



UNIVERSIDADE DA CORUÑA
FACULTADE DE CIENCIAS

Grado en Química

Memoria del Trabajo de Fin de Grado

*Reacciones de acoplamiento cruzado de
 α -bromoamidas bajo catálisis de metales de transición*

*Reaccións de acoplamento cruzado de α -bromoamidas
baixo catálise de metais de transición*

*Transition metal-catalyzed cross-coupling reactions of
 α -bromo amides*

**Directores: Ricardo Riveiros Santiago
Luis A. Sarandeses da Costa**

Alejandro Caamaño Morás

Curso: 2017/2018 – Convocatoria: Septiembre

Agradecimientos

A los directores de este trabajo, los profesores Luis A. Sarandeses da Costa y Ricardo Riveiros Santiago por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación y poder realizar este trabajo, así como por sus enseñanzas, sus consejos y su apoyo constante.

A la profesora Montserrat Martínez Cebeira y a José María Gil-Negrete por la ayuda ofrecida en todo momento.

Al profesor Jaime Rodríguez por su ayuda en la elucidación estructural de un compuesto en particular.

A los compañeros de grupo Ana, Fabio, Lorena, Lucía, Ramón y Raquel por la buena acogida desde el primer momento y por hacer que el ambiente de trabajo fuese mucho más ameno.

A mis amigos y compañeros de grado por los buenos momentos pasados durante todos estos años.

A mi familia, en especial a mis padres y abuelos, por su paciencia, cariño y comprensión pero, sobre todo, por estar siempre en los momentos difíciles y por creer más en mí que yo mismo. Gracias.

Abreviaturas y acrónimos

acac	acetilacetato
BINAP	2,2'-d ciclohexilfosfino-2',4',6'-binaftilo
cat.	catalítico
ccf	cromatografía en capa fina
COD	1,5-diciclooctadieno
d	doblete
dba	1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona
dd	doble doblete
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMI	<i>N,N'</i> -dimetil-2-imidazolidinona
DMG	grupo director de metalación
dppf	bis(difenilfosfino)ferroceno
ee	exceso enantiomérico
EM	espectroscopia de masas
eq.	equivalentes
m	multiplete
<i>m/z</i>	relación masa/carga
ppm	partes por millón
PTC	feniltiocarbamida
q	cuartete
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	singlete
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametilendiamina
t.a.	temperatura ambiente
XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Índice

Resumen.....	1
1. Introducción.....	5
1.1 Reacción de acoplamiento cruzado	5
1.2 Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III)	7
1.3 Aplicaciones sintéticas.....	9
1.4. Reacciones de acoplamiento cruzado con α -halocarbonilos	12
1.4.1. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por níquel.....	12
1.4.2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio	15
1.4.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por hierro y cobalto	17
2. Objetivos	19
3. Discusión de resultados	23
4. Parte experimental	39
4.1 Parte general	39
4.2 Método general de preparación de los R_3In	40
4.3 Preparación de α -haloamidas.....	41
4.3.1 <i>N</i> -bencil-2-bromo- <i>N</i> -fenilpropionamida	41
4.3.2 <i>N</i> -bencil-2-cloro- <i>N</i> -fenilacetamida	43
4.3.2 2-bromo-1-(piperidin-1-il)propanona.....	45
4.4 Método general de la reacción de formación del enlace C-C bajo catálisis de paladio....	47
4.4.1 <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -fenilpropionamida	48
4.4.2 1-bencil-3-metil-4-fenil-4,5-dihidro-5,7-etenoindol-2(1 <i>H</i>)-ona	50
4.5 <i>N</i> -bencil-2-metil- <i>N</i> ,4-difenilbut-3-inamida.....	55
5. Conclusiones	59

RESUMEN

En este Trabajo de Fin de Grado se ha realizado el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con α -haloamidas bajo catálisis de metales de transición (Pd, Co). De esta forma, se prepararon organometálicos de indio(III) de diferente naturaleza electrónica (alquínulos y arilos) y se hicieron reaccionar con α -bromoamidas y α -cloroamidas para intentar obtener los productos de acoplamiento correspondientes.

RESUMO

Neste Traballo de Fin de Grado realizouse o estudo da reacción de acoplamento cruzado de organometálicos de indio(III) con α -haloamidas baixo catálise de metais de transición (Pd, Co). De esta maneira, preparáronse organometálicos de indio(III) de diferente natureza electrónica (alquínulos e arilos) e fixéronse reaccionar con α -bromoamidas e α -cloroamidas para tentar obter os produtos de acoplamento correspondentes.

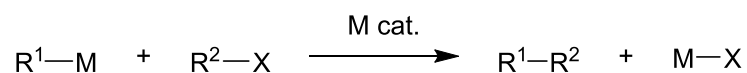
SUMMARY

In this Final Degree Project, a study of the transition metal-catalyzed (Pd, Co) reaction of indium(III) organometallic compounds with α -halo amides was carried out. In this way, indium(III) organometallic compounds of different electronic nature (alkynyl and aryl) were prepared and reacted with α -bromo amides and α -chloro amides to obtain the corresponding cross-coupling products.

