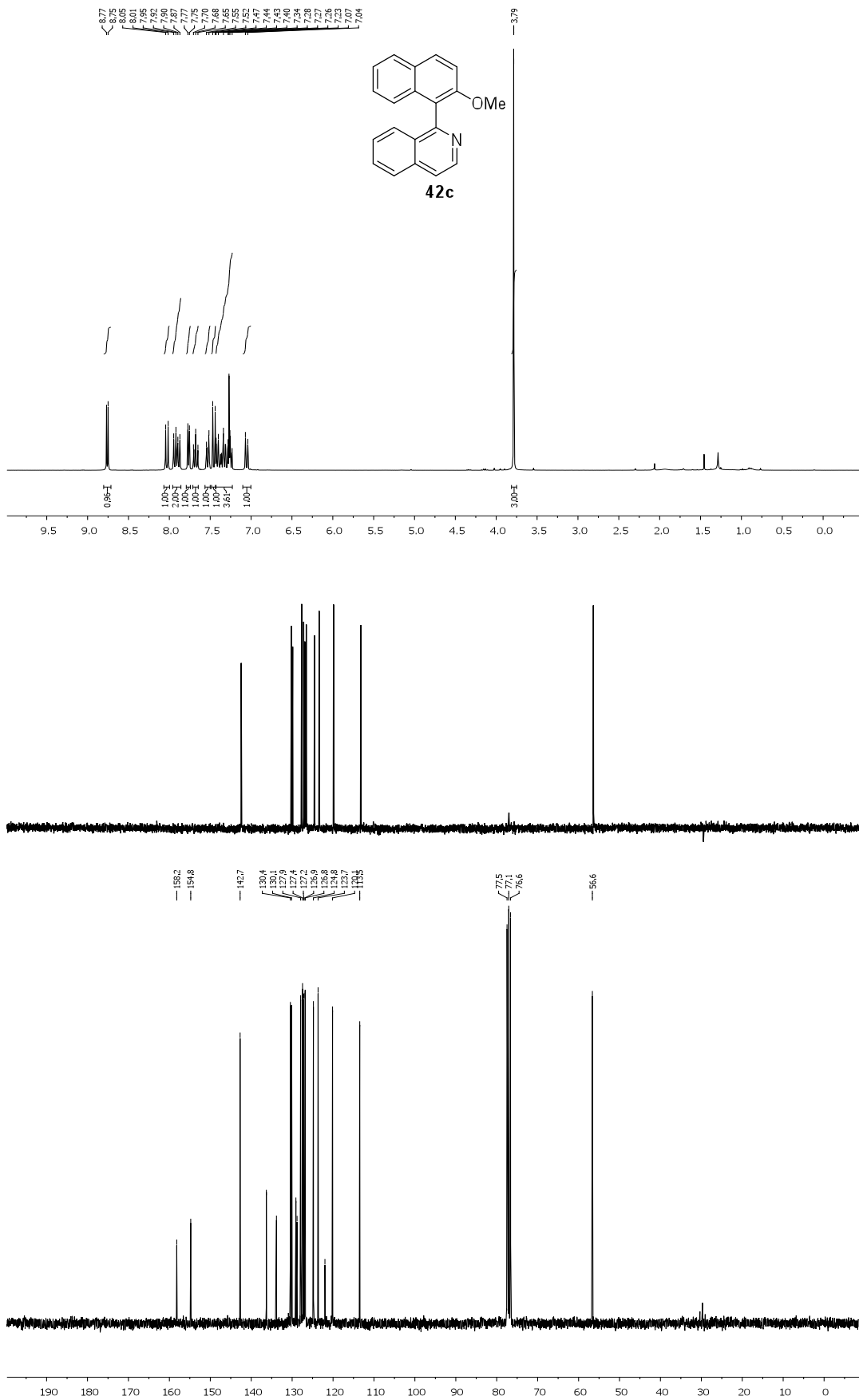


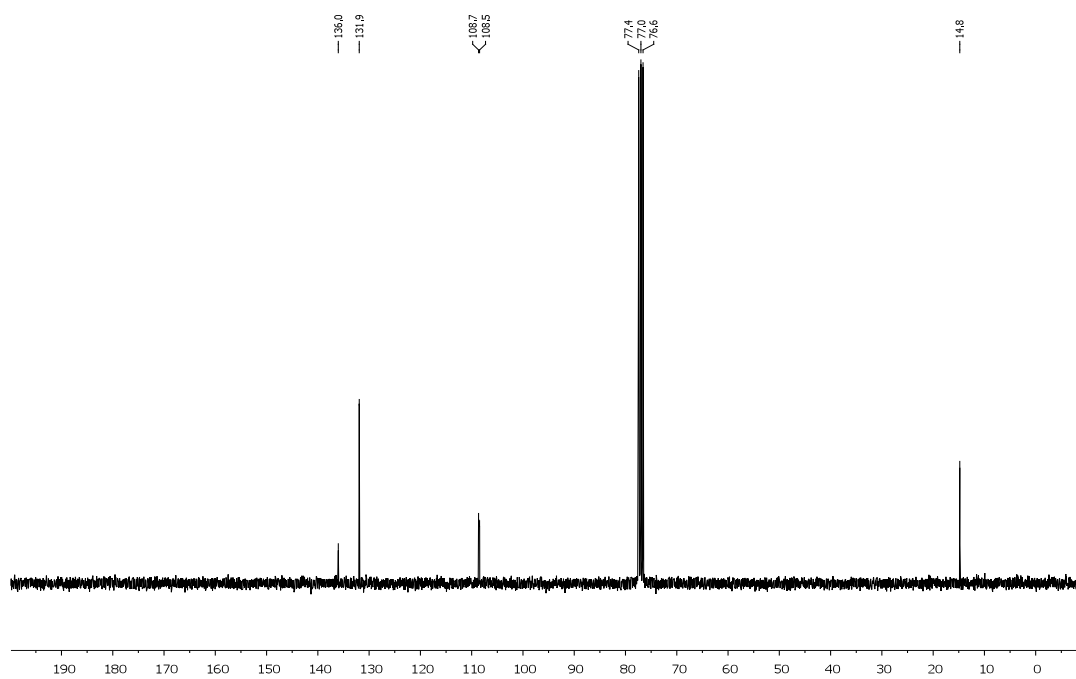
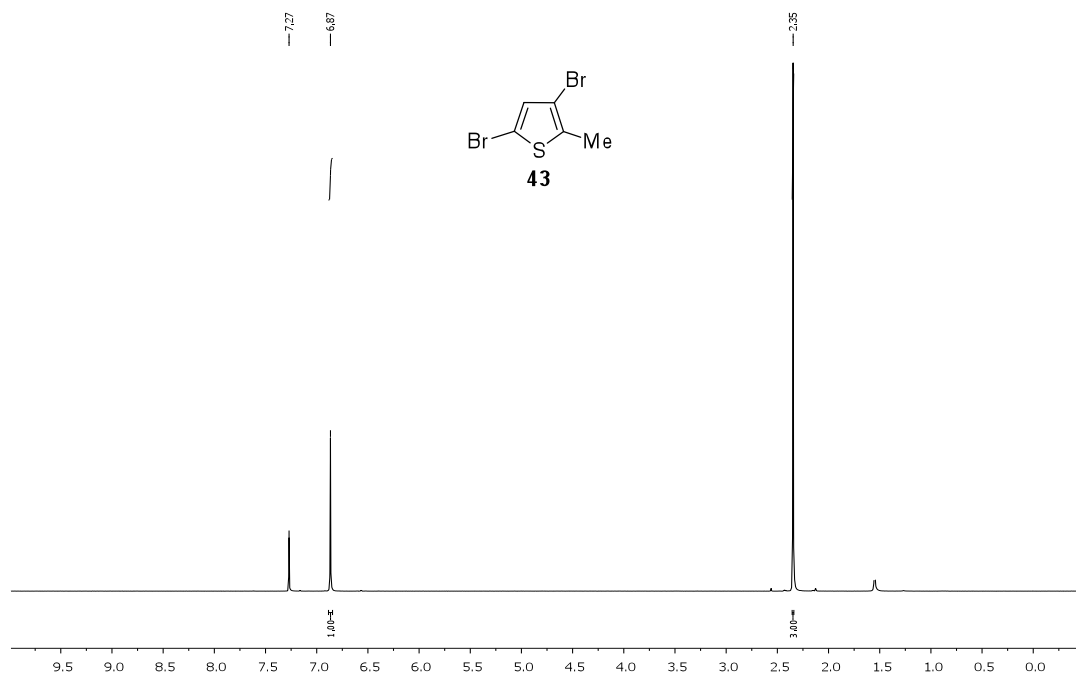


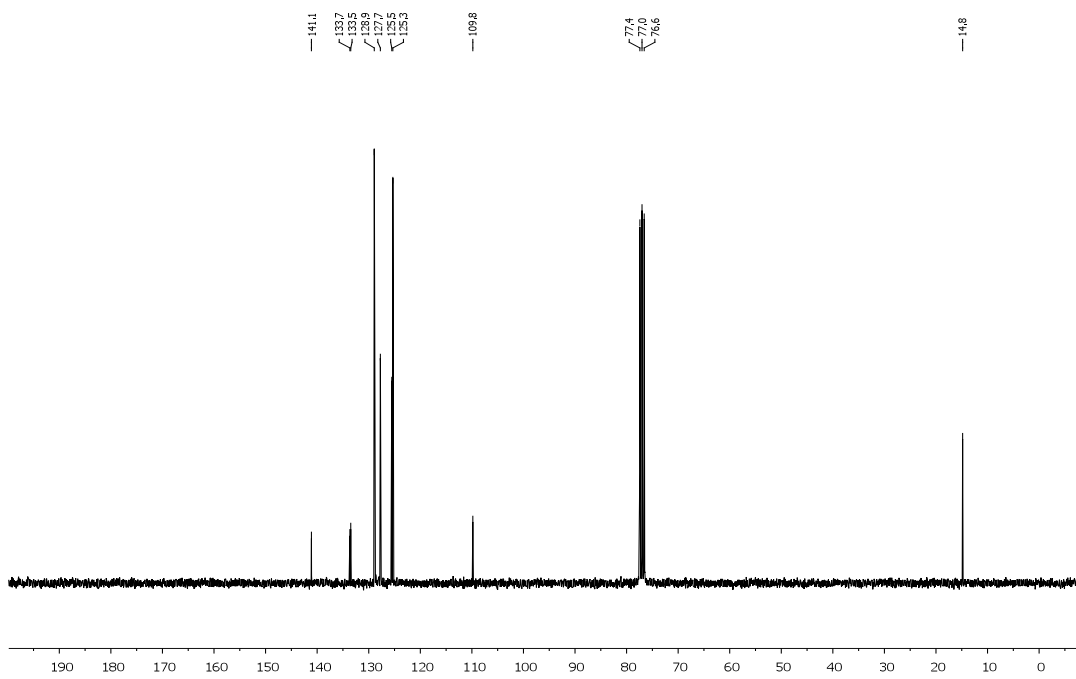
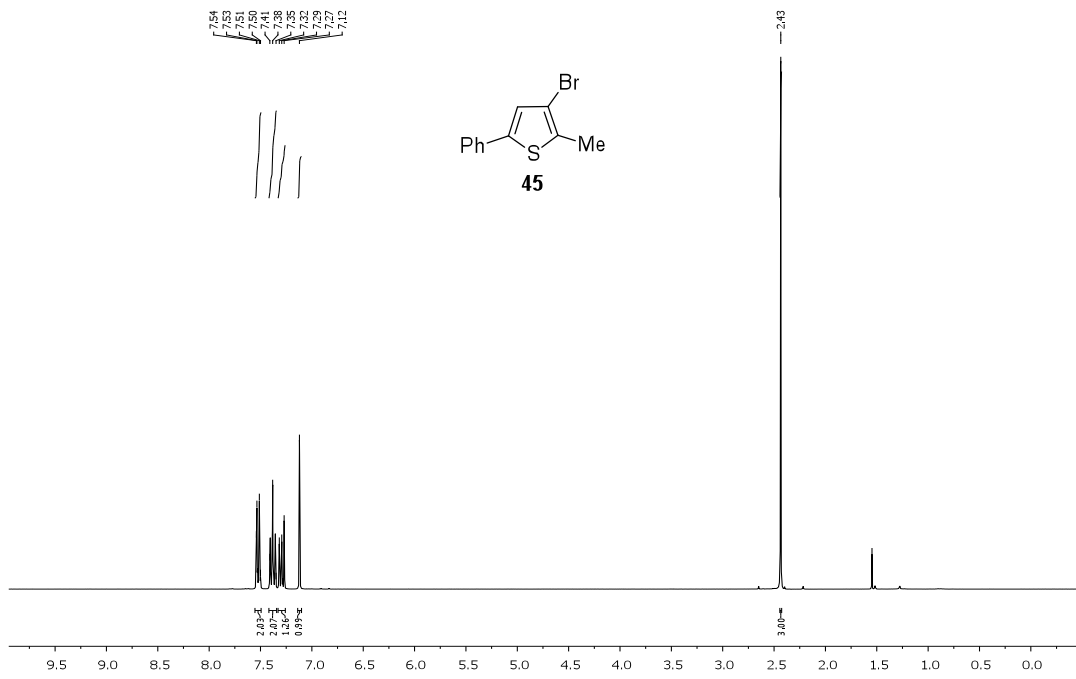


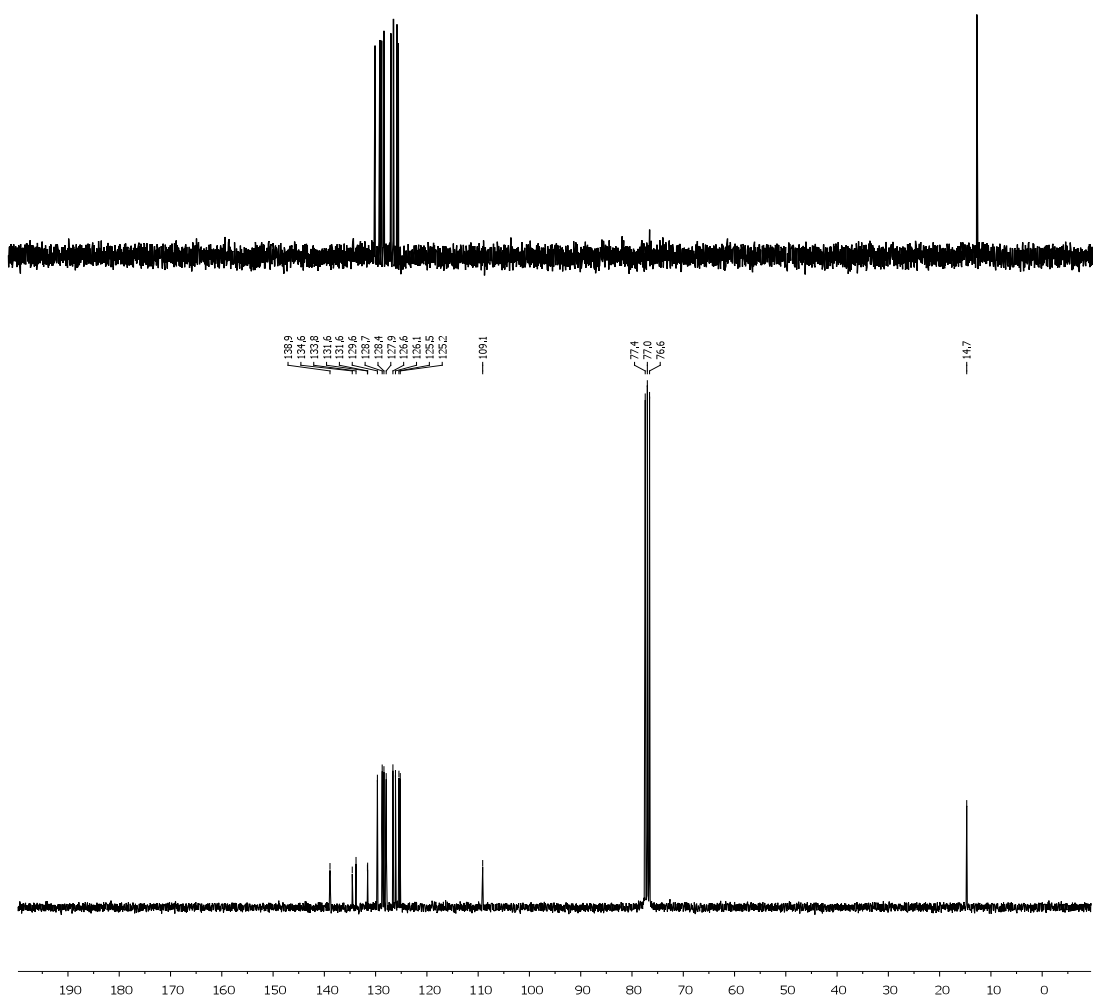
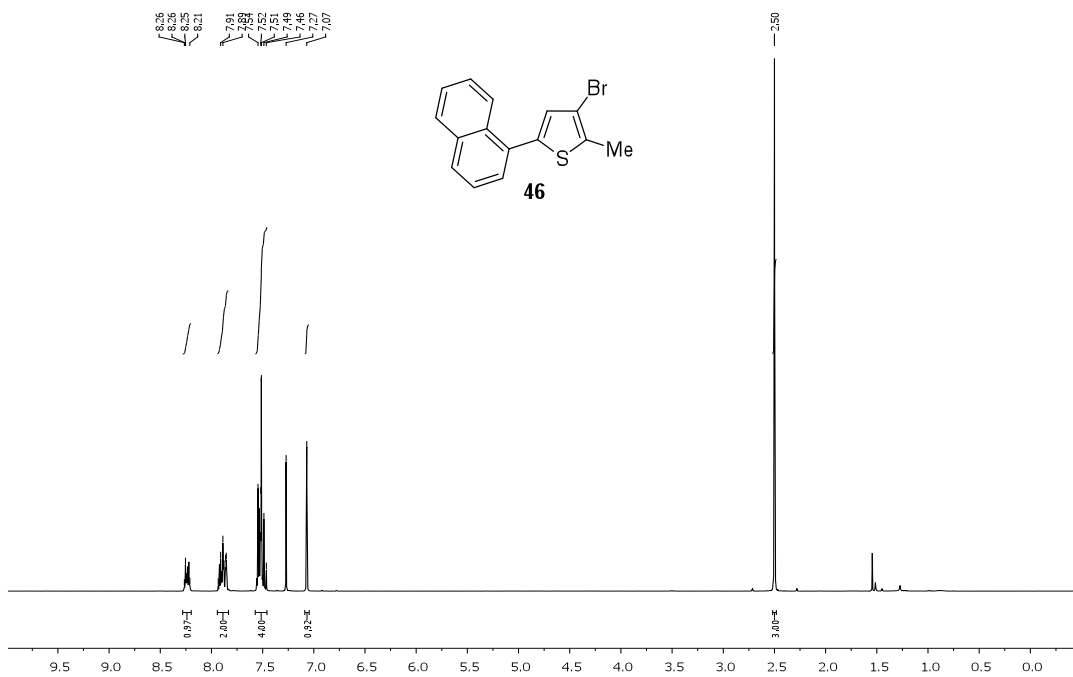


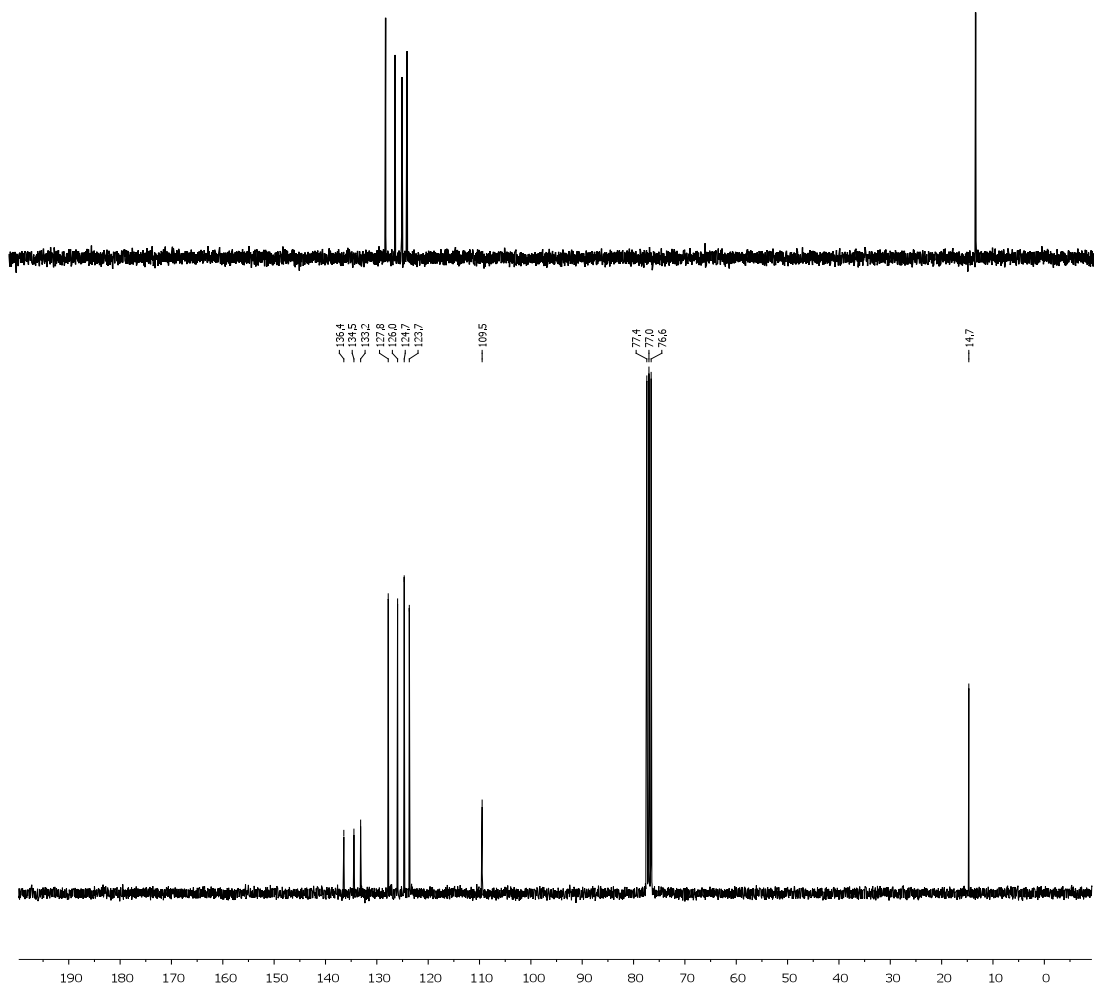
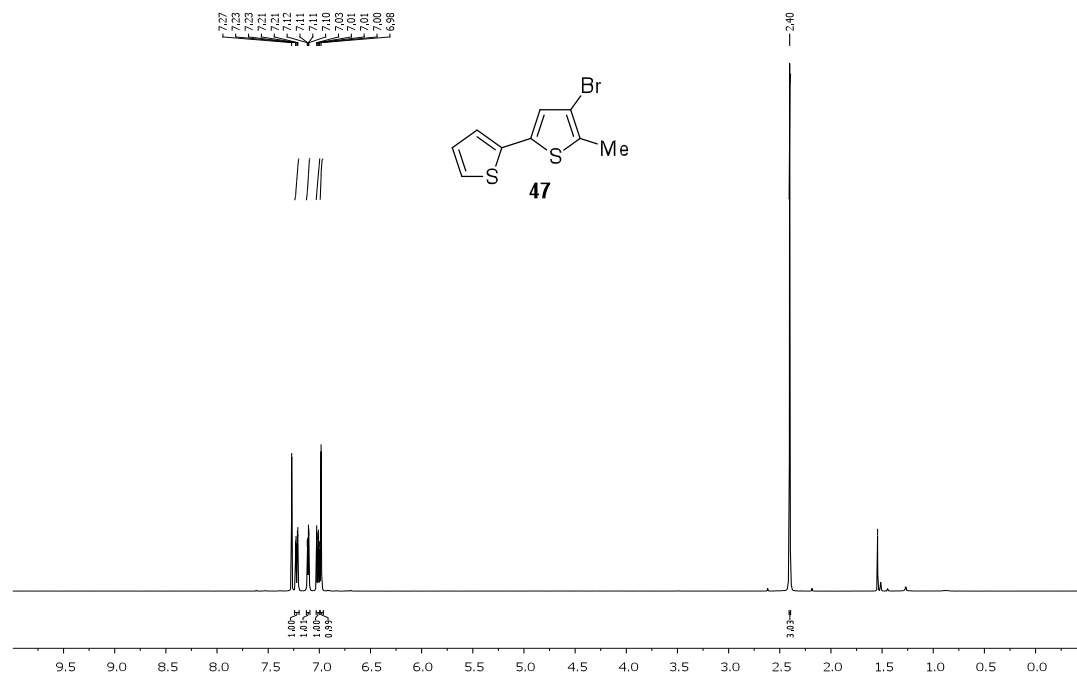


