



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE CIENCIAS

**Grado en Química**

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

*Reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos  
catalizadas por indio (III): Aplicaciones en Síntesis  
Orgánica*

*Reaccións de hidroarilación intramolecular de alquinos  
catalizadas por indio (III): Aplicacións en Síntese  
Orgánica*

*Indium-catalyzed Intramolecular Hydrarylation of  
Alkynes: Applications in Organic Synthesis*

**Directores:** José Pérez Sestelo  
Montserrat Martínez Cebeira

**Jesús Castro Esteban**

**Curso: 2014/2015 – Convocatoria: Septiembre**





UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE  
QUÍMICA FUNDAMENTAL

Facultade de Ciencias  
Campus A Zapateira, s/n  
15071 A Coruña (España)

D. **José Pérez Sestelo**, Profesor Titular de Química Orgánica, y

Dña. **Montserrat Martínez Cebeira**, Profesora Titular de Química Orgánica de la  
Facultad de Ciencias de la Universidade da Coruña,

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo descrito en la presente memoria, titulado “Reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos catalizadas por indio(III): Aplicaciones en Síntesis Orgánica”, fue realizado bajo su dirección por **D. Jesús Alfonso Castro Esteban** y, una vez terminado, autoriza su presentación como *Trabajo Fin de Grado* en la Universidade da Coruña.

Para que así conste, expide y firma la presente certificación en A Coruña a 14 de septiembre de 2015.

-----  
José Pérez Sestelo

-----  
Montserrat Martínez Cebeira



## **Agradecimientos**

A los profesores José Pérez Sestelo y Montserrat Martínez Cebeira por ofertar un trabajo tan interesante y enriquecedor como es este, por permitirme su realización, por su ayuda ofrecida en todo momento y su paciencia. También por aumentar mis conocimientos en Química Orgánica, en otras ramas de la Química e introducirme en la Investigación Química.

A Lorena Alonso Marañón por todo el tiempo que me ha dedicado, por enseñarme a trabajar en un laboratorio de investigación, y por no permitir que me viniera abajo en los malos momentos.

A todo el grupo de investigación por solucionarme cualquier problema que me podía surgir y por dejarme participar en los seminarios, de los cuales he aprendido mucho.

A mis compañeros de laboratorio, en particular a Cristina, por los buenos momentos pasados y conseguir que nunca fuese una obligación ir al laboratorio.

A los profesores del Grado en Química, y en concreto a Alatzne, por haberme ayudado en todo momento.

A mis compañeros del Grado, en particular Hugo, Ruli, Rebeca, Dafne, López y demás, por todos los buenos momentos vividos en todos estos años.

A mis amigos por todas las gymkanas y los diferentes momentos de tupidas.

A mis padres, a mi hermano y Emma por todo su cariño, apoyo y comprensión.

Y a Gon por todas las horas que pasamos juntos, tanto en la universidad como fuera de ella.

Gracias a todos.



## Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumen .....  | 1  |
| 1. Introducción.....   | 3  |
| 2. Objetivos.....  | 15 |
| 3. Resultados y discusión.....   | 19 |
| 3.1. Reactividad de 4-fenil-1-butino.....  | 22 |
| 3.2. Reactividad de 1-bromo-4-fenil-1-butino .....   | 24 |
| 3.3. Reactividad de 1-fenilpent-4-in-1-ona .....   | 28 |
| 4. Parte experimental .....  | 35 |
| 4.1. Condiciones generales .....   | 37 |
| 4.2. Preparación sustratos .....   | 38 |
| 4.2.1. Síntesis del 1-bromo-4-fenil-1-butino.....  | 38 |
| 4.2.2. Síntesis del 1-fenilpent-4-in-1-ona.....  | 39 |
| 4.3. Reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos (IMHA).....                               | 41 |
| 4.3.1. Síntesis de 1,2-dihidronaftaleno.....   | 41 |
| 4.3.2. Síntesis de 4-bromo-1,2-dihidronaftaleno y obtención de 3,4-<br>dihidronaftaleno-1(2H)-ona..... | 42 |
| 4.3.3. Síntesis de 2-metil-5-fenilfurano y obtención del 1-fenilpentano-1,4-<br>diona.....             | 44 |
| 5. Espectros.....  | 47 |
| 6. Conclusiones.....   | 57 |

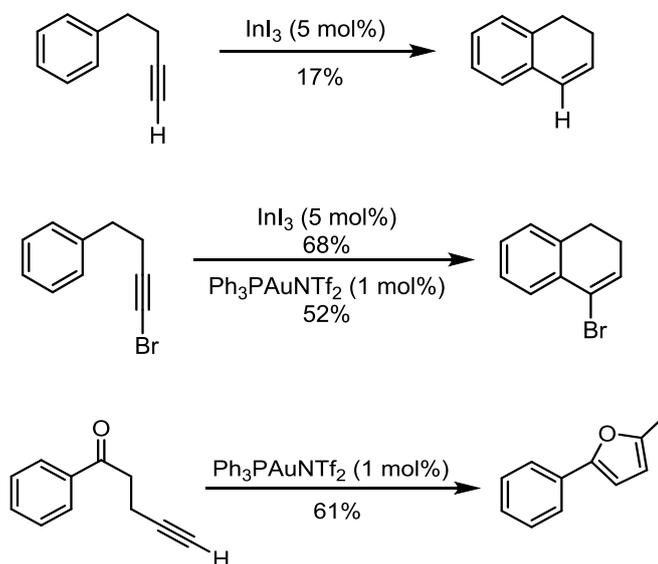


## Resumen

En este trabajo de fin de grado se ha estudiado la reacción de hidroarilación intramolecular de alquiniilbencenos catalizada por indio(III).

Inicialmente se prepararon los diferentes sustratos objeto de estudio seleccionando alquinos terminales (4-fenil-1-butino) e internos (1-bromo-4-fenil-1-butino) además de un compuesto cetoalquiniilbenceno, el cual destaca por la incorporación de un grupo cetona en posición bencílica (1-fenilpent-4-in-1-ona).

A continuación se estudió la reactividad de estos compuestos bajo catálisis de indio y también se comparó esta metodología con el proceso catalizado por oro. En este estudio se ha observado que esta reacción de hidroarilación intramolecular puede llevarse a cabo de manera eficiente con el bromoalquino mediante catálisis de indio(III) y oro(I), mientras que con el alquino terminal sólo se obtiene el producto ciclado de hidroarilación bajo catálisis de indio(III) en un rendimiento muy bajo. Finalmente, se observó que el compuesto carbonílico es muy poco reactivo y que se favorece la formación del anillo de furano empleando complejos de oro como catalizadores.



## Summary

---

In this undergraduate research project the indium-catalyzed intramolecular hydroarylation of alkynylbenzenes was studied.

Initially, various substrates were prepared by selecting terminal (4-phenyl-1-butyne) and internal (1-bromine-4-phenyl-1-butyne) alkynes and a ketoalkenylbenzene, which it stands out for the incorporation of a ketone at the benzylic position (1-phenylpent-4-yn-1-one).

Then the reactivity of these compounds was studied under indium(III) catalysis using different indium salts. Furthermore, the synthetic utility of this methodology was compared with the gold-catalyzed process. During this study we observed that the intramolecular hydroarylation can be carried out efficiently with the bromoalkyne under catalysis of indium(III) and gold(I), while the terminal alkyne only afforded the intramolecular hydroarylation product in very low yield. Finally, the reaction of the formation of furan is favored under gold catalysis.

# **1. INTRODUCCIÓN**



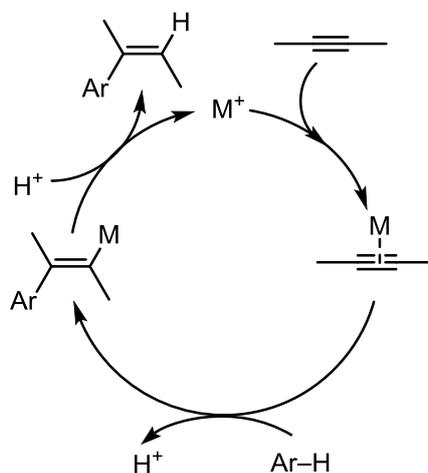
## Introducción

La reacción de adición nucleófila a alquinos mediante catálisis con metales de transición, en elevado estado de oxidación, es una reacción de gran utilidad en síntesis orgánica. Por esta razón, el empleo de metales de transición en la formación de nuevos enlaces C–C ha sido un área de extensa investigación.<sup>1</sup> Por otra parte también se ha descrito el empleo de metales representativos como el indio, el hierro o el galio.<sup>2</sup>

La reacción de hidroarilación de alquinos catalizada por metales de transición es muy interesante, la cual permite la inserción de triples enlaces C–C de alquinos en enlaces C–H de compuestos aromáticos (Esquema 1). De este modo se permite la formación regio- y estereoselectiva de arilalquenos, de gran utilidad sintética, bajo condiciones suaves.<sup>3</sup>

Por otro lado, la funcionalización de enlaces C–H en arenos permite nuevas y útiles reacciones tales como la formación de enlaces C–C y sigue siendo un desafío a largo plazo para el químico debido al considerable interés tanto para la industria química como para la farmacéutica.<sup>4</sup>

*Esquema 1.* Mecanismo general de la reacción de hidroarilación catalizada por metales.



<sup>1</sup> (a) Kitamura, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 1111-1125.; (b) Bandini, M.; Emer, E.; Tommasi, S.; Umami-Ronchi, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3527-3544.; (c) Ciano, L.; Fey, N.; Halliday, Connor J. V.; Lynam, Jason M.; Milner, Lucy M.; Mistry, N.; Pridmore, Natalie E.; Townsend, Nell S.; Whitwood, Adrian C. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 9702-9705.

<sup>2</sup> (indio) Zhuo, L. G.; Zhang, J. J.; Yu, Z. X. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 8527-8540.; (hierro) Ryu, J. Y.; Heo, S.; Park, P.; Nam, W.; Kim, J. *Inorganic Chemistry Communications*, **2004**, 7, 534-537.; (galio) Gupta, M. K.; O'Sullivan, T. P. *RSD Adv.*, **2013**, 3, 25498-25522.

<sup>3</sup> Yamamoto, Y. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 1575-1600.

<sup>4</sup> (a) Jia, C.; Piao, D.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7516-7522.; (b) Tang, D.; Tang, B.; Li, J. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 6749-6755.

## Introducción

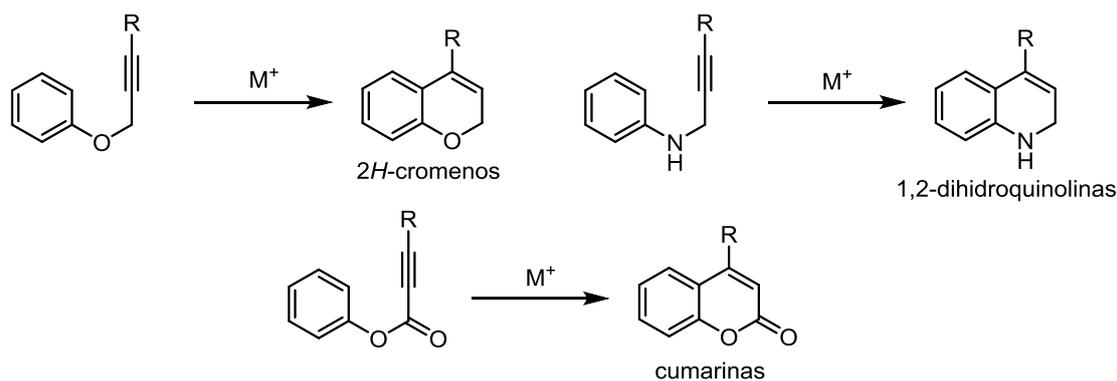
La reacción de hidroarilación de alquinos puede tener lugar de manera inter- o intramolecular. Esta última variante permite la formación de estructuras cíclicas y se denomina reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos (IMHA), la cual es estudiada en este trabajo de fin de grado.

La reacción de IMHA representa una alternativa a la reacción de Heck y otro tipo de reacciones de acoplamiento cruzado, que también se pueden llevar a cabo de manera inter- o intramolecular. Además dependiendo del metal, así como de la naturaleza de los sustratos, la reacción puede tener lugar con control de la regio- y estereoselectividad.

La reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos es versátil y puede realizarse con diferentes metales de transición como paladio, platino, rutenio, rodio, oro y plata, lo cual ha permitido su aplicación en la síntesis de productos naturales y compuestos bioactivos de interés farmacológico.

De manera particular, la reacción de IMHA de aril propargil éteres conduce a la formación de *2H*-cromenos. Si la reacción se lleva a cabo con aril propargil aminas se obtienen 1,2-dihidroquinolinas, mientras que el empleo de aril propargil ésteres da acceso a las cumarinas (Esquema 2).

*Esquema 2.* Obtención de cromenos, dihidroquinolinas y cumarinas a partir de la reacción de IMHA.

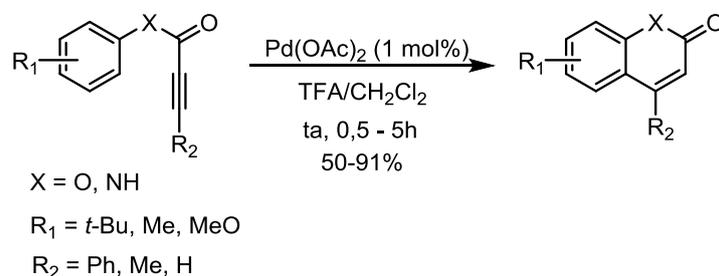


En el año 2000, el grupo de investigación de Kitamura demostró la eficiencia del paladio como catalizador en la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos.<sup>4</sup> Empleando ésteres y amidas como sustratos de partida, en presencia de una cantidad catalítica de Pd(OAc)<sub>2</sub> en un disolvente mixto que contiene ácido trifluoroacético (TFA)

## Introducción

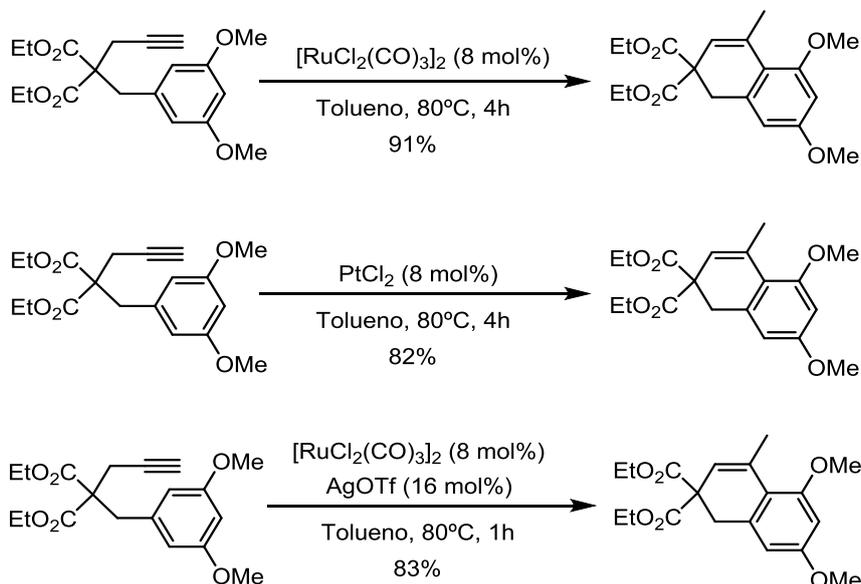
en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, los autores obtienen los correspondientes productos en moderados-buenos rendimientos (Esquema 3).

Esquema 3. Reacción de IMHA bajo catálisis de paladio.



En ese mismo año se compararon las catálisis de platino y rutenio, junto con una cocatálisis de plata en donde se emplean alquinos del tipo alquinilbencenos en presencia de cantidades catalíticas de PtCl<sub>2</sub> y [RuCl<sub>2</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, calentando en tolueno a 80°C (Esquema 4).<sup>5</sup>

Esquema 4. Reacción de IMHA bajo catálisis de rutenio, platino y rutenio junto con una cocatálisis de plata.



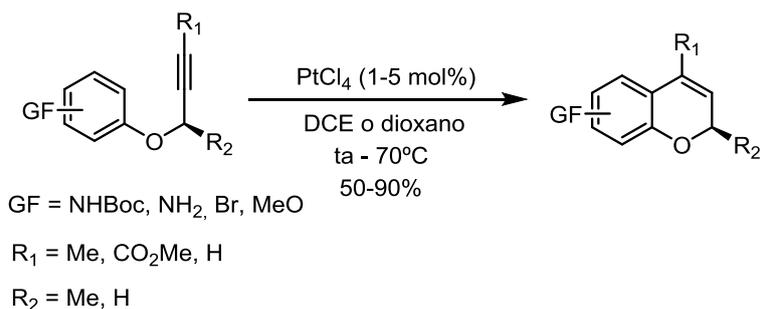
Más tarde, en el año 2003 se describió la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos bajo catálisis de platino, probando que el PtCl<sub>4</sub> es un catalizador de elevada

<sup>5</sup> Chatani, N.; Inoue, H.; Ikeda, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4913-4918.