1. Introducción

1.1 Reacción de acoplamiento cruzado

La reacción de acoplamiento cruzado se puede definir como una reacción de formación de enlace carbono-carbono entre un organometálico, que actúa como nucleófilo, y un haluro o pseudohaluro orgánico, que actúa como electrófilo, catalizada por un complejo de un metal de transición.¹



Esta metodología es una de las más simples y eficaces para realizar la formación de enlaces carbono-carbono en la actualidad y permite la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos.²

Uno de los primeros ejemplos de la reacción de acoplamiento cruzado fue en 1972, cuando Kumada y Corriu publicaron de forma simultánea la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de magnesio con haluros alquénlicos y arílicos en presencia de níquel.^{3,4} Desde entonces se han realizado una serie de estudios relacionados con los factores que influyen en este tipo de reacciones como el catalizador, el ligando, el disolvente y la naturaleza del nucleófilo y el electrófilo.⁵

Los catalizadores pueden ser diferentes complejos de metales de transición, aunque los más empleados son los de paladio. Los complejos de Pd(0) más utilizados son Pd(PPh₃)₄ y Pd₂(dba)₃. En cuanto a complejos de Pd(II), los más habituales son Pd(OAc)₂, Pd(MeCN)₂Cl₂ y Pd(PPh₃)₂Cl₂ que se reducen a Pd(0) en el medio de reacción. Junto al catalizador se suelen emplear una serie de ligandos que permiten mejorar la eficiencia de la reacción. Los más empleados son las fosfinas, que pueden ser monodentadas como la trifenilfosfina (PPh₃) y el XPhos, o bidentadas como el BINAP o el XantPhos.

¹ (a) Negishi, E.; Liu, F.; Diedrich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Ed. Wiley VCH, Weinheim, 1998, *cap. 1*, p. 1. (b) Negishi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 233.(c) Nolan, S. P.; Navarro, O.; Hiyama, T. *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, Ed. Elsevier, Oxford, 2007, *11*, Cap. 11.01, p. 1.

² Noverges, B.; Medio-Simón, M.; Asensio, G. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3649.

³ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.

⁴ Corriu, R. J. R.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.

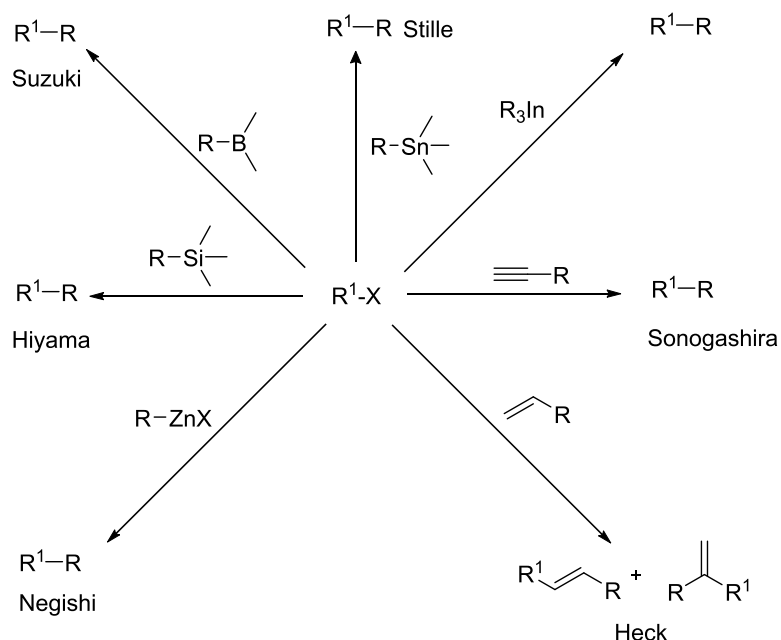
⁵ Amatore, C.; Jutand, A.; Negishi, E. *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*, Ed. Wiley; New York, 2002, *Vol. I*, cap. 3.1, p. 218.

Introducción

Los sustratos orgánicos que contienen buenos grupos salientes actúan como electrófilos. Este tipo de compuestos pueden ser de diferente naturaleza, ya que pueden emplearse arilos, alquénilos y cloruros de ácido (sp^2). También se pueden emplear como sustratos los compuestos alílicos, alquílicos y bencílicos (sp^3).

Es importante que los grupos orgánicos anteriores no presenten hidrógenos en posición β ya que se puede producir β -eliminación, una reacción competitiva respecto a la reacción de acoplamiento cruzado. Los grupos salientes más habituales son los halogenuros, cuyo orden de reactividad es $I > Br > Cl$ debido a la fortaleza de enlace del halógeno con el carbono. Otros grupos salientes importantes son los pseudohalogenuros, como los mesilatos y los triflatos.

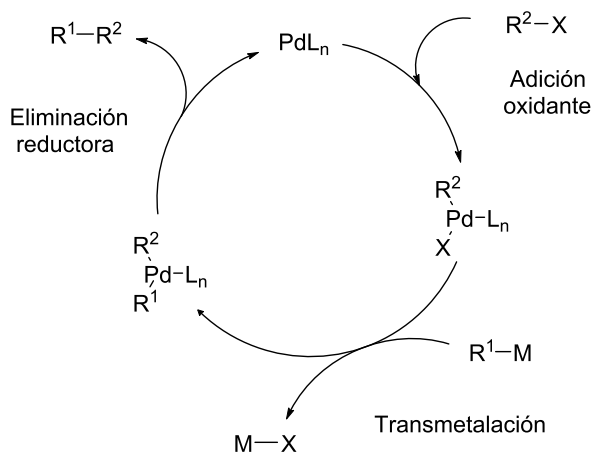
Existe una gran variedad de compuestos organometálicos que pueden actuar como nucleófilos. Entre los más usados se encuentran: los organometálicos de estaño (reacción de Stille), los compuestos de boro (reacción de Suzuki-Miyaura), los organometálicos de cobre (reacción de Sonogashira), los organometálicos de zinc y circonio (reacción de Negishi), los compuestos de silicio (reacción de Hiyama), los alquenos en presencia de Pd (reacción de Heck) y los organometálicos de indio.⁶



⁶ (a) Con Sn: Milstein, D.; Stille, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636. (b) Con B: Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457. (c) Con alquenos: Nolley, J. P.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322. (d) Con Zn: Negishi E.; King, A.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821. (e) Con Cu: Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467. (f) Con Si: Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299.