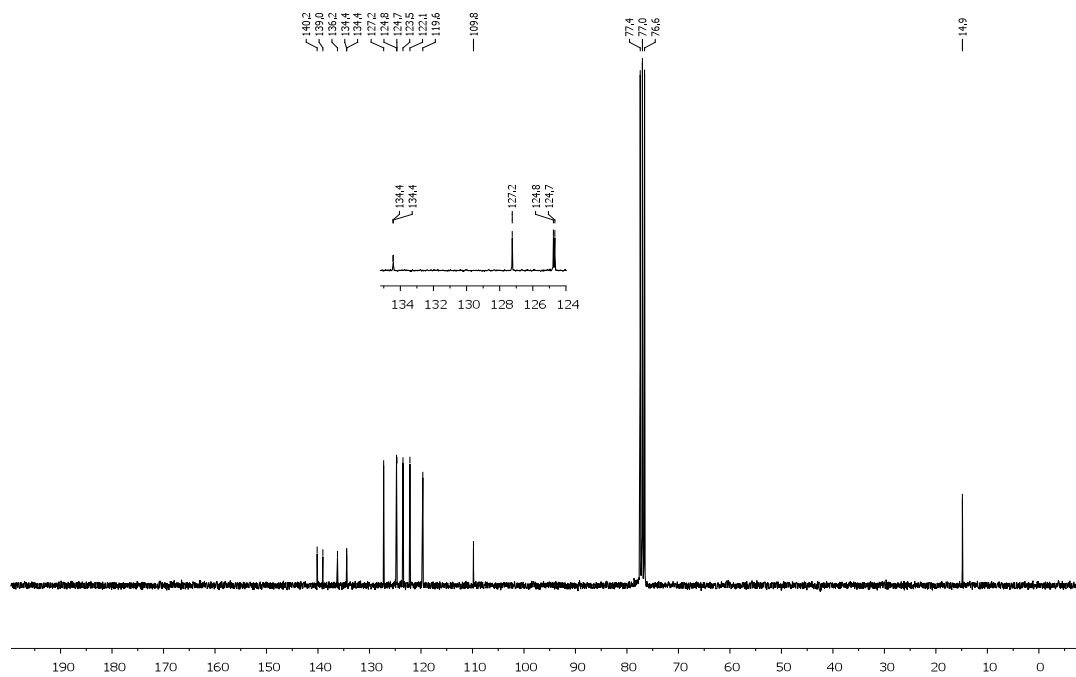
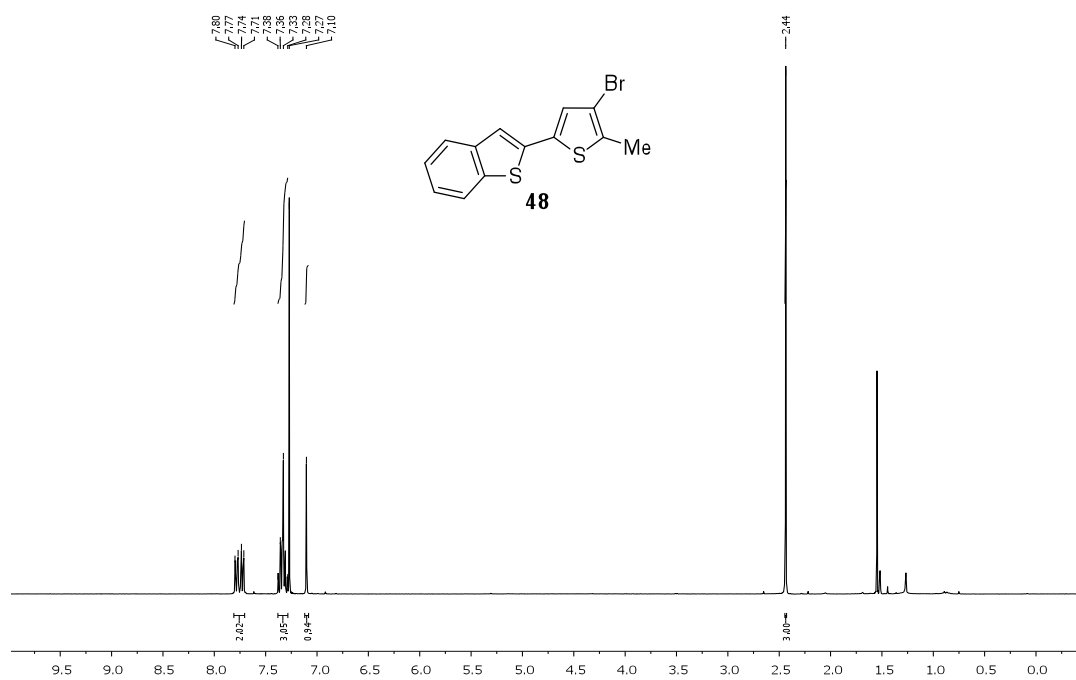


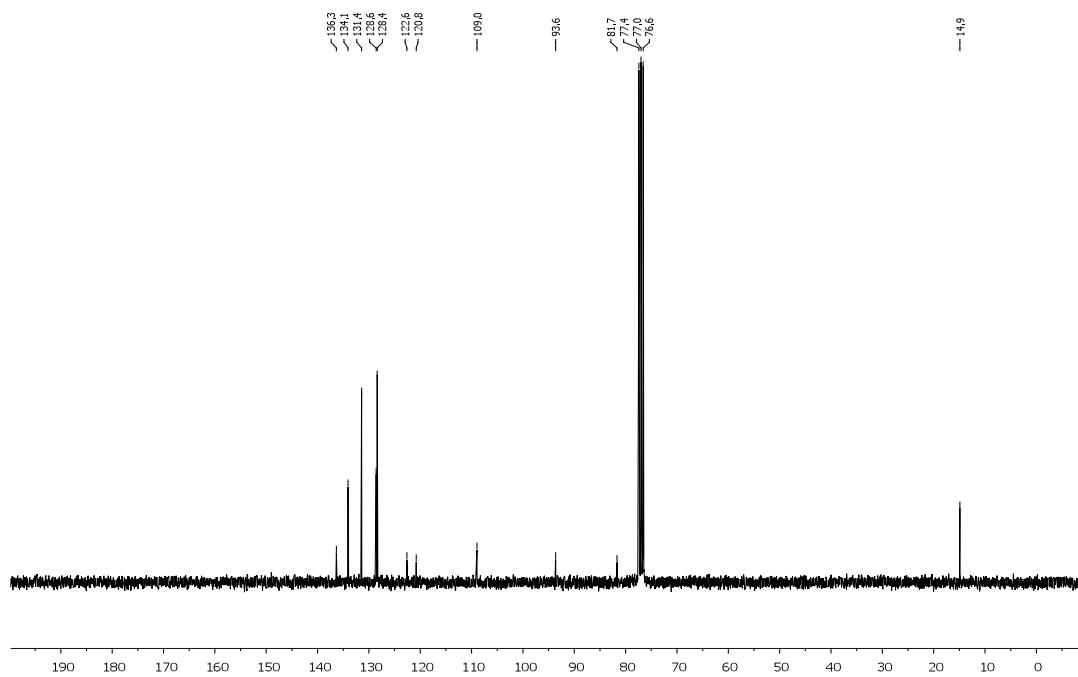
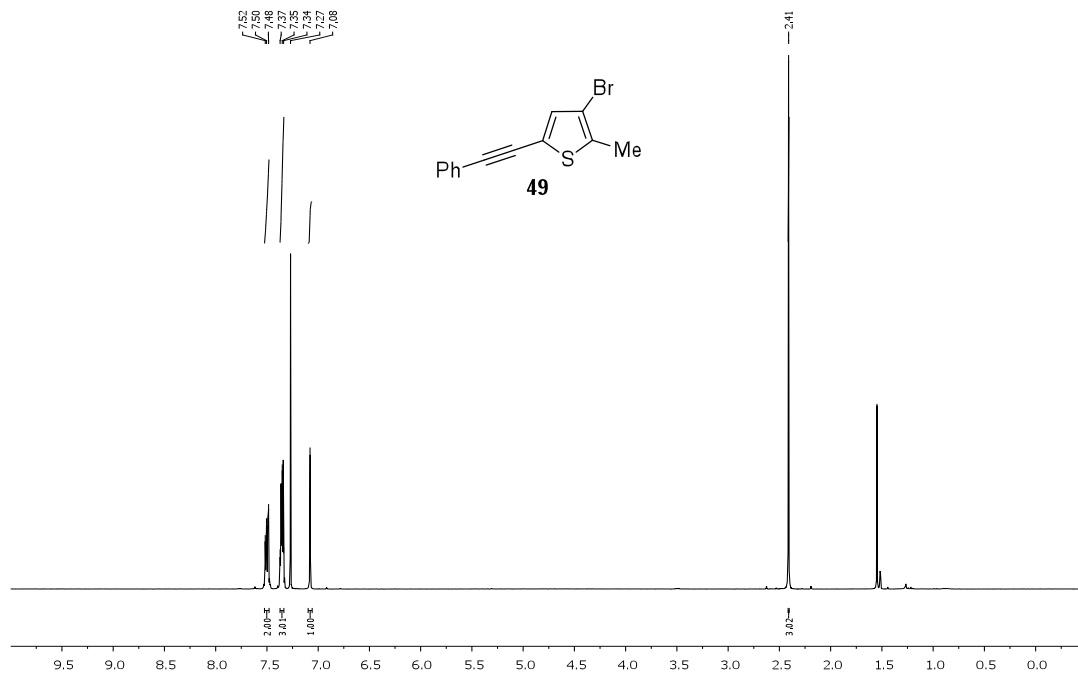


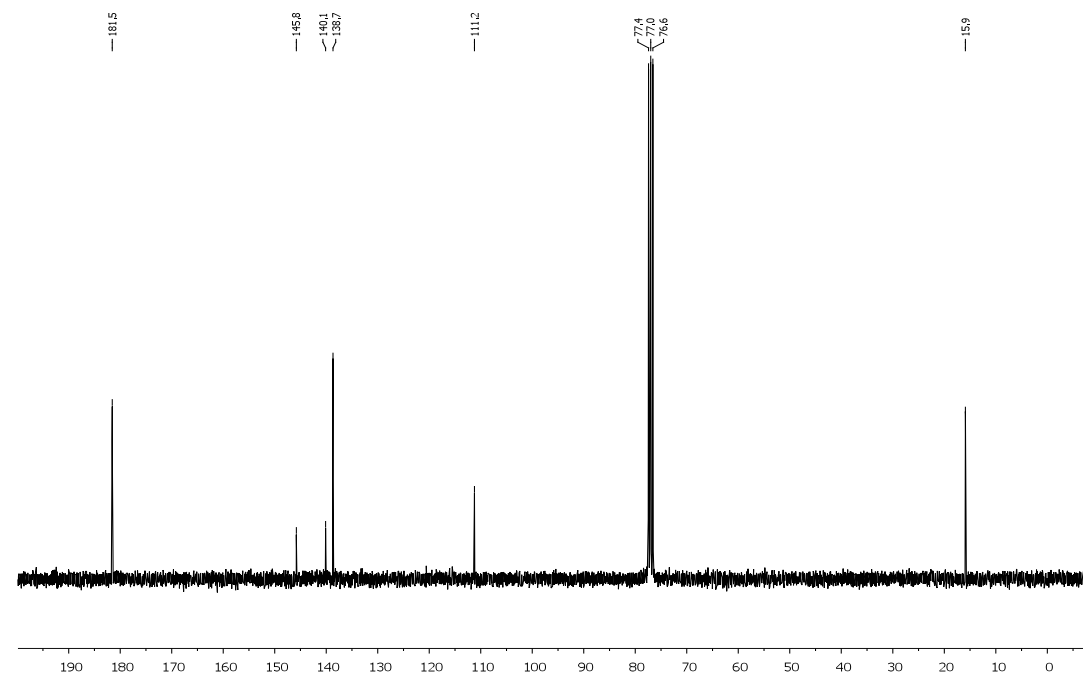
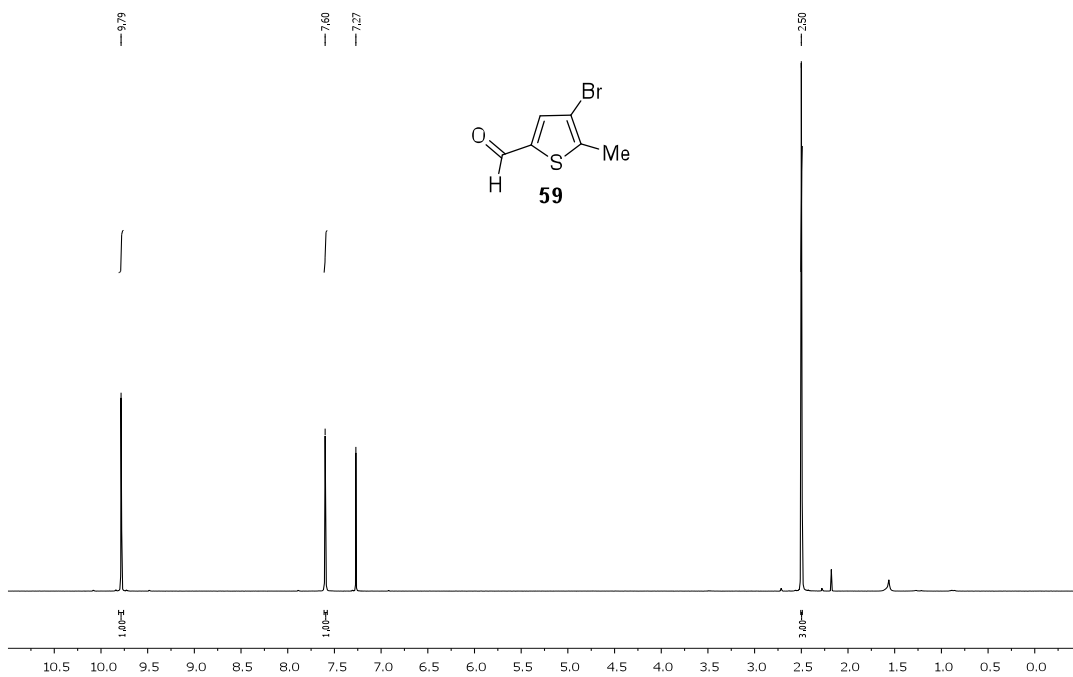


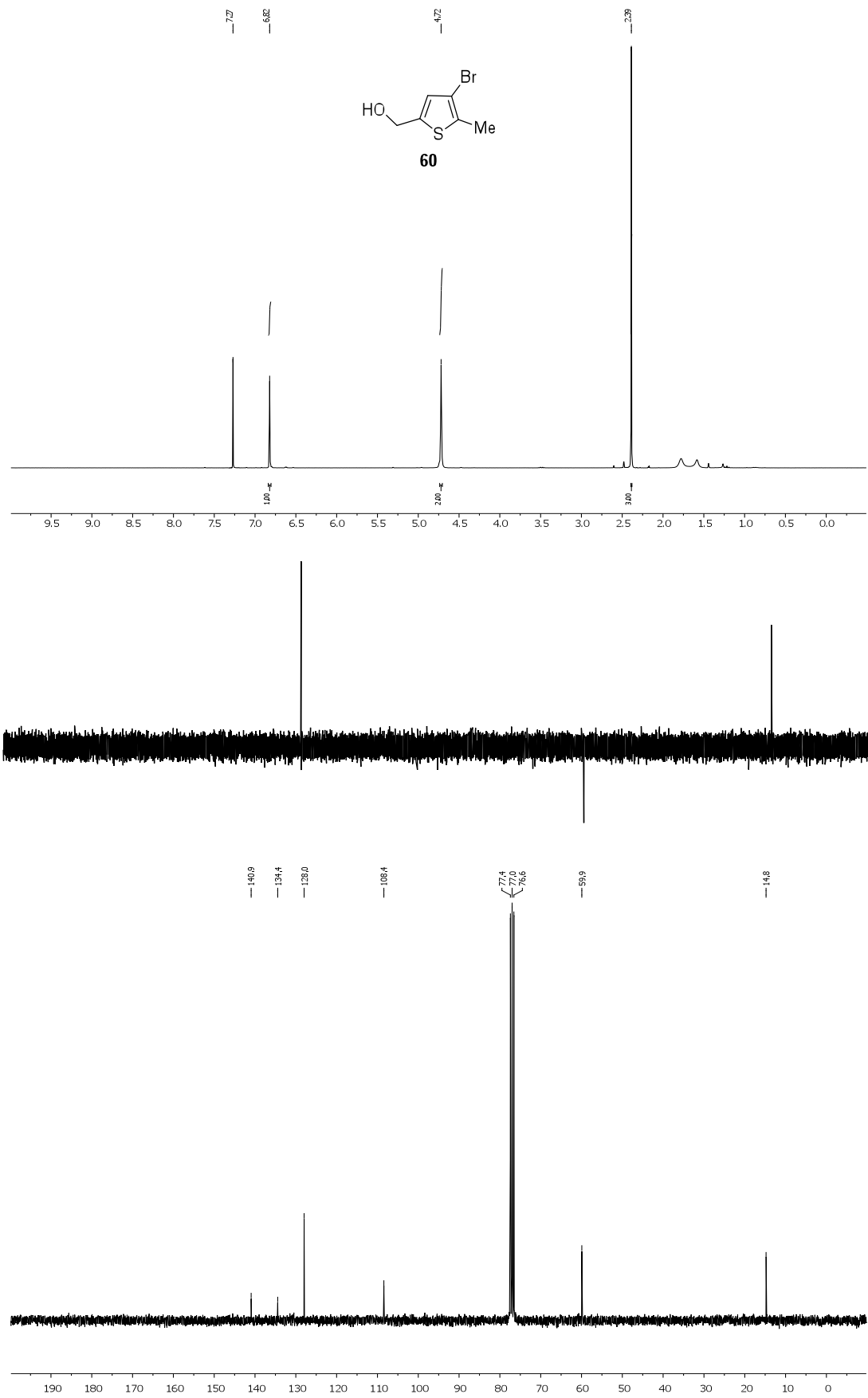


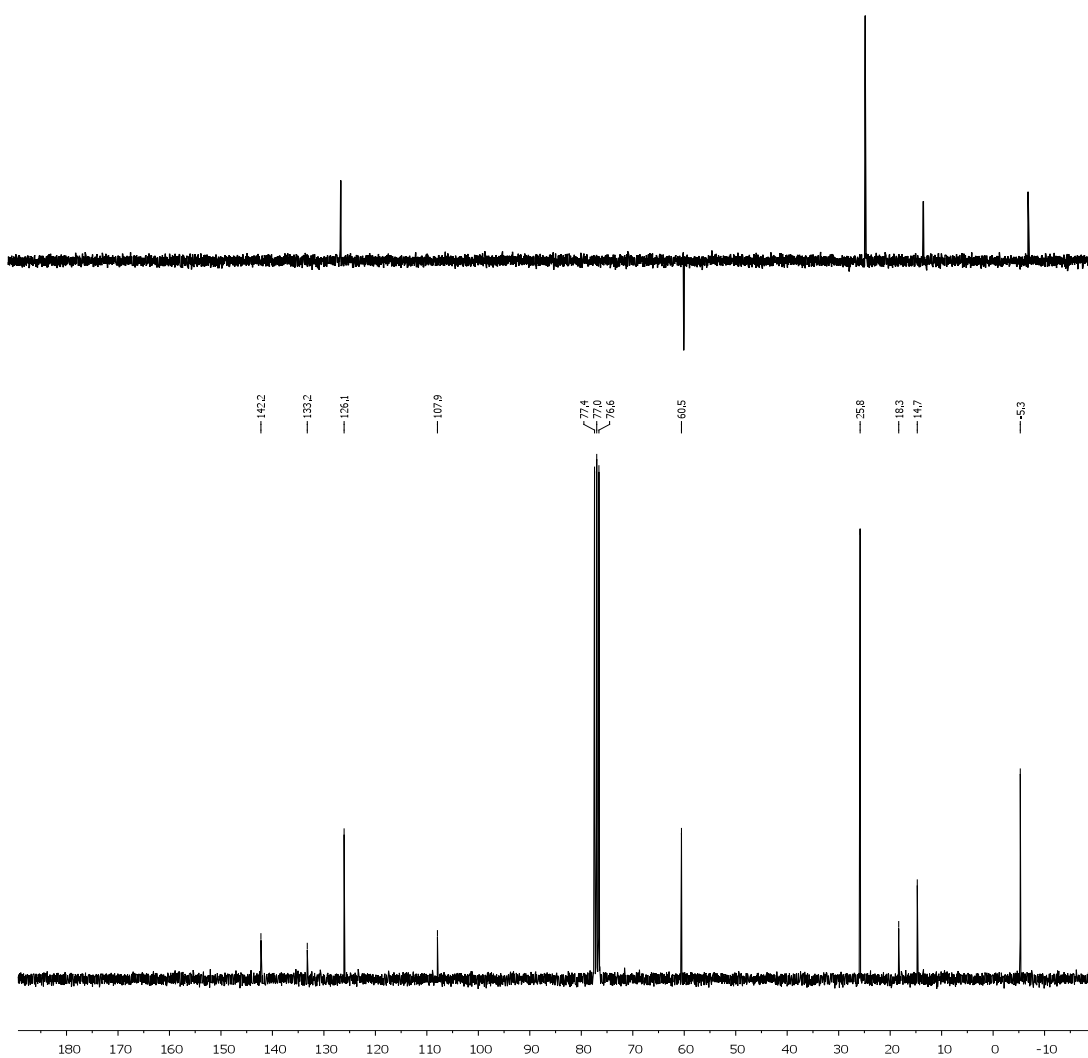
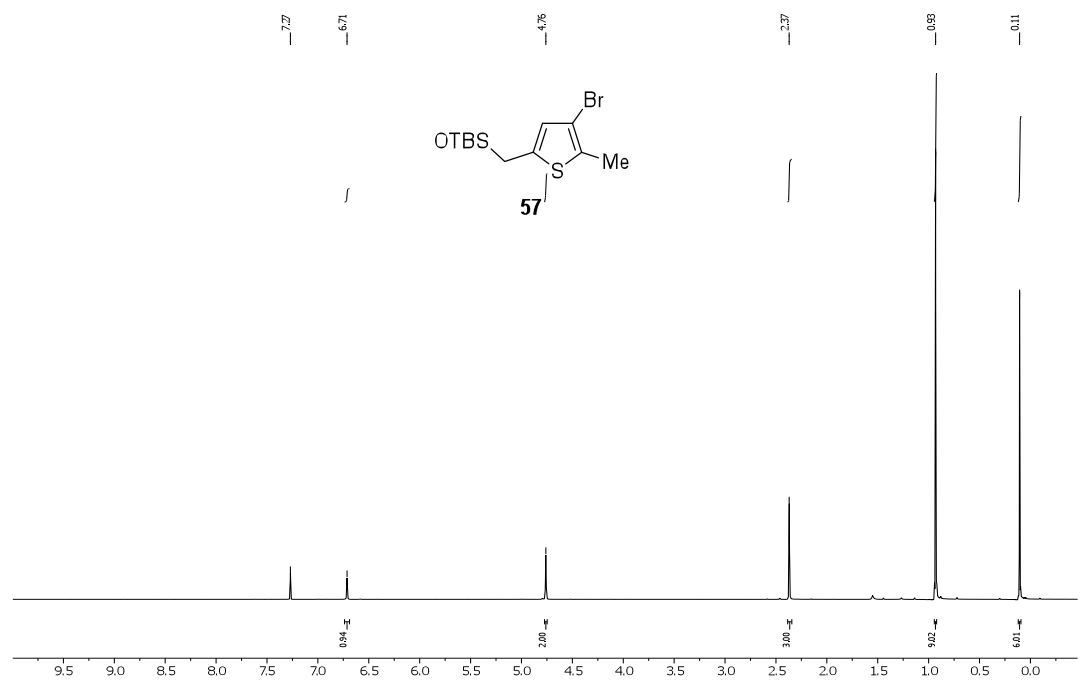


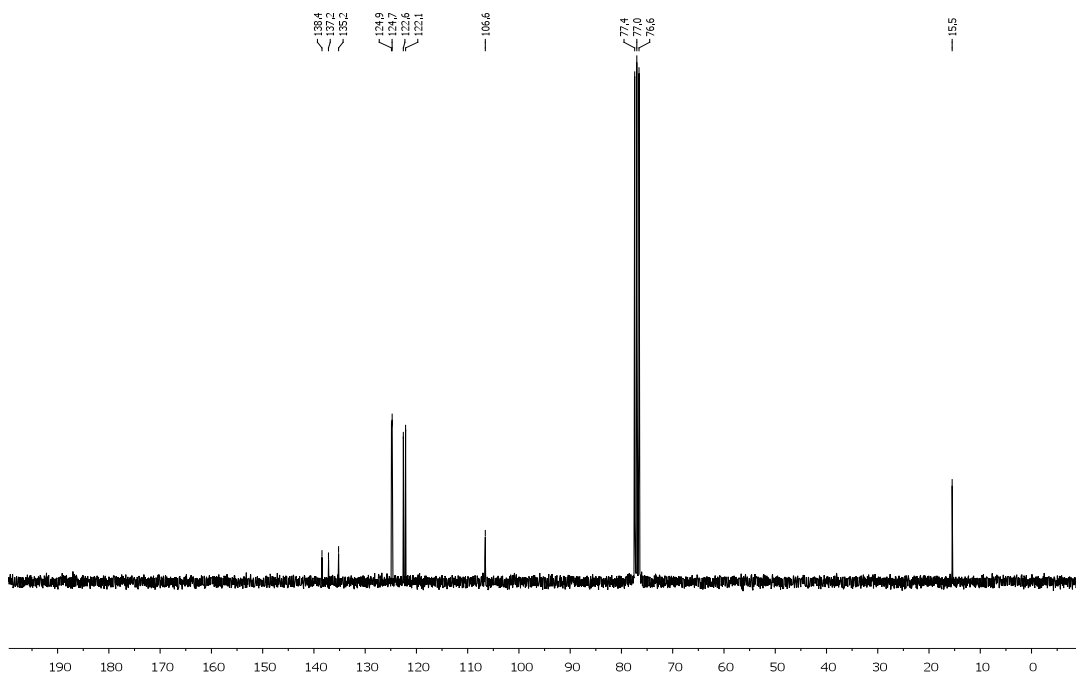
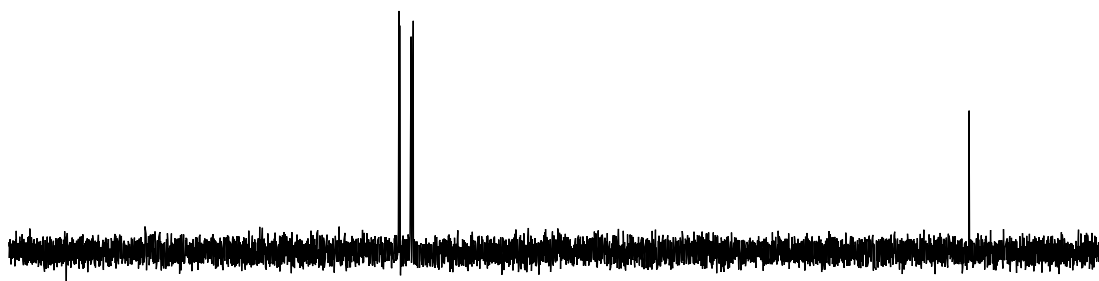
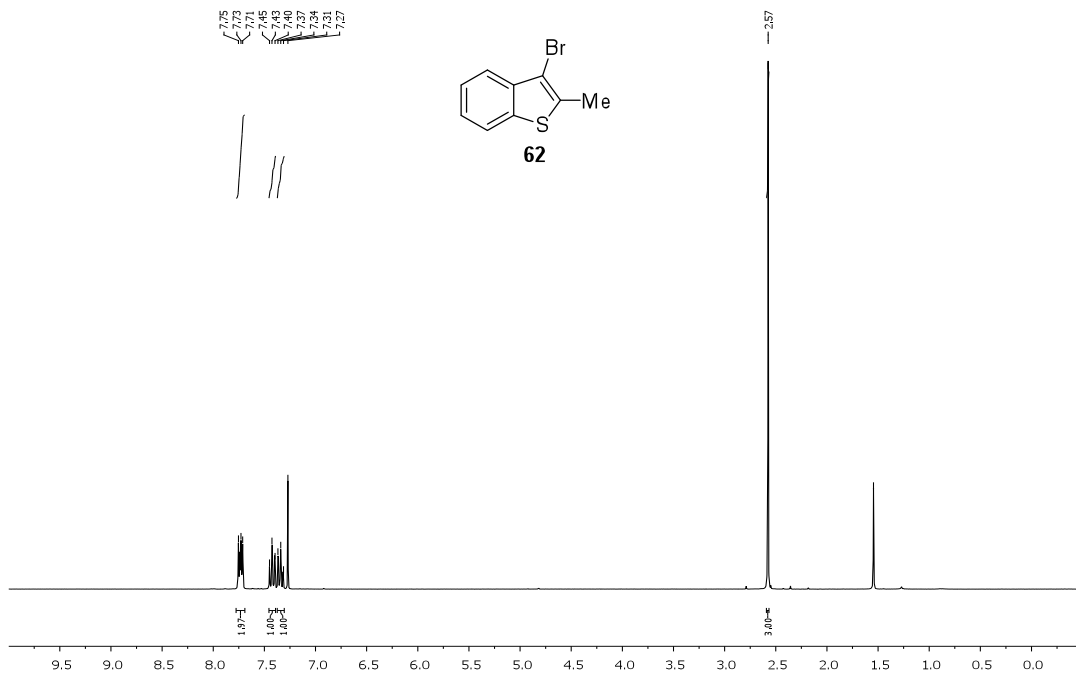