## Introducción

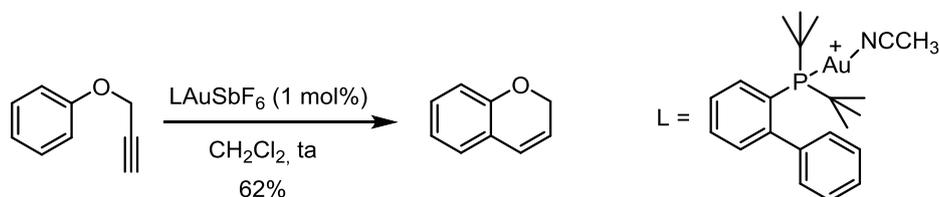
eficiencia y de un alcance superior a los métodos previamente conocidos.<sup>6</sup> Diferentes investigadores observaron que empleando arenos de diversas características estructurales, incluyendo éteres propargílicos, propargilaminas y ésteres alquínílicos, la formación de los productos transcurre mediante una ciclación 6-*endo dig* en excelentes rendimientos (Esquema 5).

Esquema 5. Reacción de IMHA bajo catálisis de platino.



En el 2009 se llevó a cabo la síntesis de 2*H*-cromenos a partir de aril propargil éteres empleando un catalizador de oro.<sup>7</sup> En este artículo se destaca la sencillez y eficiencia de la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos (esquema 6).

Esquema 6. Reacción de IMHA bajo catálisis de oro.



Más tarde se realizó un estudio comparativo para ver el alcance de la catálisis de oro frente a la de plata en reacciones de IMHA de derivados de éteres propargílicos, observándose que solo se forman los productos que derivan de la ciclación 6-*endo dig* (esquema 7).<sup>8</sup> Los autores destacan el efecto de los sustituyentes cuando la reacción se realiza bajo catálisis de plata, mientras que el empleo de catalizadores de oro conduce a

<sup>6</sup> (a) Pastine, S. J.; Youn, S. W.; Sames, D. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1055-1058.; (b) Martín-Matute, B.; Nevado, C.; Cárcenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5757-5766.

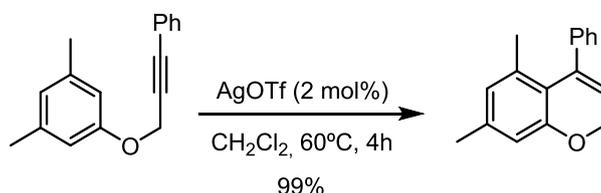
<sup>7</sup> (a) Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8901-8903.; (b) Shi, Z.; He, C. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3669-3671.

<sup>8</sup> Arcadi, A.; Blesi, F.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A.; Marinelli, F. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 9700-9708.

## Introducción

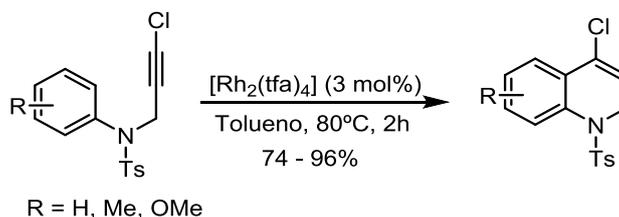
una mezcla de productos estando limitada la reacción de arenos deficientes en electrones.

Esquema 7. Reacción de IMHA bajo catálisis de plata.



Recientemente se ha descrito la síntesis de quinolinas, cromenos y cromanos a partir de arilaminas y éteres propargílicos mediante catálisis de rodio(II) (esquema 8).<sup>9</sup> Los autores destacan la utilidad de este catalizador en comparación con otros ácidos de Lewis y Brønsted tales como BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, y que la reacción de IMHA transcurre con elevada regioselectividad.

Esquema 8. Reacción de IMHA bajo catálisis de rodio.



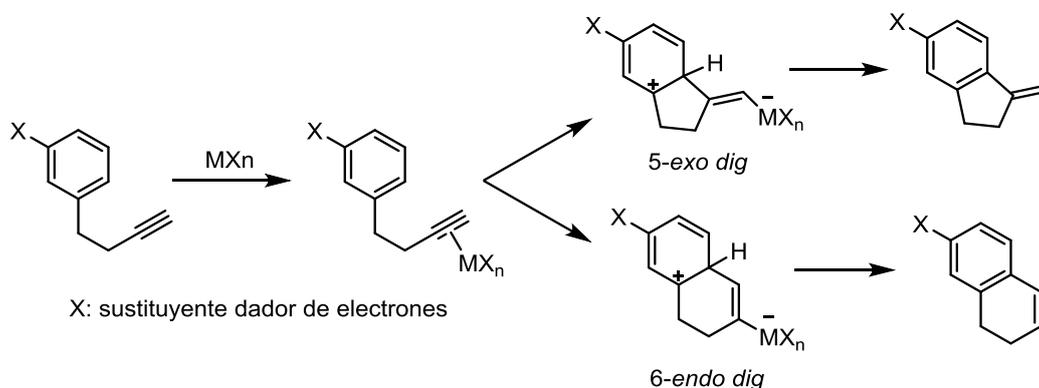
En todos los ejemplos vistos anteriormente, cabe destacar que como producto mayoritario siempre se ha formado el compuesto de ciclación 6-*endo dig* frente al compuesto 5-*exo dig*. En un artículo publicado en el año 2005 se proponen dos rutas definidas para esta diferente regioselectividad (Esquema 9). Teniendo en cuenta el mecanismo de reacción, que consiste en una coordinación del metal al alquino y posterior sustitución electrófila aromática, se puede obtener tanto el regioisomero *endo* como el regioisomero *exo*, dependiendo del tipo de sustrato, del metal, y de las condiciones de reacción.<sup>10</sup>

<sup>9</sup> Murase, H.; Senda, K.; Senoo, M.; Hata, T.; Urabe, H. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 317-322.

<sup>10</sup> Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3155-3164.

## Introducción

Esquema 9. Mecanismo propuesto para la reacción de IMHA en función de la regioselectividad.



En general, la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos se puede realizar empleando tanto metales de transición como metales representativos, sin embargo existen limitaciones asociadas con el tipo de sustrato empleado (alquinos terminales), la regioselectividad obtenida en la ciclación, reacciones secundarias, además de la economía de la transformación.

A pesar de que la actividad del oro ha sido demostrada con éxito en la reacción de IMHA, frecuentemente es necesaria cocatálisis de plata o bien el empleo de complejos altamente activos. En este contexto, la necesidad de generar un protocolo de trabajo con una catálisis económica sugiere como alternativas prometedoras metales como el galio<sup>11</sup> y el indio.<sup>12</sup>

Según diferentes trabajos publicados, el galio se presenta como un metal blando en comparación con el boro y el aluminio, por lo que se afirma que una sal de galio podría activar grupos funcionales tales como alquinos.<sup>13</sup> Posteriormente se corroboró dicha hipótesis demostrando que el GaCl<sub>3</sub> promueve de manera regioselectiva la hidroestanción y la alilestanción de diferentes aldehídos mediante la coordinación previa de galio al enlace  $\pi$  de alquinos.<sup>14</sup>

<sup>11</sup> Inoue, H.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1414-1417.

<sup>12</sup> Qui, W-W.; Surendra, K.; Yin, L.; Corey, E. *J. Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5893-5895.

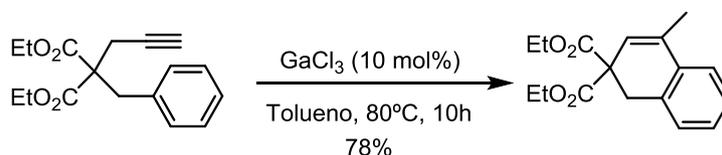
<sup>13</sup> Arisawa, M.; Akamatsu, K.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 789-790.

<sup>14</sup> Asao, N.; Asano, T.; Ohishi, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4817-4818.

## Introducción

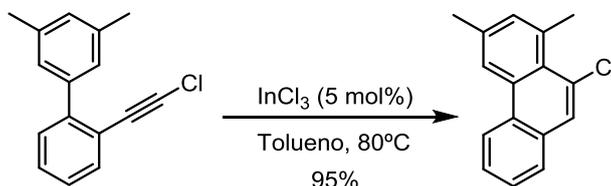
En base a estos estudios preliminares del  $\text{GaX}_3$  llevados a cabo por diferentes grupos de investigación, otro grupo estudió las reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinilbencenos, bajo catálisis de galio, con elevados rendimientos (Esquema 10).<sup>11</sup>

Esquema 10. Estudio de la reacción de IMHA para un sustrato en particular.



En las últimas décadas el indio ha ganado una importancia considerable en la síntesis orgánica, ya que las sales de indio son catalizadores eficientes para promover la adición de derivados carbonílicos y enlaces C–C insaturados.<sup>15</sup> Fürstner fue uno de los pioneros en trabajar con sales de indio(III) en las reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos, aplicando la catálisis de sales de indio(III) a la síntesis de fenantrenos a partir de bifenilos (Esquema 11).<sup>16</sup>

Esquema 11. Ejemplo catálisis de indio en la síntesis de fenantrenos.



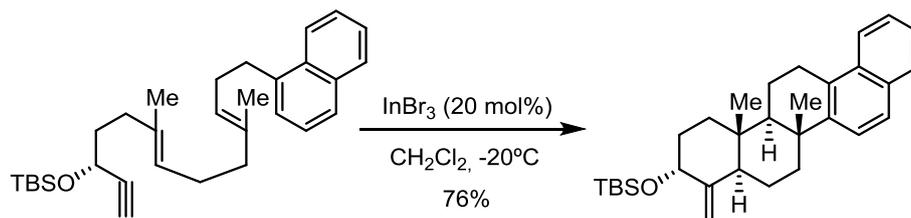
E. J. Corey (PNQ 1990) también describió la utilidad de las sales de indio(III) en reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos. En un trabajo demuestra que tanto el  $\text{InBr}_3$  como el  $\text{InI}_3$  poseen una alta afinidad por los triples enlaces C–C otorgando eficazmente la reactividad electrófila en reacciones de IMHA bajo catálisis de indio promoviendo reacciones de policiclación, para los cuales se observa mayoritariamente la formación del producto 6-*endo dig* frente al producto 5-*exo dig*. Corey en sus investigaciones con sales de indio(III) ha demostrado que el indio es un excelente catalizador, demostrando su eficacia en la reacción de hidroarilación intramolecular de éteres propargílicos además de la policiclación en cascada de eninos (Esquema 12).<sup>12</sup>

<sup>15</sup> Shen, Z-L.; Wang, S-Y.; Chok, Y-K.; Xu, Y-H.; Loh, T-P. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 271-401.

<sup>16</sup> Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 4556-4575.

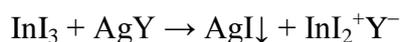
## Introducción

Esquema 12. Reacción de IMHA de eninos bajo catálisis de indio.



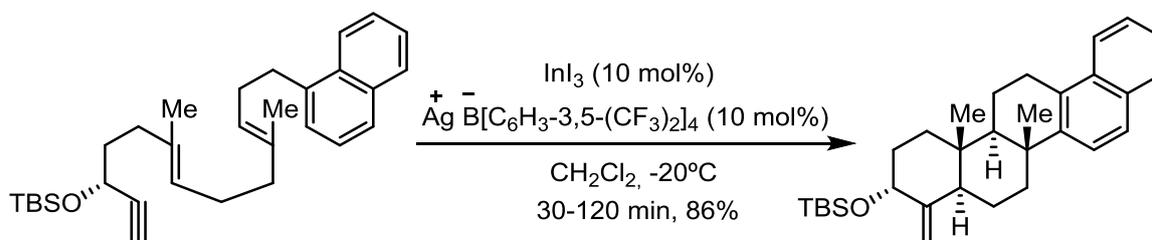
Recientemente, en una investigación realizada por Corey en el 2014, se generó un catalizador aún más eficaz, para las policiclaciones anteriores, que las sales de indio(III). Esta especie fue el catión  $[\text{InI}_2^+]$  generado a partir de  $\text{InI}_3$  y una sal de plata (Esquema 13) el cual, debido a su reforzada afinidad por un sistema  $\pi$  acetilénico, se puede utilizar en cantidades catalíticas de un 1 mol% disminuyendo el tiempo de reacción (Esquema 14).<sup>17</sup>

Esquema 13. Generación de la especie catalítica  $[\text{InI}_2^+]$ .



Siendo  $\text{Y}^- = \text{SbF}_6^-$  o también  $\text{Y}^- = \text{B}^- [\text{C}_6\text{H}_3\text{-3,5-(CF}_3)_2]_4$

Esquema 14. Reacción de IMHA bajo nueva catálisis de indio.



El grupo de investigación en el que se ha realizado este trabajo, ha desarrollado durante los últimos 15 años la reactividad de organometálicos de indio(III) y su aplicación en síntesis de productos de interés en ciencia de materiales y compuestos bioactivos.<sup>18</sup> Recientemente, este grupo también ha mostrado interés en la activación de enlaces

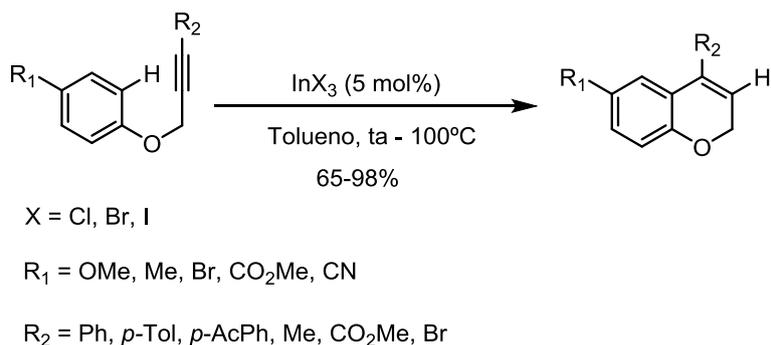
<sup>17</sup> Surendra, K.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 10918-10920.

<sup>18</sup>(a) Martínez, M. M.; Pérez-Caaveiro, C.; Peña-López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 9045-9051.; (b) Bouissane, L.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1285-1288.; (c) Riveiros, R.; Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1403-1406.; (d) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4155-4160.; (e) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1267-1269.

## Introducción

múltiples mediante catálisis de indio. En este contexto, han desarrollado una metodología de síntesis de 2*H*-cromenos 4-funcionalizados mediante reacción de IMHA a partir de aril propargil éteres terminales e internos empleando sales de indio (Esquema 15).<sup>19</sup> Esta metodología además permite llevar a cabo reacciones secuenciales de reacción de IMHA-acoplamiento cruzado en un único matraz de reacción.

Esquema 15. Reacción IMHA general para éteres propargílicos.



En esta investigación se comprobó que la reacción de hidroarilación intramolecular de aril propargil éteres es eficiente bajo catálisis de indio, y que la reacción procede regioselectivamente tanto con alquinos terminales como internos en presencia de sustituyentes ricos y pobres en electrones en el anillo aromático así como en el alquino, obteniéndose únicamente el producto de ciclación 6-*endo dig*.

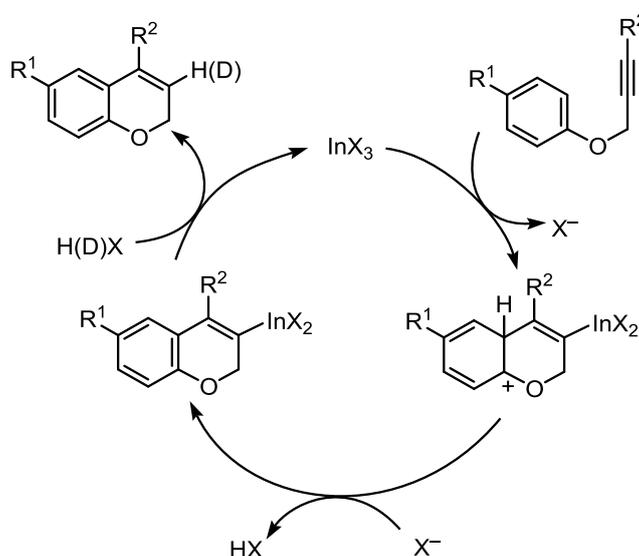
El mecanismo de la reacción de IMHA se estudió mediante experimentos de deuteración. Se sugiere que la reacción tiene lugar mediante la sustitución electrófila aromática y está promovida por la activación  $\pi$ -alquino a través de la coordinación con indio. Se descartó la posibilidad de un mecanismo tipo Claisen debido a que este mecanismo al estar basado en una coordinación con el oxígeno formaría el producto benzofurano, el cual no se detectó.

La primera etapa del mecanismo consiste en la coordinación del triple enlace con la especie  $\text{InX}_3$ . En una segunda etapa se genera el intermedio alquénico de indio a través de una adición debida a la liberación de ácido concomitante. La tercera y última etapa corresponde a la protonación de la especie alquínica de indio (Esquema 16).

<sup>19</sup> Alonso-Marañón, L.; Martínez, M. M.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Org Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 379-387.

## Introducción

*Esquema 16.* Mecanismo propuesto para la reacción de IMHA catalizada por indio.



Cabe destacar que la reacción de IMHA transcurre en buen rendimiento, variando la sustitución tanto en el areno como en el alquino. Así, los sustituyentes en el areno ricos en electrones, activan el anillo y mayor será la reactividad, favoreciendo la sustitución electrófila aromática. De igual modo sucede lo mismo con los sustituyentes en el alquino, ya que cuanto más rico sea el sustituyente en electrones, mayor carga retirará del alquino, y por tanto mayor desactivación del mismo causando una mayor reactividad.

Finalmente, y comparando los distintos tipos de metales, cuanto más electropositivo sea el metal mayor densidad electrónica retirará del alquino produciendo una mayor desactivación y por tanto un aumento de la reactividad.

Aunque se han empleado un gran número de metales tal y como se ha comentado, son escasos los trabajos relacionados con el uso de sales de indio(III). Por este motivo y siguiendo la línea de investigación del grupo, en este trabajo de fin de grado se va a abordar el estudio de la reactividad de sustratos alquinílicos nuevos, con el fin de establecer ventajas e inconvenientes de la metodología desarrollada recientemente por este grupo.