El mecanismo general propuesto para las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición consiste en un ciclo catalítico que consta de tres etapas: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora.⁷

La especie activa catalíticamente es un complejo de Pd(0) procedente de un complejo de Pd(0) o de Pd(II), en cuyo caso debe ser reducido a Pd(0) en el medio de reacción. En la primera etapa del ciclo, se produce la adición oxidante de la especie de Pd(0) al electrófilo orgánico R²-X, obteniéndose un complejo de Pd(II). En la siguiente etapa se produce la transmetalación del grupo R¹ del organometálico al complejo de Pd(II) anterior. Finalmente, tiene lugar la etapa de eliminación reductora que proporciona el producto de acoplamiento cruzado R¹-R², recuperándose el catalizador de Pd(0) que puede volver a entrar al ciclo catalítico.



1.2 Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III)

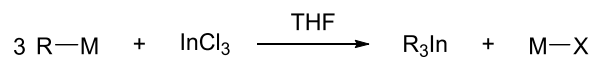
Los organometálicos de indio(III) o R_3In son unos compuestos muy atractivos debido a su baja toxicidad, su versatilidad y su buena compatibilidad frente a diferentes grupos funcionales oxigenados y nitrogenados.⁸

Los R_3In se suelen preparar en disolución mediante reacción de intercambio halógeno-metal entre un organometálico de litio o magnesio con tricloruro de indio en THF a baja temperatura.⁹

⁷ Amatore, C.; Jutand, A.; Negishi, E. *Handbook of Organopalladium for Organic Synthesis*, Ed. Wiley; New York, 2002, Vol. I, cap. 3.2.19, p. 943.

⁸ Shen, Z.; Wang, S.; Chok, Y.; Xu, Y.; Loh, T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 271.

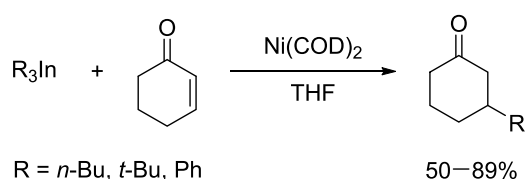
Introducción



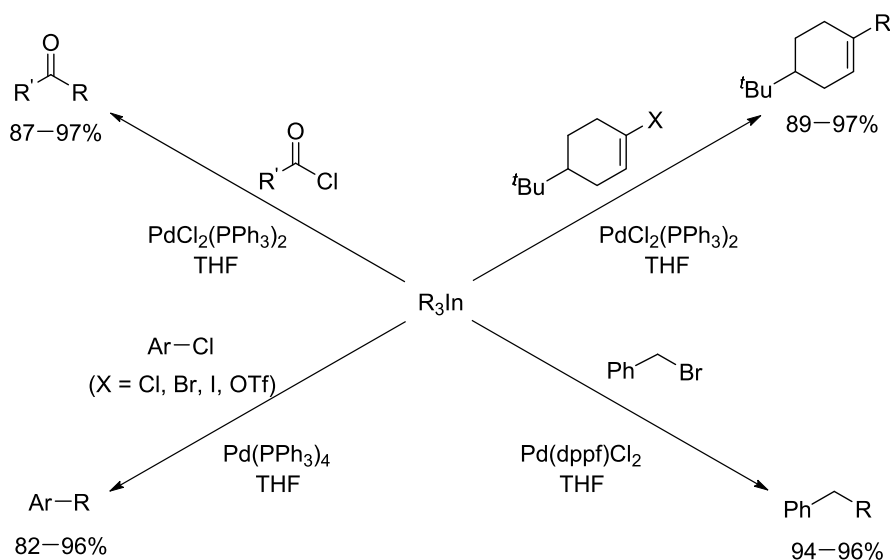
M = Li, MgX'

R = arilo, alquilo, bencilo, etc.

La primera aplicación sintética de los organometálicos de indio(III) fue llevada a cabo por el grupo de investigación de los profesores Sarandeses y Sestelo. Esta aplicación consistía en una reacción de adición conjugada de R₃In arílicos y alquílicos sobre cetonas, ésteres y nitrilos α,β-insaturados bajo catálisis de níquel.¹⁰



Los R₃In participan en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd con halogenuros y pseudohalogenuros arílicos. Las reacciones transcurren en buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos. En las mismas condiciones, los R₃In también proporcionan los productos de acoplamiento cruzado con yoduros vinílicos, bromuros bencilicos y cloruros de ácido.¹¹



⁹ Clark, H. C.; Pickard, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 427.

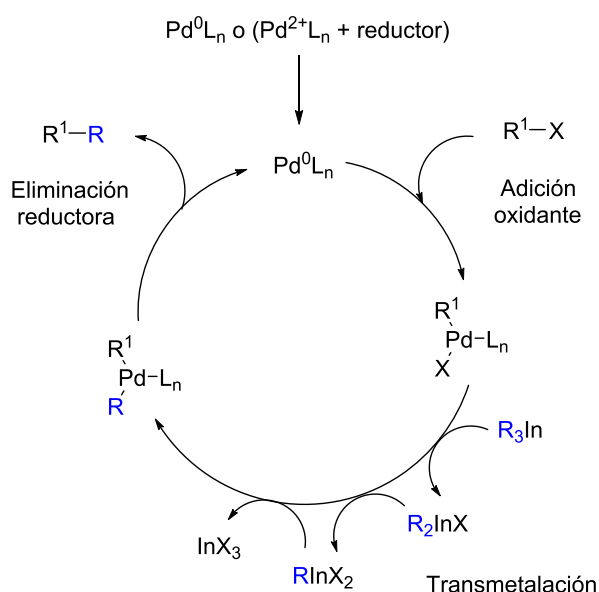
¹⁰ Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Maestro, M. A.; Mouriño, A.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10074.

¹¹ (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.