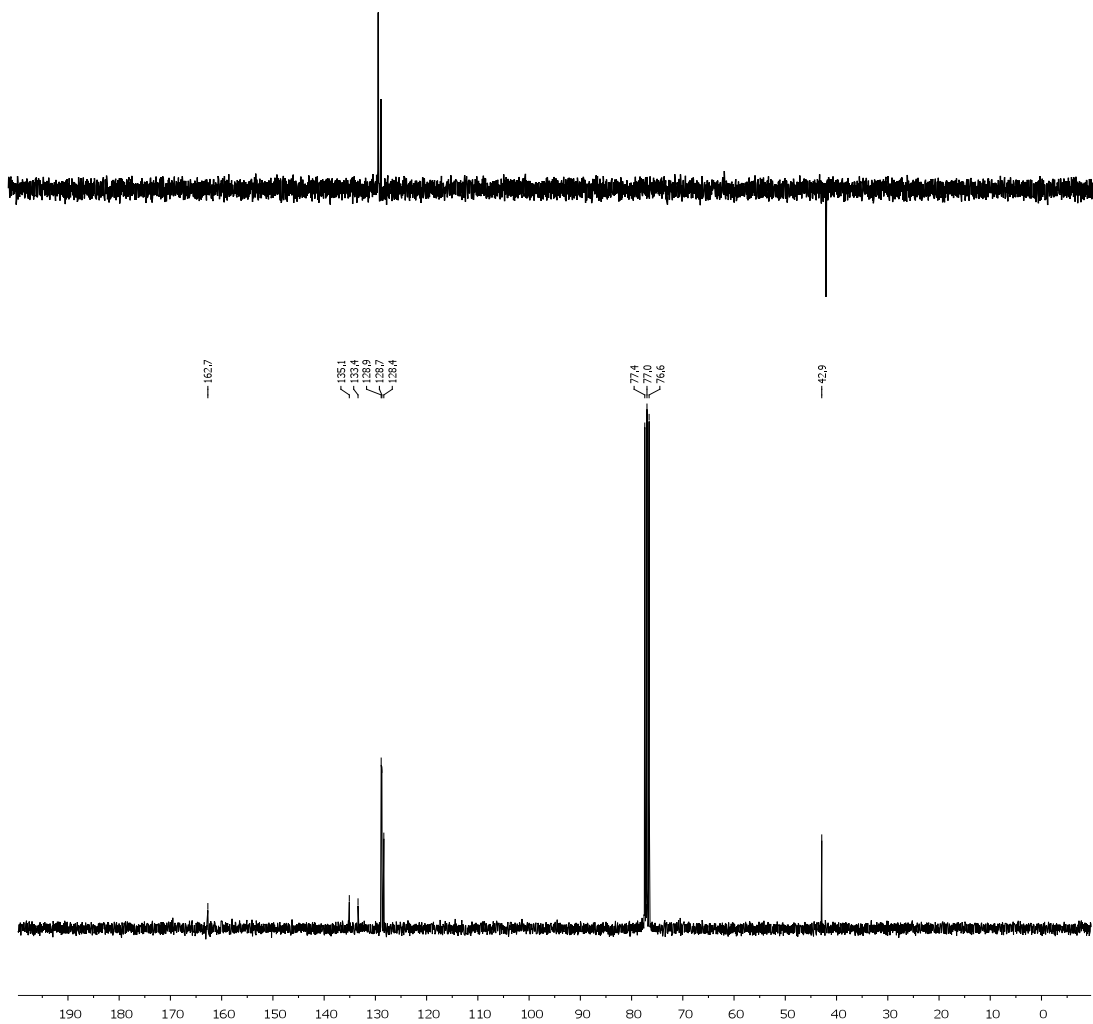
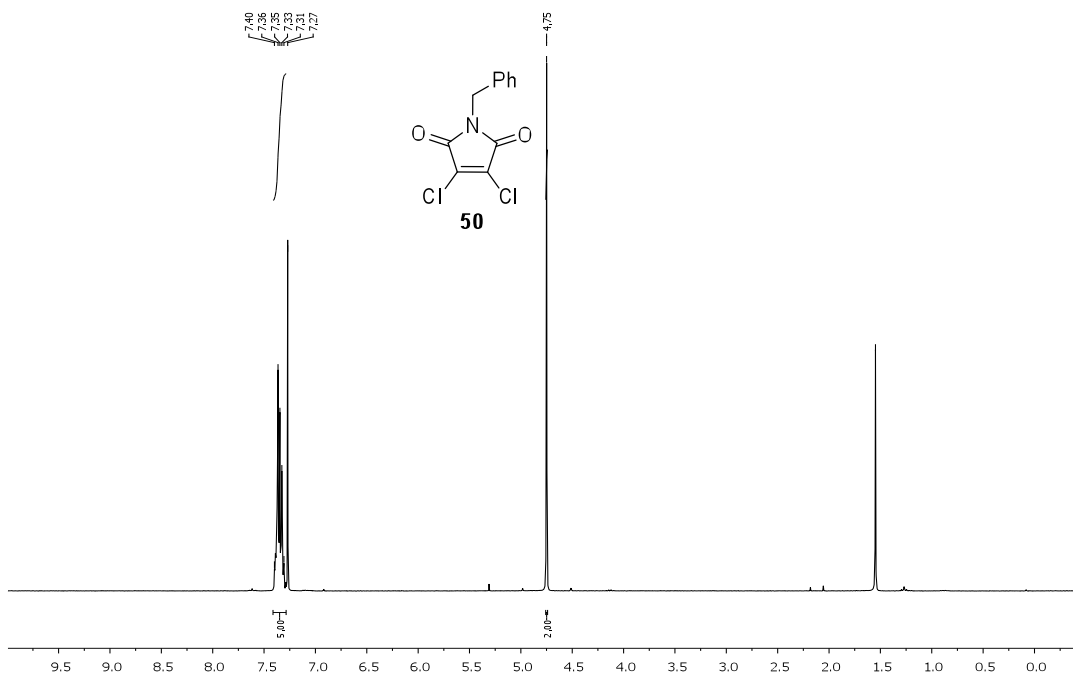


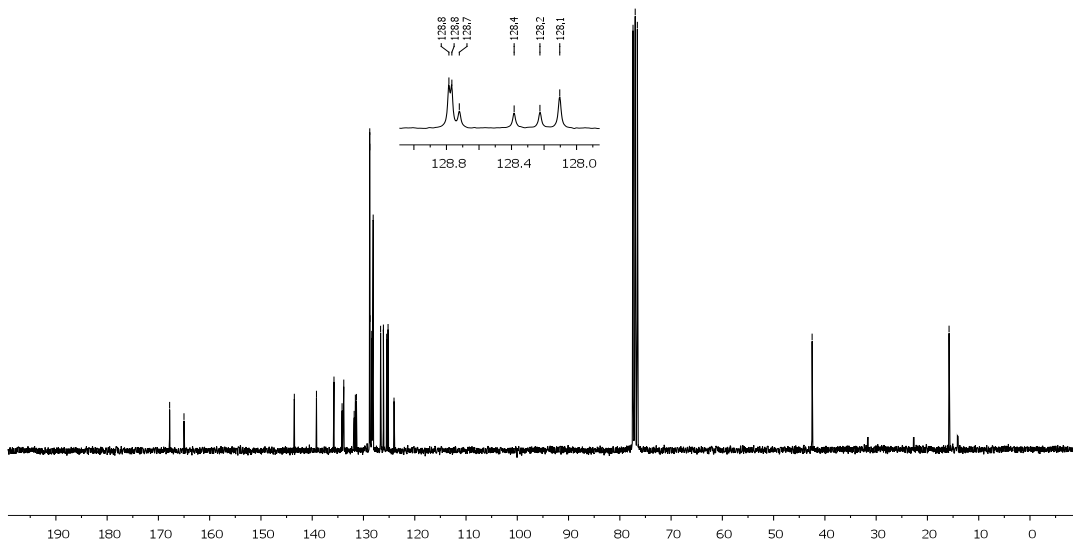
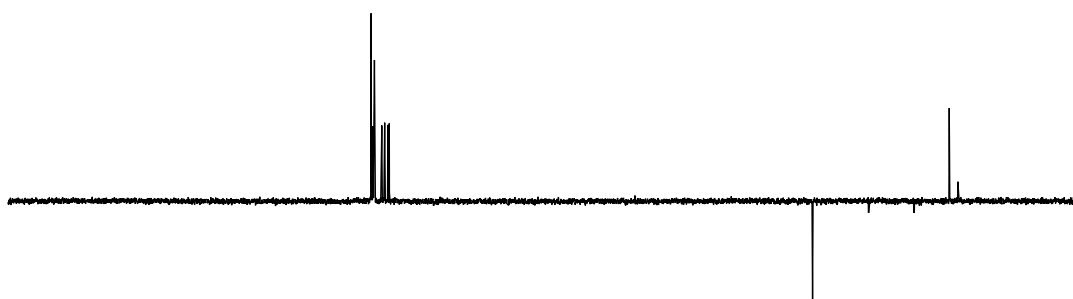
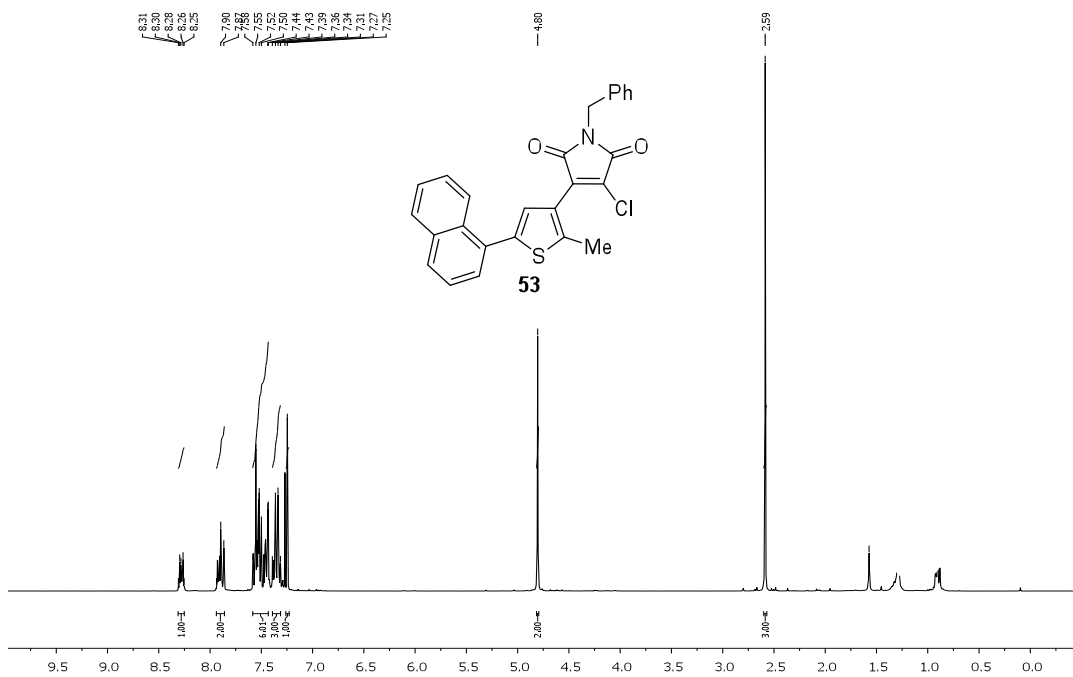


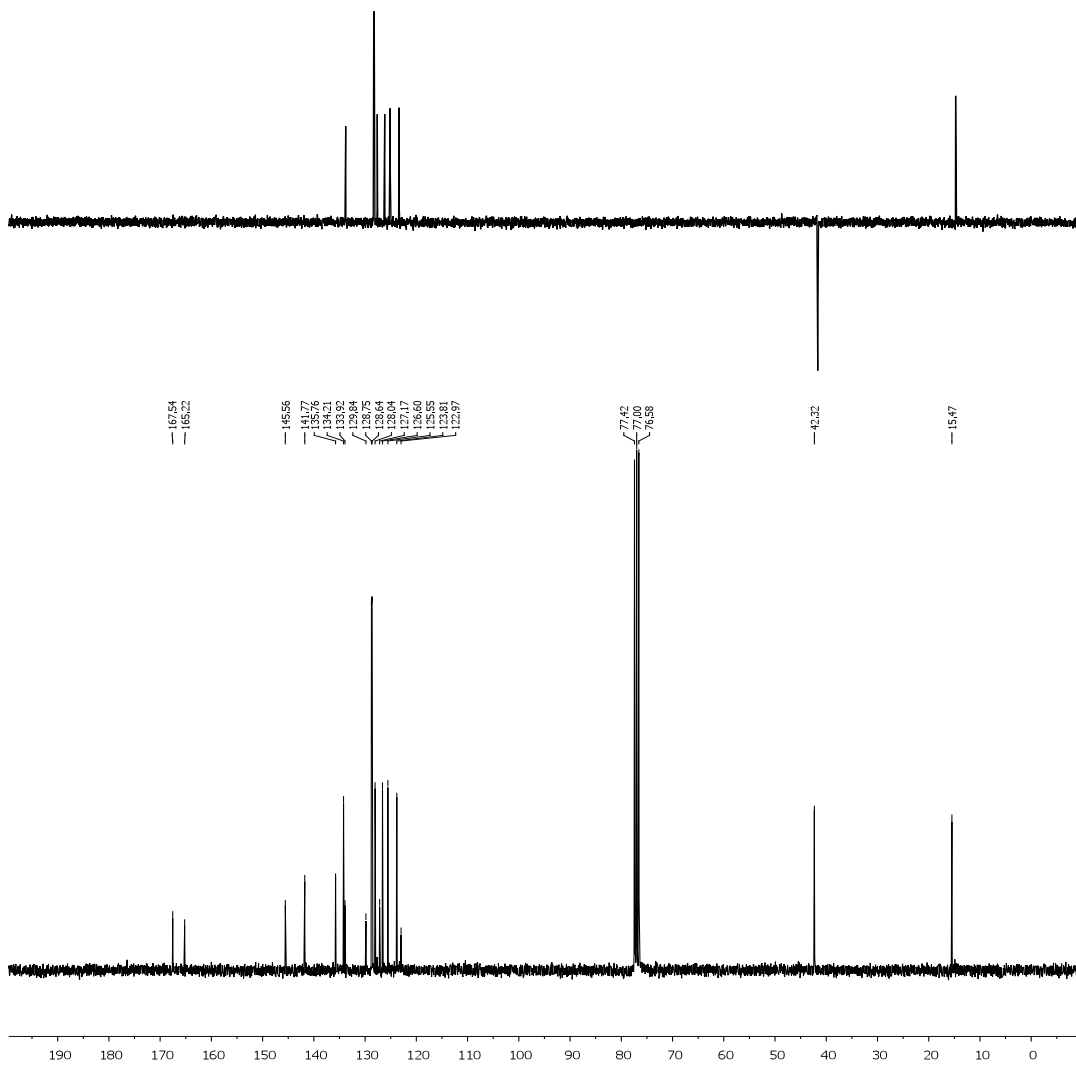
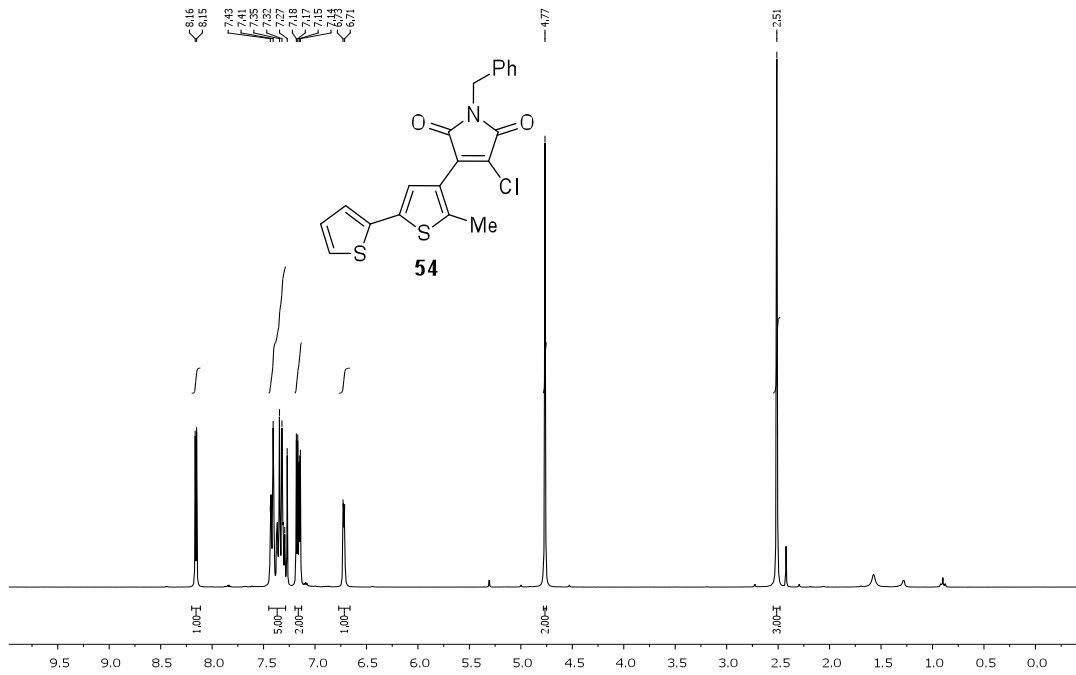


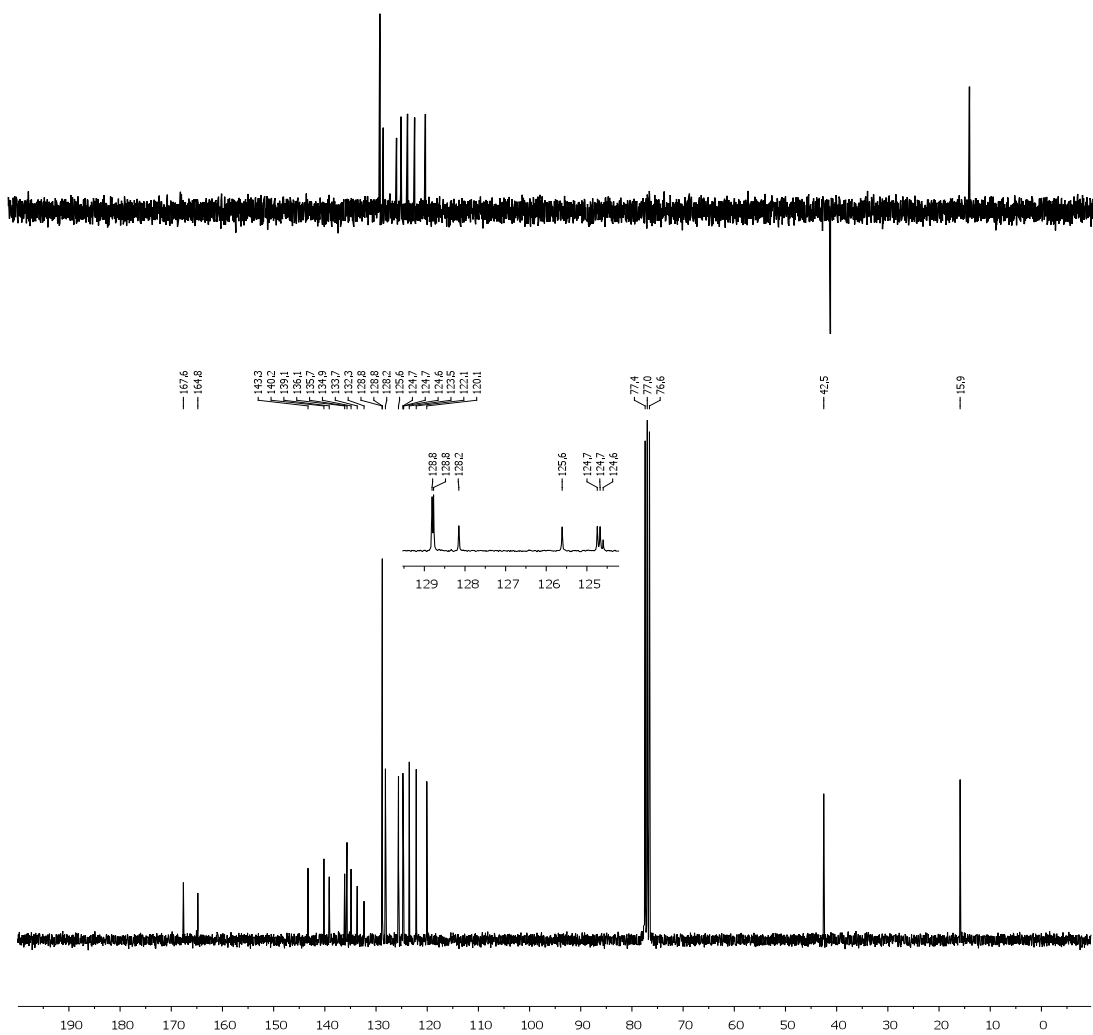
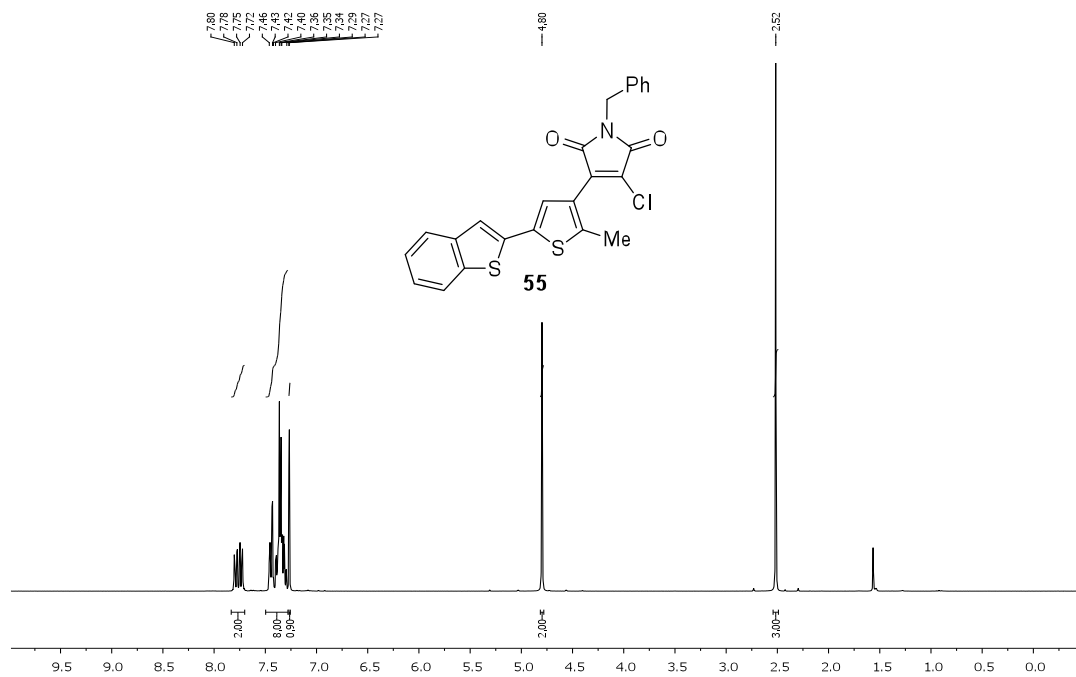