## **2. OBJETIVOS**



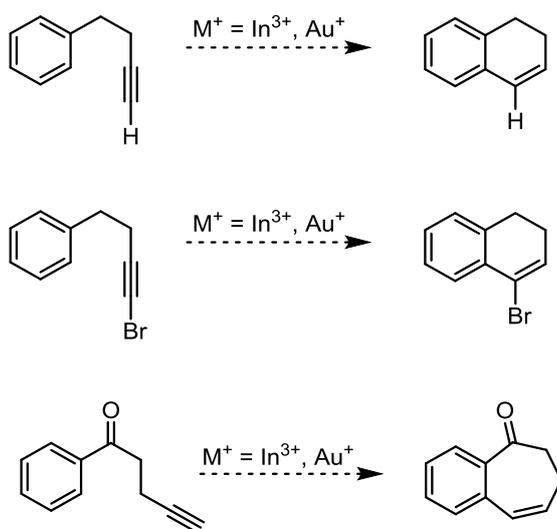
## Objetivos

El objetivo de este trabajo se centra en el estudio de la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinilbencenos bajo catálisis de indio(III). Para alcanzar este objetivo se plantea:

(a) Preparación de diferentes alquinilbencenos terminales, internos y con la inclusión de un grupo cetona en  $\gamma$  al alquino.

(b) Estudio de la actividad catalítica de sales de indio en la reacción de hidroarilación de alquinos.

(c) Comparación de la actividad catalítica de sales de indio con complejos de oro.





# **3. Resultados y** **discusión**

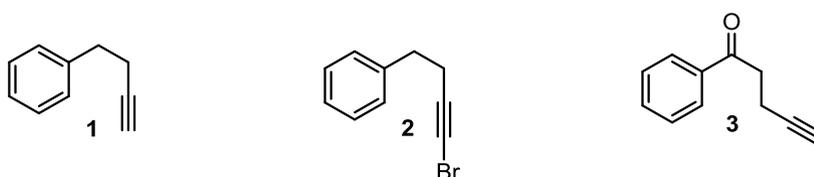


## Resultados y discusión

En este trabajo de fin de grado, de acuerdo con los objetivos propuestos, se recogen los esfuerzos de la ampliación del estudio de la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos (IMHA) a nuevos sustratos alquínlicos que hasta la fecha no habían sido estudiados.

Teniendo en cuenta la bibliografía existente así como el trabajo previo llevado a cabo en el grupo de investigación se seleccionaron; compuestos alquínlicos terminales (**1**), internos, como es el caso de un haloalquino, (**2**) y también un compuesto alquínilbenceno funcionalizado con un grupo cetona en la posición bencílica (**3**), para los cuales prácticamente no hay antecedentes sobre la reacción de hidroarilación intramolecular bajo catálisis de metales de transición (Figura 1).

Figura 1. Sustratos de partida para el estudio de la reacción de IMHA.



Sobre el alquino **1**, únicamente existe un estudio sobre control supramolecular de la quimio- y regioselectividad mediante la encapsulación de catálisis de NHC-Au dentro de un huésped de igual cavidad en donde uno de los resultados llega al producto de hidroarilación intramolecular.<sup>20</sup> Para el bromoalquino **2** no existen ningún antecedente de IMHA. Por último, para el compuesto **3**, no se obtiene el producto de hidroarilación intramolecular. Para este sustrato se ha estudiado la síntesis de 2-metilfuranos a partir de 1-alquín-5-onas utilizando como catalizador Hg(OTf)<sub>2</sub> produciéndose la ciclación de la olefina, siendo el triflato de mercurio un agente altamente eficiente para esta transformación.<sup>21</sup>

Como punto de partida se procedió a estudiar la reacción de hidroarilación intramolecular bajo catálisis de indio(III) utilizando trabajos previos realizados en el grupo de investigación demostrando que es posible llevar a cabo reacciones de hidroarilación intramolecular sobre éteres propargílicos terminales e internos.<sup>19</sup> En este

<sup>20</sup> Cavarzan, A.; Scarso, A.; Sgarbossa, P.; Strukul, G.; N. H. Reek, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2848-2851.

<sup>21</sup> Imagawa, H.; Kurusaki, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3679-3681.

## Resultados y discusión

caso se comprobó que la reacción de IMHA tiene lugar, en tolueno, a temperatura ambiente o bien a 100°C, dependiendo tanto de la riqueza electrónica del anillo aromático como en el alquino.

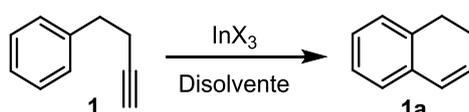
### 3.1. Reactividad de 4-fenil-1-butino (**1**).

Para iniciar este estudio, se ensayó la reacción de IMHA del 4-fenil-1-butino (**1**), comercial, según las condiciones experimentales descritas previamente por el grupo de investigación.

En un primer experimento se ensayó la reacción de hidroarilación de **1** (1.0 equiv.) en presencia de 5 mol% de  $\text{InCl}_3$ , en tolueno a temperatura ambiente. Durante 6 horas solo se observó reactivo de partida y un aumento de la temperatura (60°C – 100°C) durante 18 horas, no condujo al producto de reacción esperado (Entrada 1, Tabla 1).

A continuación se estudió la reacción utilizando otras sales de indio(III) en las mismas condiciones experimentales. El empleo de  $\text{InBr}_3$  condujo a resultados similares al  $\text{InCl}_3$  mientras que la utilización de  $\text{InI}_3$  a 60°C durante 6 horas dio lugar a la formación de trazas del producto de hidroarilación **1a** (Entradas 2 y 3 respectivamente, Tabla 1).

Tabla 1. Resultados obtenidos para el compuesto **1** bajo catálisis de indio.



| Entrada | Catalizador          | T (°C) | t (h) | Producto <sup>1</sup> | Rto (%) |
|---------|----------------------|--------|-------|-----------------------|---------|
| 1       | $\text{InCl}_3$ (5%) | 100    | 18    | -                     | -       |
| 2       | $\text{InBr}_3$ (5%) | 80     | 18    | -                     | -       |
| 3       | $\text{InI}_3$ (5%)  | 60     | 6     | trazas <b>1a</b>      | -       |
| 4       | $\text{InI}_3$ (10%) | 60     | 48    | <b>1a</b>             | 17%     |

<sup>1</sup>) RMN-<sup>1</sup>H del crudo.

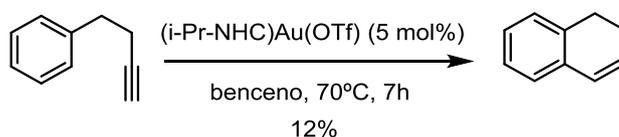
Un aumento de la temperatura y del tiempo de reacción no condujo a un incremento del rendimiento, por lo que se decidió aumentar la cantidad catalítica hasta un 10 mol% de  $\text{InI}_3$ , calentando a 60°C durante 48 horas (Entrada 4, Tabla 1). Estas condiciones experimentales proporcionaron el producto hidroarilación **1a**, con un rendimiento del 17%. El producto **1a** se identificó mediante espectroscopía de RMN y masas. En el

## Resultados y discusión

espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observaron las señales a  $\delta_H$  6.48 y 6.08-6.92 ppm correspondientes a los hidrógenos alquénlicos así como la desaparición del hidrógeno alquínico a 2.90 ppm. Además, en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se identificaron los carbonos alquénlicos a  $\delta_C$  127.5 y 128.6 ppm. El espectro de masas muestra una señal a 130.1 m/z que concuerda con el ion molecular.

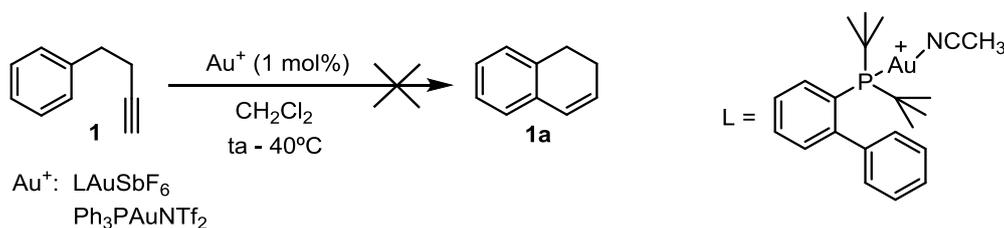
Desde el punto de vista sintético cabe señalar la importancia de la obtención del producto de hidroarilación **1a** (17%) ya que es el primer ejemplo de reacción de hidroarilación intramolecular bajo catálisis de indio para este sustrato. Únicamente se obtiene este producto de IMHA bajo catálisis de oro (12%).<sup>20</sup> En ese trabajo la reacción de hidroarilación se produce con catalizadores de oro encapsulados en medio acuoso (Esquema 17). Estas cápsulas de polipéptidos se mantienen unidas por fuerzas intramoleculares débiles, que interpretan una esfera de solvatación para un catalizador encapsulado organometálico, cambiando su actividad catalítica y selectividad. La actividad catalítica y la selectividad del catalizador son controladas por el entorno de la cápsula, dando una inusual regioselectividad como es el caso del producto **1a**.

Esquema 17. Formación de **1a** mediante un catalizador de oro encapsulado.



Con el propósito de comparar la reactividad del indio frente al oro del producto de hidroarilación **1a**, se planteó la modificación del sistema catalítico cambiando la fuente de indio por oro, siguiendo las condiciones experimentales de la bibliografía para éteres y aminas propargílicas.<sup>10</sup> En este caso, cuando la reacción se llevó a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente o 40°C, utilizando 1 mol% del catalizador de oro LAuSbF<sub>6</sub> durante 24 horas, se observó exclusivamente el reactivo de partida (Esquema 18).

Esquema 18. Reacción de IMHA bajo catálisis de oro.



## Resultados y discusión

---

El empleo de otro catalizador de oro más activo, como  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , bajo las mismas condiciones de reacción, descritas anteriormente, tampoco dio lugar al producto esperado, recuperándose después de 24 horas a  $40^\circ\text{C}$  únicamente el reactivo de partida.

Estos resultados parecen indicar que el compuesto **1** es un sustrato poco reactivo frente a IMHA, ya que se obtiene el producto esperado en un rendimiento muy bajo cuando se emplea un 10 mol% de  $\text{InI}_3$ . Sin embargo, cabe resaltar que es el primer ejemplo de hidroarilación intramolecular llevado a cabo con esta sal para este tipo de sustratos alquinílicos desactivados.

Comparando los resultados obtenidos para la catálisis de indio frente al oro, se puede concluir que la catálisis de indio es más efectiva. A pesar del rendimiento conseguido (17%), la obtención de **1a** es destacable ya que no se han descrito procesos similares a éste, salvo el empleo de un catalizador de oro encapsulado con un 12% de rendimiento.

### 3.2. Reactividad de 1-bromo-4-fenil-1-butino (**2**).

Como ya se comentó en la introducción, la reacción de hidroarilación intramolecular de alquinos transcurre de manera más efectiva mediante el uso de éteres propargílicos con un átomo de bromo en la posición 4 del alquino. Esto causa una mayor electrofilia del alquino aumentando la reactividad de la reacción de hidroarilación intramolecular. Por esta razón nos planteamos estudiar la reactividad del bromoalquino **2**.

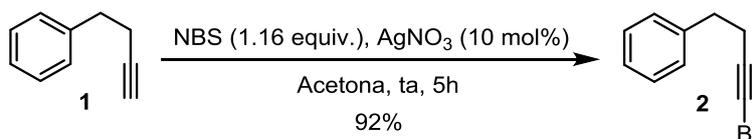
El bromoalquino **2** se preparó, a partir de 4-fenil-1-butino **1** siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>22</sup> por el cual el 1-bromo-4-fenil-1-butino se preparó por reacción de **1** con NBS en presencia de  $\text{AgNO}_3$ , obteniéndose como un aceite amarillo en un rendimiento del 92% (Esquema 19). El bromoalquino **2** se identificó mediante espectroscopía de RMN y masas. En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  se apreció la desaparición de la señal del protón alquinílico a 2.90 ppm y el desplazamiento de las señales de los carbonos secundarios a  $\delta_{\text{H}}$  2.84 y 2.50 ppm. Además, en el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  se apreció la aparición de un carbono cuaternario a  $\delta_{\text{C}}$  38.7 ppm. El espectro de masas muestra una señal a 210 m/z que concuerda con el ion molecular.

---

<sup>22</sup> Nicolai, S.; Waser, J.; *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6324-6327.

## Resultados y discusión

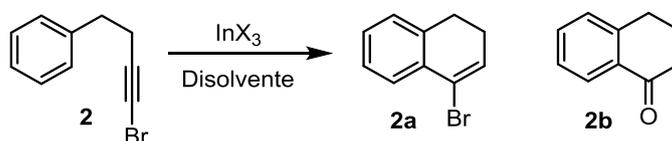
Esquema 19. Síntesis bromoalquino **2**.



A continuación se procedió a estudiar la reacción de hidroarilación intramolecular para el bromoalquino **2** empleando las condiciones experimentales descritas por este grupo de investigación para sustratos similares (Entradas 1, 2 y 3, Tabla 2).

Así, cuando se llevó a cabo la reacción del 1-bromo-4-fenil-1-butino (**2**) en presencia de 5 mol% de InCl<sub>3</sub>, en tolueno a temperatura ambiente, durante 8 horas se observó únicamente el reactivo de partida. Cuando se aumentó la temperatura hasta 80°C durante 48 horas se comprobó mediante cromatografía en capa fina y RMN-<sup>1</sup>H la formación del producto de hidroarilación intramolecular esperado **2a** en un rendimiento del 37%. También se aisló un producto secundario que se identificó mediante RMN-<sup>1</sup>H como la cetona **2b** en un 35% de rendimiento (Entrada 1, Tabla 2).

Tabla 2. Resultados obtenidos para el compuesto **2** bajo catálisis de indio.



| Entrada | Catalizador  | T (°C) | t (h) | Producto <sup>2</sup> | Rto (%)                       |
|---------|--|--------|-------|-----------------------|-------------------------------|
| 1       | InCl <sub>3</sub> (5%)   | 80     | 48    | <b>2a:2b</b> (69:31)  | 37% <b>2a</b> : 35% <b>2b</b> |
| 2       | InBr <sub>3</sub> (5%)   | 80     | 16    | <b>2a:2b</b> (78:22)  | 44% <b>2a</b> : 27% <b>2b</b> |
| 3       | InI <sub>3</sub> (5%)  | 80     | 16    | <b>2a:2b</b> (83:17)  | 68% <b>2a</b> : 14% <b>2b</b> |
| 4       | InI <sub>3</sub> (5%) <sup>1</sup>   | 40     | 24    | <b>2</b>              | -                             |
| 5       | [InI <sub>2</sub> <sup>+</sup> ][SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup> ] (5%) <sup>1</sup> | -20    | 2     | <b>2</b>              | -                             |

<sup>1)</sup> El disolvente empleado es CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>2)</sup> RMN-<sup>1</sup>H del crudo.

Con el fin de optimizar la reacción, se estudió la influencia del disolvente, la temperatura y el tipo de catalizador. Así, el empleo de InBr<sub>3</sub> y el InI<sub>3</sub> como catalizadores condujeron a una mejora de la reactividad en la reacción de IMHA, obteniendo un 44% y 68% de rendimiento de **2a** respectivamente comparado con el 37% obtenido al utilizar InCl<sub>3</sub>. (Entradas 2 y 3 respectivamente, Tabla 2).

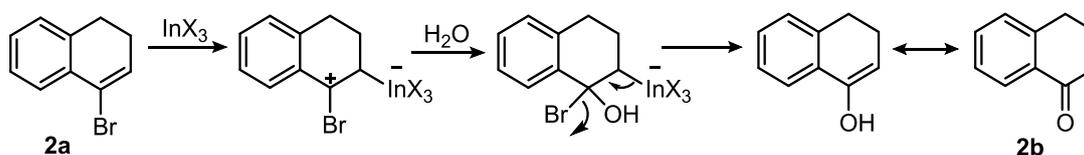
## Resultados y discusión

En estos tres experimentos se obtuvo una mezcla del producto de hidroarilación intramolecular **2a**, y la cetona **2b**. Los mejores resultados se lograron empleando  $\text{InI}_3$  (5 mol%) como catalizador en tolueno, obteniendo el compuesto **2a** en un rendimiento del 68% y el producto **2b** en 14% de rendimiento. Ambos productos se identificaron por espectroscopía de RMN y masas. En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **2a** se observa a  $\delta_{\text{H}}$  6.45 ppm un triplete que corresponde al hidrógeno alquénico. En RMN- $^{13}\text{C}$  se identificó el carbono alquénico a  $\delta_{\text{C}}$  126.4 ppm además del carbono cuaternario a 121.4 ppm. El espectro de masas muestra una señal a 208 m/z, que concuerda con el ion molecular.

El espectro de RMN- $^1\text{H}$  de la cetona **2b** muestra a  $\delta_{\text{H}}$  8.04 ppm un doble doblete que corresponde al hidrógeno del areno apantallado por la cetona y un triplete a 2.97 ppm correspondiente a un carbono secundario. En RMN- $^{13}\text{C}$  se observa el carbono cuaternario de la cetona a  $\delta_{\text{C}}$  198.4 ppm y la aparición de un carbono secundario a 39.2 ppm. El espectro de masas muestra una señal a 146.1 m/z que concuerda con el ion molecular.