Introducción

Es importante destacar que los organometálicos de indio(III) tienen la capacidad de transferir al electrófilo los tres grupos carbonados unidos al indio, haciendo que sean unos compuestos muy interesantes desde el punto de vista de la economía atómica.¹¹

El mecanismo de las reacciones de acoplamiento cruzado con indio está propuesto en base al mecanismo general aceptado. En la primera etapa, se produce la adición oxidante de la especie de Pd(0) al electrófilo orgánico R¹-X, obteniéndose un complejo de Pd(II). En la siguiente etapa se produce la transmetalación de uno de los grupos orgánicos R del organometálico de indio al complejo de Pd(II), formándose R₂InX y el complejo de Pd(II). La especie R₂InX puede volver al ciclo catalítico para transferir el resto de grupos orgánicos hasta formar InX₃. Finalmente, tiene lugar la etapa de eliminación reductora que proporciona el producto de acoplamiento cruzado R-R', recuperándose el catalizador de Pd(0) el cual puede volver a entrar al ciclo catalítico.

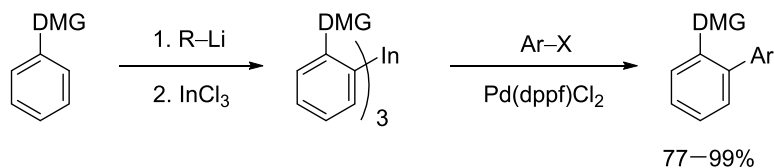


1.3 Aplicaciones sintéticas

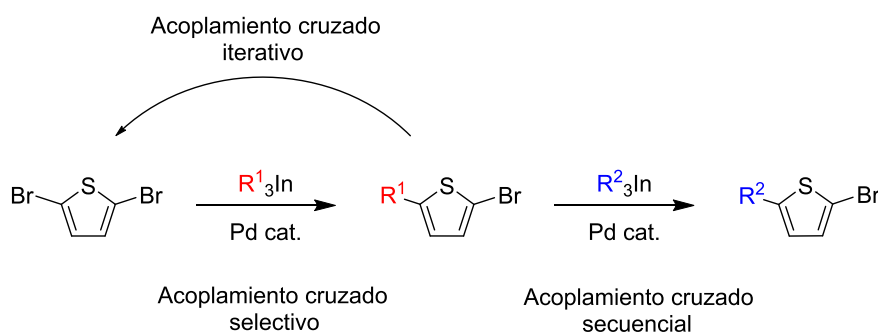
A lo largo de los últimos años este grupo de investigación ha desarrollado numerosas aplicaciones de esta metodología. Uno de estos ejemplos consiste en la obtención de una gran variedad de biarilos mediante el uso de R₃In. En este caso, se emplean R₃In *orto*-sustituídos preparados mediante *orto*-litiación de derivados aromáticos que

Introducción

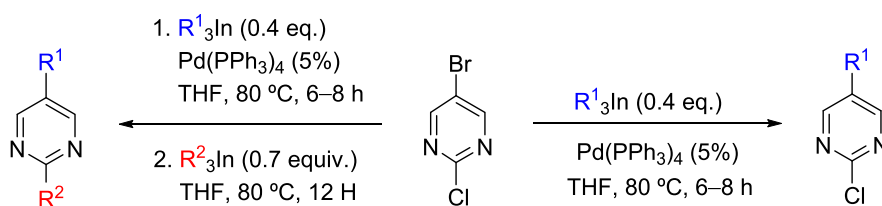
contienen grupos directores de la metalación, seguido de una transmetalación con InCl_3 .¹²



Los compuestos heteroaromáticos como el 2,5-dibromotiofeno pueden actuar como sustratos en las reacciones de acoplamiento cruzado con R_3In para dar lugar a tiofenos 2,5-disustituídos mediante una síntesis asimétrica.¹³



Las reacciones de acoplamiento cruzado con R_3In permiten obtener quimioselectivamente 2-cloropirimidinas-5-sustituídas a partir de 2,5-dihalopirimidinas. Las pirimidinas-2,5-disustituídas se pueden obtener de forma secuencial mediante la adición sucesiva de 2 organometálicos de indio diferentes.¹⁴



Algunos compuestos bioactivos como las 2-(4-morfolin)pirimidinas-4,6-disustituídas pueden sintetizarse mediante reacciones de acoplamiento cruzado selectivo y secuencial, empleando R_3In bajo catálisis de Pd. De esta forma, se consiguen

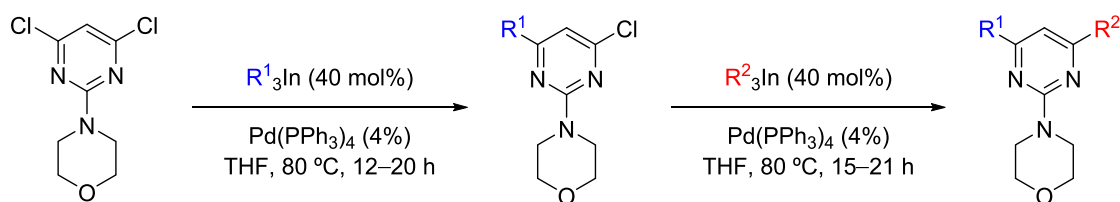
¹² Pena, M. A.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1271.

¹³ Martínez, M. M.; Peña-López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3892.

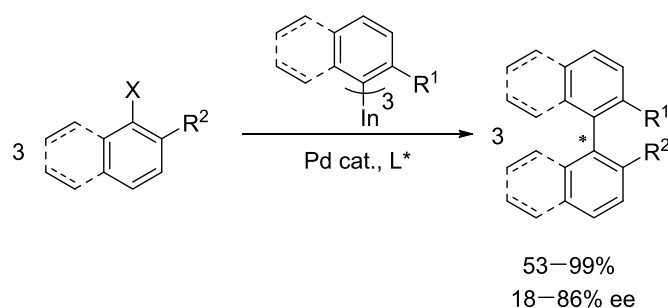
¹⁴ Mosquera, A.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3745.