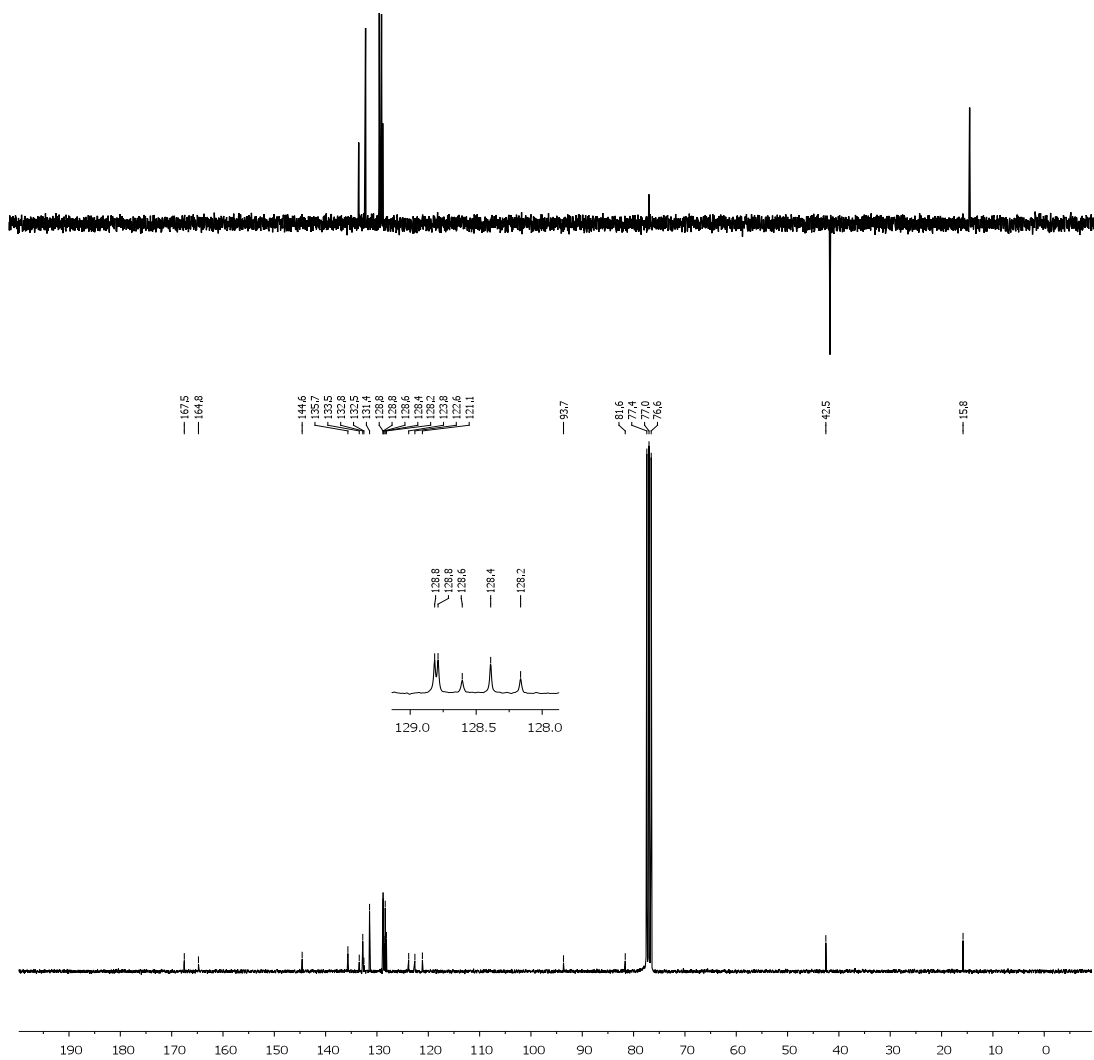
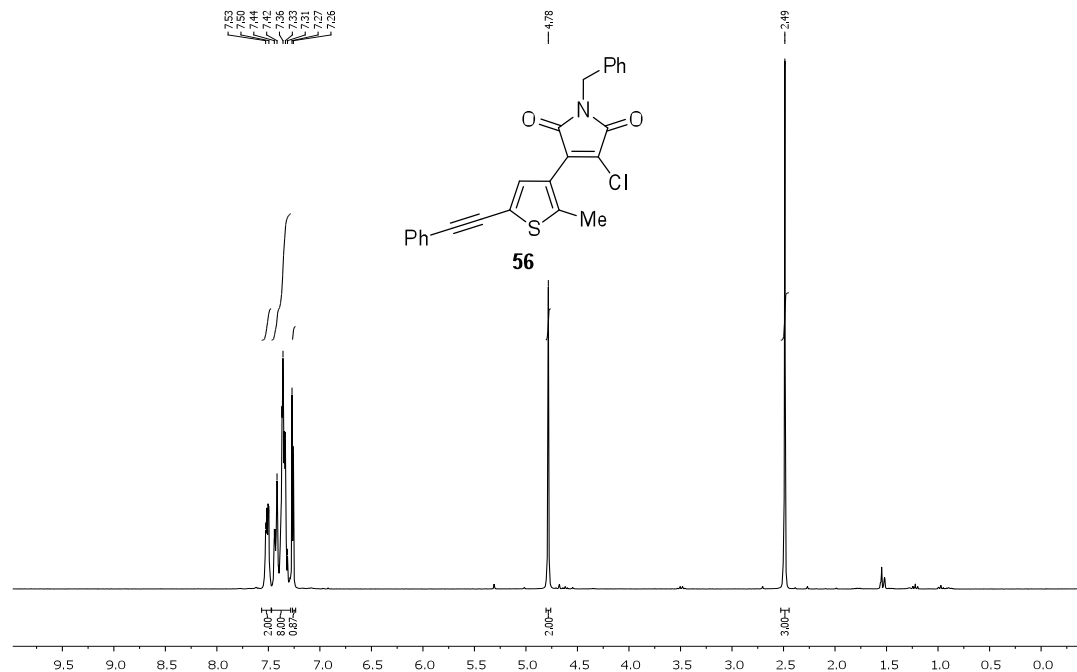


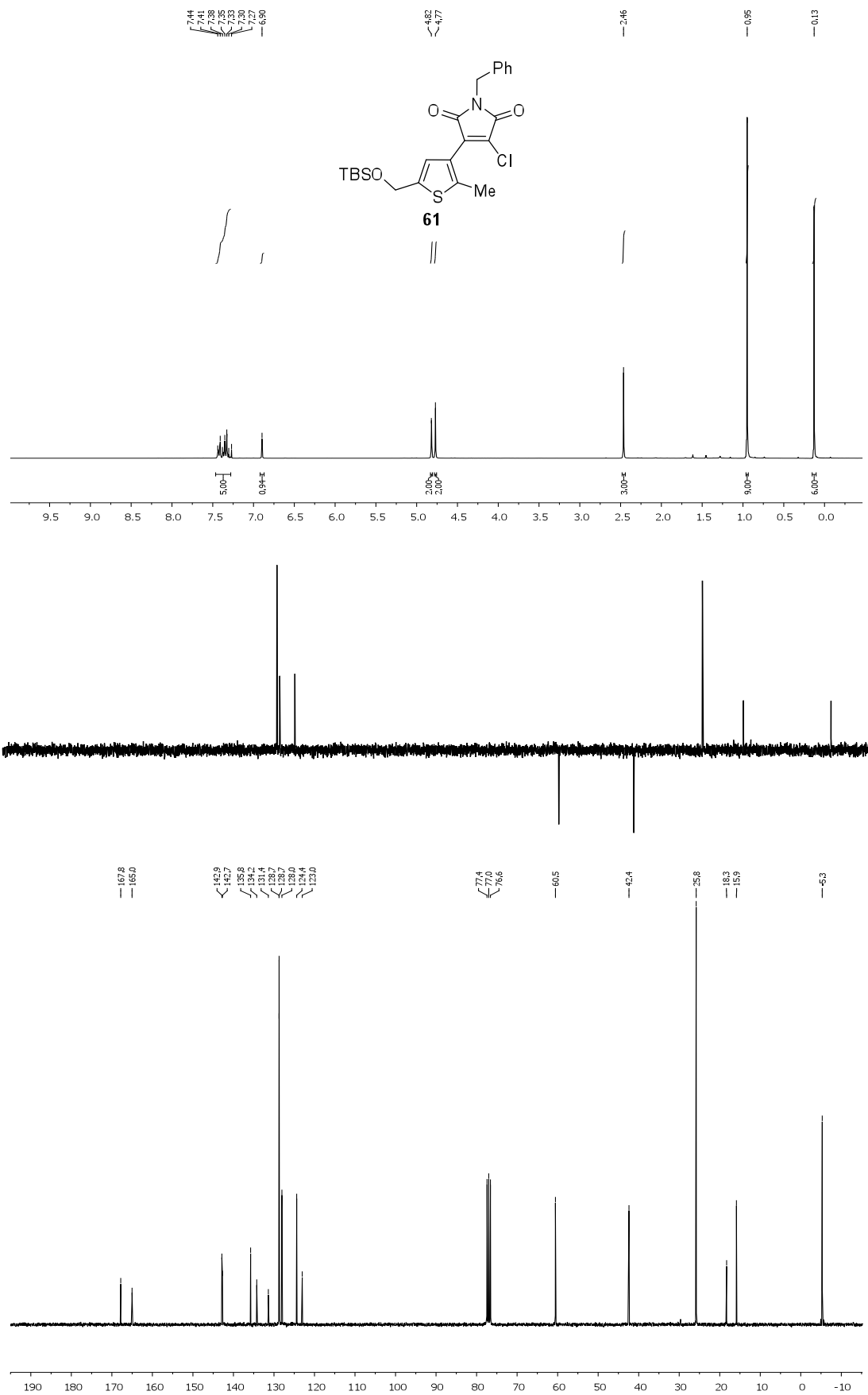


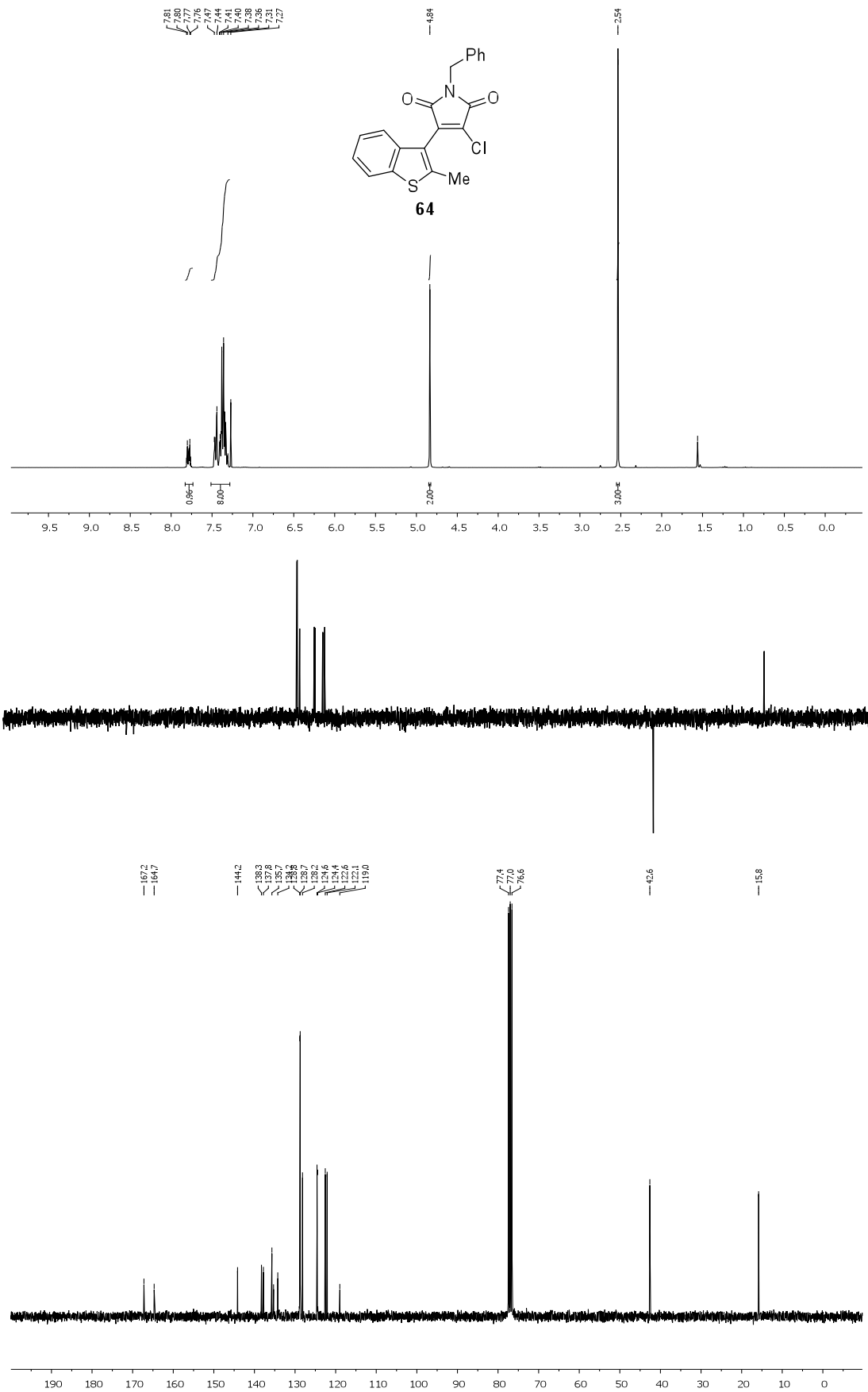


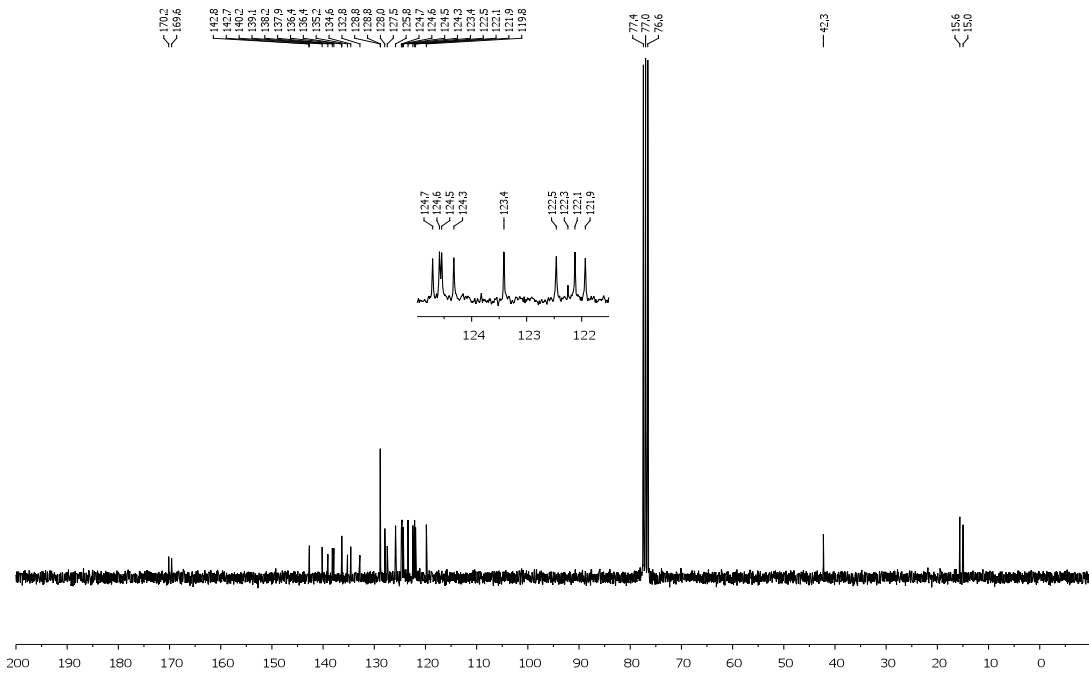
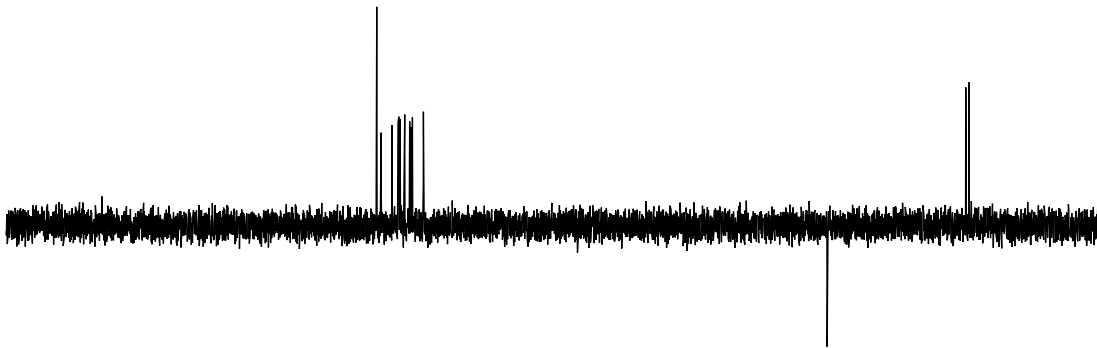
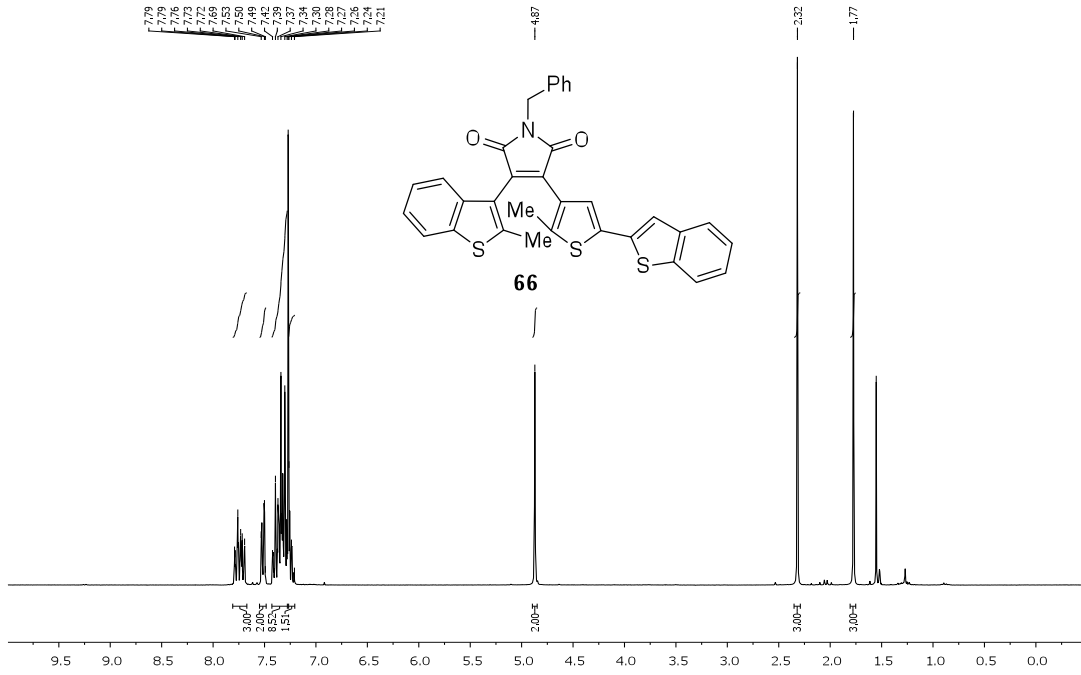


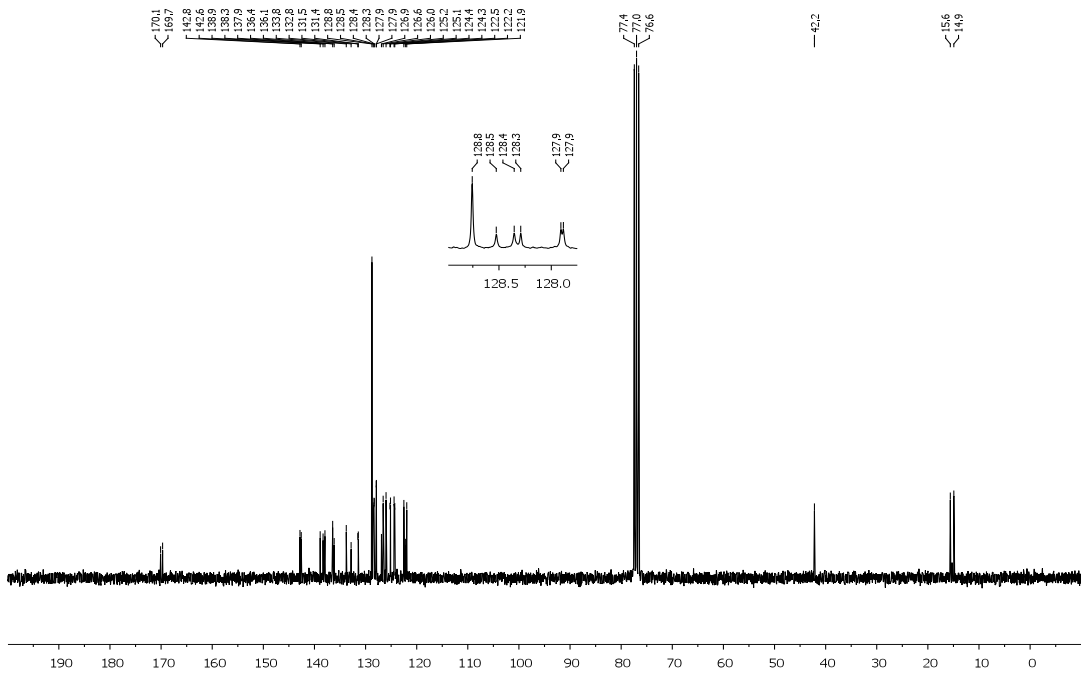
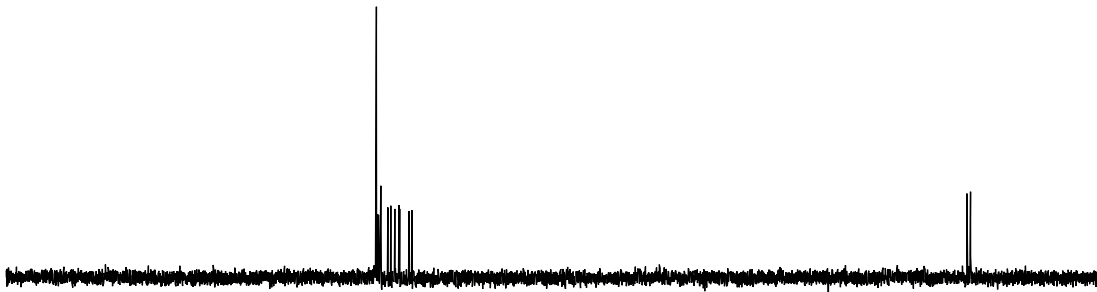
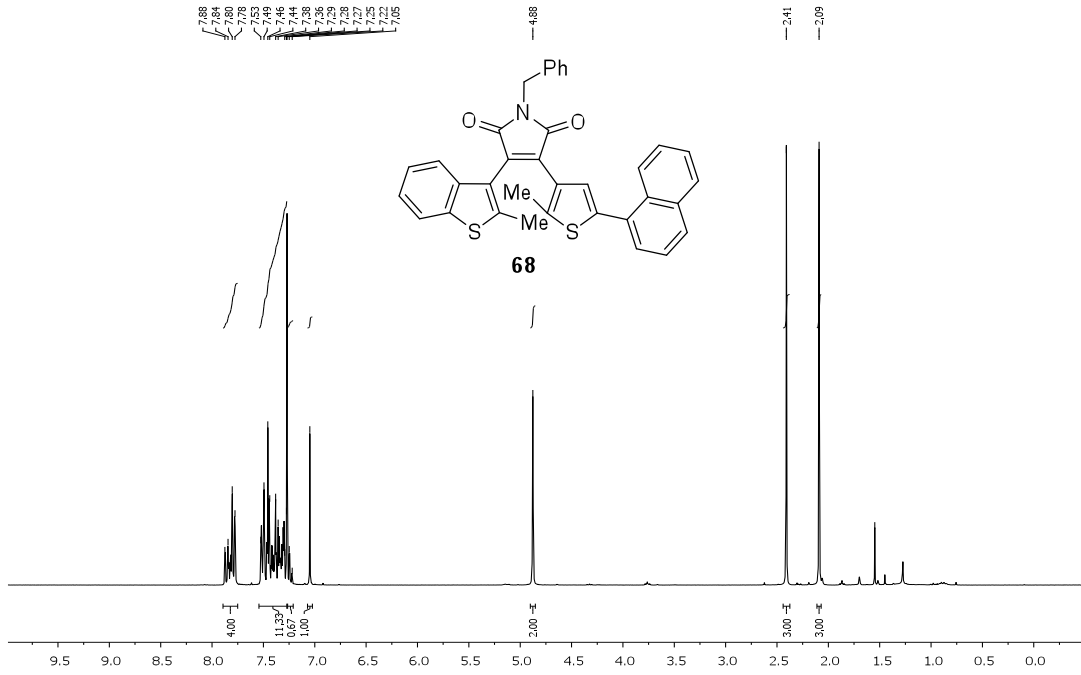


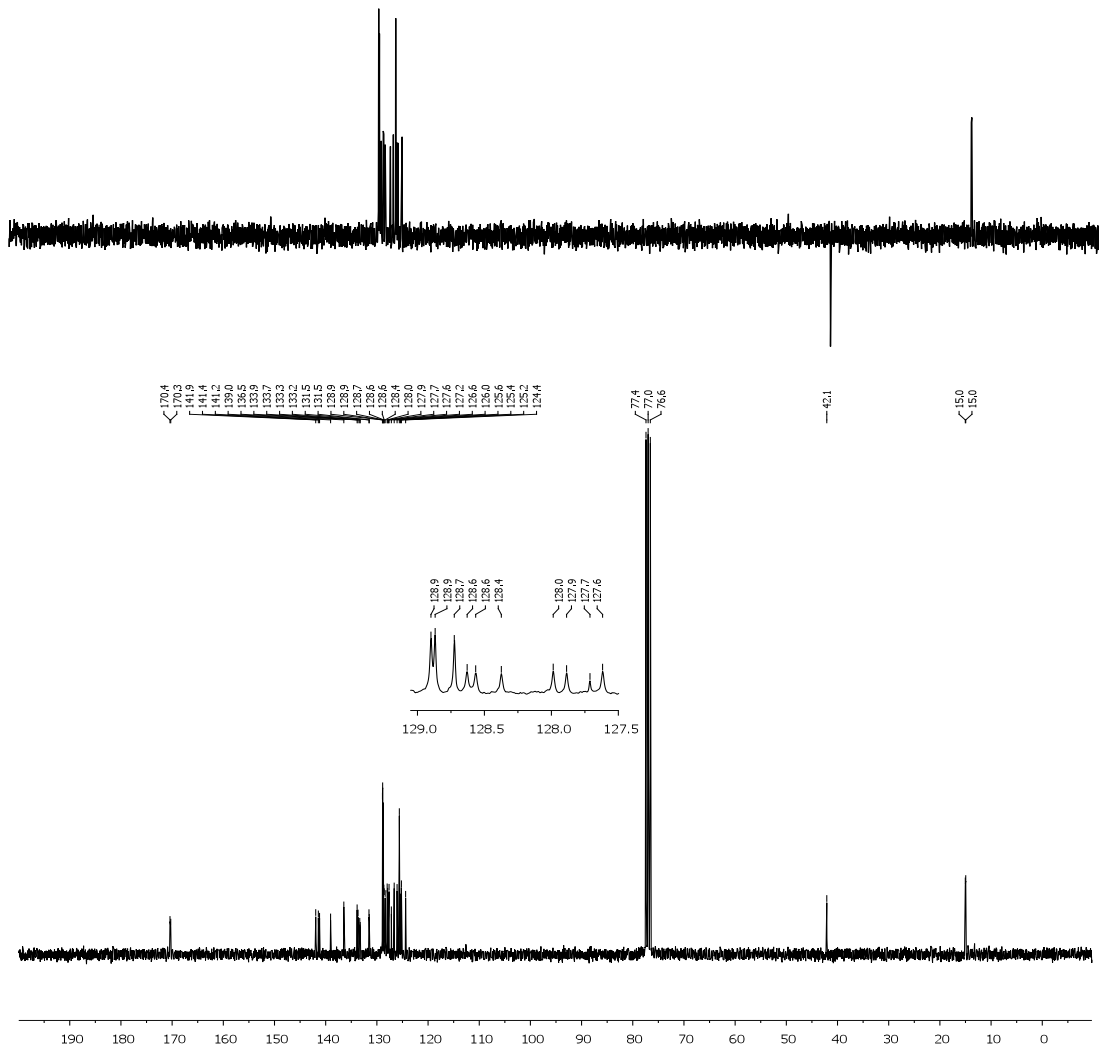
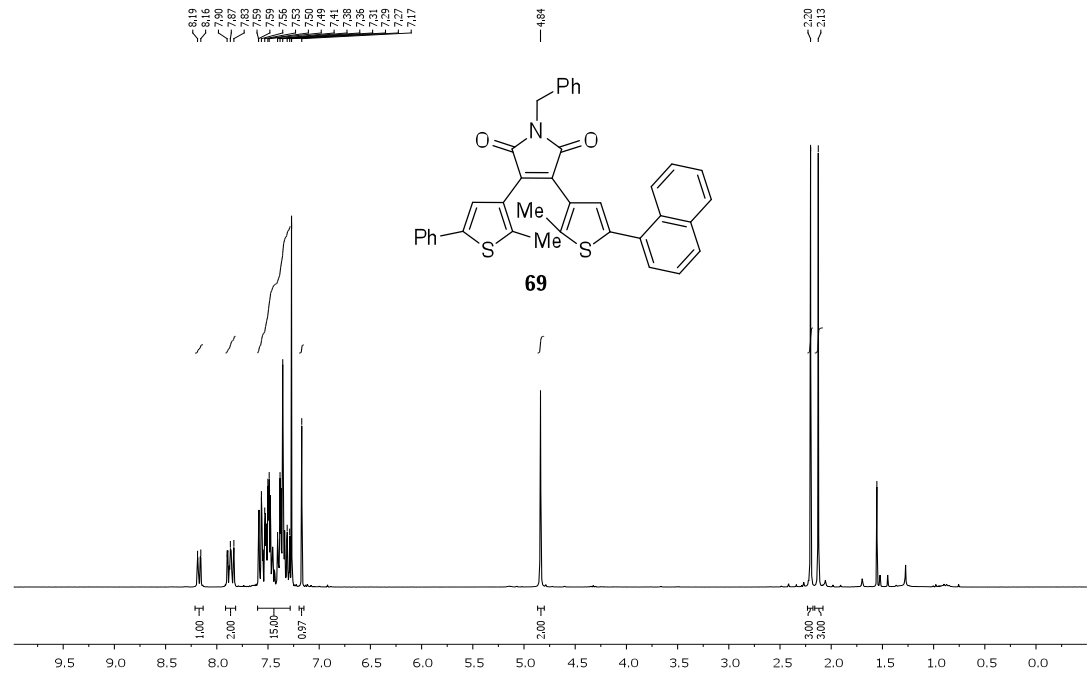