La formación de la cetona **2b** se propone a partir del compuesto **2a** mediante hidratación (Esquema 20). Se propuso un mecanismo en el cual la formación de la cetona **2b** podría ser debida a que la sal de indio se coordina nuevamente con la olefina dando lugar a un intermedio catiónico que posteriormente, en presencia de  $\text{H}_2\text{O}$ , da lugar mediante una reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  al alcohol insaturado, el cual tautomeriza a la forma cetona.

Esquema 20. Posible mecanismo propuesto para la formación de la cetona **2b**.



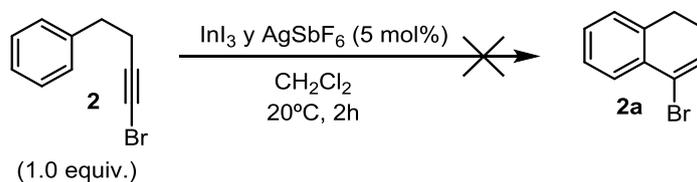
Con objeto de evitar la formación de este producto secundario se probó la reacción en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  utilizando un 5 mol% de  $\text{InI}_3$  a temperatura ambiente durante 20 horas y calentando a  $40^\circ\text{C}$  durante 24 horas, observándose únicamente el reactivo de partida inalterado (Entrada 4, Tabla 2).

Así, con el mismo objetivo se ensayó la reacción del bromoalquino **2** siguiendo un procedimiento experimental descrito,<sup>17</sup> en el que se trabaja con éteres propargílicos y

## Resultados y discusión

alilbencenos utilizando una especie más catalítica y activa generada in situ a partir de  $\text{InI}_3$  y  $\text{AgSbF}_6$  obteniendo  $[\text{InI}_2^+][\text{SbF}_6^-]$  (Esquema 21).

Esquema 21. Condiciones para el catalizador  $[\text{InI}_2^+][\text{SbF}_6^-]$ .

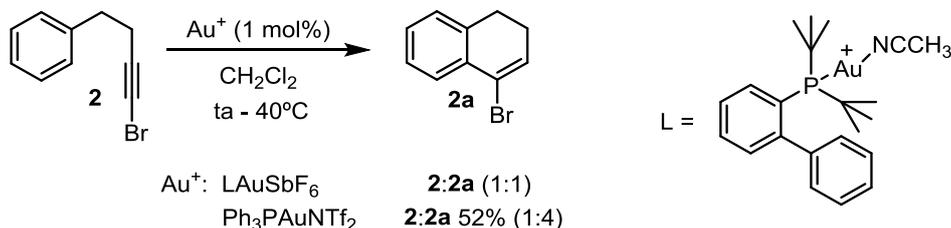


En este sentido, se llevó a cabo la reacción de **2** (1.0 equiv.) en presencia de 5 mol% de  $\text{InI}_3$  y  $\text{AgSbF}_6$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-20^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Sin embargo, bajo estas condiciones únicamente se observó el reactivo de partida inalterado (Entrada 5, Tabla 2).

Durante esta investigación también se planteó la realización de la reacción de hidroarilación intramolecular empleando catálisis de oro (Esquema 22), utilizando las condiciones experimentales de la bibliografía para éteres y aminas propargílicas.<sup>10</sup>

De este modo, cuando se llevó a cabo la reacción de hidroarilación intramolecular del bromoalquino **2** en presencia de 1 mol% de  $\text{LAuSbF}_6$ , en tolueno a temperatura ambiente, durante 20 horas solo se observó el reactivo de partida. Un aumento de la temperatura hasta  $40^\circ\text{C}$ , durante 24 horas, dio lugar a la formación de **2a** en una proporción 1:1 con el reactivo de partida.

Esquema 22. Reacción de IMHA del bromoalquino **2** bajo catálisis de oro.



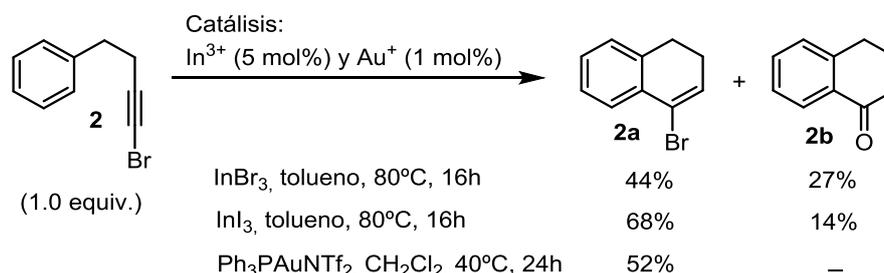
En cambio, el empleo de  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ , manteniendo las mismas condiciones de reacción, produjo mejores resultados formándose **2a** en una proporción (1:1) con respecto al reactivo de partida tras 20 horas de reacción a temperatura ambiente. Al aumentar la temperatura hasta  $40^\circ\text{C}$ , durante 24 horas, se observó una mayor formación de **2a** que de **2** en una proporción (1:4). El compuesto **2a** se aisló en un 52% y se

## Resultados y discusión

identificó mediante espectroscopía de RMN y masas a través de las señales mencionadas anteriormente.

El estudio realizado pone de manifiesto que el empleo de sales de indio conduce a mejores resultados que la catálisis de oro, proporcionando el compuesto de hidroarilación intramolecular en mayor rendimiento. Sin embargo, la catálisis de oro presenta la ventaja de que no da lugar a la formación de la cetona (Esquema 23).

Esquema 23. Reactividad y regioselectividad del compuesto **2**.



### 3.3. Reactividad de 1-fenilpent-4-in-1-ona (**3**).

Avanzando en la investigación y a la vista a los resultados obtenidos en la reacción de hidroarilación intramolecular con los sustratos alquínílicos **1** y **2**, se procedió al estudio de la reactividad del sustrato alquínílico **3**, un alquinilbenceno funcionalizado con un grupo cetona en la posición bencílica.

El compuesto **3** se preparó de acuerdo al procedimiento experimental descrito,<sup>23</sup> mediante reacción de acetofenona y 1,1-dimetilhidrazona obteniendo la hidrazona **4a** como un aceite amarillo claro con un rendimiento del 54% (Esquema 24). El compuesto **4a** se identificó mediante espectroscopía de RMN y masas. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observó la aparición de un singulete que corresponde a los dos metilos de la hidrazona a  $\delta_{\text{H}}$  2.60 ppm. Además, en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se observó la aparición de los dos carbonos primarios a  $\delta_{\text{C}}$  47.2 ppm correspondientes a la hidrazona. El espectro de masas muestra una señal a 162 m/z, que corresponde con el ion molecular.

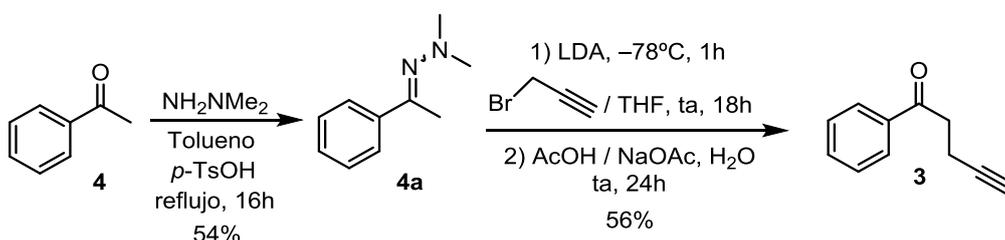
La siguiente etapa consistió en la alquilación de la hidrazona **4a** con el bromuro propargílico y posterior hidrólisis, obteniendo un sólido cristalino amarillo claro **3** en un

<sup>23</sup> Hernández-Alonso, D; Zankowski, S; Adriaenssens, L; Ballester, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 1022–1029.

## Resultados y discusión

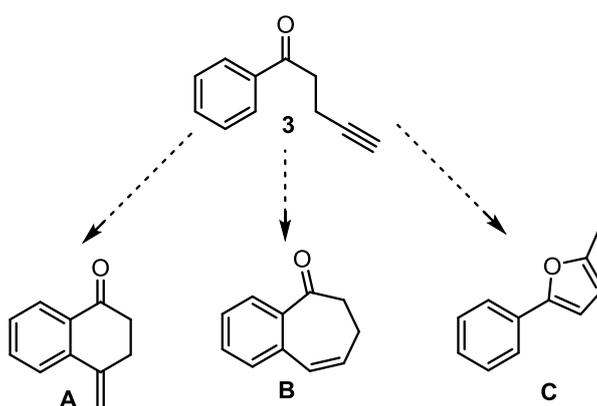
rendimiento del 56% (Esquema 24). El producto **3** se identificó mediante espectroscopía de RMN y masas. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se apreció la aparición de la señal del protón alquínico a  $\delta_H$  1.98 ppm y la desaparición del singulete de los dos metilos de la hidrazona a 2.60 ppm. Además, en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se apreció la desaparición de los dos carbonos primarios a  $\delta_C$  47.2 ppm y la aparición de un carbono terciario del alquino a 68.7 ppm correspondiente al alquino. El espectro de masas muestra una señal a 158.1 m/z que concuerda con el ion molecular.

Esquema 24. Síntesis de cetoalquinilbenceno **3**.



Como hipótesis inicial se consideró la posibilidad de la posible regioselectividad del compuesto **3** para formar el compuesto **A** o **B** a través de una ciclación 6-*exo* o 7-*endo* respectivamente. Sin embargo, debido a la coordinación de las sales de indio al alquino, también se pensó en la posibilidad del ataque nucleófilo al alquino para formar el furano **C** (Esquema 25).

Esquema 25. Estudio de la regioselectividad del 1-fenilpent-4-in-1-ona (**3**).

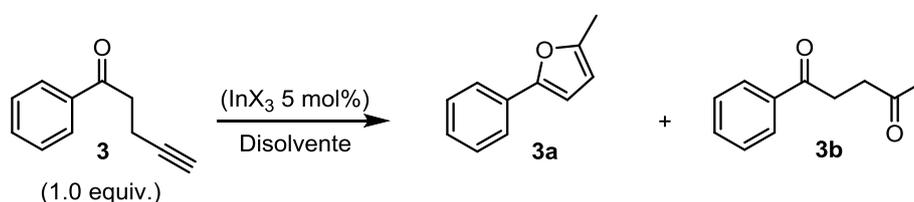


El estudio de la reacción de hidroarilación intramolecular para 1-fenilpent-4-in-1-ona **3** comenzó utilizando las condiciones experimentales descritas por el grupo de investigación realizándose todos los ensayos a temperatura ambiente. Así, cuando se llevó a cabo la reacción de **3** en presencia de 5 mol% de  $\text{InCl}_3$ , en tolueno a temperatura

## Resultados y discusión

ambiente durante 48 horas, se observó, mediante análisis de crudo de RMN, una mezcla del sustrato cetoalquinilbenceno **3** junto con un producto. Se aisló mediante columna cromatográfica en 32% de rendimiento (Entrada 1, Tabla 3) y se identificó mediante espectroscopía de RMN como el producto **3b**, resultante de la hidratación regioselectiva del alquino. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se observó la señal correspondiente al metilo en alfa a la cetona a  $\delta_{\text{H}}$  2.26 ppm y la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno alquinílico terminal a 1.98 ppm. Además, en el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se identificó el carbono primario en alfa a la cetona a  $\delta_{\text{C}}$  30.0 ppm y la aparición de las señales de los carbonos cuaternarios de los grupos carbonilo a 198.4 y 207.1 ppm.

Tabla 3. Resultados obtenidos para el compuesto **3** bajo catálisis de indio.



| Entrada | Catalizador                        | t (h) | Producto <sup>2</sup> | Rto (%)       |
|---------|------------------------------------|-------|-----------------------|---------------|
| 1       | InCl <sub>3</sub> (5%)             | 48    | <b>3:3b</b> (28:72)   | 32% <b>3b</b> |
| 2       | InBr <sub>3</sub> (5%)             | 24    | <b>3:3b</b> (23:77)   | -             |
| 3       | InI <sub>3</sub> (5%)              | 19    | Trazas <b>3a:3b</b>   | 39% <b>3b</b> |
| 4       | InI <sub>3</sub> (5%) <sup>1</sup> | 21    | Trazas <b>3a:3b</b>   | -             |

<sup>1)</sup> El disolvente empleado es CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>2)</sup> RMN-<sup>1</sup>H del crudo.

También se llevó a cabo la reacción empleando como catalizador InBr<sub>3</sub> observando el mismo resultado que con InCl<sub>3</sub> por lo que se decidió no aislar el compuesto 1,4-dicarbonílico **3b** (Entrada 2, Tabla 3). Sin embargo, el empleo de InI<sub>3</sub> tras 19 horas de reacción dio lugar a trazas del furano **3a** y también a la formación de la cetona **3b** (Entrada 3, Tabla 3).

Una vez comprobado que el catalizador de InI<sub>3</sub> resultó ser más activo y selectivo que InCl<sub>3</sub> y InBr<sub>3</sub> para la reacción de hidroarilación intramolecular, se realizó un nuevo experimento para comprobar el efecto del disolvente. Sin embargo el empleo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente, en presencia de 5 mol% de InI<sub>3</sub> a temperatura ambiente durante 21 horas, condujo a un resultado similar por lo que no se aisló el producto **3b** (Entrada 4, Tabla 3).

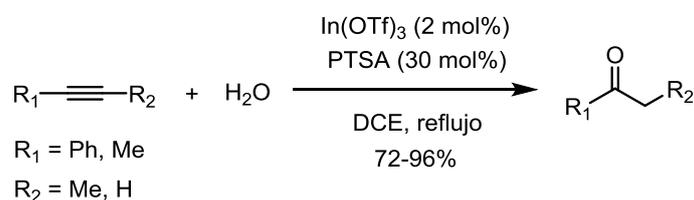
## Resultados y discusión

A pesar de que nuestro objetivo consistía en estudiar la reactividad del cetoalquilbenceno **3** frente a la reacción de IMHA bajo catálisis de indio, cabe resaltar la obtención de la cetona **3b** procedente de la hidratación regioselectiva del alquino Markovnikov. La hidratación de alquinos, es un proceso que permite obtener de manera sencilla compuestos carbonílicos. Normalmente se lleva a cabo con una buena economía atómica en presencia de ácidos y requiere un exceso, por lo que se han empleado los metales de transición como catalizadores en este proceso.<sup>24</sup>

Dicha reacción da lugar a la formación de los regioisómeros Markovnikov y anti-Markovnikov, obteniéndose mayoritariamente uno de ellos en función del catalizador empleado. Se han empleado varios ácidos de Lewis y de Brønsted, entre ellos mercurio, rodio, rutenio, paladio, platino, osmio e iridio.<sup>25</sup> Los catalizadores más activos para la hidratación del triple enlace se basan todavía en metales de transición tóxicos y caros. Se conocen pocos ejemplos de reacciones de hidroarilación de alquinos catalizadas por oro<sup>24</sup> e indio.<sup>26</sup> Por lo que el empleo de un catalizador eficiente, barato y fácilmente disponible para la hidratación de alquinos todavía es un reto sintético.

En este contexto, se demostró que las sales de indio(III), concretamente  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (2 mol%), son eficientes para interactuar con un alquino en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) 30 mol% y 1.0 equiv. de  $\text{H}_2\text{O}$ , calentando a reflujo en dicloroetano (DCE) para obtener el compuesto carbonílico Markovnikov en buen rendimiento (Esquema 26).<sup>26</sup>

Esquema 26. Hidrólisis de alquinos bajo catálisis de indio.



Los resultados obtenidos indican que después de que la sal de indio activa el alquino, tiene lugar la adición de agua procedente de la atmósfera, proponiéndose un mecanismo para la formación del producto **3b** (Esquema 27).

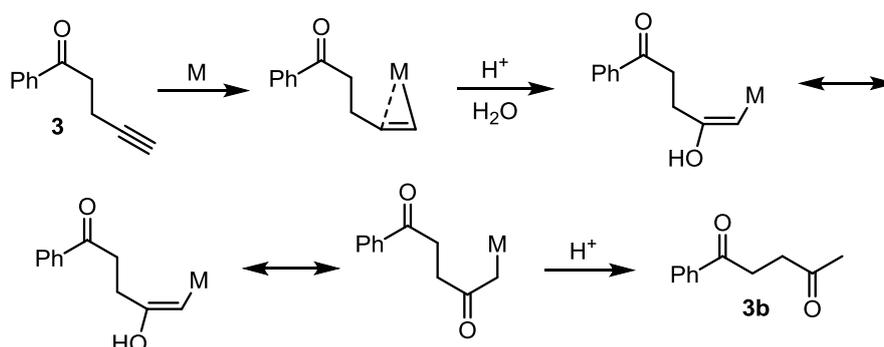
<sup>24</sup> Goodwin, J. A.; Aponick, A. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 8730-8741.

<sup>25</sup> (rodio) Liu, X.; Liu, L.; Wang, Z.; Fu, X. *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 11896-11898.; (paladio) Li, X.; Hu, G.; Luo, P.; Tang, G.; Gao, Y.; Xu, P.; Zhao, Y. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 2427-2432.

<sup>26</sup> Gao, Q.; Li, S.; Pan, Y.; Xu, Y.; Wang, H. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 3775-3781.

## Resultados y discusión

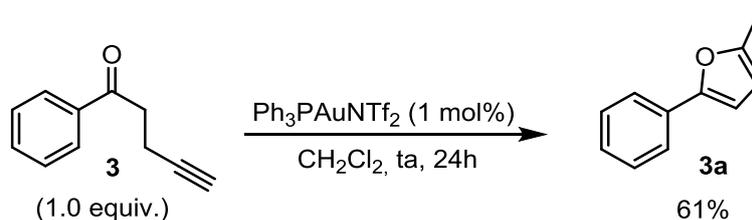
Esquema 27. Mecanismo propuesto para la formación del producto **3b**.