Introducción

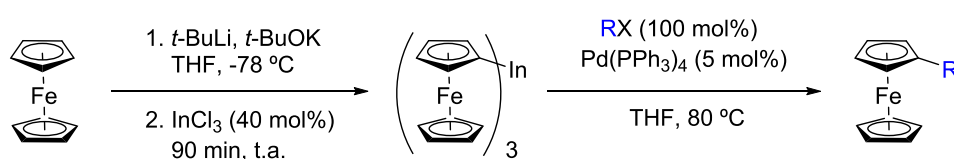
pirimidinas no simétricas funcionalizadas en las posiciones C-4 y C-6 de una forma versátil y eficiente.¹⁵



Las reacciones de acoplamiento cruzado enantioselectivas también permiten la síntesis de binaftalenos con quiralidad axial. La reacción de 2-halonaftalenos en presencia de catalizadores de Pd y ligandos quirales, permite la obtención de los productos de acoplamiento cruzado en buenos rendimientos.¹⁶



Recientemente se han sintetizado diferentes ferrocenilindios a partir de ferrocenos, mediante litiación y transmetalación con InCl_3 . Los ferrocenilindios formados pueden reaccionar con diversos electrófilos orgánicos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd.¹⁷



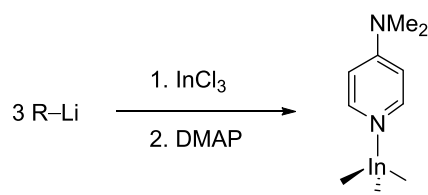
Como se puede observar, los organometálicos de indio(III) presentan una gran versatilidad sintética. Los R_3In se utilizan en disolución y se emplean inmediatamente después de su preparación, lo que puede suponer un inconveniente en cuanto a manipulación y almacenamiento de este tipo de compuestos. Este grupo de investigación ha conseguido aislar y cristalizar R_3In complejados con DMAP, un

¹⁵ Martínez, M. M.; Pérez-Caaveiro, C.; Peña-López, M.; Sarandeses, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9045.

¹⁶ Mosquera, A.; Pena M. A.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2555.

¹⁷ Mato, M.; Pérez-Caaveiro, C.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1388.

ligando dador de electrones. De esta forma, se consiguen triorganoíndicos sólidos que se pueden almacenar a temperatura ambiente y emplearlos posteriormente en reacciones de acoplamiento cruzado bajo catálisis de Pd.¹⁸



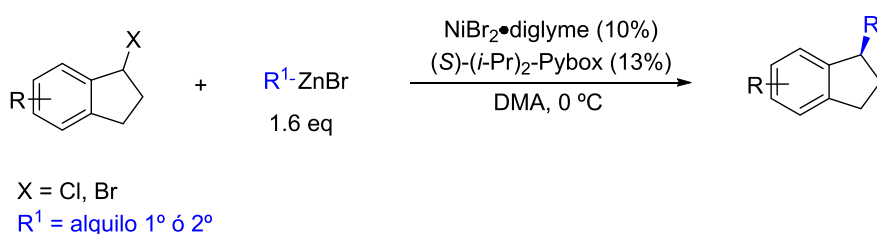
1.4. Reacciones de acoplamiento cruzado con compuestos α -halocarbonílicos

Las reacciones de acoplamiento cruzado sobre haluros y pseudohaluros alquílicos representan un importante reto en química orgánica. El empleo de estos compuestos como electrófilos lleva asociadas limitaciones debidas a la baja reactividad en la etapa de adición oxidante o reacciones indeseadas de β -eliminación.

Con el objetivo de favorecer la etapa de adición oxidante, se han desarrollado estrategias para aumentar la electrofilia del enlace C–X. Una de las estrategias más utilizadas consiste en el empleo de un haluro de alquilo en posición α a un grupo atractor de electrones. Este puede ser un doble o un triple enlace, un anillo aromático o un carbonilo de un éster, una amida o una cetona.

1.4.1. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por níquel

El profesor Gregory Fu ha sido pionero en esta estrategia sintética y ha llevado a cabo reacciones de acoplamiento cruzado enantioselectivas empleando organometálicos de Zn y bromuros y cloruros bencílicos secundarios en presencia de complejos de Ni y ligandos tipo Pybox.¹⁹

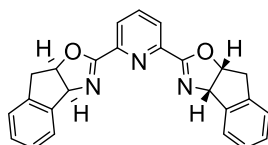
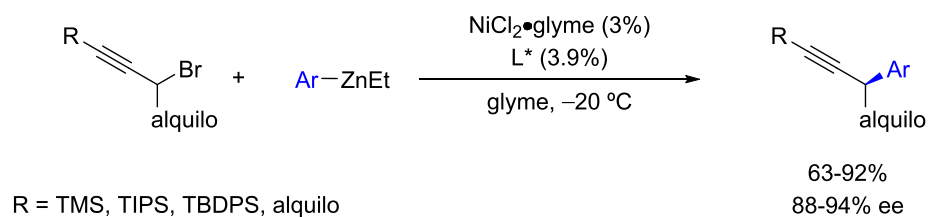


¹⁸ Gil-Negrete, J. M.; Pérez Sestelo, J; Sarandeses, L. A. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1453.

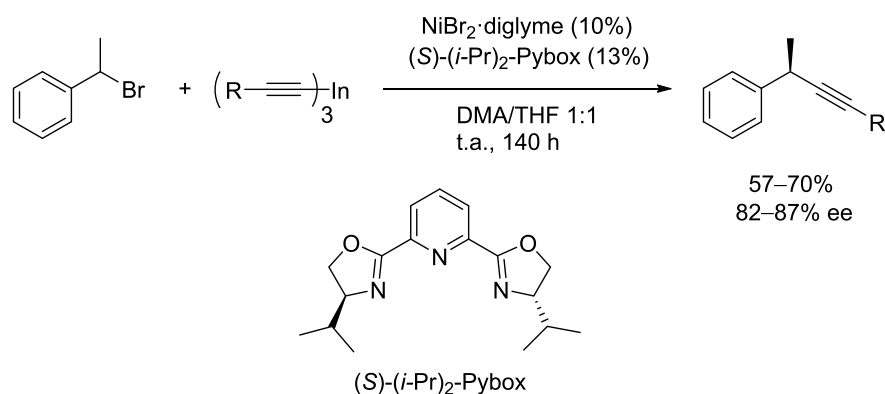
¹⁹ Arp, F. O.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10482.