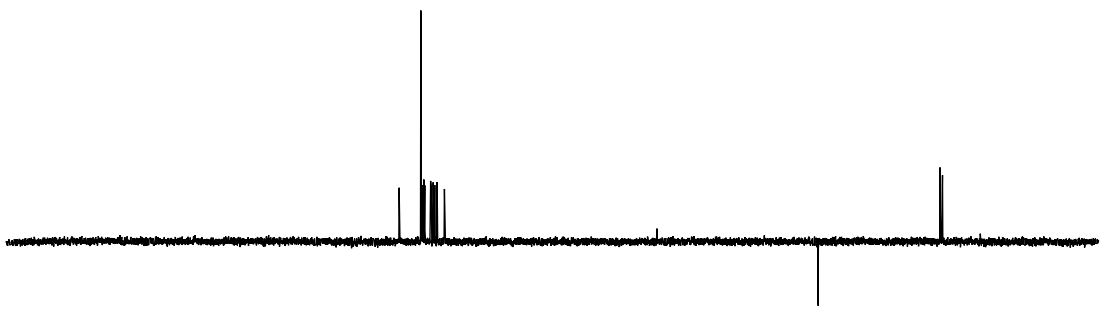
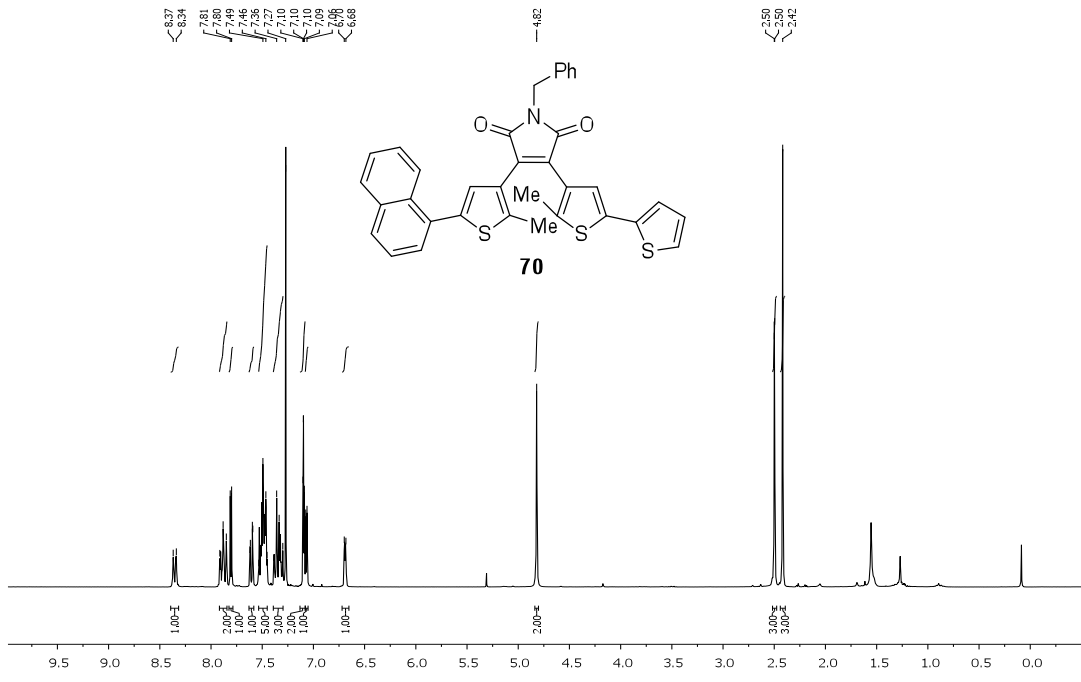


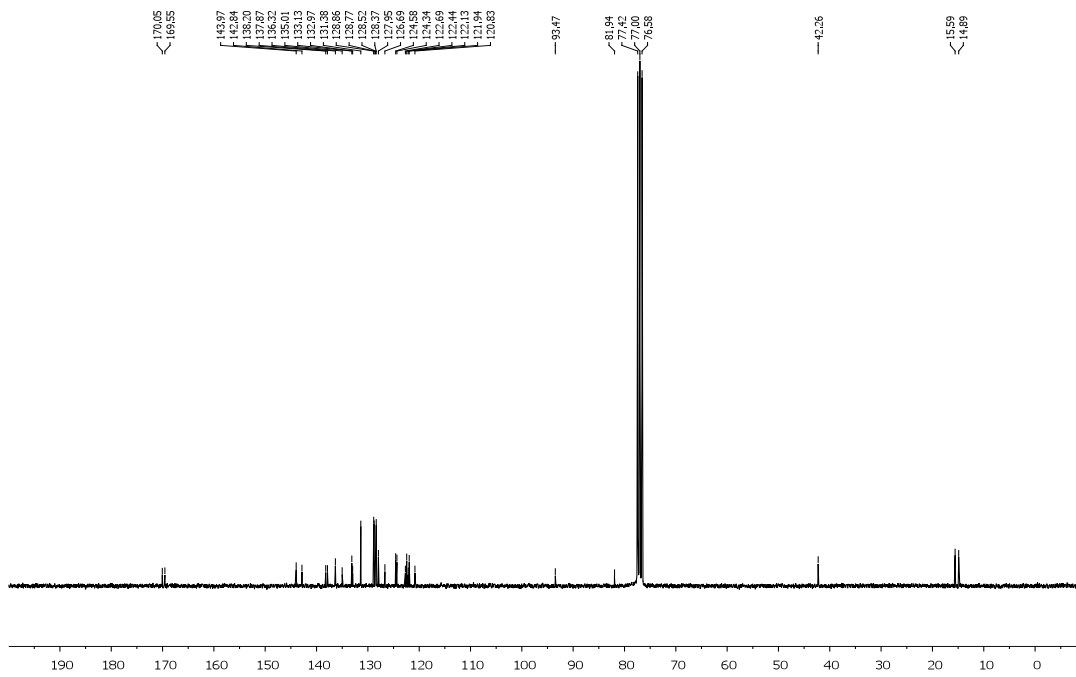
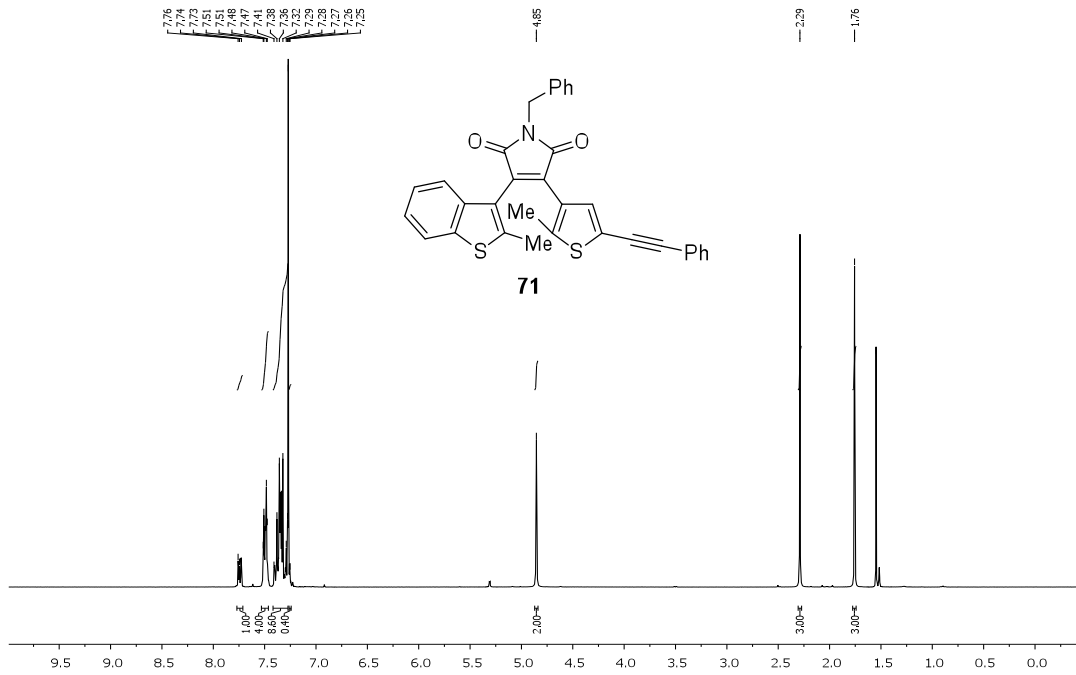


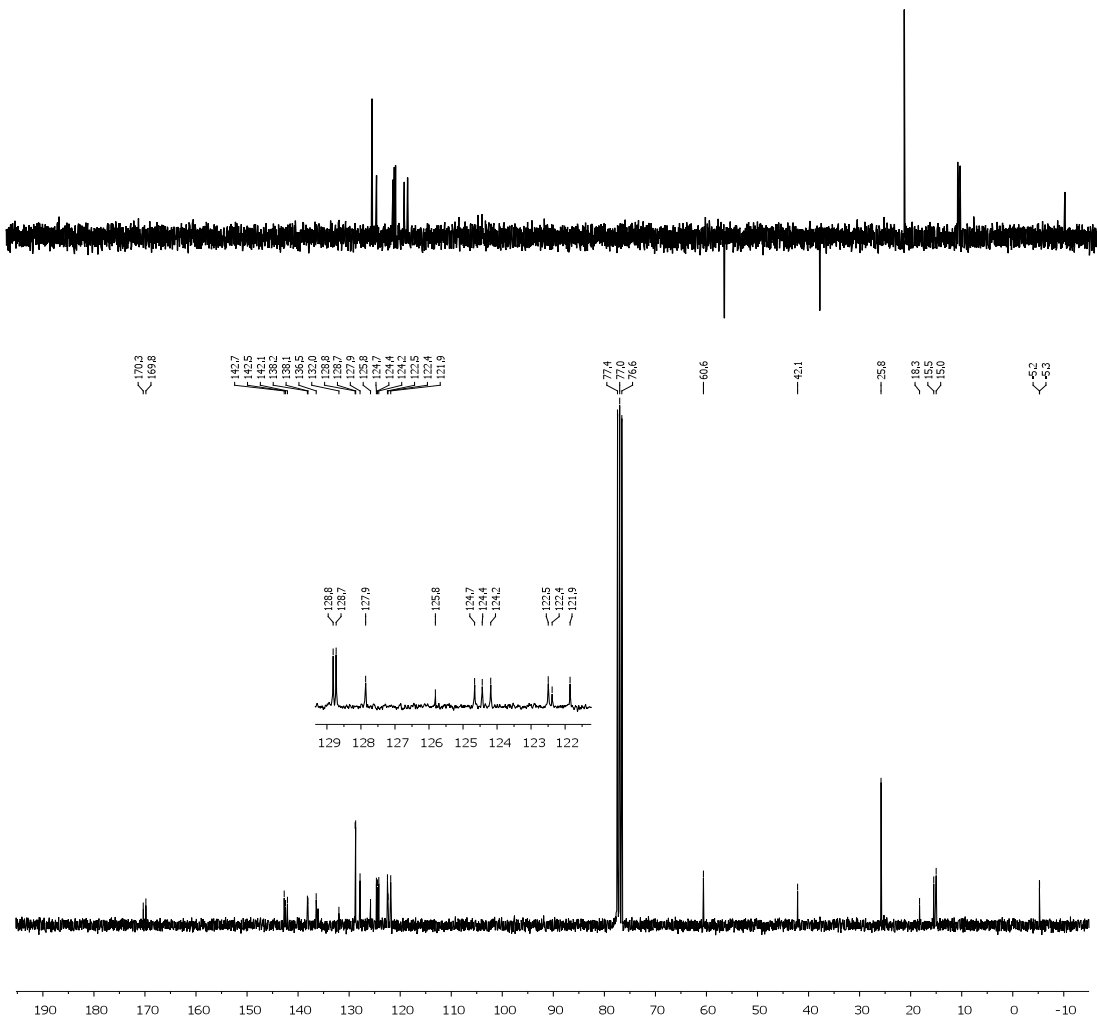
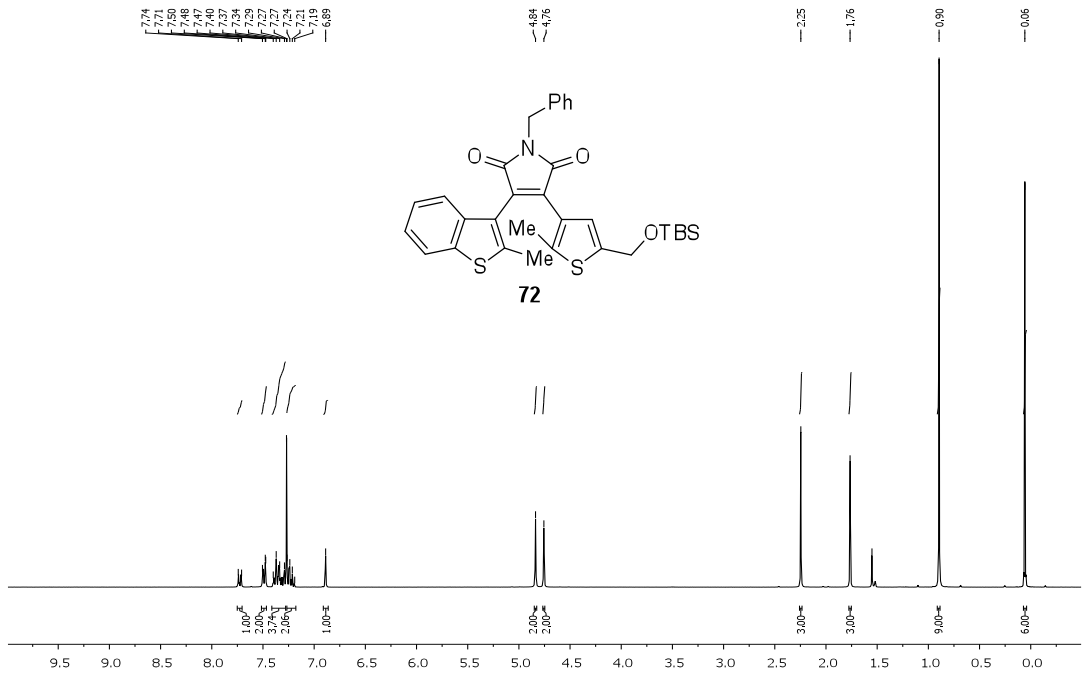




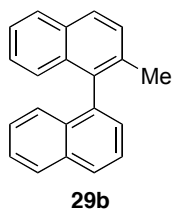






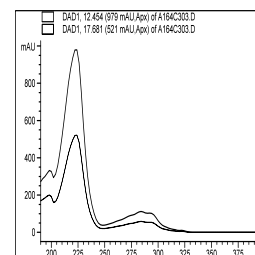
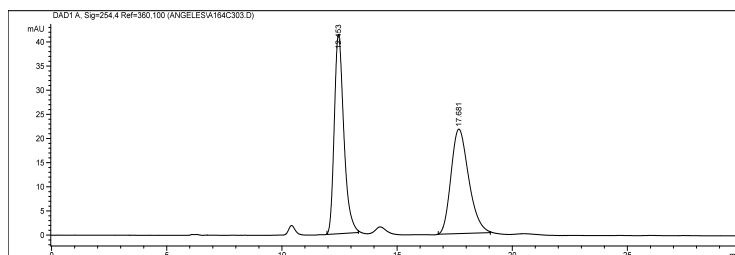


Anexo II: Cromatogramas de HPLC

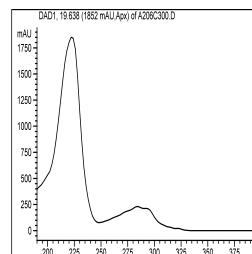
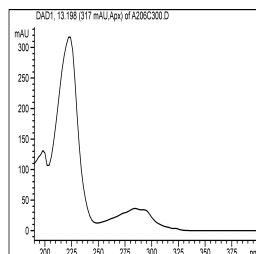
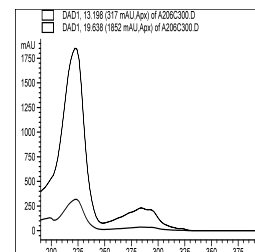
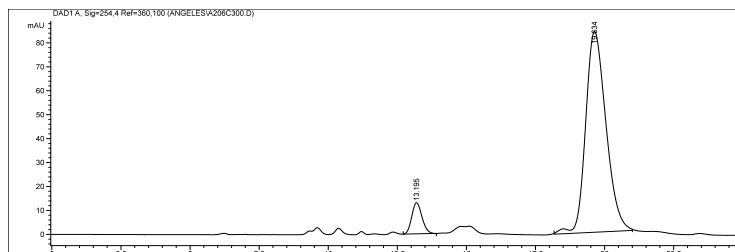


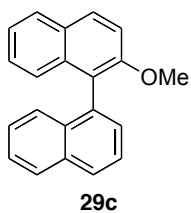
HPLC: Chiralcel OJ-H; eluyente: hexano/isopropanol 95:5; flujo: 0.5 mL/min.

■ Racémico



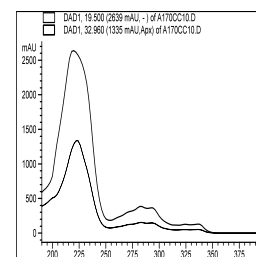
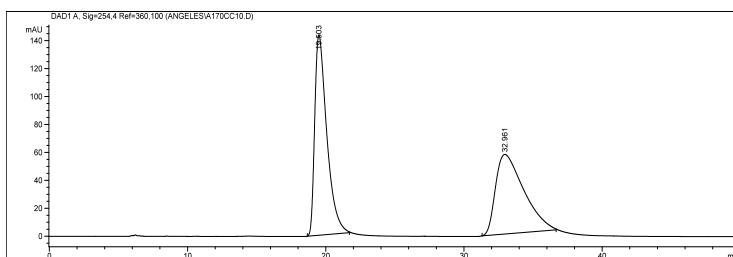
■ Quiral. 86% ee.



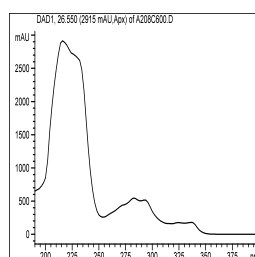
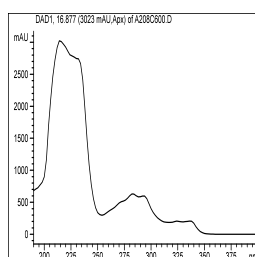
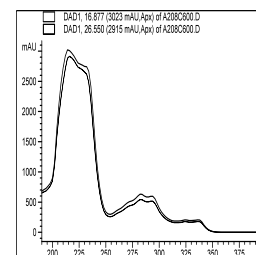
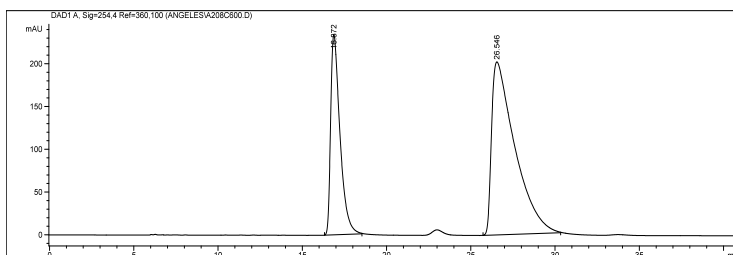


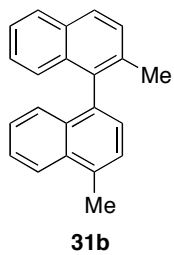
HPLC: Chiralcel OJ-H; eluyente: hexano/isopropanol 4:1; flujo: 0.5 mL/min.

■ Racémico



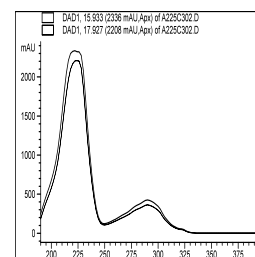
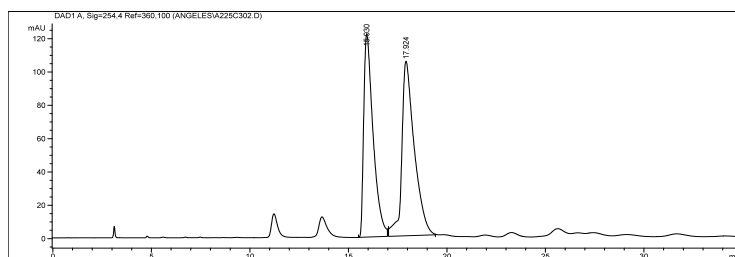
■ Quiral. 36% ee.



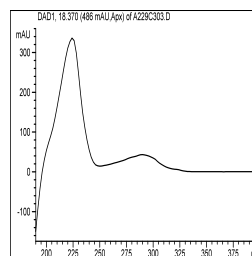
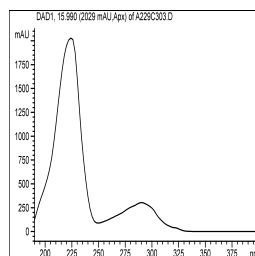
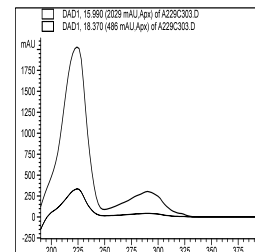
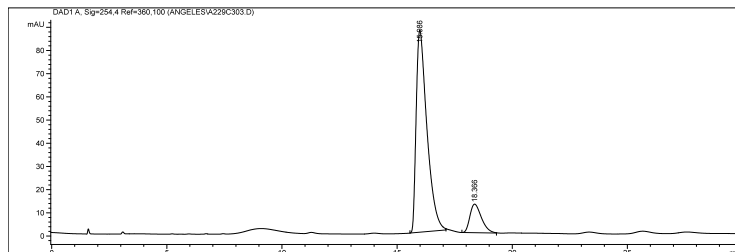


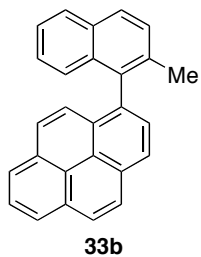
HPLC: Chiralcel OD-H; eluyente: hexano; flujo: 1 mL/min.

■ Racémico



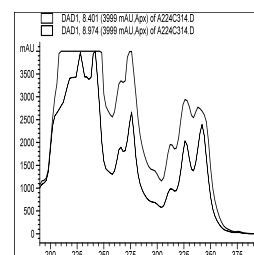
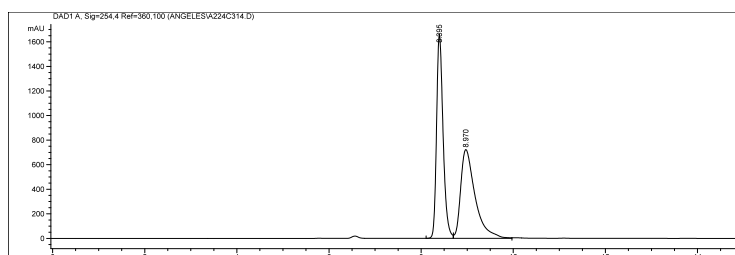
■ Quiral. 74% ee.



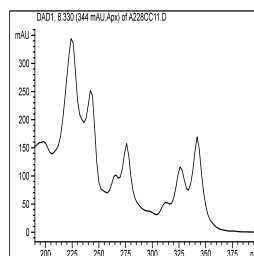
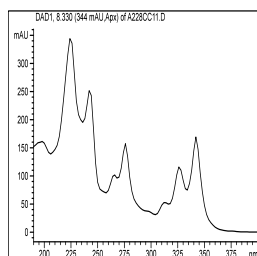
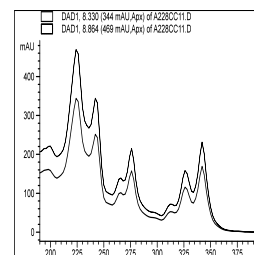
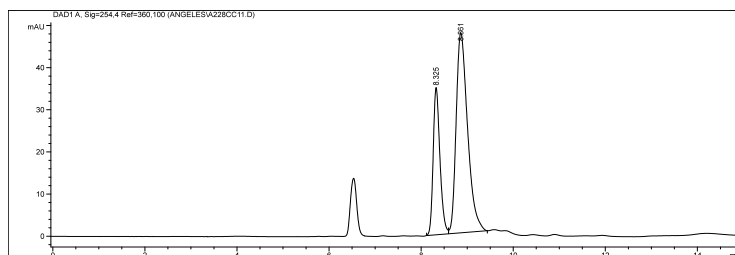


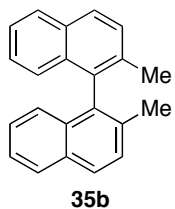
HPLC: Chiralpak AD-H; eluyente: hexano/isopropanol 99.2:0.8; flujo: 0.5 mL/min.

■ Racémico



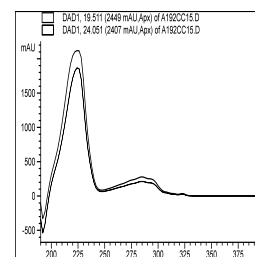
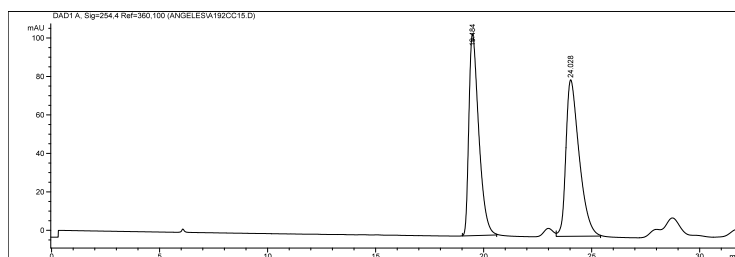
■ Quiral. 39% ee.