En la bibliografía, también está descrita la obtención del compuesto **3b** a partir del alquino **3** utilizando catálisis de mercurio(II).<sup>21</sup> En este caso observaron que el empleo de disolventes polares como  $CH_3CN$  y  $CH_3NO_2$  favorecía la formación del compuesto dicarbonílico **3b** a parte de la formación del furano **3a**. Los autores sugieren que aunque la reacción se lleva a cabo en condiciones inertes, postulan la posibilidad de que haya agua para explicar la formación del compuesto 1,4-dicarbonílico **3b**.

Siguiendo con nuestra investigación nos propusimos estudiar la reactividad del cetoalquinilbenceno **3** frente a otros catalizadores, más concretamente mediante catálisis de oro. La reacción de **3** con 1 mol% de  $Ph_3PAuNTf_2$ , en  $CH_2Cl_2$  a temperatura ambiente durante 24 horas, condujo a la formación del furano **3a** en un rendimiento del 61% además de trazas de la dicetona **3b** (Esquema 28).

Esquema 28. Reactividad de **3** bajo catálisis de oro.

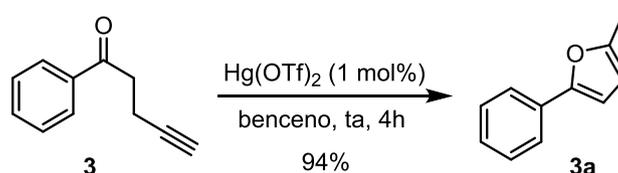


El furano **3a** se identificó mediante espectroscopía de RMN y masas. En el espectro de  $RMN-^1H$  se observó una señal a  $\delta_H$  2.26 ppm correspondiente al metilo apantallado por el éter y las señales características de los hidrógenos alquenílicos a 6.54 y 6.07-6.06 ppm. En el espectro de  $RMN-^{13}C$  se observó el carbono primario del metilo a  $\delta_C$  13.7 ppm, además de las señales alquenílicas a 105.8 y 107.6 ppm. El espectro de masas muestra una señal a 158.1 m/z que concuerda con el ion molecular.

## Resultados y discusión

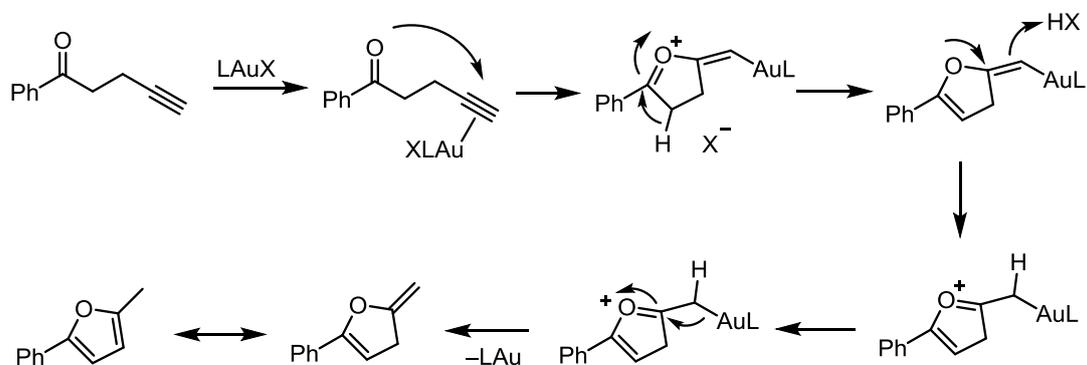
Como se comentó anteriormente en la bibliografía encontrada para el compuesto **3**, se produce la formación del furano **3a** en altos rendimientos cuando se emplea catálisis de mercurio(II). (Esquema 29).<sup>21</sup>

Esquema 29. Reactividad del compuesto **3** bajo catálisis de mercurio.



El mecanismo de la formación del furano **3a** se puede explicar mediante la complejación  $\pi$  del alquino con el metal. A continuación, la participación del carbonilo produce el oxocación, el cual forma por desprotonación un intermedio vinílico de oro. Una nueva protonación genera de nuevo el oxocación que, posteriormente tras la eliminación reductora del oro e isomerización, genera el producto esperado (Esquema 30).

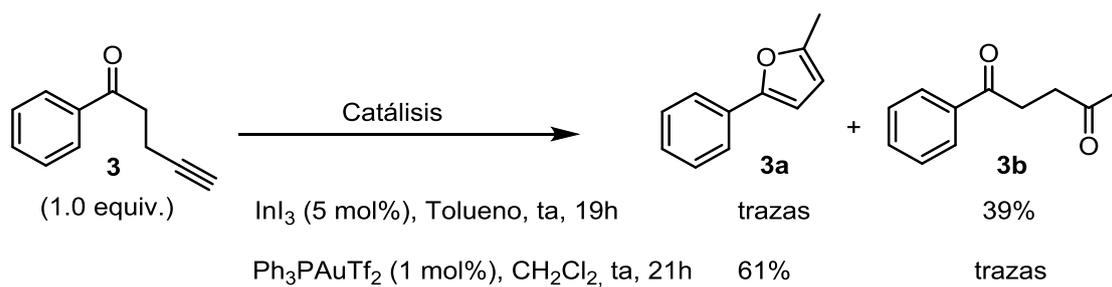
Esquema 30. Mecanismo formación furano.<sup>21</sup>



Al contrario que los ejemplos anteriores usando sales de indio(III), en los que se obtenía la hidratación Markovnikov del alquino, al emplear catálisis de oro se favorece la formación del furano mediante el ataque nucleófilo del oxígeno (Esquema 31).

## Resultados y discusión

Esquema 31. Reactividad y regioselectividad del cetoalquinilbenceno **3**.



Utilizando una catálisis de indio se produce la hidratación del alquino en un rendimiento moderado, mientras que bajo catálisis de oro se produce el furano en un rendimiento del 61%.

# **4. Procedimiento** **experimental**



## Procedimiento experimental

---

### 4.1. Condiciones generales.

Todo el material empleado en las reacciones se secó en una estufa a 120°C durante varias horas. Al retirarlo de la estufa se colocó un séptum de goma y se utilizó una corriente de Ar junto con una salida mediante una cánula. Cuando se enfrió se eliminaron los restos de humedad utilizando un mechero de metanol y posteriormente se dejó enfriar. Salvo indicación contraria, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de Ar y las temperaturas indicadas hacen referencia a las temperaturas del baño empleado.

Los disolventes empleados; tolueno, Et<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se purificaron por destilación bajo argón antes de su uso y se encuentran secos sobre sodio y en el caso del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre CaH<sub>2</sub>. Salvo indicación contraria, todos los reactivos y disolventes son comerciales y se utilizaron sin purificación previa.

La disolución de diisopropilamido de litio (LDA) se preparó inmediatamente antes de su uso, mediante la adición de *i*-Pr<sub>2</sub>NH (1.0 equiv.) sobre una disolución de *n*-BuLi en hexano (Aldrich, 2.50 M, 1.0 equiv.) a -78°C y posterior dilución con THF.

Las reacciones a elevada temperatura se realizaron empleando placas calefactoras de la marca IKA C-MAG HS 7, mientras que para las reacciones a 0°C se emplearon baños de agua-hielo y para las reacciones a baja temperatura se empleó una sonda de refrigeración Crycool-Inmersion Cooler CC-100 de Neslab.

La purificación de los compuestos se realizó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh).<sup>27</sup> Para la cromatografía en capa fina también se utilizó gel de sílice Merck 60 F254 utilizando una lámpara de luz UV (254 nm) y posterior revelado en una disolución de ácido fosfomolibdico en etanol.

Para la caracterización de los distintos compuestos se enviaron las muestras a los Servicios de Apoyo á Investigación (SAI) de la UDC, realizándose distintas técnicas. Para RMN se utilizó un espectrómetro Bruker Advance 300, RMN-<sup>1</sup>H en 300 MHz y RMN-<sup>13</sup>C en 75 MHz. Se empleó CDCl<sub>3</sub> como disolvente y como referencia interna a las trazas de CHCl<sub>3</sub>, que contiene el disolvente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en ppm, y las constantes de acoplamiento (*J*) en hercios (Hz). Los espectros

---

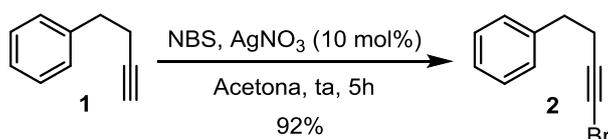
<sup>27</sup> Still, W.C.; Hahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923-2925.

## Procedimiento experimental

de masas, de baja y de alta resolución se realizaron en un espectrómetro de sector magnético Thermo MAT95XP y en un espectrómetro de analizador cuadrupolar Termo TraceMS Vector 22 respectivamente. Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro Bruker Vector 22. Los puntos de fusión se midieron en un aparato Stuart Scientific SMP3 de Bibby.

### 4.2. Preparación de sustratos.

#### 4.2.1. Síntesis del 1-bromo-4-fenil-1-butino (**2**).<sup>22</sup>



Sobre una disolución de 4-fenil-1-butino (704 mg, 5.41 mmol, 1.0 equiv.) en 30 mL de acetona se añadió NBS (1.12 g, 6.27 mmol, 1.16 equiv.) y AgNO<sub>3</sub> (91.8 mg, 0.541 mmol, 0.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas tras comprobar que se consumió todo el reactivo de partida mediante cromatografía en capa fina (2% AcOEt/Hexano). La mezcla de reacción se filtró a vacío y el disolvente se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron aproximadamente 5 mL de hexano, se filtró nuevamente a vacío y el disolvente se concentró a presión reducida. El crudo resultante, aceite naranja, se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% AcOEt/Hexano). Después de eliminar el disolvente y secar el producto a vacío, se obtuvo el compuesto **2** (1.03 g, 92%) como un aceite incoloro.

**R<sub>f</sub>** (2% AcOEt/Hexano): 0.47.

**IR (ATR):** 3270, 3027, 2928, 2861, 2218, 1945, 1585, 1496, 1453 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.34-7.29 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 2.84 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.50 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H) ppm.

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  140.2 (C), 128.42 (2 x CH), 128.36 (2 x CH), 126.4 (CH), 79.6 (C), 38.7 (C), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>) ppm.

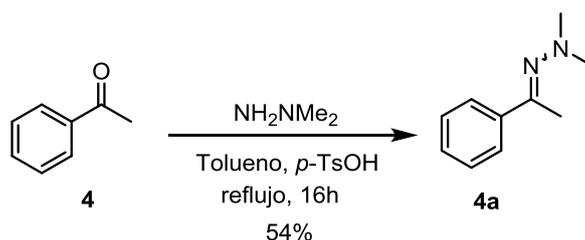
**EM (IE) *m/z* (%):** 210 [M, <sup>81</sup>Br]<sup>+</sup> (5), 208 [M, <sup>79</sup>Br]<sup>+</sup> (6), 129 [M - Br]<sup>+</sup> (67).

**EMAR (IE):** *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>Br 207.9882, encontrado 207.9884.

## Procedimiento experimental

### 4.2.2. Síntesis del 1-fenilpent-4-in-1-ona (**3**).<sup>23</sup>

#### 4.2.2.1. Obtención de la 1,1-dimetil-2-(1-feniletiletilideno)hidrazona (**4a**).



A un matraz de fondo redondo de 100 mL conectado a un refrigerante Liebig y equipado con un aparato Dean-Stark se le añadió acetofenona (3.0 g, 24.97 mmol, 1.0 equiv.), 1,1-dimetilhidrazona (4.5 g, 74.91 mmol, 3.0 equiv.) seguido de 12 mL de tolueno seco. Posteriormente se añadió *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.24 g, 1.25 mmol, 0.05 equiv.) y la mezcla de reacción, de color amarillo, se agitó a reflujo (120°C) durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, mediante RMN-<sup>1</sup>H de una alícuota, se comprobó que se había consumido todo el reactivo de partida. A continuación el disolvente se concentró a presión reducida y se secó a vacío, obteniéndose un aceite amarillo. El crudo de reacción se purificó mediante destilación en un horno de bolas (3 mba y 110°C) obteniendo el compuesto **4a** (2.189 g, 54%) como un aceite amarillo claro.

**IR (ATR):** 3404, 2921, 2852, 1736, 1467 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.75-7.71 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.35 (s, 3H) ppm.

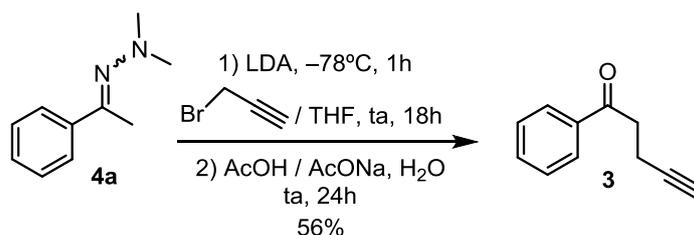
**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  162.0 (C), 139.1 (C), 129.2 (CH), 128.2 (2 x CH), 126.4 (2 x CH), 47.2 (2 x CH<sub>3</sub>), 15.6 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**EM (IE) *m/z* (%):** 162 [M]<sup>+</sup> (100), 147 [M - CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (25), 132 [M - C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>]<sup>+</sup> (24).

**EMAR (IE):** *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> 162.1152, encontrado 162.1147.

## Procedimiento experimental

### 4.2.2.2. Alquilación e hidrólisis de la 1,1-dimetil-2-(1-feniletiletilideno)hidrazona (**3**).<sup>28</sup>



Sobre una disolución de 1,1-dimetil-2-(1-feniletiletilideno)hidrazona (1.0 g, 6.16 mmol, 1.0 equiv.) en 10 mL de THF seco a  $-78^{\circ}\text{C}$  se adicionó, vía cánula, una disolución de LDA (13.55 mmol, 2.2 equiv.) y se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo, a la mezcla de reacción, que presenta color amarillo-anaranjado, se le añadió bromuro propargílico gota a gota vía jeringa (0.55 mL, 6.16 mmol, 1.0 equiv.), tornando la disolución a marrón oscuro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón hasta la desaparición del reactivo de partida. Transcurridas 18 horas, se comprobó mediante cromatografía en capa fina (2 % AcOEt/ Hexano) que no quedaba reactivo de partida. La reacción se detuvo añadiendo 20 mL de disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . A continuación la fase orgánica se extrajo con éter (3 x 20 mL), se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró a gravedad y el disolvente se concentró a presión reducida, obteniendo un aceite marrón que se empleó en la siguiente etapa sin purificar.

Al residuo obtenido se le añadió ácido acético (3 mL, 52.5 mmol, 8.5 equiv.), acetato de sodio (1.49 g, 18.5 mmol, 3 equiv.), agua (0.5 mL, 30.8 mmol, 5 equiv.) y 3 mL THF. La disolución se mantuvo en agitación al aire y transcurridas 24 horas la mezcla de reacción se basificó hasta un pH de 11 añadiéndole NaOH 2M. La fase orgánica se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL) y se lavó con 25 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y con 25 mL de una disolución acuosa saturada de NaCl, se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró a gravedad y el disolvente se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-20% AcOEt/Hexano) obteniéndose después de concentrar y secar a vacío el compuesto **3** (0.547 g, 56 %) como un sólido cristalino amarillo claro [(p.f.)<sup>28</sup> =  $66 - 68^{\circ}\text{C}$ , (p.f.) =  $67 - 69^{\circ}\text{C}$ ].

<sup>28</sup> Bacchi, A.; Costa, M.; Della Cà, N.; Gabriele, B.; Salerno, G.; Cassoni, S. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4971-4979.

## Procedimiento experimental

**Rf (2% AcOEt/Hexano):** 0.125.

**IR (ATR):** 3294, 3062, 2918, 1683  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.97 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.25 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.63 (dt,  $J = 7.3, 2.6$  Hz, 2H), 1.98 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H) ppm.

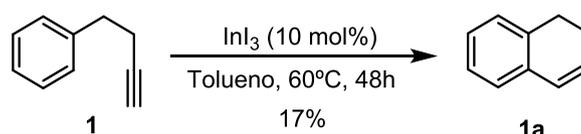
**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  197.6 (C), 136.5 (C), 133.3 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 83.3 (C), 68.7 (CH), 37.6 ( $\text{CH}_2$ ), 13.2 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**EM (IE)  $m/z$  (%):** 158.1  $[\text{M}]^+$  (53), 105  $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_5]^+$  (100),  $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$  (82).

**EMAR (IE):**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}$  158.0726, encontrado 158.0724.

### 4.3. Reacciones de hidroarilación intramolecular de alquinos (IMHA).

#### 4.3.1. Síntesis de 1,2-dihidronaftaleno (**1a**).<sup>29</sup>



En un tubo Schlenk previamente purgado y flameado se introdujo  $\text{InI}_3$  (38.06 mg, 0.0768 mmol, 0.1 equiv.) y a continuación una disolución de 4-fenil-1-butino (100 mg, 0.768 mmol, 1.0 equiv.) en 5 mL de tolueno seco. Seguidamente se selló el tubo, y la mezcla de reacción se calentó a  $60^\circ\text{C}$ . Se siguió la reacción mediante cromatografía en capa fina (hexano) y trascurridas 48 horas, la reacción se detuvo por adición de 2 mL de MeOH, el disolvente se concentró a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-20% AcOEt/Hexano), obteniéndose después de concentrar el disolvente y secar a vacío, el compuesto **1a** (17mg, 17%) como un aceite incoloro.