Introducción

Más tarde, también realizó reacciones similares empleando cloruros arílicos y bromuros propargílicos con organometálicos de Zn.²⁰



En nuestro grupo de investigación el Dr. J. Caeiro ha llevado a cabo reacciones enantioselectivas sobre bromuros bencílicos secundarios y organometálicos de indio(III) alquinílicos bajo catálisis de Ni y ligandos tipo Pybox.²¹

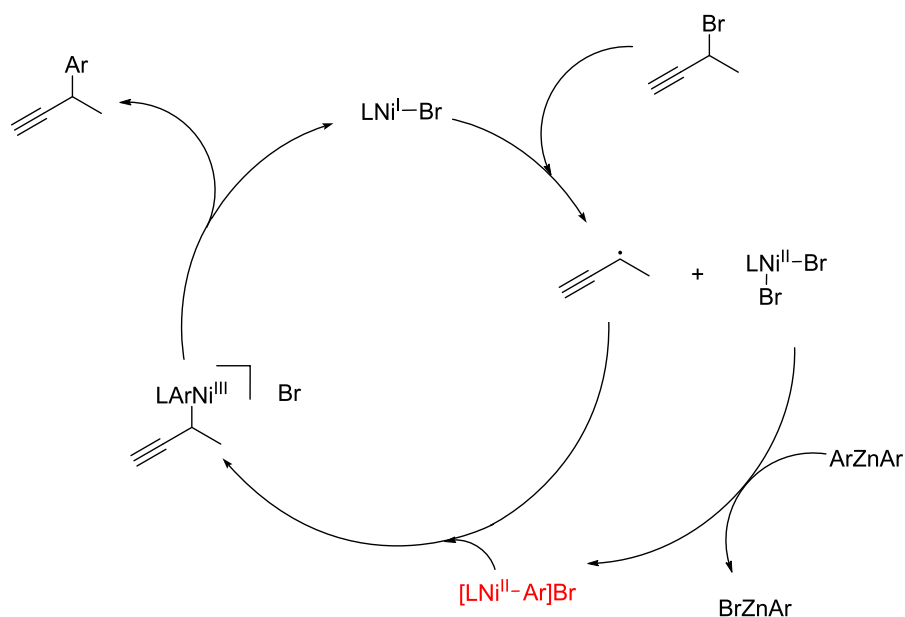


Fu y colaboradores realizaron estudios mecanísticos y propusieron un mecanismo para este tipo de reacciones, tomando como modelo la reacción entre haluros propargílicos y zincatos arílicos.²²

²⁰ (a) Smith, S. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12645. (b) Smith, S. W.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9334. (c) Son, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2756.

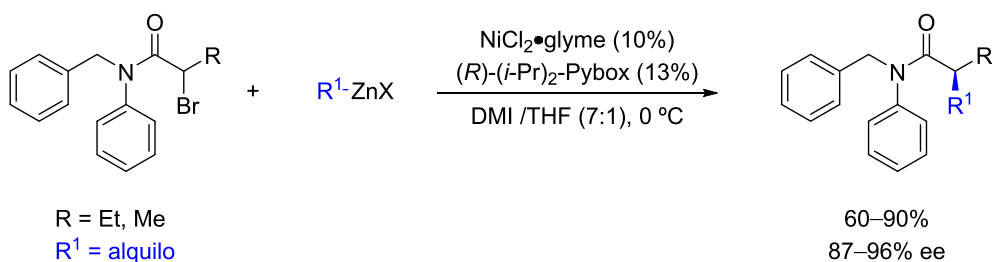
²¹ Caeiro, J.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741.

²² Schley, N. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16588.



El LNi(I)-Br actúa como iniciador radicalario, dando lugar al radical propargílico y a un complejo LNi(II)Br₂. El enlace C-Br sufre una ruptura durante la adición oxidativa mediante un mecanismo bimetalico, lo que genera de forma transitoria el radical propargílico. A continuación, se produce la transmetalación entre el organometálico de diarilzinc y el complejo LNi(II)Br₂ para dar lugar a la especie [LNi(II)-Ar]Br, la cual reacciona con el radical propargílico para originar una especie de Ni(III). Finalmente se produce la eliminación reductora obteniéndose el producto de acoplamiento y regenerándose la especie catalítica LNi(I)-Br.