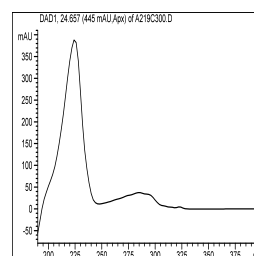
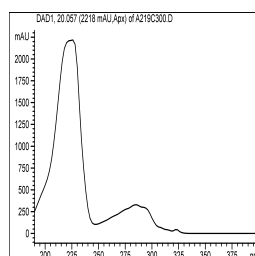
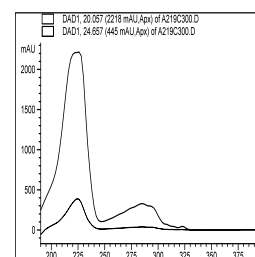
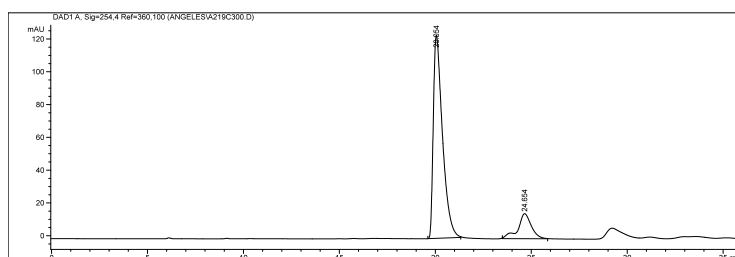


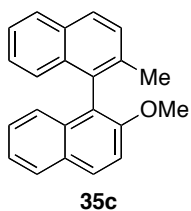
HPLC: Chiralcel OD-H; eluyente: hexano; flujo: 0.5 mL/min.

■ Racémico



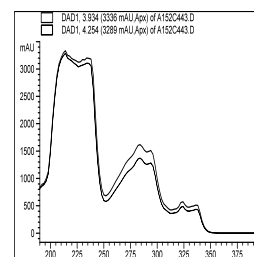
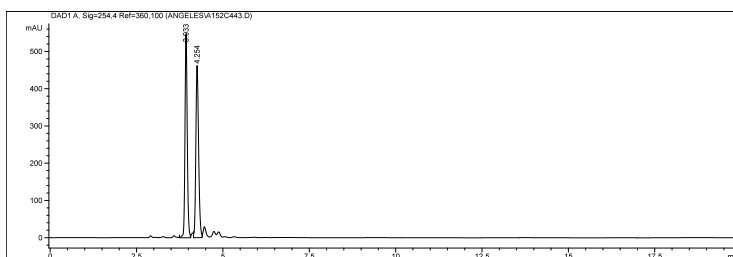
■ Quiral. 72% ee.



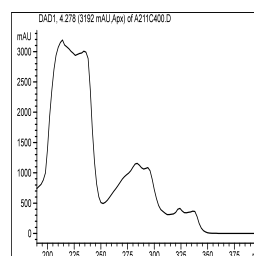
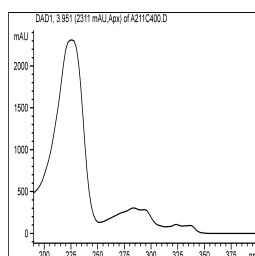
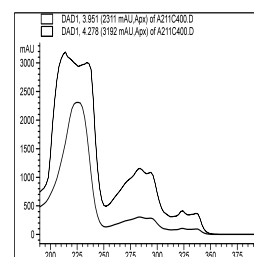
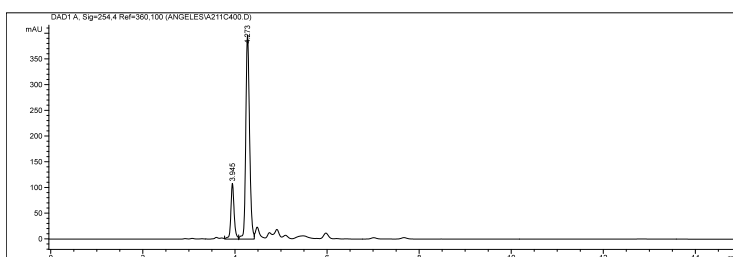


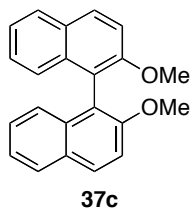
HPLC: Chiralpak AD-H; eluyente: hexano/etanol 97:3; flujo: 1 mL/min.

■ Racémico



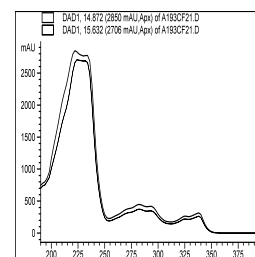
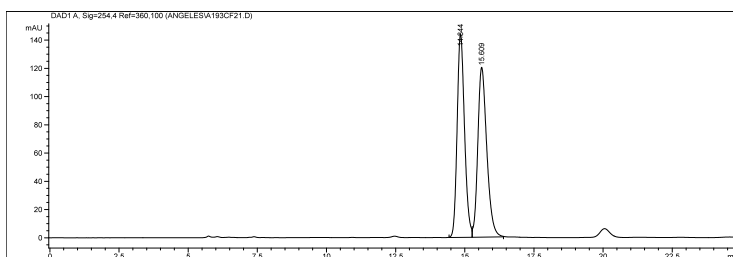
■ Quiral. 67% ee.



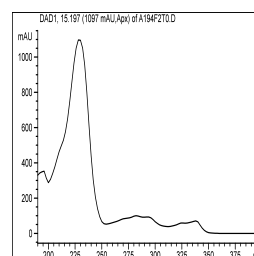
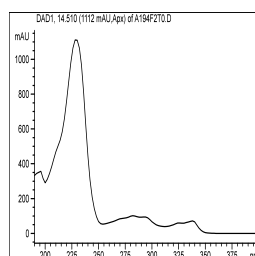
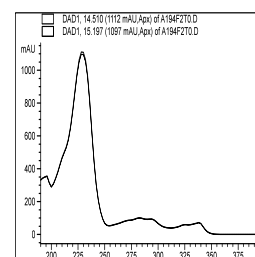
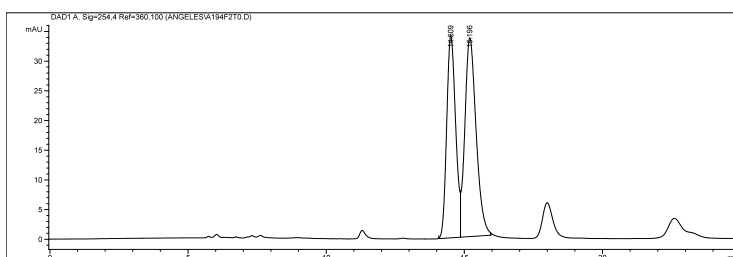


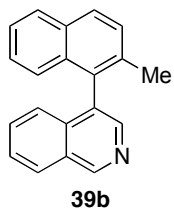
HPLC: Chiralpak AD-H; eluyente: hexano/isopropanol 99:1; flujo: 1 mL/min.

▪ Racémico



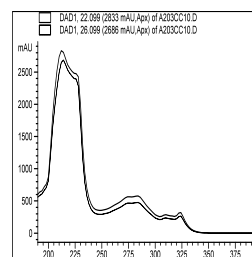
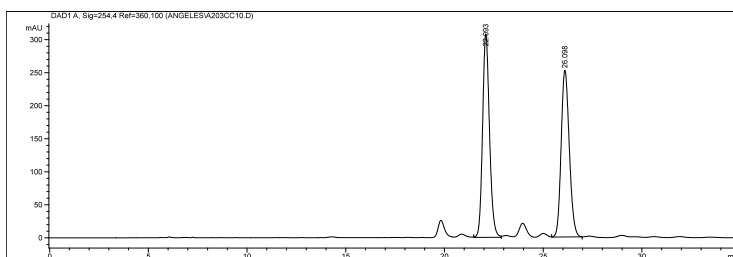
▪ Quiral. 10% ee.



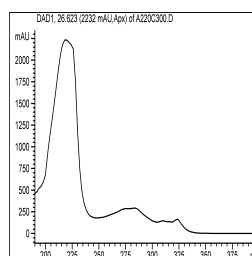
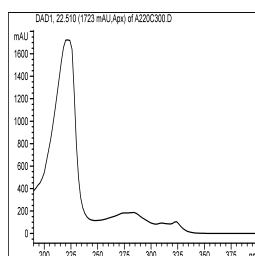
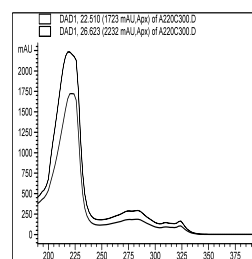
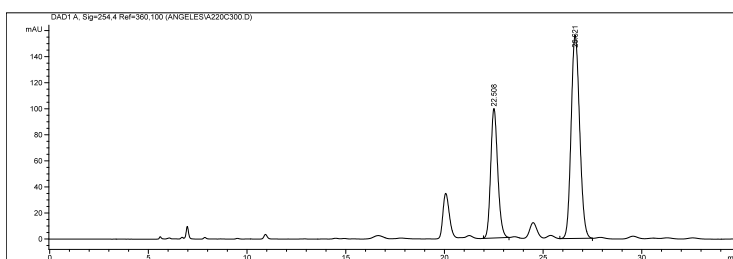


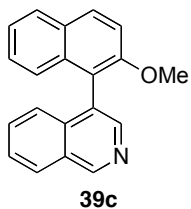
HPLC: Chiralpak AD-H; eluyente: hexano/isopropanol 95:5; flujo: 0.5 mL/min.

■ Racémico



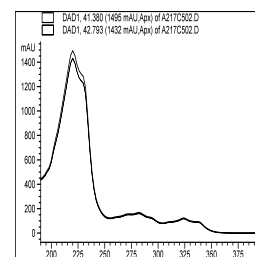
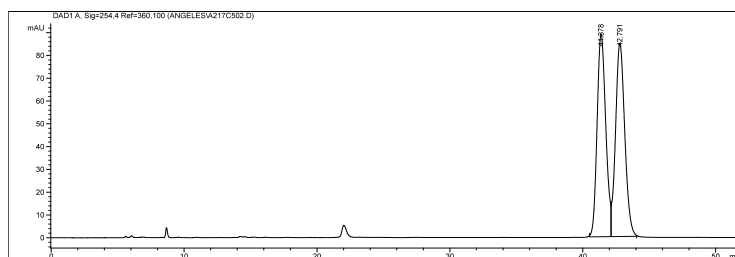
■ Quiral. 31% ee.



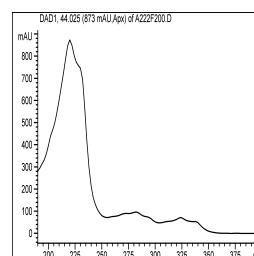
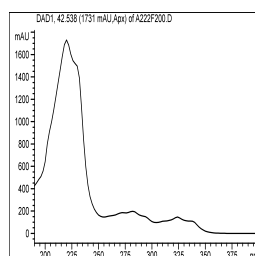
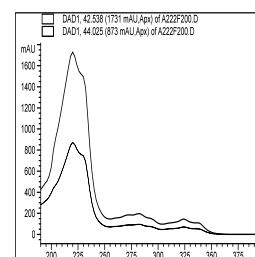
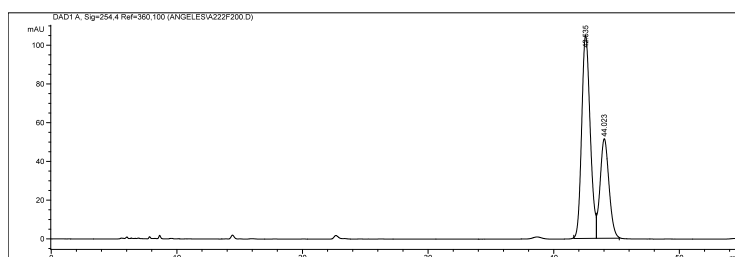


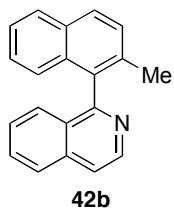
HPLC: Chiralpak AD-H; eluyente: hexano/isopropanol 95:5; flujo: 0.5 mL/min.

■ Racémico



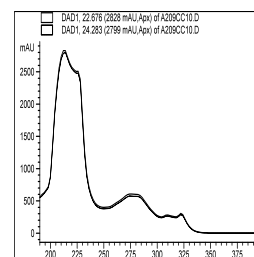
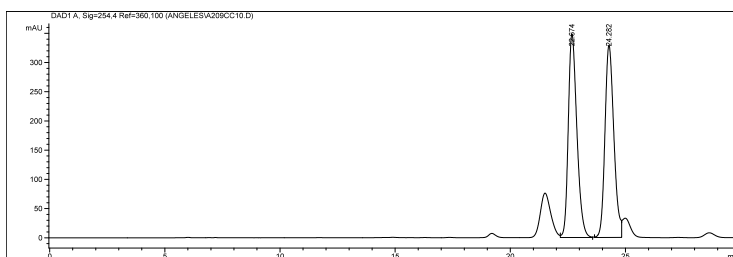
■ Quiral. 32% ee.



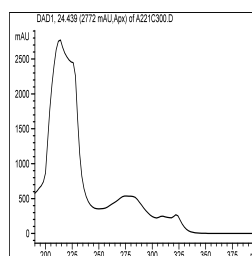
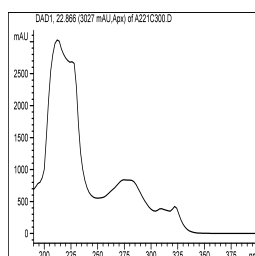
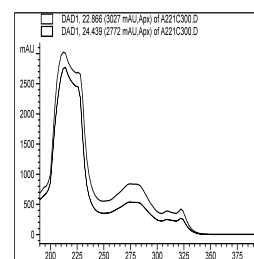
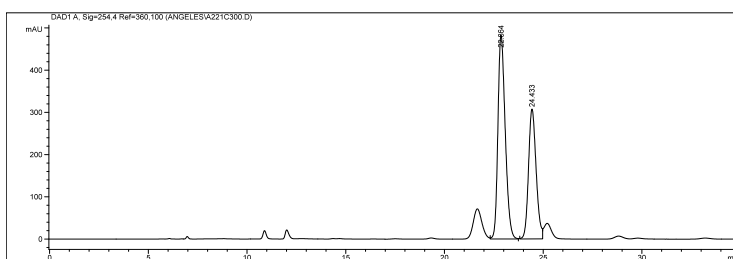


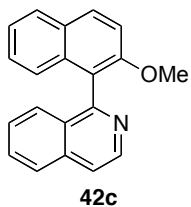
HPLC: Chiralpak AD-H; eluyente: hexano/isopropanol 95:5; flujo: 0.5 mL/min.

■ Racémico



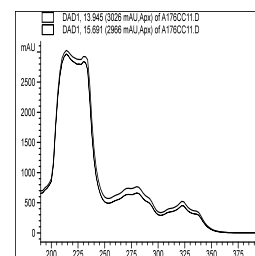
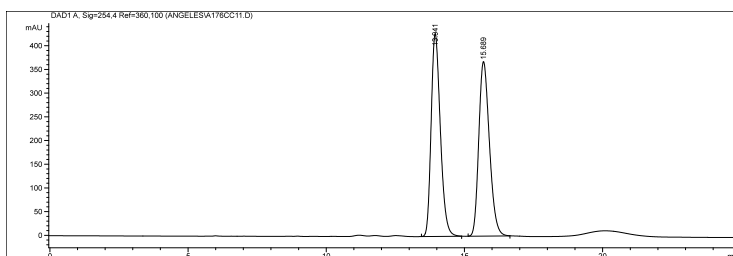
■ Quiral. 20% ee.



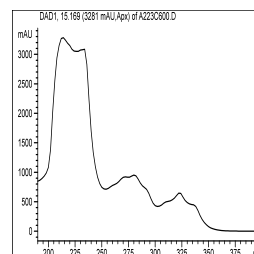
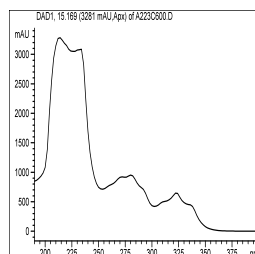
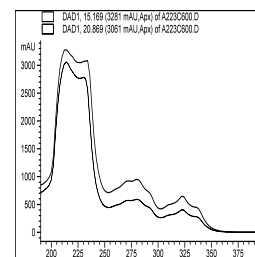
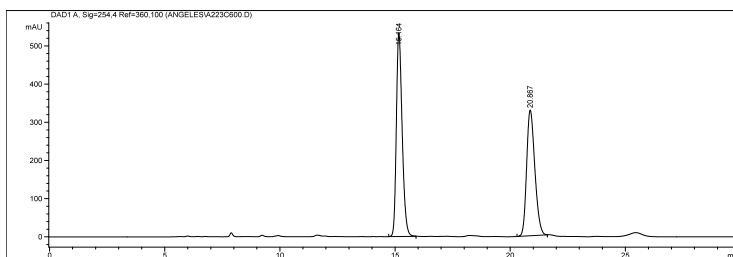


HPLC: Chiralpak AD-H; eluyente: hexano/isopropanol 4:1; flujo: 0.5 mL/min.

■ Racémico

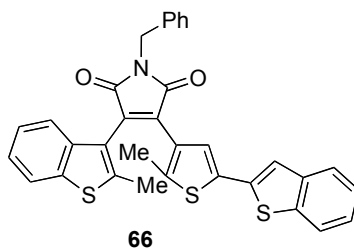


■ Quiral. 7% ee.

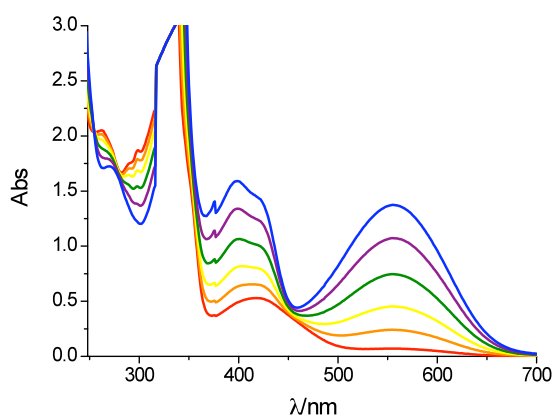


Anexo III: Espectros UV-Vis y curvas de velocidad DTEs

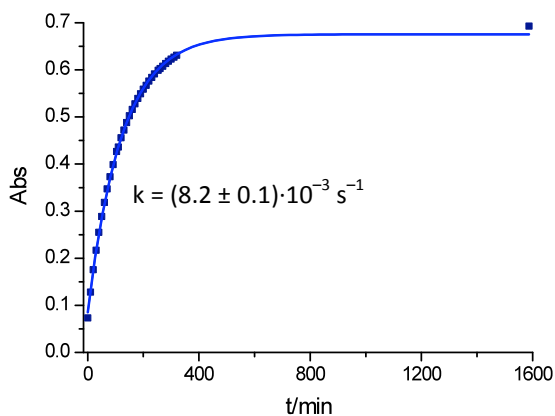
Espectros UV-Vis y cinéticas para **66**:



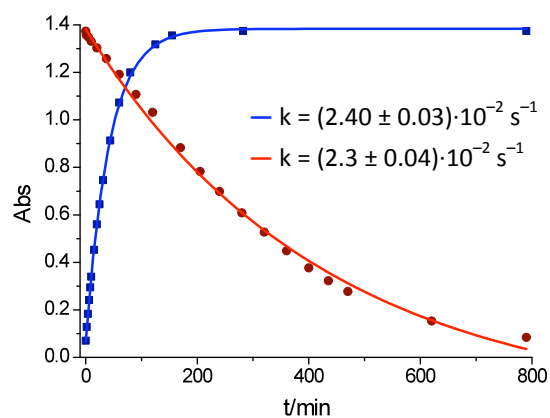
(a) $[66] = 1 \cdot 10^{-4}$ M, $T = 25$ C, $\lambda_{\text{exc}} = 313$ nm. Espectro resuelto en el tiempo para la fotociclación de **66**: — 0 min, — 6 min, — 15 min, — 31 min, — 60 min, — 282 min.



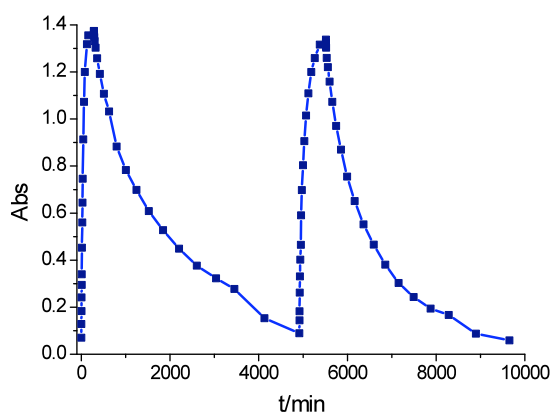
(b) Cinética para la fotociclación con luz policromática ambiente, $T = 25$ °C, $\lambda = 557$ nm.



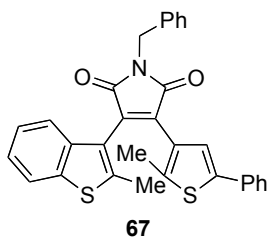
- (c) Cinética de fotociclación $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$ (—) y $\lambda_{\text{exc}} = 557 \text{ nm}$ fotorreversión (—) con luz monocromática a $\lambda = 557 \text{ nm}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ (1^{er} ciclo).



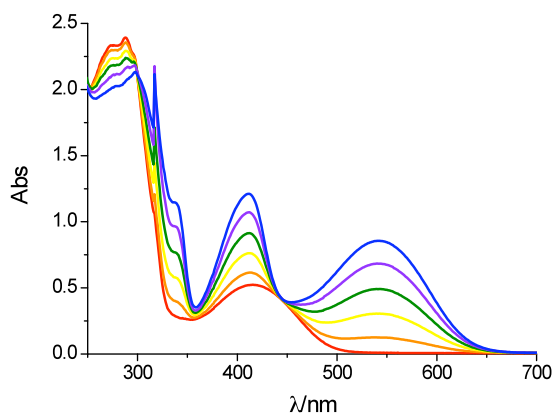
- (d) Representación consecutiva de las cinéticas de fotociclación y fotorreversión (2 ciclos).



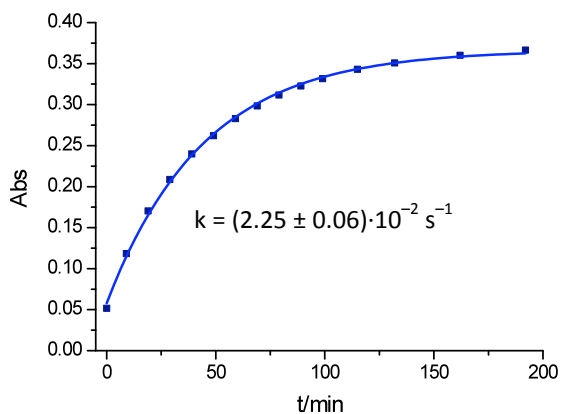
Espectro UV-Vis y cinéticas para **67**:



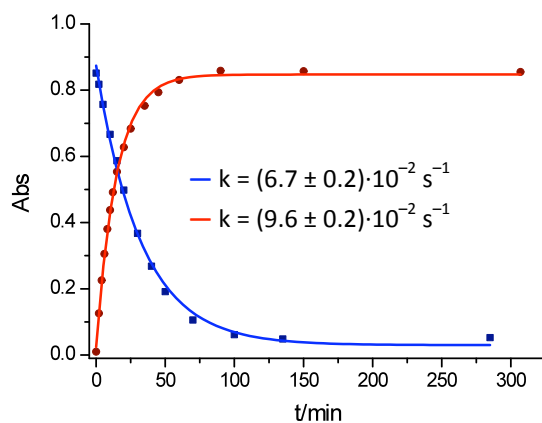
- (a) $[67] = 1 \cdot 10^{-4}$ M, $T = 25$ C, $\lambda_{\text{exc}} = 313$ nm. Espectro resuelto en el tiempo para la fotociclación de **67**: — 0 min, — 2 min, — 6 min, — 12 min, — 25 min, — 150 min.



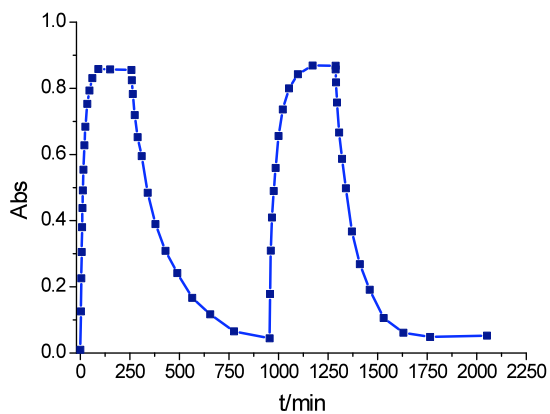
- (b) Cinética para la fotociclación con luz policromática ambiente, $T = 25$ °C, $\lambda = 540$ nm.



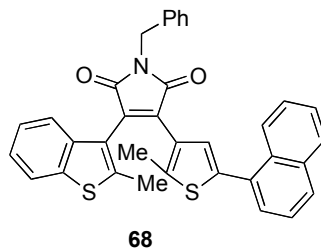
- (c) Cinética de fotociclación $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$ (—) y $\lambda_{\text{exc}} = 557 \text{ nm}$ fotorreversión (—) con luz monocromática a $\lambda = 540 \text{ nm}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ (1^{er} ciclo).



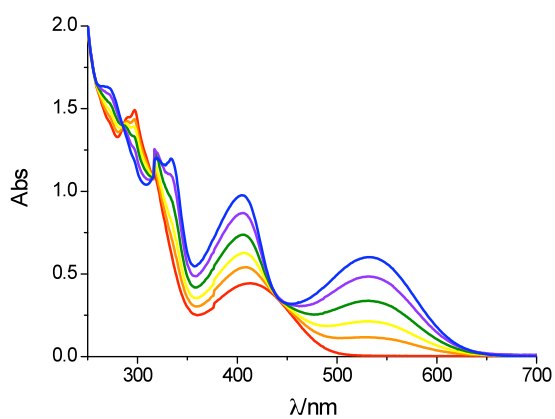
- (d) Representación consecutiva de las cinéticas de fotociclación y fotorreversión (2 ciclos).