**Rf (Hexano):** 0.37.

**RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.19-7.02 (m, 4H), 6.48 (td,  $J = 9.6, 1.9$  Hz, 1H); 6.08-6.02 (m, 1H), 2.82 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H) ppm.

**RMN- $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  135.4 (C), 134.1 (C), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 125.9 (CH), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.2 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

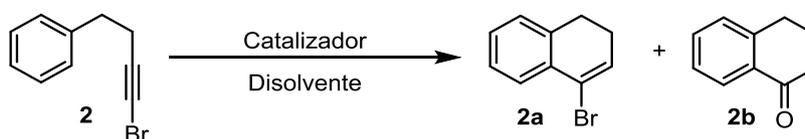
<sup>29</sup> (a) Cavarzan, A.; Scarso, A.; Sgarbossa, P.; Strukul, G.; N. H. Reek, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 2848-2851.; (b) Majetich, G.; Irvin, T.; Thompson, S. *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56*, 3326-3329.

## Procedimiento experimental

**EM (IE)  $m/z$  (%):** 130.1  $[M]^+$  (53), 129.1  $[M - H]^+$  (100).

**EMAR (IE):**  $m/z$  calculado para  $C_{10}H_{10}$  130.0777, encontrado 130.0769.

### 4.3.2. Síntesis de 4-bromo-1,2-dihidronaftaleno y obtención de 3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona (**2b**).<sup>30</sup>



|   |     |     |
|---|-----|-----|
| <b>Procedimiento A:</b><br>InI <sub>3</sub> (5 mol%), 80°C, 16h, Tolueno  | 68% | 14% |
| <b>Procedimiento B:</b><br>Ph <sub>3</sub> PAuNTf <sub>2</sub> (1 mol%), 40°C, 24h, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 52% | —   |

#### - Procedimiento A:

En un tubo Schlenk previamente purgado y flameado se introdujo InI<sub>3</sub> (9.5 mg, 0.0192 mmol, 0.05 equiv.) seguido de una disolución de 1-bromo-4-fenil-1-butino (80 mg, 0.385 mmol, 1.0 equiv.) en 5 mL de tolueno seco. Se selló el tubo y la mezcla de reacción se agitó a 80°C. Una vez comprobada la desaparición del producto de partida mediante cromatografía en capa fina (2% AcOEt/Hexano), transcurridas 16 horas, la reacción se detuvo por adición de aproximadamente 2 mL de MeOH. A continuación se concentró el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-20% AcOEt/Hexano), obteniéndose, después de concentrar el disolvente y secar a vacío, el compuesto **2a** (54 mg, 68%) como un aceite incoloro y el compuesto **2b** (8 mg, 14%) como un aceite amarillo.

#### - Procedimiento B:

En un tubo Schlenk previamente purgado y flameado se introdujo Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (7.55 mg, 0.0048 mmol, 0.01 equiv.) seguido de la adición vía cánula de una disolución de 1-bromo-4-fenil-1-butino (100 mg, 0.481 mmol, 1.0 equiv.) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. Seguidamente se selló el tubo y la mezcla de reacción se agitó a 40°C. Se siguió la reacción mediante cromatografía en capa fina (2% AcOEt/Hexano) y transcurridas 24 horas, una vez comprobada la desaparición del reactivo de partida, el disolvente se

<sup>30</sup> (a) Prasan Ojha, D.; Ramaiah Prabhu, K. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 18-21.; (b) Mori, N.; Togo, H. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5915-5925.; (c) Wang, Y.; Kuang, Y.; Wang, Y. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 5852-5855.

## Procedimiento experimental

---

concentró a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0-10% AcOEt/Hexano), obteniéndose, después de concentrar y secar a vacío, el compuesto **2a** (52 mg, 52%) como un aceite incoloro.

### Compuesto 2a:

**Rf (2% AcOEt/Hexano):** 0.49.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.55 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 2H), 7.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.45 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.85 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H) ppm.

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  136.3 (C), 133.0 (C), 130.6 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 121.4 (C), 27.6 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**EM (IE)  $m/z$  (%):** 208 [M]<sup>+</sup> (100), 206 [M - 2H]<sup>+</sup> (94).

**EMAR (IE):**  $m/z$  calculado para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>Br 207.9726, encontrado 207.9724.

### Compuesto 2b:

**Rf (5% AcOEt/Hexano):** 0.25.

**IR (ATR):** 3064, 3024, 2928, 2866, 1679 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  8.04 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H); 7.33-7.24 (m, 2H), 2.97 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H) ppm.

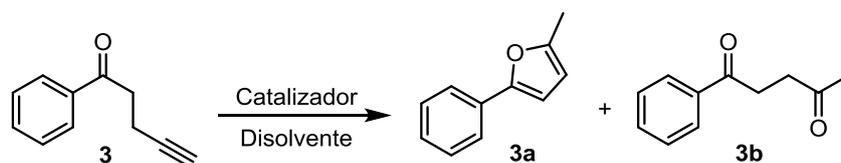
**RMN-<sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  198.4 (C), 144.5 (C), 133.4 (CH), 132.6 (C), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**EM (IE)  $m/z$  (%):** 146.1 [M]<sup>+</sup> (64), 118.0 [M - CO]<sup>+</sup> (100).

**EMAR (IE):**  $m/z$  calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O 146.0726, encontrado 146.0720.

## Procedimiento experimental

### 4.3.3. Síntesis de 2-metil-5-fenilfurano (**3a**) y obtención del 1-fenilpentano-1,4-diona (**3b**).<sup>21</sup>



**Procedimiento A:**

InI<sub>3</sub> (5 mol%), ta, 19h, Tolueno

trazas

39%

**Procedimiento B:**

Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (1 mol%), ta, 24h, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

61%

trazas

- *Procedimiento A:*

En un tubo Schlenk previamente purgado y flameado se añadió InI<sub>3</sub> (8.6 mg, 0.0174 mmol, 0.05 equiv.) seguido de la adición de una disolución de 1-fenilpent-4-in-1-ona (55 mg, 0.348 mmol, 1.0 equiv.) en 5 mL de tolueno seco. Seguidamente se selló el tubo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se siguió la reacción mediante cromatografía en capa fina (10% AcOEt/Hexano) comprobando que trascurridas 19 horas se consumió todo el reactivo de partida. A continuación se concentró el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (5-35% AcOEt/Hexano), obteniéndose, después de concentrar el disolvente y secar a vacío, el compuesto **3b** (24 mg, 39%) como un aceite incoloro.

- *Procedimiento B:*

En un tubo Schlenk previamente purgado y flameado se añadió Ph<sub>3</sub>PAuNTf<sub>2</sub> (9.94 mg, 0.0062 mmol, 0.01 equiv.) seguido de la adición de una disolución de 1-fenilpent-4-in-1-ona (70 mg, 0.443 mmol, 1.0 equiv.) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. Seguidamente se selló el tubo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se comprobó mediante cromatografía en capa fina (10% AcOEt/Hexano) que trascurridas 24 horas se consumió todo el reactivo de partida. Posteriormente se concentró el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (1-10% AcOEt/Hexano), obteniéndose, después de concentrar el disolvente y secar a vacío, el compuesto **3a** (43 mg, 61%) como un aceite incoloro.

## Procedimiento experimental

---

### Compuesto 3a:

**Rf (10% AcOEt/Hexano):** 0.57.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.64 (dd,  $J = 8.3, 0.9$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.54 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.07-6.06 (m, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm.

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  152.3 (C), 151.9 (C), 131.2 (C), 128.6 (2 x CH), 126.7 (CH), 123.3 (2 x CH), 107.6 (CH), 105.8 (CH), 13.7 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**EM (IE)  $m/z$  (%):** 158.1 [M]<sup>+</sup> (100), 157.1 [M - H]<sup>+</sup> (44).

**EMAR (IE):**  $m/z$  calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O 158.0726, encontrado 158.0733.

### Compuesto 3b:

**Rf (10% AcOEt/Hexano):** 0.11.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7.98 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 3.28 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.89 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm.

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  207.1 (C), 198.4 (C), 136.7 (C), 133.1 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>3</sub>) ppm.

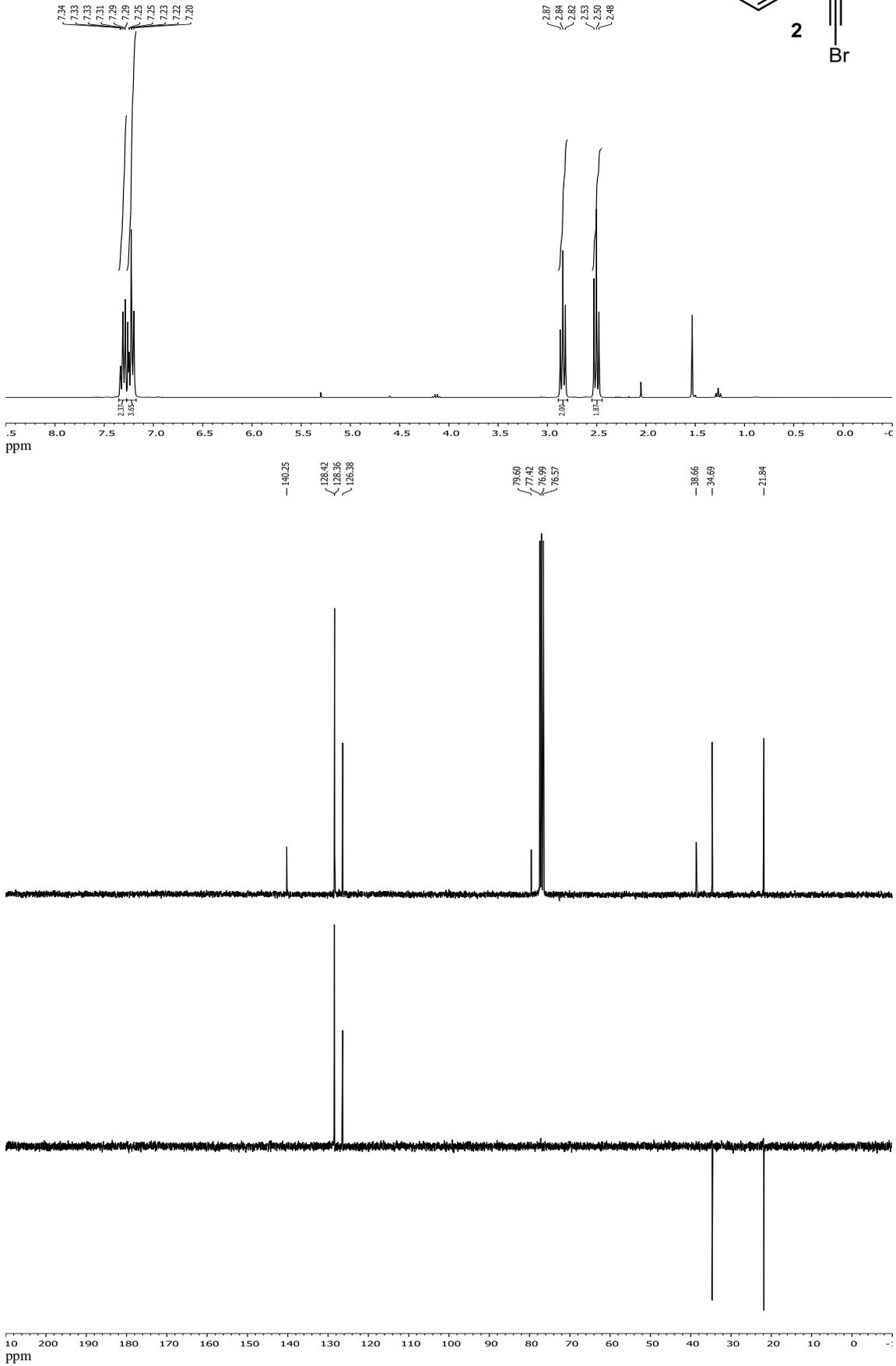
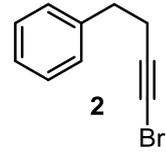