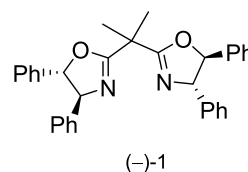
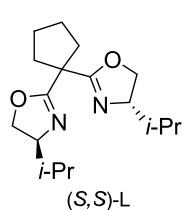
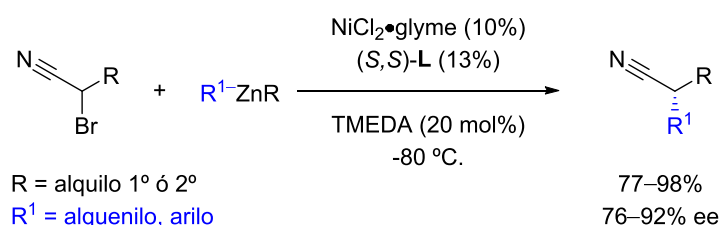
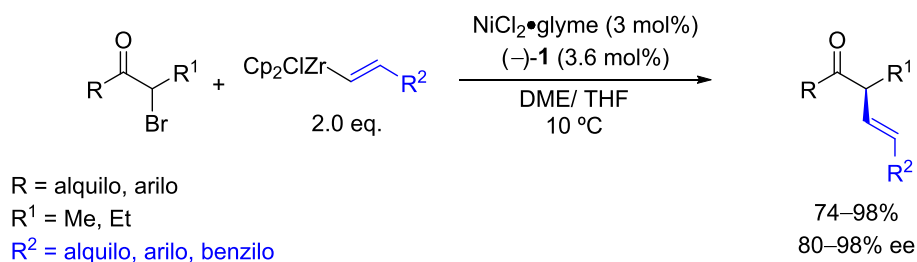
Fu también ha realizado reacciones de acoplamiento cruzado sobre haluros alquínicos secundarios racémicos en posición α a un grupo carbonilo con diferentes nucleófilos bajo catálisis de Ni y presencia de ligandos quirales. De esta forma, se han llevado a cabo reacciones de α -bromoamidas con zincatos y de α -cloroamidas con ésteres borónicos bajo catálisis de Ni y ligandos Pybox.²³



²³ (a) Fischer, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4594. (b) Lundin, P. M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11027.

Introducción

Los mismos autores han publicado reacciones en las que participan α -halocarbonilos secundarios como las α -haloacetonas, los α -haloésteres y también α -halonitrilos. Igual que en los casos anteriores, se emplean diferentes organometálicos bajo catálisis de Ni obteniéndose los productos de acoplamiento con elevados excesos enantioméricos y excelentes rendimientos.²⁴



1.4.2. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio

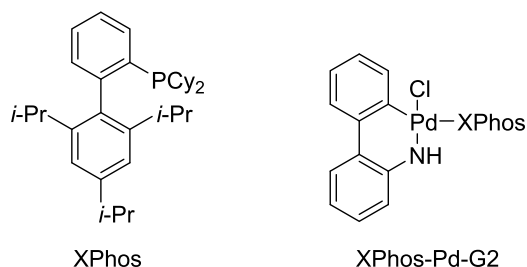
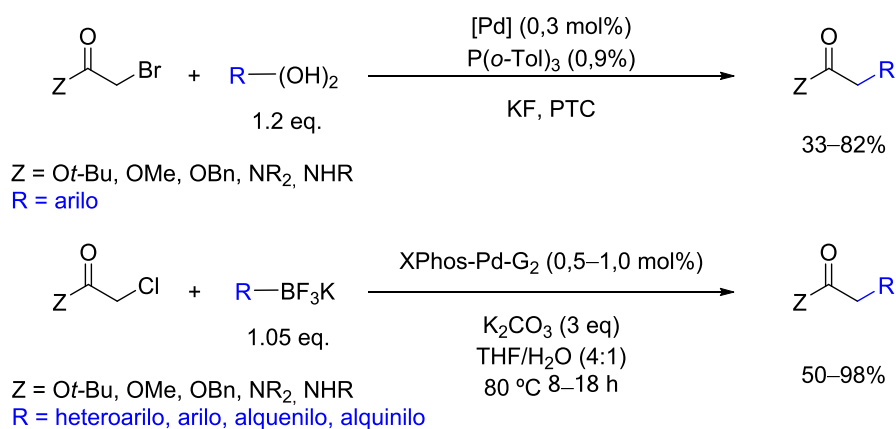
Los compuestos α -halocarbonílicos primarios pueden participar en reacciones de acoplamiento cruzado bajo catálisis de Pd. Goossen ha realizado este tipo de reacciones empleando α -bromoésteres y α -bromoamidas primarias como electrófilos y ácidos brónicos.²⁵ Más tarde, Molander publicó un método de síntesis de α -heteroaril ésteres y

²⁴ (a) Dai, X.; Strotman, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3302. (b) Lou, S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5010–5011. (c) Choi, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9102.

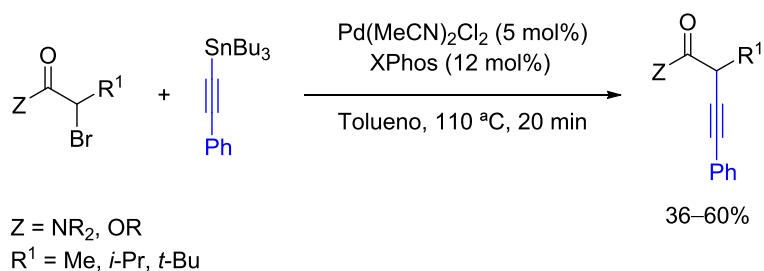
²⁵ Zimmermann, B.; Disk, W. I.; Himmlr, T.; Goossen, L. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8107.

Introducción

amidas bajo catálisis de Pd a partir de α -bromoésteres y α -bromoamidas, empleando como nucleófilos organotrifluorboratos.²⁶



Los α -bromoésteres y las α -bromoamidas secundarias pueden reaccionar con organometálicos de estaño bajo catálisis de Pd, empleando como ligando XPhos. De esta forma, se obtienen los productos de acoplamiento con rendimientos moderados.²⁷

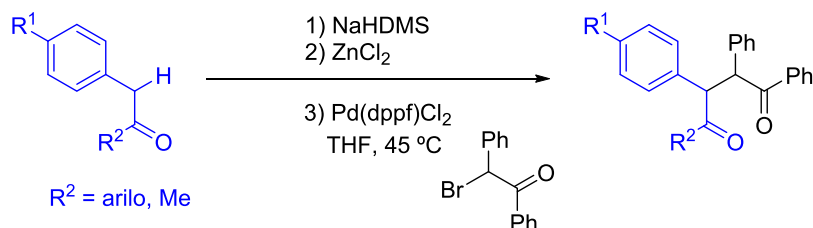


A. Lei publicó la reacción de α -bromocetonas con organometálicos de Zn bajo catálisis de Pd para formar 1,4-dicetonas tetrasustituídas. Las 1,4-dicetonas pueden reaccionar

²⁶ (a) Molander, G. A.; Traister, K. M., Barcellos, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4123–4131. (b) Molander, G. A.; Traister, K. M., Barcellos, T. *Org. Lett.* **2013**, *13*, 3342–3345. (c) Molander, G. A.; Traister, K. M. *Org. Lett.* **2013**, *19*, 5052.