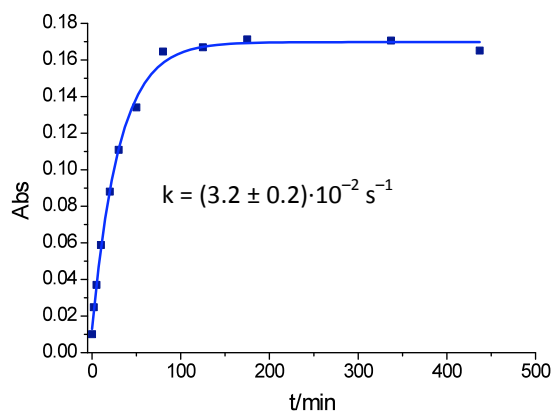
Espectro UV-Vis y cinéticas para **68**:



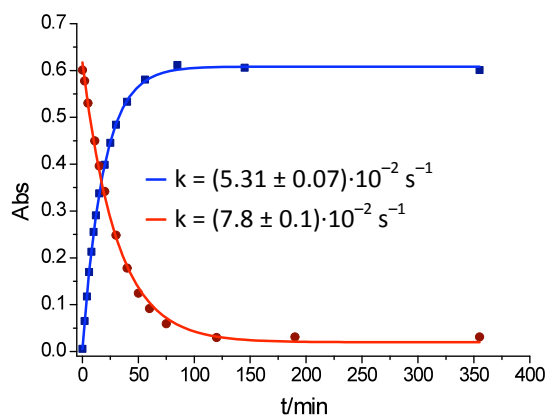
(a) $[68] = 1 \cdot 10^{-4}$ M, $T = 25$ C, $\lambda_{exc} = 313$ nm. Espectro resuelto en el tiempo para la fotociclación de **68**: — 0 min, — 4 min, — 8 min, — 15 min, — 30 min, — 145 min.



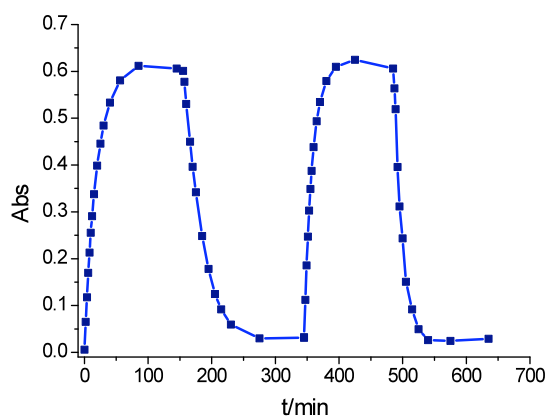
(b) Cinética para la fotociclación con luz policromática ambiente, $T = 25$ °C, $\lambda = 532$ nm.



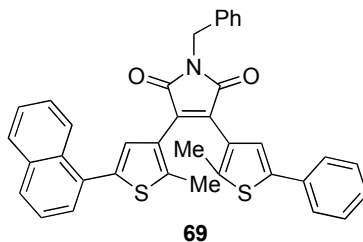
- (c) Cinética de fotociclación $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$ (—) y $\lambda_{\text{exc}} = 532 \text{ nm}$ fotorreversión (—) con luz monocromática a $\lambda = 532 \text{ nm}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ (1^{er} ciclo).



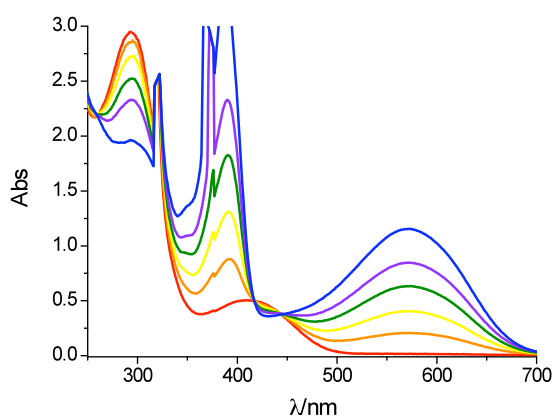
- (d) Representación consecutiva de las cinéticas de fotociclación y fotorreversión (2 ciclos).



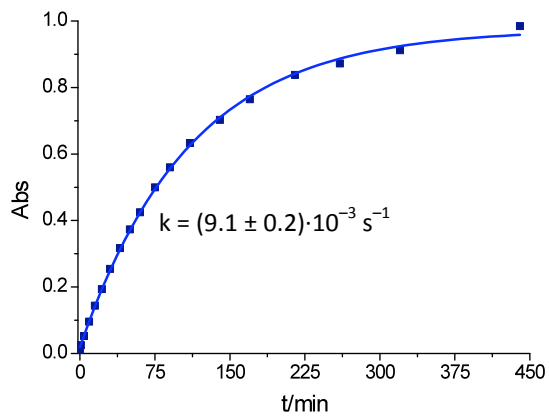
Espectro UV-Vis y cinéticas para **69**:



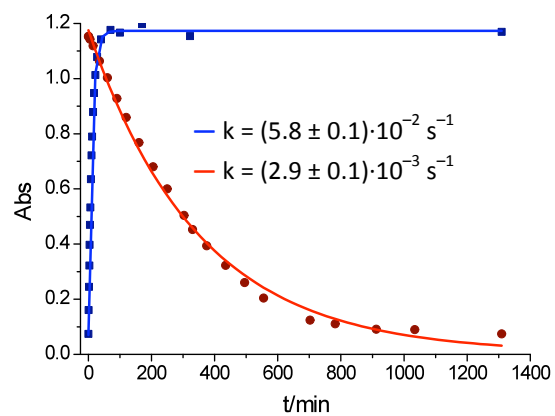
(a) $[69] = 1 \cdot 10^{-4}$ M, $T = 25$ C, $\lambda_{exc} = 313$ nm. Espectro resuelto en el tiempo para la fotociclación de **69**: — 0 min, — 3 min, — 7 min, — 13 min, — 21 min, — 170 min.



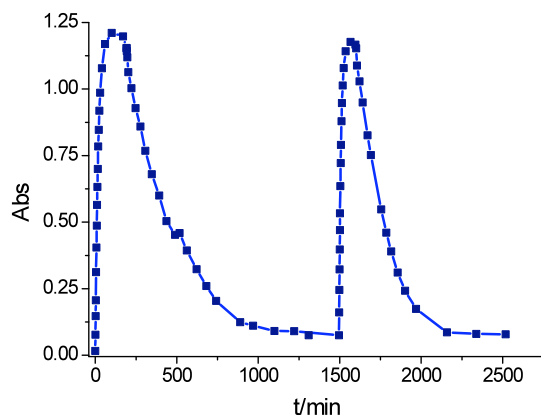
(b) Cinética para la fotociclación con luz policromática ambiente, $T = 25$ °C, $\lambda = 572$ nm.

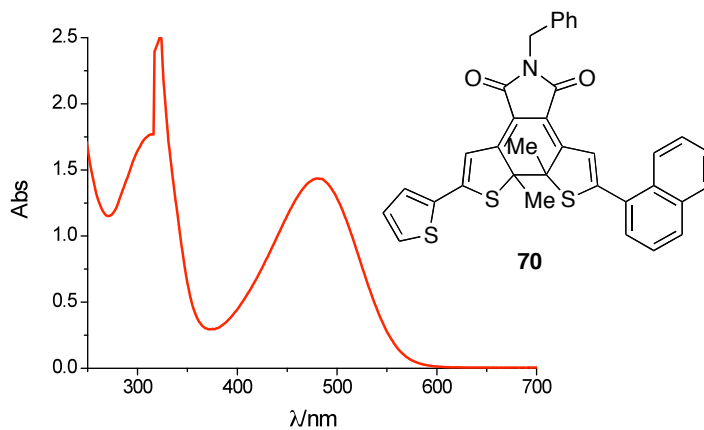
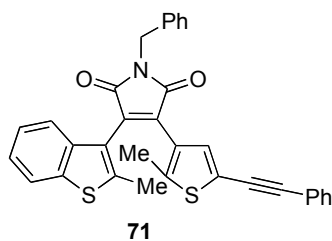


- (c) Cinética de fotociclación $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$ (—) y $\lambda_{\text{exc}} = 572 \text{ nm}$ fotorreversión (—) con luz monocromática a $\lambda = 572 \text{ nm}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ (1^{er} ciclo).

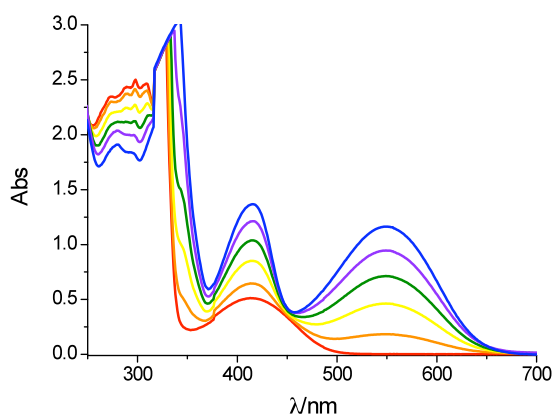


- (d) Representación consecutiva de las cinéticas de fotociclación y fotorreversión (2 ciclos).

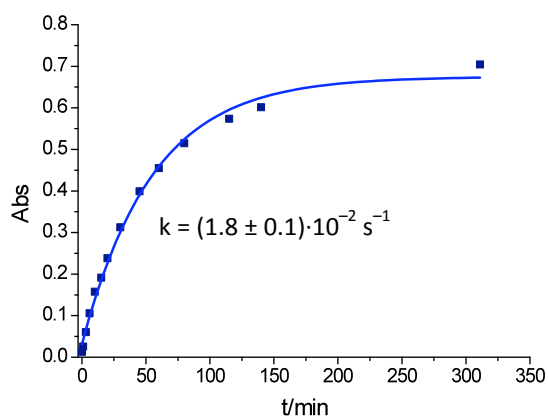


Espectro UV-Vis para **70**:Espectro UV-Vis y cinéticas para **71**:

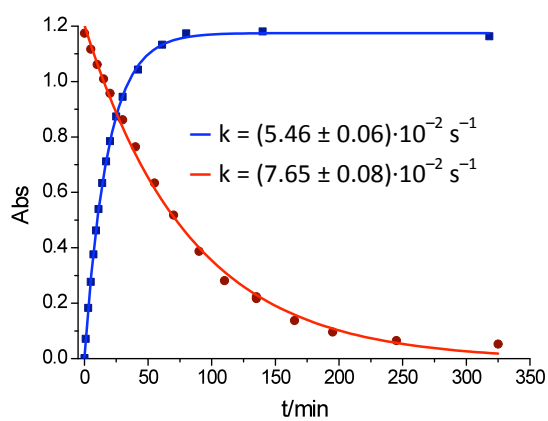
- (a) $[71] = 1 \cdot 10^{-4}$ M, T = 25 C, $\lambda_{exc} = 313$ nm. Espectro resuelto en el tiempo para la fotociclación de **71**: — 0 min, — 3 min, — 9 min, — 17 min, — 30 min, — 140 min.



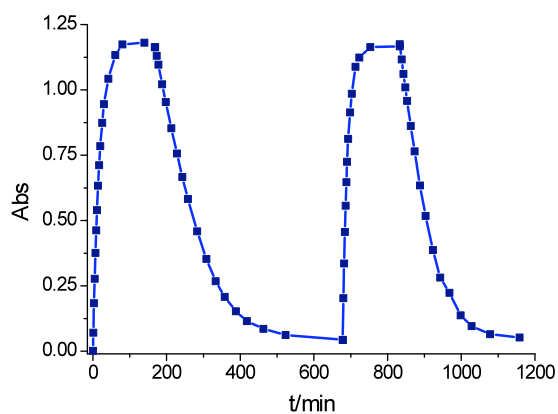
- (b) Cinética para la fotociclación con luz policromática ambiente, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\lambda = 550\text{ nm}$.

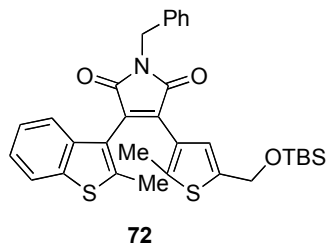


- (c) Cinética de fotociclación $\lambda_{\text{exc}} = 313\text{ nm}$ (—) y $\lambda_{\text{exc}} = 550\text{ nm}$ fotorreversión (—) con luz monocromática a $\lambda = 550\text{ nm}$, $T = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1^{er} ciclo).

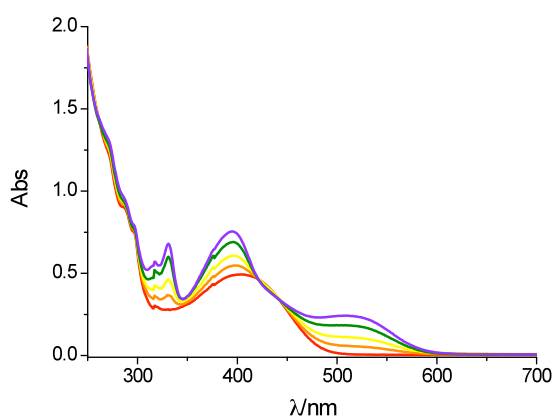


- (d) Representación consecutiva de las cinéticas de fotociclación y fotorreversión (2 ciclos).

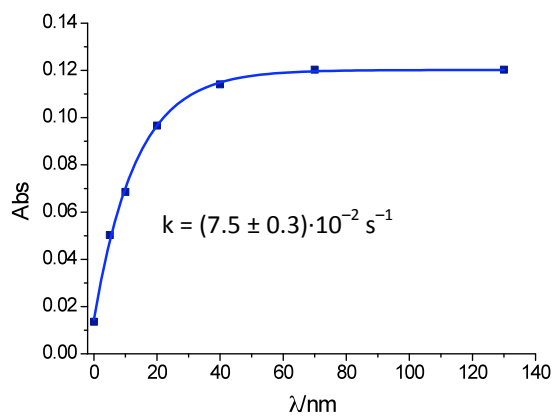


Espectro UV-Vis y cinéticas para **72**

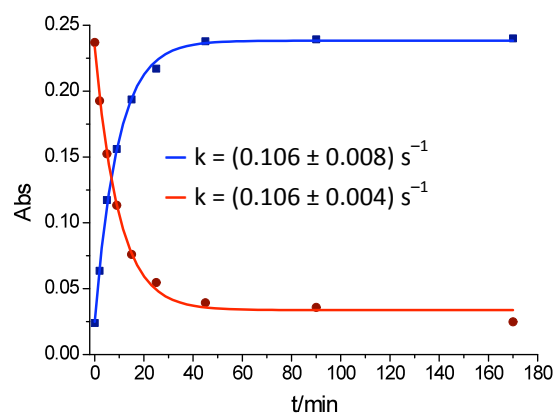
- (a) $[72] = 1 \cdot 10^{-4}$ M, $T = 25$ C, $\lambda_{\text{exc}} = 313$ nm. Espectro resuelto en el tiempo para la fotociclación de **72**: — 0 min, — 2 min, — 5 min, — 15 min, — 165 min.



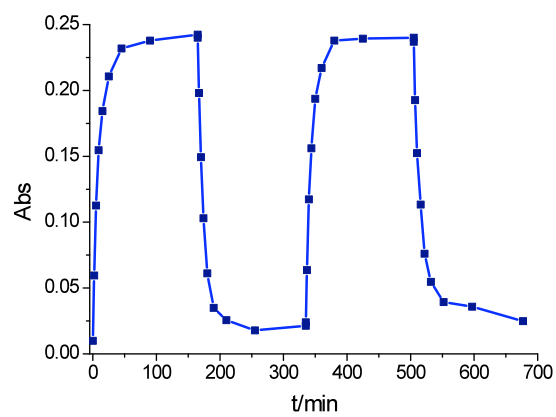
- (b) Cinética para la fotociclación con luz policromática ambiente, $T = 25$ °C, $\lambda = 509$ nm.



- (c) Cinética de fotociclación $\lambda_{\text{exc}} = 313 \text{ nm}$ (—) y $\lambda_{\text{exc}} = 509 \text{ nm}$ fotorreversión (—) con luz monocromática a $\lambda = 509 \text{ nm}$, $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ (1^{er} ciclo).



- (d) Representación consecutiva de las cinéticas de fotociclación y fotorreversión (2 ciclos).



Bibliografía

- 1 (a) Negishi, E.; Liu, F. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Cap. 1, p. 1. (b) Negishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233. (c) Nolan, S. P.; Navarro, O. En *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Hiyama, T., Ed.; Elsevier: Oxford, 2007; Vol. 11, Cap. 11.01., p. 1. (d) Seechurn, C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- 2 Seyferth, D. *Organometallics* **2001**, *20*, 2940.
- 3 Grignard, V. *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322.
- 4 Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. En *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Inc., New York, 1954; Cap. 16, p. 1046.
- 5 Kochi, J. K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 11.
- 6 (a) Uchino, M.; Yamamoto, A.; Ikeda, S. *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, C63. (b) Yamamoto, A. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 5.
- 7 Corriu, R. J. P.; Mase, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
- 8 Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- 9 http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/index.html. Consultado el 28 de junio de 2012.
- 10 Amatore, C.; Jutand, A. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.2.19, p. 943.
- 11 (a) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- 12 Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. I.2, p. 17.
- 13 (a) McCrindle, R.; Ferguson, G.; Arsenault, G. J.; McAlees, A. J.; Stephenson, D. K. *J. Chem. Res. Synop.* **1984**, 360. (b) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009. (c) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177. (d) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.
- 14 Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H. L.; Thiel, W. *Organometallics* **2005**, *24*, 2398.
- 15 (a) Urata, H.; Tanaka, M.; Fuchikami, T. *Chem. Lett.* **1987**, 751. (b) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 954.
- 16 Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.
- 17 Vicente, J.; Arcas, A.; Bautista, D.; Jones, P. G. *Organometallics* **1997**, *16*, 2127.
- 18 (a) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M.; Martínez-Ilarduya, J. M. *Chem. Commun.* **2001**, 339. (b) Crociani, B.; Antonaroli, S.; Beghetto, V.; Matteoli, U.; Scriveranti, A. *Dalton Trans.* **2003**, 2194. (c) Crociani, B.; Antonaroli, S.; Canovese, L.; Uguagliati, P.; Visentin, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *4*, 732.
- 19 Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Organometallics* **2006**, *25*, 3647.
- 20 (a) Stambuli, J. P.; Buehl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9346. (b) Stambuli, J. P.; Incarvito, C. D.; Buehl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184.
- 21 Galardon, E.; Radeehul, S.; Brown, J. M.; Cowley, A.; Hii, K. K.; Jutand, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1760.
- 22 Ariaferd, A.; Yates, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13981.
- 23 Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- 24 Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.
- 25 (a) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 1, p. 6. (b) Valente, C.; Selçuk, Ç.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314.
- 26 (a) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 1, p. 13. (b) Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
- 27 (a) Tamao, K.; Miyaura, N. En *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*; Miyaura, N. Ed.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002; Cap. 1, p. 5. (b) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985. (c) Nishihara, Y.; Onodera, H.; Osakada, K. *Chem. Commun.* **2004**, 192.
- 28 (a) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978. (b) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771. (c) Álvarez, R.; Nieto Faza, O.; Silva López, C.; de Lera, Á. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 35. (d) Nova, A.; Ujaque, G.; Maseras, F.; Lledós, A.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14571. (e) Pérez-Temprano, M. H.; Gallego, A. M.; Casares, J. A.; Espinet, P. *Organometallics* **2011**, *30*, 611.
- 29 (a) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298. (b) Goosen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H.; Thiel, W. *Organometallics* **2006**, *25*, 54. (c) Jover, J.; Fey, N.; Purdie, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Harvey, J. N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *324*, 39.
- 30 (a) Casares, J. A.; Espinet, P.; Fuentes, B.; Salas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508. (b) Fuentes, B.; García-Melchor, M.; Lledós, A.; Maseras, F.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8596. (c) García-Melchor, M.; Fuentes, B.; Lledós, A.; Casares, J. A.; Ujaque, G.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13519.

- 31 Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: UK, 2004; Cap. 1, p. 14.
- 32 Sajith, P. K.; Suresh, C. H. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8085.
- 33 Pérez-Temprano, M.H.; Nova, A.; Casares, J. A.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10518.
- 34 Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936.
- 35 Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1533.
- 36 (a) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741. (b) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099.
- 37 (a) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 1, p. 15. (b) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
- 38 Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.2.19, p. 965.
- 39 Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.2.20, p. 973.
- 40 Negishi, E. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002
- 41 Molnár, Á. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251.
- 42 (a) Shinokubo, H.; Oshima, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081. (b) Cahiez, G.; Duplais, C.; Buendia, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1434.
- 43 (a) Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856. (b) Leitner, A. En *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and Applications*; Plietker, B., Ed.; Wiley: Germany, 2008; Cap. 5, p. 147.
- 44 Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435.
- 45 Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366.
- 46 Huang, Z.; Qian, M.; Babinski, D. J.; Negishi, E. *Organometallics* **2005**, *24*, 475.
- 47 Martín, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- 48 Hierso, J.-C.; Beaupérin, M.; Meunier, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3767.
- 49 Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- 50 Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.
- 51 Negishi, E.; Zeng, X.; Tan, Z.; Qian, M.; Hu, Q.; Huang, Z. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2004; Vol. 2, Cap. 15, p. 822.
- 52 (a) Nguyen, H. N.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11818. (b) Tang, Z.-Y.; Hu, Q.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058. (c) Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364. (d) Zhang, L.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12250. (e) Kan, F.-A.; Sui, Z.; Murray, W. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 461. (f) Yu, D.-G.; Li, B.-J.; Zheng, S.-F.; Guan, B.-T.; Wang, B.-Q.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4560. (g) Oelke, A. J.; Sun, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2966.
- 53 Prokopcová, H.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2276.
- 54 (a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622. (b) Bonin, H.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3063. (c) Li, M.-B.; Wang, Y.; Tian, S.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2968. (d) Zhang, X.-Q.; Wang, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3658.
- 55 Rodríguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030.
- 56 Bonesi, S. M.; Fagnoni, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13572.
- 57 (a) Torrens, H. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1957. (b) Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119. (c) Sun, A. D.; Love, J. A. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10362.
- 58 (a) Yang, L.-M.; Huang, L.-F.; Luh, T.-Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1461. (b) Knappe, C. E. I.; von Wangelin, A. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4948.
- 59 (a) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006. (b) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500.
- 60 Dohle, W.; Lindsay, D. M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2871.
- 61 (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, R.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302. (b) Melzig, L.; Rauhut, C.B.; Knochel, P. *Synthesis* **2009**, *6*, 1041. (c) Piller, F. M.; Metzger, A.; Schade, M. A.; Haag, B. A.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7192.
- 62 Martín, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844.
- 63 Vechorkin, O.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2937.
- 64 Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467.
- 65 (a) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874. (b) Doucet, H.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 834. (d) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.
- 66 Lee, H.; Kim, H.; Yoon, T.; Kim, B.; Kim, S.; Kim, H.-D.; Kim, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8723.
- 67 Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.
- 68 Gabano, E.; Cassino, C.; Bonetti, S.; Prandi, C.; Colangelo, D.; Ghiglia, A.; Osella, D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3531.

- 69 Negishi, E.; Zeng, X.; Tan, Z.; Qian, M.; Hu, Q.; Huang, Z. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2004; Vol. 2, Cap. 15, p. 815.
- 70 (a) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (b) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.
- 71 Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726.
- 72 Negishi, E.; Liou, S.-Y.; Xu, C.; Huo, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 261.
- 73 Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10482.
- 74 (a) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508. (b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. *J. Org. React.* **1997**, *50*, 1.
- 75 Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- 76 (a) Labadie, J. W.; Stille, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4283. (b) Labadie, J. W.; Tuening, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4634.
- 77 Duncton, M. A. J.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235.
- 78 (a) Shair, M. D.; Yoon, T.-Y.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3755. (b) Shair, M. D.; Yoon, T.-Y.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1721. (c) Shair, M. D.; Yoon, T.-Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509.
- 79 (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (c) Miyaura, N.; Yamada, K.; Sugiminome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
- 80 Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- 81 Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15362.
- 82 Guan, B.-T.; Wang, Y.; Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468.
- 83 Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275.
- 84 Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- 85 (a) Gopalarathnam, A.; Nelson, S. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 7. (b) Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1535.
- 86 Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461.
- 87 (a) Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787. (b) Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531.
- 88 Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340.
- 89 (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. (b) Horn, K. A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1317. (c) Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4893.
- 90 Takahashi, K.; Minami, T.; Ohara, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8263
- 91 (a) Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927. (b) Kosugi, M.; Kameyama, M.; Sano, H.; Migita, T. *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 129990.
- 92 Guram, A. S.; Renels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.
- 93 Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
- 94 (a) Hartwig, J. F. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.3.2, p. 1051. (b) Jiang, L.; Buchwald, S. L. En *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, 2004; Vol. 2, Cap. 13, p. 699. (c) Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028.
- 95 (a) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
- 96 (a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599. (b) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
- 97 (a) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Scott, R. W. Int. Patent WO 2002088085 A2, **2001**. (b) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Scott, R. W. Int. Patent WO 2002088069 A2, **2001**. (c) Damon, D. B.; Dugger, R. W.; Hubbs, S. E.; Scott, J. M.; Scott, R. W. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 472.
- 98 (a) Hartwig, J. F. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.3.2, p. 1087 y Cap. III.3.3, p. 1097. (b) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 3, p. 392.
- 99 (a) Hartwig, J. F. En *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley: New York, 2002; Vol. 1, Cap. III.3.3, p. 1097. (b) Tsuji, J. En *Pd Reagents and Catalysis. New Perspectives for the 21st Century*; Tsuji, J. Ed.; Wiley: England, 2004; Cap. 3, p. 392. (c) Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.
- 100 Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6889.
- 101 Norris, T.; Leeman, K. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 869.
- 102 (a) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.
- 103 (a) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792. (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (d) Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293.
- 104 Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 995.