# **5. ESPECTROS**



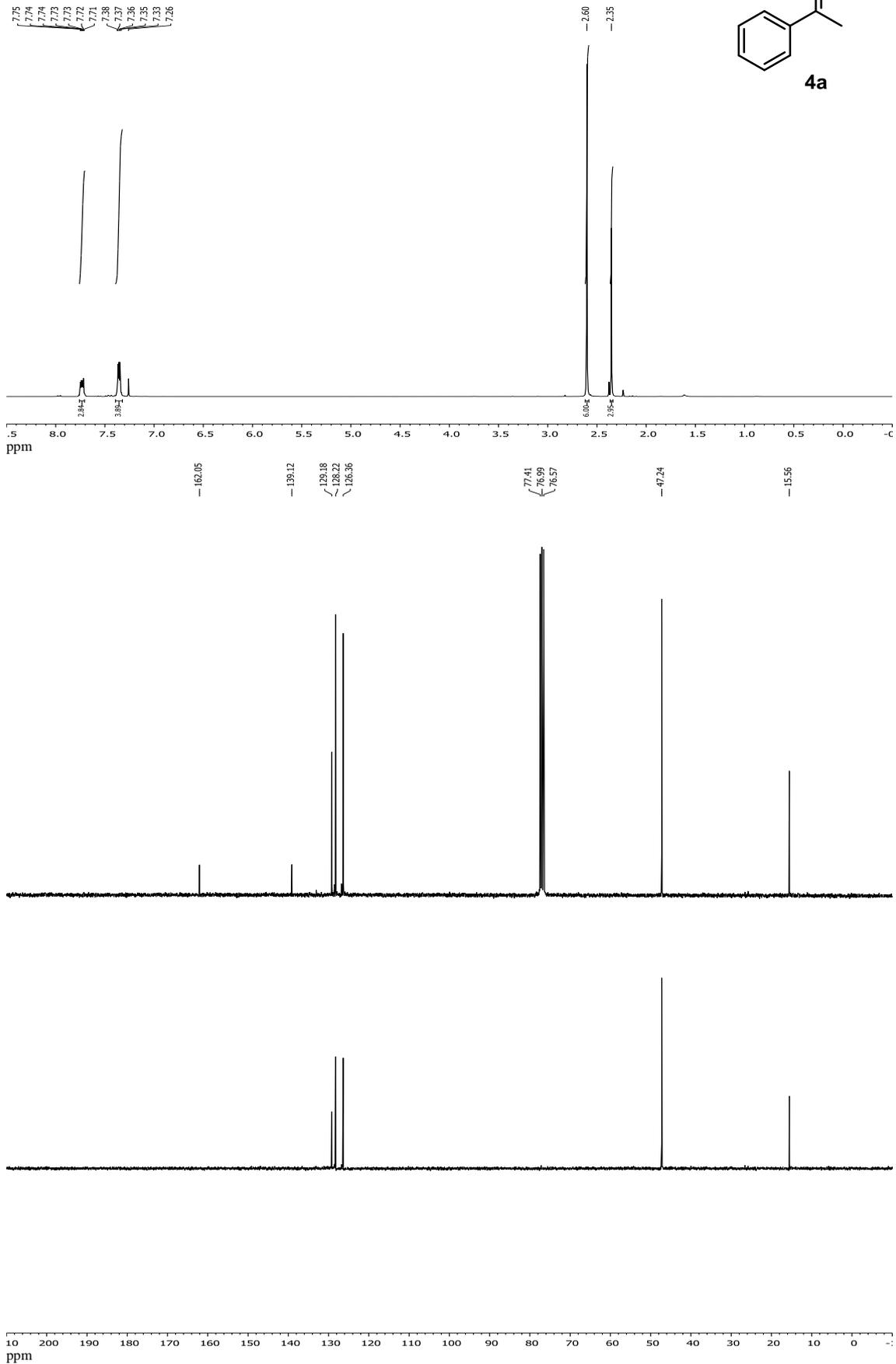
# Espectros

1-bromo-4-fenil-butino



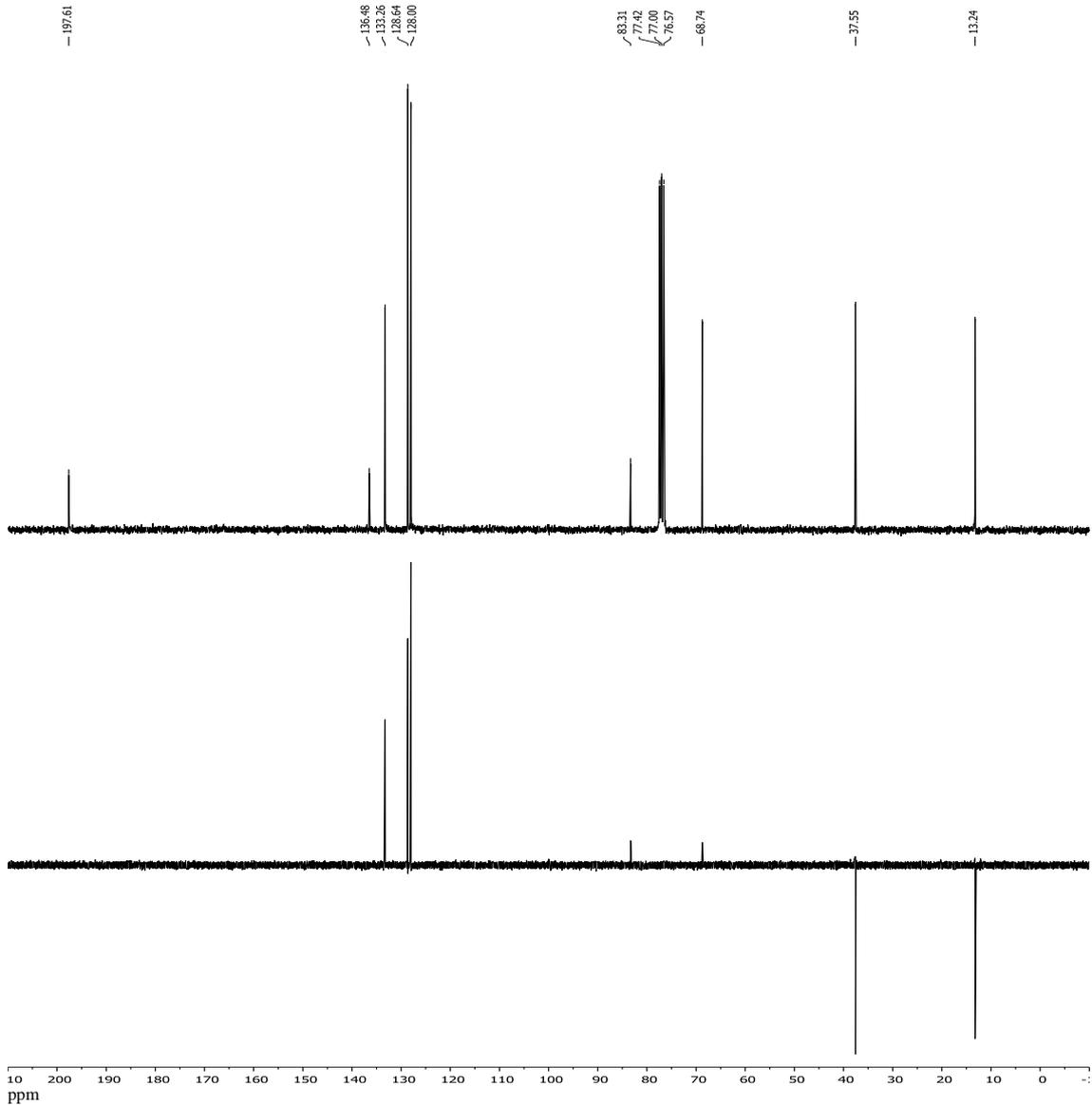
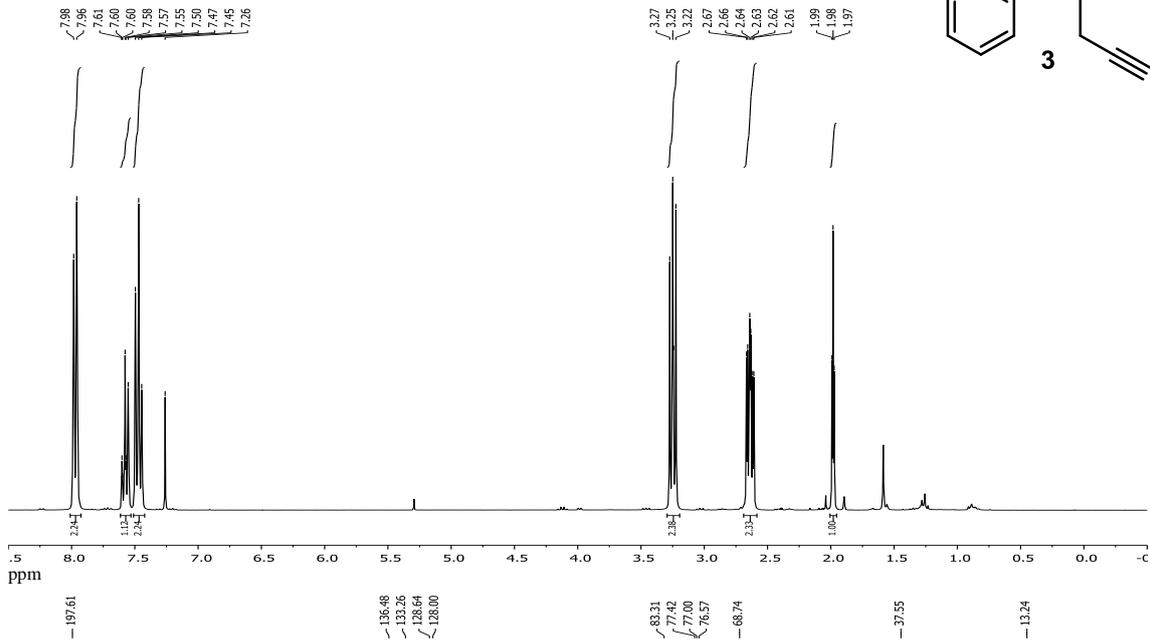
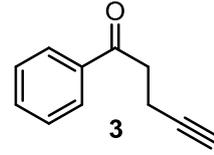
# Espectros

## 1,1-dimetil-2-(1-feniletiletilideno)hidrazona



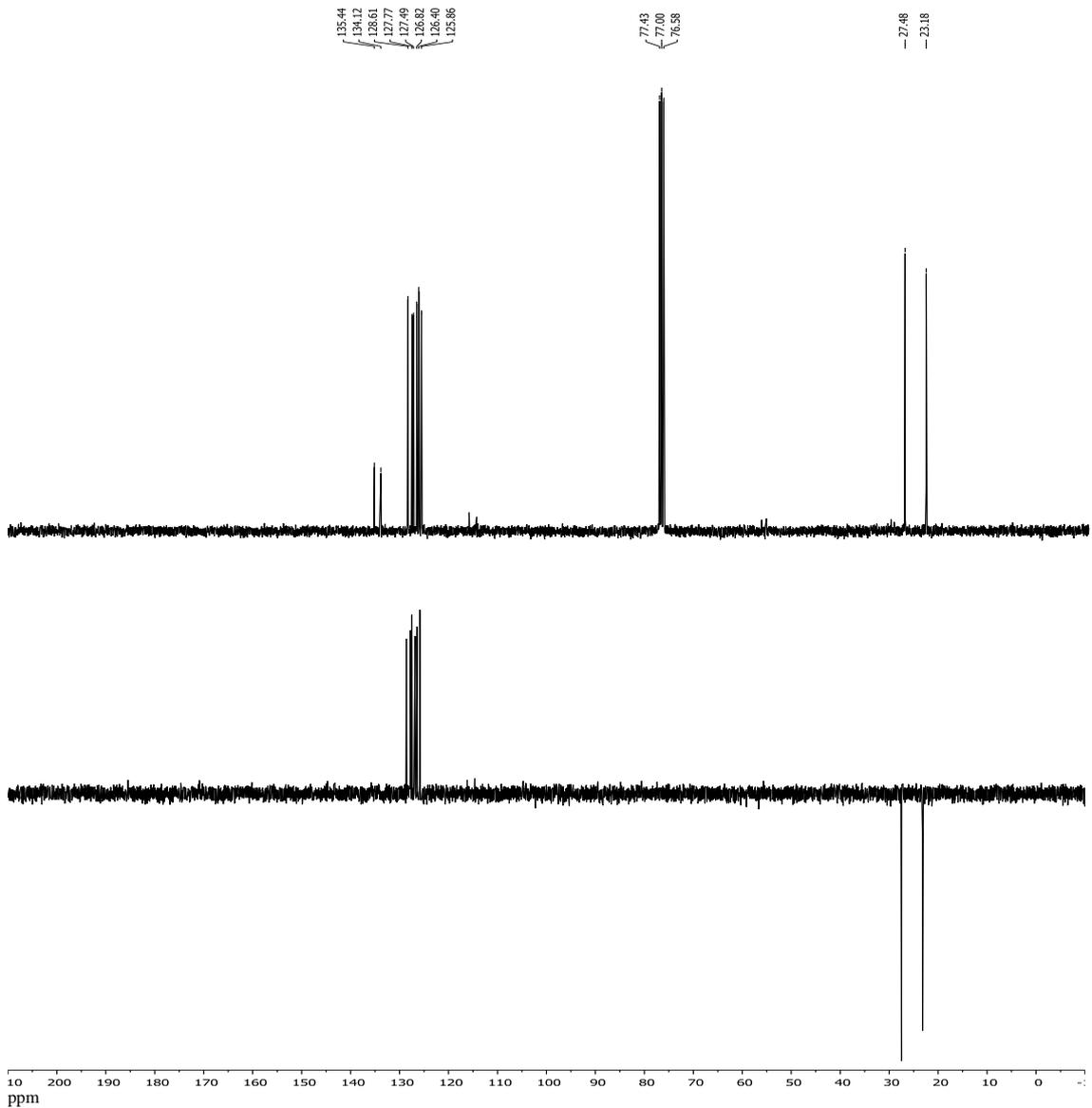
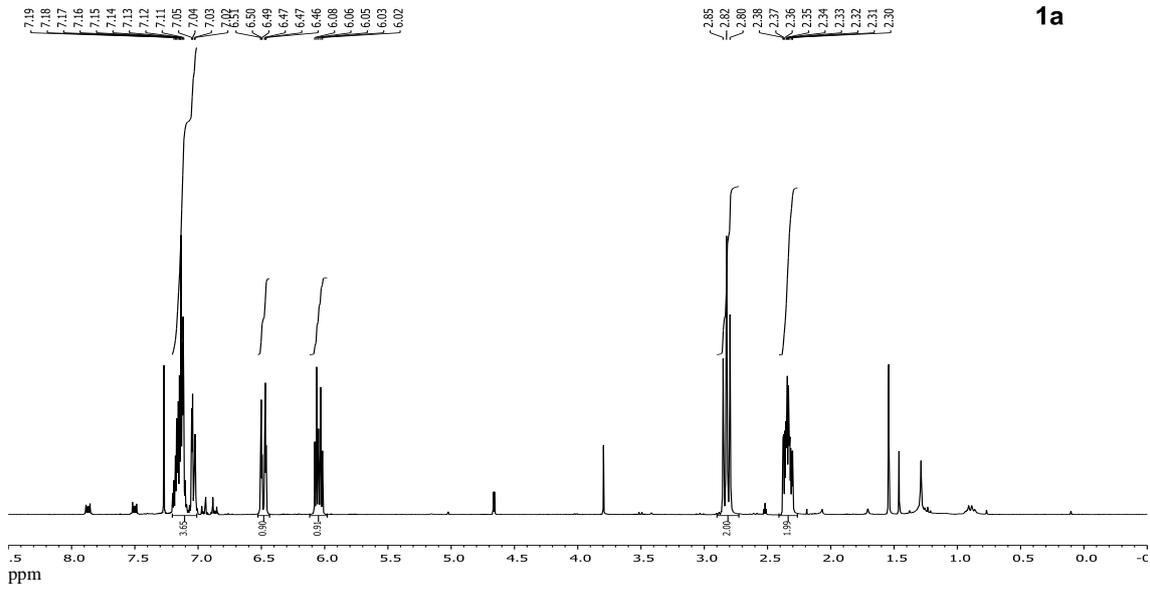
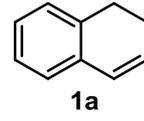
# Espectros

1-fenilpent-4-in-1-ona



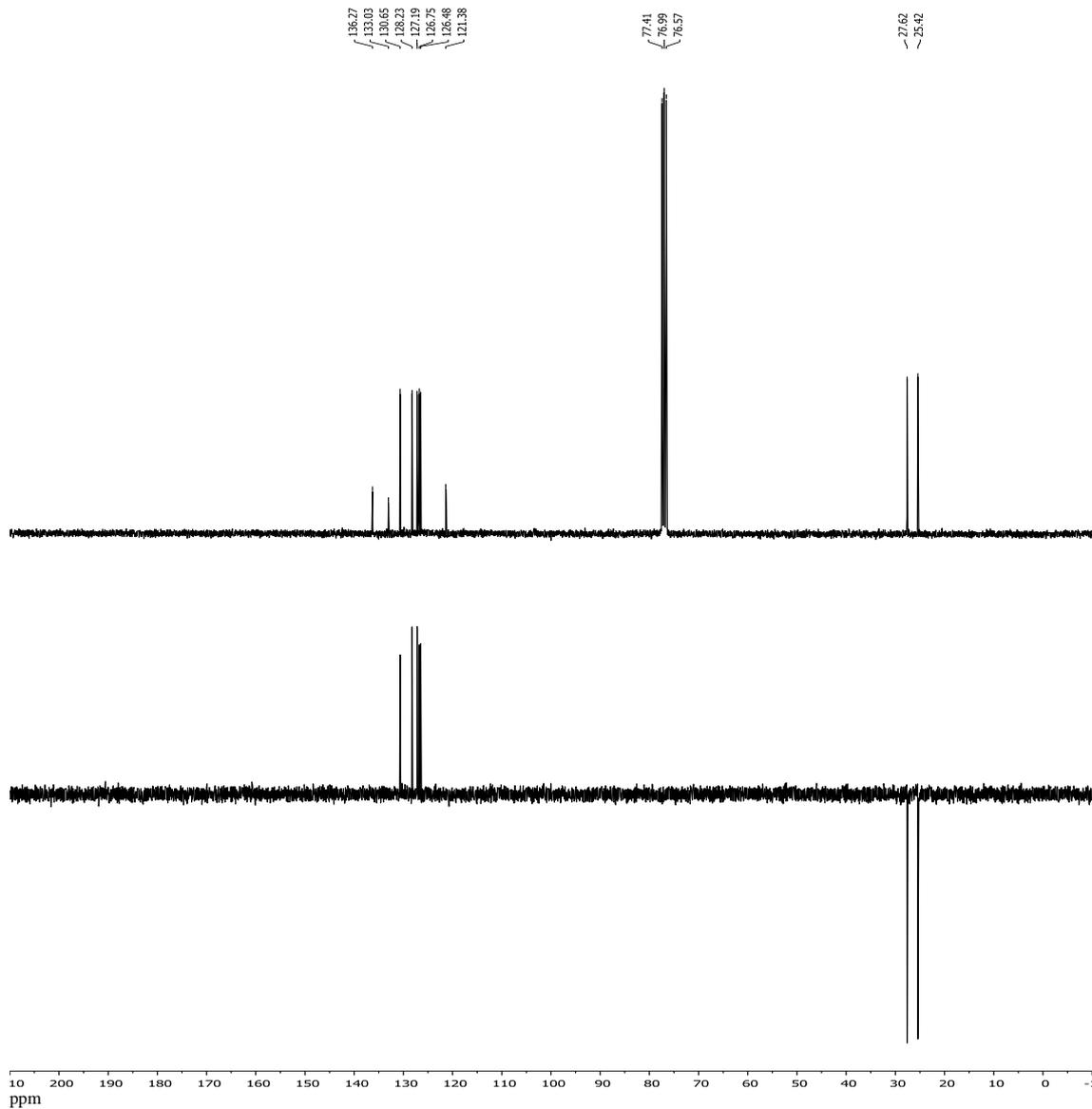
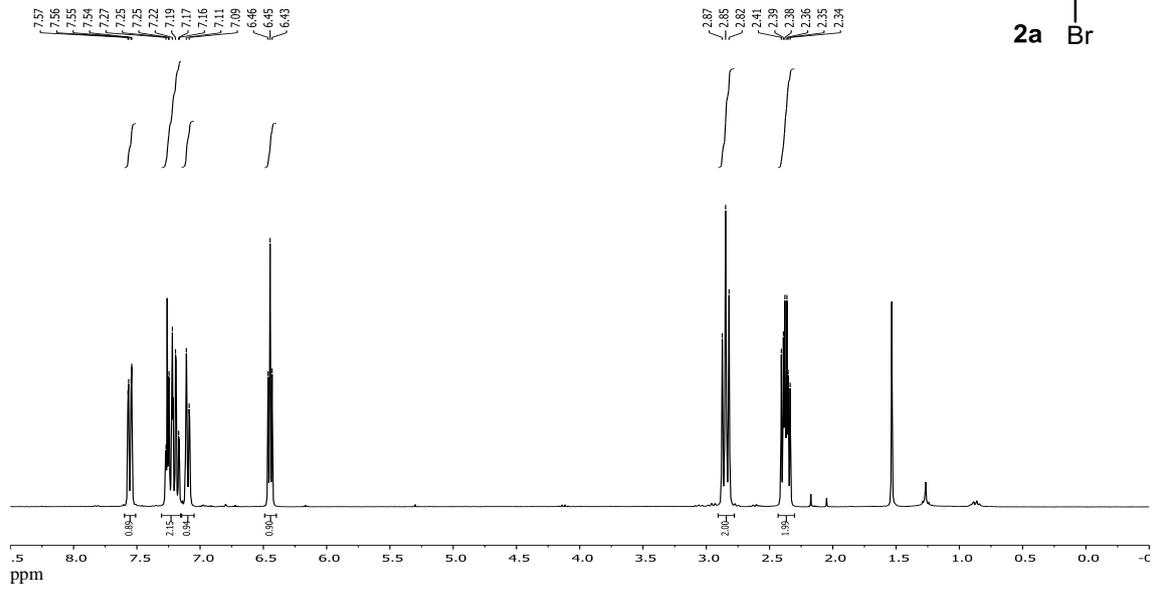
# Espectros