- 105 Oi, S.; Fukita, S.; Inoue, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 2439.
- 106 Chen, X.; Li, J.-J.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78.
- 107 (a) Yang, S.; Li, B.; Wan, X.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6066. (b) Zhou, H.; Xu, Y. H.; Chung, W.-J.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5355. (c) Hachiya, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2202. (d) Liang, Z.; Yao, B.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3185.
- 108 (a) Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858. (b) Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925. (c) Ilies, L.; Okabe, J.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2838. (d) Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Synlett* **2010**, 313.
- 109 Wang, D.-H.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676.
- 110 (a) Wade, K.; Banister, A. J. En *Comprehensive Inorganic Chemistry*; Bailar, J. C., Jr; Emeléus, H. J.; Nyholm, R.; Trotman-Dickenson, A. E., Eds.; Pergamon: Oxford, U. K., **1973**; Vol 1, p. 1065. (b) Worrall, I. J.; Smith, J. D. En *Organometallic Compounds of Aluminium, Gallium, Indium and Thallium*; McKillop, A., Smith, J. D., Worrall, I. J., Eds.; Chapman and Hall: London, U. K., **1985**; p. 137.
- 111 (a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087. (b) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347. (c) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633. (d) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959. (e) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis* **2007**, 1739. (f) Yadav, J. S.; Antony, A.; George, J.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591.
- 112 (a) Dennis, L. M.; Work, R. W.; Rochow, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1047. (b) Dolzine, T. W.; Oliver, J. P. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*, 165.
- 113 (a) Clark, H. C.; Pickard, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 427. (b) Tuck, D. G., En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F. G. A.; Abel, E. W., Eds.; Pergamon: Oxford, U.K., **1982**; Vol. 1, Cap. 7, p. 687. (c) Auner, N. En *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*; Hermann, W. A., Ed.; Thieme: Stuttgart, **1996**; Vol. 2, p. 118.
- 114 (a) Deacon, G. B.; Parrot, J. C. *Aust. J. Chem.* **1971**, *24*, 1771. (b) Gyanane, M. J. S.; Waterworth, L. G.; Worrall, I. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *40*, C9.
- 115 (a) Chao, L.-C.; Rieke, R. D. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *67*, C64. (b) Rieke, R. D.; Sell, M. S.; Klein, W. R.; Chen, T.; Brown, J. D.; Hanson, M. V. En *Active Metals*; Fürstner, A., Ed.; VCH: Weinheim, **1996**; Cap. 1, p. 48.
- 116 (a) Chen, Y.-H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7648. (b) Papoian, V.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7376. (c) Chen, Y.-H.; Sun, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2236.
- 117 Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Yang, Y.-S.; Lai, Y.-C.; Wong, C. H. A.; Cheong, H.-L.; Loh, T.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 511.
- 118 Adak, L.; Yoshikai, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7563.
- 119 Shen, Z.-L.; Goh, K. K. K.; Cheong, H.-L.; Wong, C. H. A.; Lai, Y.-C.; Yang, Y.-S.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15852.
- 120 (a) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267. (b) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155.
- 121 Nomura, R.; Miyazaki, S.; Matsuda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2738.
- 122 Pena Piñón, M. Á. *Organometálicos de Indio en Reacciones de Acoplamiento Cruzado Catalizadas por Paladio*; Tesis Doctoral; Universidade da Coruña, **2006**.
- 123 (a) Pena, M. Á.; Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Commun.* **2002**, 2246. (b) Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2005**, 3, 485.
- 124 (a) Lee, P. H.; Lee, S. W.; Lee, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1103. (b) Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2003**, *5*, 780.
- 125 Fausett, B. W.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4851.
- 126 Riveiros, R.; Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1403.
- 127 (a) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1999**, *54*, 267. (b) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- 128 Pena, M. Á.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1271.
- 129 Caeiro, J.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741.
- 130 Riveiros, R.; Saya, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1959.
- 131 Jin, L.; Zhao, Y.; Zhu, L.; Zhang, H.; Lei, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 630.
- 132 Lee, P. H.; Park, Y.; Park, S.; Lee, E.; Kim, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 760.
- 133 (a) Li, C.-J.; Chan, T.-H. En *Organic Reactions in Aqueous Media*; John Wiley & Sons: New York, 1997. (b) Grieco, P. A. En *Organic Synthesis in Water*; Blackie Academic & Professional: London, 1998. (c) Lubineau, A.; Auge, J. En *Modern Solvents in Organic Synthesis*; Knochel, P., Ed.; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, 1999.
- 134 Takami, K.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Matsubara, S.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1997.
- 135 Hoffman, K.; Weiss, E. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 1.
- 136 Araki, S.; Shimizu, T.; Jin, S.-J.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *12*, 824.
- 137 Lee, P. H.; Lee, S. W.; Seomoon, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4963.

- 138 Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1991.
- 139 (a) Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040. (b) Piller, F. M.; Appukkuttan, P.; Gavryushin, A.; Helm, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6802.
- 140 Shen, Z.-L.; Lai, Y.-C.; Wong, C. H. A.; Goh, K. K. K.; Yang, Y.-S.; Cheong, H.-L.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 422.
- 141 Tato Rodríguez, R. *Organometálicos de Indio(III) en Reacciones Catalizadas por Rodio*; Tesis Doctoral; Universidade da Coruña, **2012**.
- 142 Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Maestro, M. A.; Mouriño, A.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10074.
- 143 Tato, R.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1606.
- 144 Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2518.
- 145 Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8136.
- 146 Baker, L.; Minehan, T. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3957.
- 147 Riveiros, R.; Tato, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3018.
- 148 (a) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3326. (b) Garcia, P.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V.; Fensterbank, L. *ChemCatChem*. **2010**, *2*, 493. (c) Wegner, H. A.; Auzias, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8236.
- 149 Shi, Y.; Ramgren, S. D.; Blum, S. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 1275.
- 150 Peña López, M. *Nuevas Metodologías en Síntesis Orgánica: Síntesis de Neomarinona, Fumaquinona y Barrenazinas*; Tesis Doctoral; Universidade da Coruña, **2011**.
- 151 Peña-López, M.; Ayán-Varela, M. Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9905.
- 152 Peña-López, M.; Ayán-Varela, M. Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1686.
- 153 (a) Himer, J. J.; Blum, S. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 1299. (b) Shi, Y.; Blum, S. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 1776.
- 154 Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. En *Heterocycles in Life and Society*; Wiley: Chichester, UK, 2011.
- 155 (a) Brown, D. J. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press, Bristol, 1984; Vol. 3, Parte 2B, Cap. 2.13, pag. 57. (b) Undheim, K.; Benneche, T. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier Science, Glasgow, UK, 1996; Vol. 6, Cap. 6.02, pag. 93.
- 156 Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 493.
- 157 (a) Watanabe, M.; Koike, H.; Ishiba, T.; Okada, T.; Seo, S.; Hirai, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 437. (b) Quirk, J.; Thornton, M.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 769.
- 158 (a) Vizitiu, D.; Lazar, C.; Halden, B. J.; Lemieux, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8229. (b) Sharma, S.; Lacey, D.; Wilson, P. *Liq. Cryst.* **2003**, *30*, 451. (c) Achelle, S.; Ple, N. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 163.
- 159 McQuade, D. T.; Pullen, A. E.; Swager, T. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2537.
- 160 (a) Mitschke, U.; Bauerle, P. *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 1471. (b) Wu, C. C.; Lin, Y. T.; Chiang, H. H.; Cho, T. Y.; Chen, C. W.; Wong, K. T.; Liao, Y. L.; Lee, G. H.; Peng, S. M. *Appl. Phys. Lett.* **2002**, *81*, 577.
- 161 (a) Fauvarque, J.-F.; Pfeuger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419. (b) Handy, S. T.; Zhang, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 299.
- 162 García, Y.; Schoenebeck, F.; Legault, C. Y.; Merlic, C. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6632.
- 163 Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 62.
- 164 Karpov, A. S.; Merkul, E.; Rominger, F.; Müller, T. J. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951.
- 165 Majumder, S.; Odom, A. L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3152.
- 166 (a) Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245. (b) Fairlamb, I. J. S. *Chem. Rev. Soc.* **2007**, *36*, 1036. (c) Wang, J.-R.; Manabe, K. *Synthesis* **2009**, *9*, 1405. (d) Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.
- 167 Wong, K.-T.; Hung, T. S.; Lin, Y.; Wu, C.-C.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Chou, C. H.; Su, Y. O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 513.
- 168 Wong, K.-T.; Fang, F.-C.; Cheng, Y.-M.; Chou, P.-T.; Lee, G.-H.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8038.
- 169 Çalimsiz, S.; Sayah, M.; Mallik, D.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2014.
- 170 Véase capítulo 2 página 47.
- 171 Font-Sanchis, E.; Céspedes-Guirao, F. J.; Sastre-Santos, Á.; Fernández-Lázaro, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3589.
- 172 (a) Goodby, J. W.; Hird, M.; Lewis, R. A.; Toney, K. J. *Chem. Commun.* **1996**, 2719. (b) Hughes, G.; Wang, C.; Batsanov, A. S.; Fern, M.; Frank, S.; Bryce, M. R.; Perepichka, I. F.; Monkman, A. P.; Lyons, B. P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3069.
- 173 Véase preparación en parte experimental (página 99)
- 174 Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- 175 Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.
- 176 García, Y.; Schoenebeck, F.; Legault, C. Y.; Merlic, C. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6632.
- 177 Orita, A.; Yoshioka, N.; Struwe, P.; Brasier, A.; Beckman, A.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1355.
- 178 Hamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 1.

- 179 Endo, T.; Tsuda, M.; Fromont, J.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 423.
- 180 (a) Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52. (b) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44. (c) Breinbauer, R.; Vetter, I. R.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878.
- 181 (a) Pindur, U.; Lemster, T. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1681. (b) Aygün, A.; Pindur, U. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1113. (c) Ishikura, M.; Yamada, K.; Abe, T. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 1630.
- 182 Ejemplos de alcaloides con actividad farmacológica: (a) Kobayashi, J.; Suzuki, H.; Shimbo, K.; Takeya, K.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6626. (b) Warabi, K.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2765. (c) Rodrigues Pereira, E.; Belin, L.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Ollier, M.; Rapp, M.; Sevère, D.; Riou, J.-F.; Fabbro, D.; Meyer, T. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4471. (d) Prudhomme, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 123.
- 183 (a) Gul, W.; Hamann, M. T. *Life Sci.* **2005**, *78*, 442. (b) Ryan, K. S.; Drennan, C. L. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 351.
- 184 Sakemi, S.; Sun, H. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4304.
- 185 (a) Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; Cross, S. S.; McCarthy, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4772. (b) Longley, R. E.; Isbrucker, R. A.; Wright, A. E. U.S. Pat. 6087363,2000. (c) Molina, J. A.; Jiménez-Jiménez, F. J.; Orti-Pareja, M.; Navarro, J. A. *Drugs Aging* **1998**, *12*, 251. (d) Thorns, V.; Hansen, L.; Masliah, E. *Exp. Neurol.* **1998**, *150*, 14.
- 186 (a) Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3987. (b) Trimurtulu, G.; Faulkner, D. J.; Perry, N. B.; Ettouati, L.; Litaudon, M.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Jameson, G. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3993. (c) Gompel, M.; Leost, M.; De Kier Joffe, E. B.; Puricelli, Hernández Franco, L.; Palermo, J.; Meijer L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1703. (d) Walker, S. R.; Carter, E. J.; Huff, B. C.; Morris, J. C. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3080.
- 187 Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667.
- 188 (a) Palmisano, G.; Santagostino, M. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2356. (b) Labadie, S. S.; Teng, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4250.
- 189 Matsuzono, M.; Fukuda, T.; Iwao, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7621.
- 190 Saulnier, M. G.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 757.
- 191 Amat, M.; Hadida, S.; Sathyanarayana, S.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 10.
- 192 Amat, M.; Seffar, F.; Llor, N.; Bosch, J. *Synthesis* **2001**, 267.
- 193 Wahlström, N.; Romero, I.; Bergman, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2593.
- 194 (a) Mosquera, Á.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3745. (b) Para una síntesis más reciente véase: Tash, B. O. A.; Merkul, E.; Müller, T. J. *J. Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4532.
- 195 Se describen aquí los métodos generales para todos los capítulos de esta memoria, por esta razón se detallan todos los disolventes y reactivos empleados.
- 196 Brown, H. C. *Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1975.
- 197 Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielen, N. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281.
- 198 Coulson, D. R. *Inorg. Synth.* **1963**, *13*, 121.
- 199 Perrin, D. D.; Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon: Oxford, 1988.
- 200 Still, W. C.; Hahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- 201 Harwood, L. M.; Moody, C. J.; Percy, J. M. En *Experimental Organic Chemistry*; Blackwell Science: Oxford, **1999**; pág. 170.
- 202 (a) Parry, P. R.; Bryce, M. R.; Tarbit, B. *Synthesis* **2003**, 1035. (b) Thompson, A. E.; Hughes, G.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Parry, P. R.; Tarbit, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 388.
- 203 Colombo, M.; Giglio, M.; Peretto, I. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 1077.
- 204 Allen, D. W.; Buckland, D. J.; Hutley, B. G.; Oades, A. C.; Turner, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 621.
- 205 Zschke, H.; Schubert, H. *J. Prakt. Chem.* **1973**, *315*, 1113.
- 206 (a) Clayden, J.; Moran, W.J.; Edwards, P. J.; LaPlante, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398. (b) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563.
- 207 (a) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405. (b) McCarthy, M.; Guiry, P. *J. Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809. (c) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (d) Kočovský, P.; Vyskočil, Š.; Smrčina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213.
- 208 (a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Doyle, M. P. En *Basic Organic Stereochemistry*; Wiley-Interscience: US, 2001. (b) Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C. En *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; Murdzek, J., Ed.; University Science Books: Washington, DC, 2009; Appendix A, p. 577.
- 209 Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.
- 210 Bott, G.; Field, S.; Sternhell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5618.
- 211 (a) Rao, A. V. R.; Gurjar, M. K.; Reddy, K. L.; Rao, A. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135. (b) Williams, D. H.; Bardsley, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172.
- 212 Boyd, M. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H. II; Manfredi, K. P.; Blunt, J. W.; McMahon, J. B.; Buckheit, R. W.; Bringmann, G.; Schäffer, M.; Cragg, G. M.; Thomas, D. W.; Jato, J. G. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1740.

- 213 (a) Bringmann, G.; Harmsen, S.; Holenz, J.; Geuder, T.; Götz, R.; Keller, P. A.; Walter, R.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9643. (b) Hoye, T. R.; Chen, M.; Hoang, B.; Mi, L.; Priest, O. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7184.
- 214 (a) Kelly, T. R.; García, A.; Lang, F.; Walsh, J. J.; Bhaskar, K. V.; Boyd, M. R.; Götz, R.; Keller, P. A.; Walter, R.; Bringmann, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7621. (b) Bringmann, G.; Götz, R.; Keller, P. A.; Walter, R.; Boyd, M. R.; Lang, F.; Gacía, A.; Walsh, J. J.; Tellitu, I.; Bhaskar, K. V.; Kelly, T. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1090.
- 215 Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Soushi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- 216 Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- 217 Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743.
- 218 Morgan, J. B.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8702.
- 219 (a) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346. (b) Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; de Vries, J. G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267. (c) Eberhardt, L.; Armspach, D.; Harrowfield, J.; Matt, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 839.
- 220 Fanta, P. E. *Synthesis* **1974**, 9.
- 221 (a) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263. (b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- 222 Jin, Z.; Gu, X.-P.; Qiu, L.-L.; Wu, G.-P.; Song, H.-B.; Fang, J.-X. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 859.
- 223 Milne, J. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13028.
- 224 Su, W.; Urgaonkar, S.; McLaughlin, P. A.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16433.
- 225 To, S. C.; Kwong, F. Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5079.
- 226 Hajipour, A. R.; Rafiee, F. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 51.
- 227 (a) Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223. (b) Wallace, T. W. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197.
- 228 Takaya, H.; Mashima, K.; Koyano, K.; Yagi, M.; Kumobayashi, H.; Taketomi, T.; Akugawa, S.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629.
- 229 (a) Bringmann, G.; Menche, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1687. (b) Bringmann, G.; Menche, D.; Kraus, J.; Mühlbacher, J.; Peters, K.; Peters, E.-M.; Brun, R.; Bezabih, M.; Abegaz, B. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595.
- 230 Gutnov, A.; Heller, B.; Fisher, C.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Sundermann, B.; Sundermann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3795.
- 231 Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153.
- 232 Cammidge, A. N.; Crépy, V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723.
- 233 (a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051. (b) Shen, X.; Jones, G. O.; Warson, D. A.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278.
- 234 Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659.
- 235 Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346.
- 236 Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798.
- 237 Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740.
- 238 Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2708.
- 239 (a) Genov, M.; Fuentes, B.; Espinet, P.; Pelaz, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2593. (b) Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 625.
- 240 Para una muestra de esta metodología véase capítulo 2 página 47.
- 241 Lee, W.; Kang, Y.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4326.
- 242 Zhang, L.; Luo, Y.; Wu, J. *Synlett* **2010**, *12*, 1845.
- 243 Yekta, S.; Cheung, L.; Yudin, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8048.
- 244 Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hataro, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082.
- 245 Yekta, S.; Cheung, L.; Yudin, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8048.
- 246 Hattori, T.; Date, M.; Sakurai, K.; Morohashi, N.; Kosugi, H.; Miyano, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8035.
- 247 Malkov, A. V.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674.
- 248 (a) Chelucci, G.; Bacchi, A.; Fabbri, D.; Saba, A.; Ulgheri, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 553. (b) Lim, C. W.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M. W.; Brown, J. M.; Cowley, A. R.; Hulmes, D. I.; Blacker, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 379. (c) Malkov, A. V.; Ramírez-López, P.; Biedermannová, L.; Rulíšek, L.; Dufková, L.; Kitora, M.; Zhu, F.; Kočovský, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341.
- 249 Yang, C.-H.; Tai, C.-C.; Huang, Y.-T.; Sun, I.-W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4857.
- 250 Chieffi, A.; Kamikawa, K.; Åhman, J.; Fox, J. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897.
- 251 Ibrahim, A. A.; Wei, P.-H.; Harzmann, G. D.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7901.
- 252 Cabrera, S.; Gomez Arrayás, R.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17938.
- 253 Wang, M.-C.; Liu, L.-T.; Hua, Y.-Z.; Zhang, J.-S.; Shi, Y.-Y.; Wang, D.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2531.
- 254 Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10388.
- 255 Lessard, S.; Peng, F.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9612.
- 256 Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4377.

- 257 Malkov, A. V.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674.
- 258 La configuración absoluta del 1,1'-azabinaftilo no es conocida y la configuración con la que se representa no tiene porque coincidir con la real.
- 259 Backer, R. W.; Rea, S. O.; Sargent, M. V.; Schenkelaars, E. M. C.; Tjahjandarie, T. S.; Totaro, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3733.
- 260 Los métodos generales y el procedimiento general para la síntesis de los organometálicos de indio(III), pueden ser consultados en el capítulo 3 página 97.
- 261 Mitsudo, K.; Shiraga, T.; Kagen, D.; Shi, D.; Becker, J. Y.; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8384.
- 262 Nising, C. F.; Schmid, U. K.; Nieger, M.; Bräse, S. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 6830.
- 263 Miyano, S.; Okada, S.; Suzuki, T.; Handa, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2044.
- 264 Berson, J. A.; Greenbaum, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 653.
- 265 Barbaras, D.; Brozio, J.; Johannsen, I.; Allmendinger, T. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1068.
- 266 Chelucci, G.; Bacchi, A.; Fabbri, D.; Saba, A.; Ulgheri, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 533.
- 267 Lim, C. W.; Tissot, O.; Mattison, A.; Hooper, M. W.; Brown, J. M.; Cowley, A. R.; Hulmes, D. I.; Blacker, A. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 379.
- 268 Ubaghs, L.; Sud, D.; Branda, N. R. En *Handbook of Thiophene-based Materials: Applications in Organic Electronics and Photonics*; Perepichka, I. F.; Perepichka, D., Eds.; Wiley: 2009; Vol 2, Cap. 21, p. 783.
- 269 (a) Kobatake, S.; Irie, M. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C* **2003**, *99*, 277. (b) Feringa, B. L.; Browne, W. R. En *Molecular Switches*; Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- 270 Fritzsche, M. *Compt. Rend.* **1867**, *64*, 1035.
- 271 Hirshberg, Y. *Compt. Rend.* **1950**, *231*, 903.
- 272 Woodward, R. B.; Hoffmann, R. En *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie/Academic Press, Weinheim, 1970; p 38.
- 273 Rodier, J.-M.; Myers, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10791.
- 274 Nakamura, S.; Irie, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6136.
- 275 Zhang, F.; Zarrine-Afsar, A.; Al-Abdul-Wahid, M. S.; Prosser, R. S.; Davidson, A. R.; Woolley, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2283.
- 276 (a) Yokoyama, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1717. (b) Strübe, F.; Rath, S.; Mattay, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4645.
- 277 (a) Suzuki, T.; Lin, F.-T.; Priyadashy, S.; Weber, S. *Chem. Commun.* **1998**, 2685. (b) Berkovic, G.; Krongauz, V.; Weiss, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1741. (c) Minkin, V. I. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2751. (d) Zhu, M.-Q.; Zhu, L.; Han, J. J.; Wu, W.; Hurst, J. K.; Li, A. D. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *123*, 4303.
- 278 (a) Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685. (b) Tian, H.; Yang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 85. (c) Yun, C.; You, J.; Kim, J.; Huh, J.; Kim, E. J. *Photochem. Photobio. C* **2009**, *10*, 111.
- 279 Irie, M.; Mohri, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 803.
- 280 Raymo, F. M.; Tomasulo, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3186.
- 281 Al-Atar, U.; Fernandes, R.; Johnsen, B.; Baillie, D.; Branda, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15966.
- 282 Morimoto, M.; Irie, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14172.
- 283 Orgiu, E.; Crivillers, N.; Herder, M.; Grubert, L.; Pätzelt, M.; Frisch, J.; Pavlica, E.; Duong, D. T.; Bratina, G.; Salleo, A.; Koch, N.; Hecht, S.; Samorì, P. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 675.
- 284 Fujimoto, K.; Kajino, M.; Sakaguchi, I.; Inouye, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9834.
- 285 Irie, M.; Miyatake, O.; Uchida, K.; Eriguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9894.
- 286 Irie, M.; Fukaminato, T.; Sasaki, T.; Tamai, N.; Kawai, T. *Nature* **2002**, *420*, 759.
- 287 Peters, A.; Branda, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3404.
- 288 Kin, M.-S.; Maruyama, H.; Kawai, T.; Irie, M. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 4539.
- 289 Nakamura, S.; Irie, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6136.
- 290 Morimoto, M.; Irie, M. *Chem. Commun.* **2005**, 3895.
- 291 Zhu, W.; Yang, Y.; Métivier, R.; Zhang, Q.; Guillot, R.; Xie, Y.; Tian, H.; Nakatani, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10986.
- 292 (a) Krayushkin, M. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 15. (b) Krayushkin, M. M.; Barachevsky, V. A.; Irie, M. *Heteroatom Chemistry* **2007**, *18*, 557.
- 293 (a) Zhu, W.; Yang, Y.; Métivier, R.; Zhang, Q.; Guillot, R.; Xie, Y.; Tian, H.; Nakatani, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10986. (b) Chen, S.; Chen, L.-J.; Yang, H.-B.; Tian, H.; Zhu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13596.
- 294 Elsner, C.; Cordes, T.; Dietrich, P.; Zastrow, M.; Herzog, T. T.; Rück-Braun, K.; Zinth, W. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1033.
- 295 Makoto, H.; Sumiya, R.; Horikawa, Y.; Irie, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 206.
- 296 Li, Z.-X.; Liao, L.-Y.; Sun, W.; Xu, C.-H.; Zhang, C.; Fang, C.-J.; Yan, C.-H. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 5190.
- 297 Irie, M.; Lifka, T.; Kobatake, S.; Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4871.
- 298 Lucas, L. N.; de Jong, J. J. D.; van Esch, J. H.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 155.
- 299 Hiroto, S.; Suzuki, K.; Kamiya, H.; Shinokubo, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7149.
- 300 Irie, M.; Mohri, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 803.

- 301 Krayushkin, M. M.; Yarovenko, V. N.; Semenov, S. L.; Shirinyan, V. Z.; Martynkin, A. Y.; Uzhinov, B. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1331.
- 302 Shrunov, S. V.; Stoyanovich, F. M.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2004**, *53*, 2338.
- 303 Krayushkin, M. M.; Shirinyan, V. Z.; Belen'kii, L. I.; Shimkin, A. A.; Martynkin, A. Y.; Uzhinov, B. M. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1335.
- 304 Tadatsugu, T.; Uchida, K.; Irie, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6066.
- 305 Ejemplos de acoplamiento de Suzuki: (a) Neel, D. A.; Jirousek, M. R.; McDonald III, J. H. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *8*, 47. (b) Routier, S.; Coudert, G.; Mérour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7025. (c) Pews-Davtyan, A.; Tillack, A.; Ortinau, S.; Rolfs, A.; Beller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 992. (d) Stewart, S. G.; Ho, L. A.; Polomska, M. E.; Percival, A. T.; Yeoh, G. C. T. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1657. (e) Onimura, K.; Matsushima, M.; Nakamura, M.; Tominaga, T.; Yamabuki, K.; Oishi, T. *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2011**, *49*, 3550. (f) Awuah, E.; Capretta, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3122.
- Ejemplo de acoplamiento de Stille: (g) Shen, L.; Prouty, C.; Conway, B. R.; Westover, L.; Xu, J. Z.; Look, R. A.; Chen, X.; Beavers, M. P.; Roberts, J.; Murray, W. V.; Demarest, K. T.; Kuo, G.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1239.
- 306 Shorunov, S. V.; Krayushkin, M. M.; Stoyanovich, F. M.; Irie, M. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 1490.
- 307 El Yahyaoui, A.; Félix, G.; Heynderickx, A.; Moustrou, C.; Samat, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9482.
- 308 Para una muestra de esta metodología véase capítulo 2 página 47.
- 309 Bouissane, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1285.
- 310 Martínez, M. M.; Peña-López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3892.
- 311 (a) Chen, Y.; Zeng, D. X.; Fan, M. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1435. (b) Kose, M. *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2004**, *165*, 97. (c) Giordano, L.; Vermeij, R. J.; Jares-Erijman, E. A. *Arkivoc* **2005**, *xii*, 268. (d) Gorodetsky, B.; Branda, N. R. *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17*, 786. (e) Li, Z.-X.; Liao, L.-Y.; Sun, W.; Xu, C.-H.; Zhang, C.; Fang, C.-J.; Yan, C.-H. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 5190.
- 312 Singer, M.; Jäschke, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8372.
- 313 Bai, Y.; Louis, K. M.; Murphy, R. S. *J. Photochem. Photobiol. A* **2007**, *192*, 130.
- 314 Schröter, S.; Stock, C.; Bach, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245.
- 315 Yang, L.; Lu, Z.; Stahl, S. S. *Chem. Commun.* **2009**, 6460.
- 316 (a) Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Belmont, D.; Davidson, J. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4559. (b) Stewart, S. G.; Polomska, M. E.; Lim, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2241.
- 317 (a) Billingsley, K.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358. (b) Martín, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- 318 Turro, N. J.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. En *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*; University Science Book, Sausalito, CA, 2010.
- 319 Los espectros de absorción UV-Vis y las curvas de velocidad de las maleimidias sintetizadas pueden verse en el anexo III página 331.
- 320 Los métodos generales y el procedimiento general para la síntesis de los organometálicos de indio(III), pueden ser consultados en la página 97.
- 321 Reddy, P. Y.; Kondo, S.; Toru, T.; Ueno, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2652.
- 322 Irie, M.; Lifka, T.; Kobatake, S.; Kato, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4871.
- 323 Marimoto, M.; Kobatake, S.; Irie, M. *Chem. Rec.* **2004**, *4*, 23.
- 324 Yang, T.; Pu, S.; Shen, L.; Chen, B.; Xu, J.; Xiao, Q. *Proc. Of SPIE* **2006**, *6029*, 602910-1.
- 325 Morimoto, M.; Murata, K.; Michinobu, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9819.