1,2-dihidronaftaleno



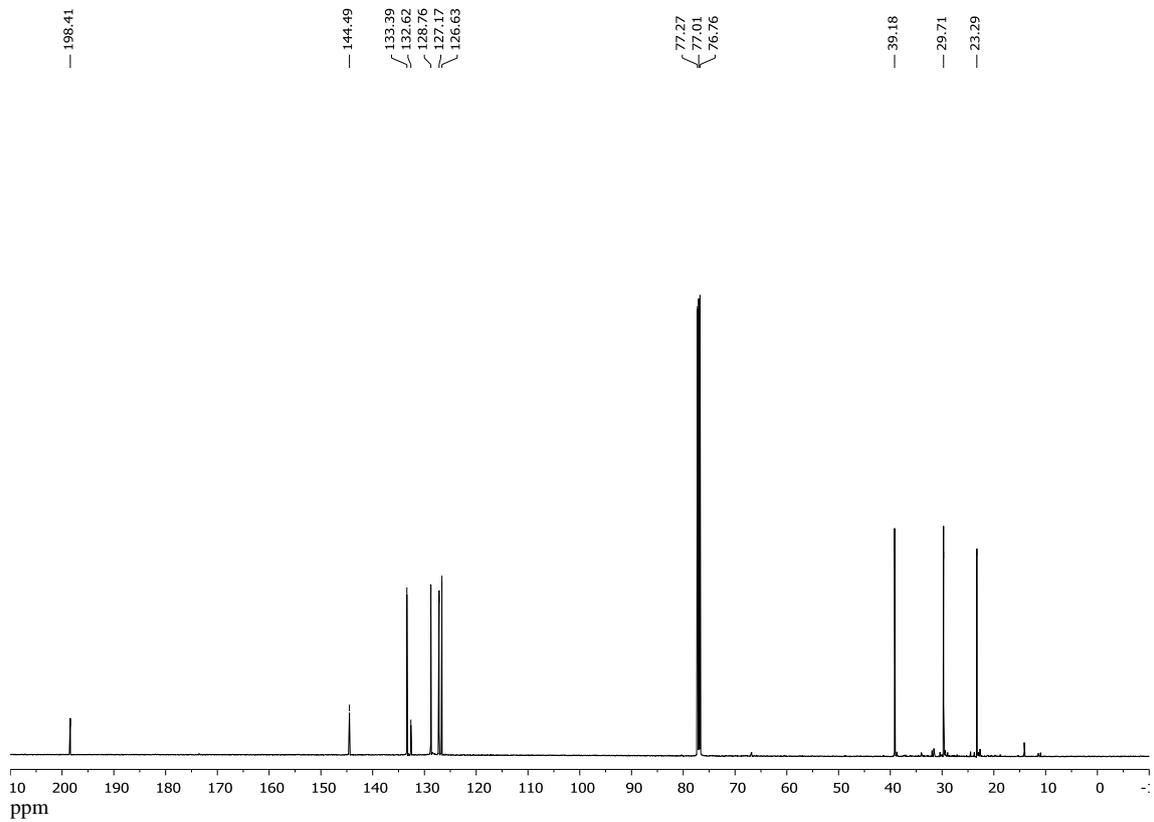
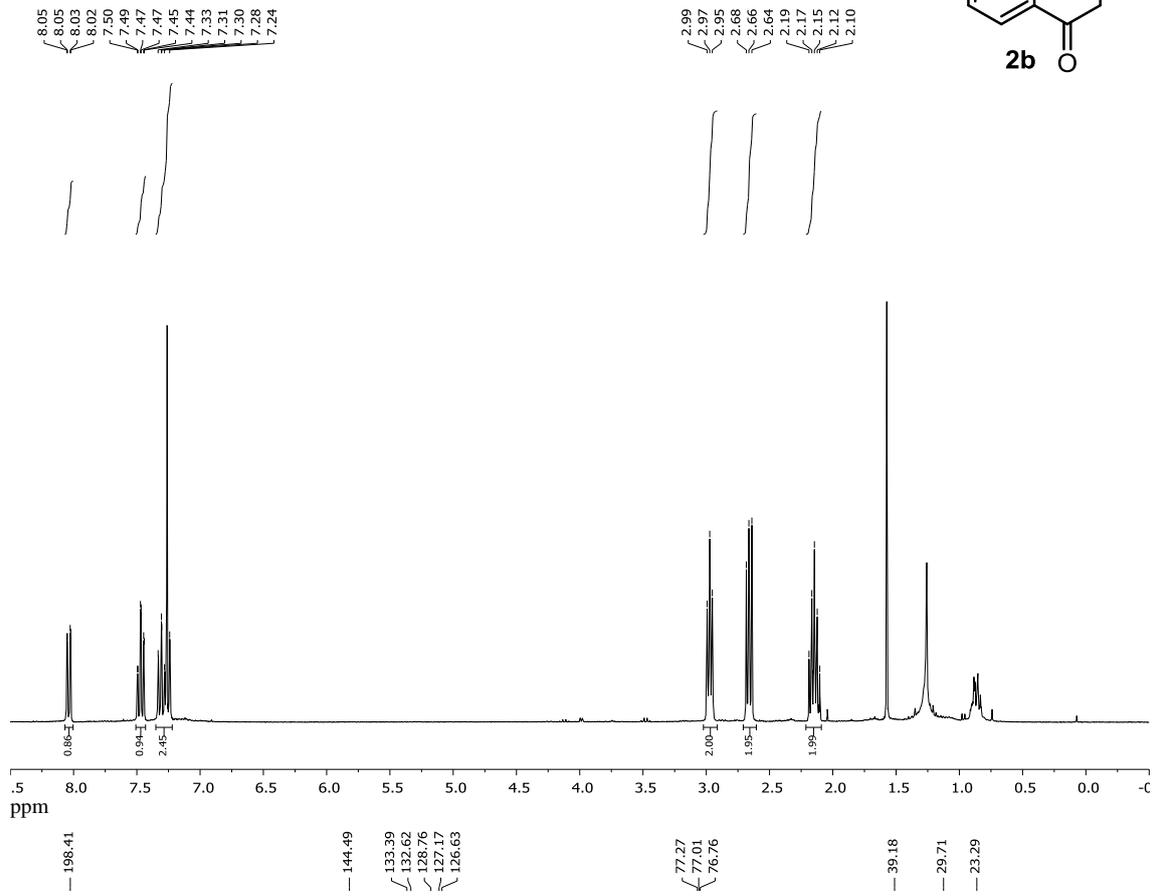
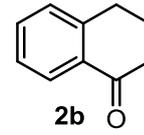
# Espectros

## 4-bromo-1,2-dihidronaftaleno



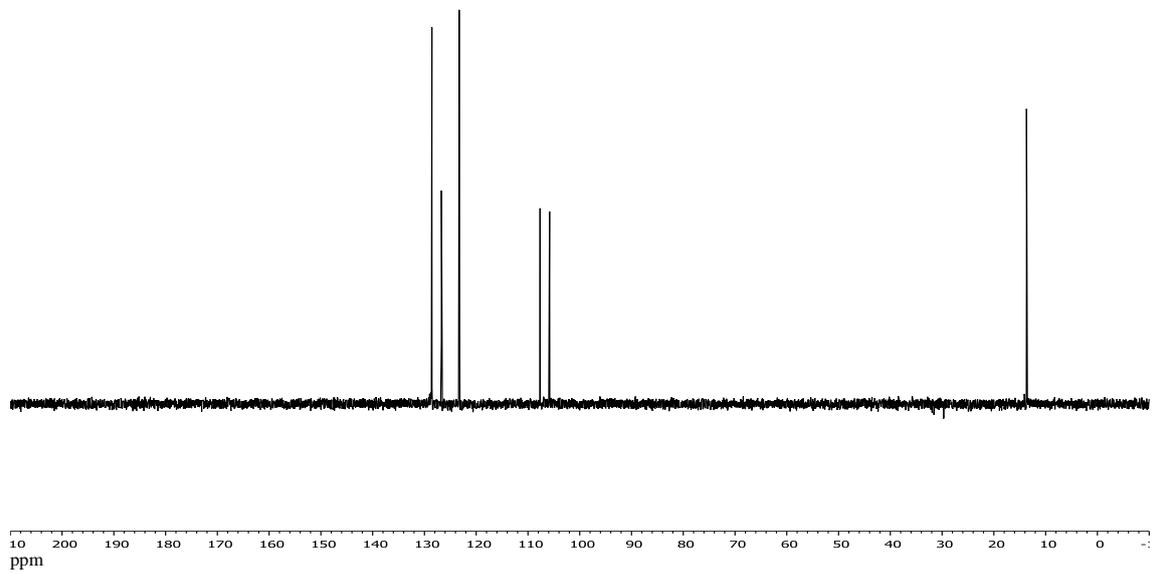
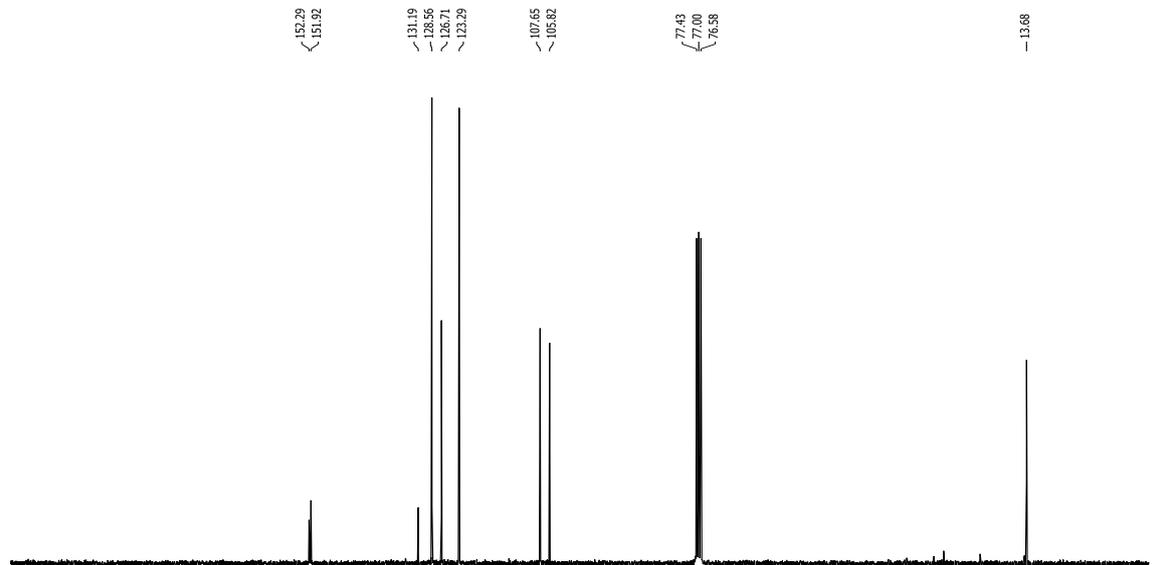
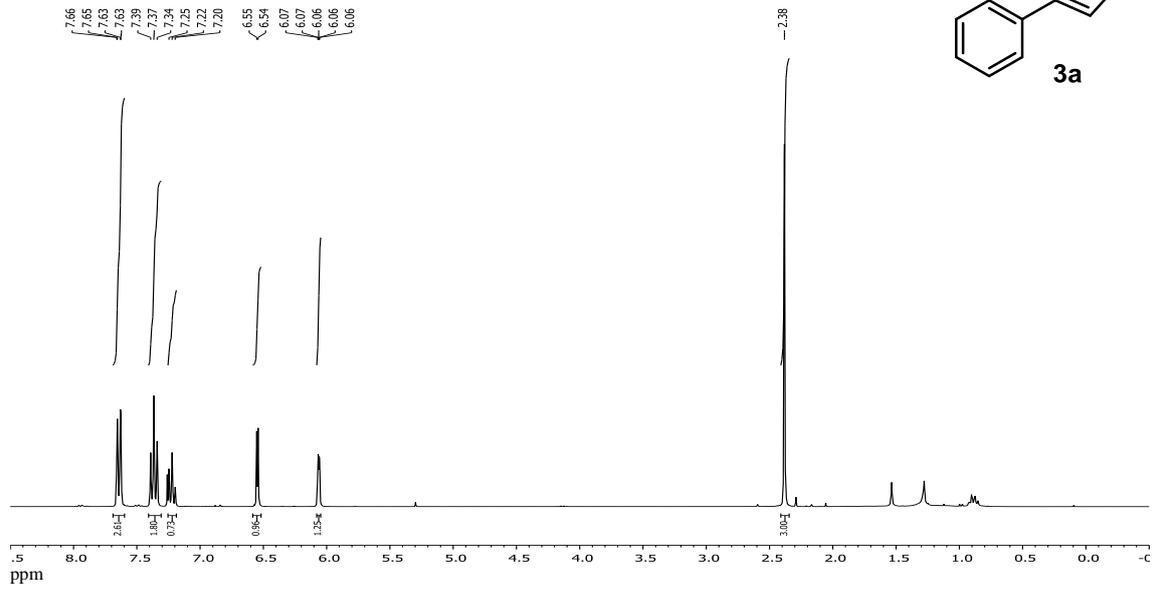
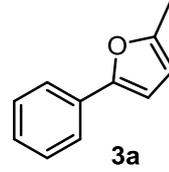
# Espectros

## 3,4-dihidronaftaleno-1(2H)-ona



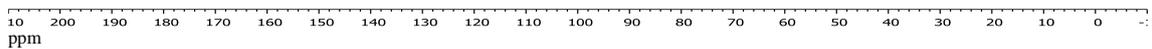
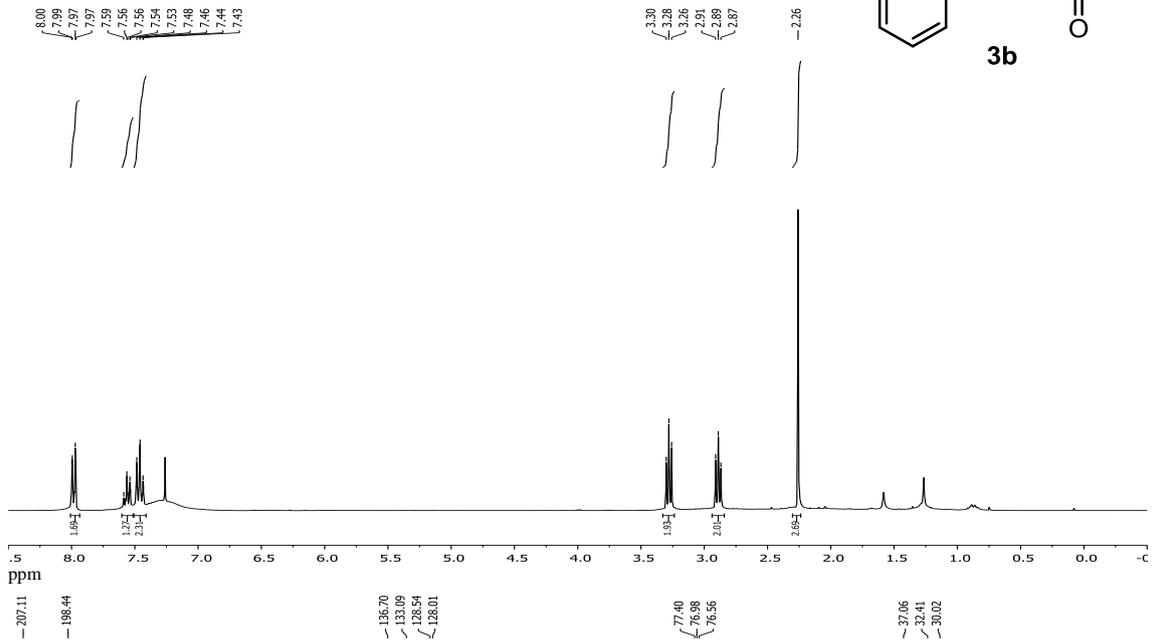
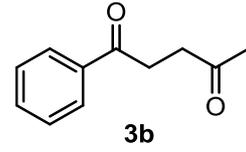
# Espectros

## 2-metil-5-fenilfurano



# Espectros

## 1-fenilpentano-1,4-diona



# **6. CONCLUSIONES**



## Conclusiones

---

En este trabajo de fin de grado se ha estudiado la reacción de hidroarilación intramolecular de diferentes sustratos alquinilbencílicos bajo catálisis de indio(III).

En el caso del sustrato alquínico terminal, 4-fenil-1-butino, se observó que es poco reactivo en la reacción de hidroarilación intramolecular bajo catálisis de indio aunque se mejoran los resultados existentes, mientras que bajo catálisis de oro no es reactivo.

Por otra parte, en la reacción de hidroarilación intramolecular tras la bromación del alquino terminal convirtiéndolo en un haloalquino, 1-bromo-4-fenil-1-butino, se observó que es un sustrato reactivo obteniendo resultados similares entre indio y oro, surgiendo únicamente la aparición de la cetona bajo catálisis de indio.

La reacción de hidroarilación intramolecular del cetoalquinilbenceno, 1-fenilpent-4-ino-1-ona, no se produce y en su lugar, al utilizar catálisis de indio se obtiene una hidratación del alquino con regioselectividad Markovnikov. La catálisis de oro favorece la formación del furano mediante la adición nucleófila del oxígeno al alquino.

## Conclusions

---

In this undergraduate research project the indium-catalyzed intramolecular hydroarylation of different substrates alkynylbenzenes was studied.

In the case of alkynyl terminal substrate, 4-phenyl-1-butyne, we were observed that is not very reactive in the indium-catalyzed intramolecular hydroarylation although existing results are improve, while under gold catalysis is unreactive.

Moreover, in the intramolecular hydroarylation reaction after bromination of terminal alkyne converting it into a haloalkyne, 1-bromine-4-phenyl-1-one, we were observed that is a reactive substrate with similar results between indium and gold, emerging only the appearance of ketone under indium catalysis.

The intramolecular hydroarylation reaction of ketoalkenylbenzene, 1-phenylpent-4-yn-1-one, doesn't take place and in his place, using indium catalysis hydration of the alkyne we obtained with Markovnikov regioselectivity. Gold catalysis favors the formation of furan by nucleophilic addition of oxygen to the alkyne.