²⁷ Kang, J. Y.; Connell, B. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6856.

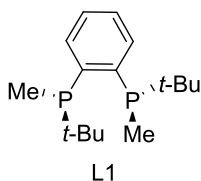
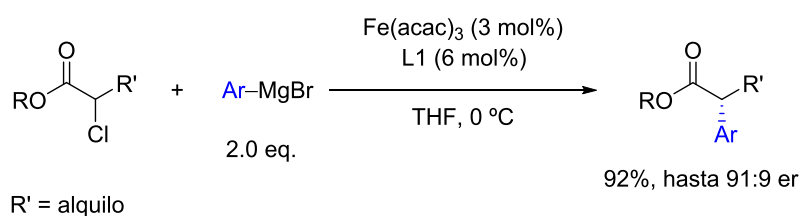
con amidas primarias para dar lugar a la formación de pirroles mediante una reacción de Paal-Knorr.²⁸



1.4.3. Reacciones de acoplamiento catalizadas por hierro y cobalto

A lo largo de los últimos años, el uso de complejos de Fe y Co en reacciones catalizadas por metales de transición se ha ido incrementando debido, entre otras causas, a su menor precio, comparado con el Ni o el Pd, así como por su baja toxicidad.²⁹

En 2015 Nakamura publicó el primer ejemplo de reacciones de acoplamiento cruzado de magnesianos con α -cloroésteres, en presencia de catalizadores de Fe.³⁰ El uso de 1,2-difosfinas como ligandos quirales, permitió obtener los productos de acoplamiento con buenos rendimientos y enantioselectividad moderada.



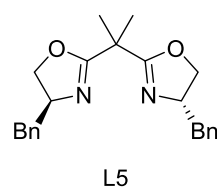
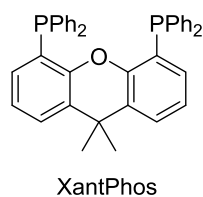
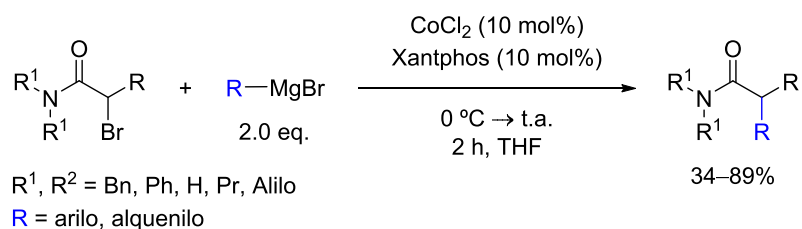
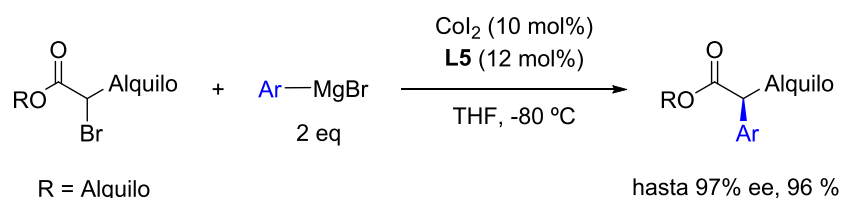
²⁸ Liu, C.; Deng, Y.; Wang, J.; Yang, Y.; Tang, S.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7337.

²⁹ (a) Cahiez, G.; Moyeux, A. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435–1462. (b) Bauer, I.; Knölker, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170.

³⁰ Jin, M.; Adak, L.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7128.

Introducción

Bian utilizó organometálicos de Mg y α -bromoésteres secundarios racémicos en reacciones de acoplamiento cruzado enantioselectivas bajo catálisis de Co y en presencia de dioxazolinas quirales.³¹ Recientemente, Cossy publicó el uso de cobalto como catalizador en reacciones de acoplamiento cruzado entre α -bromoamidas y reactivos de Grignard. Esta reacción permite la síntesis de diferentes α -arilamidas con buenos rendimientos.³²



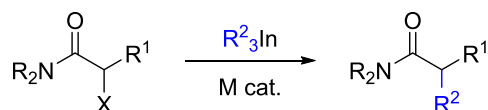
³¹ Mao, J.; Liu, F.; Wang, M.; Lin, W.; Zheng, B.; Liu, S.; Zhong, J.; Bian, Q.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17662.

³² Barde, E.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6068.

2. Objetivos

Objetivos

Como continuación a la línea de investigación del grupo en la búsqueda de nuevas aplicaciones de los organometálicos de indio(III) en síntesis orgánica, se plantea como objetivo el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con diferentes α -haloamidas en presencia de catalizadores de metales de transición, como paladio, hierro y cobalto.



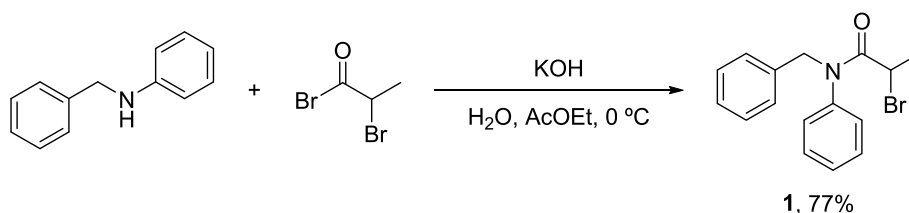
3. Discusión de resultados

Discusión de resultados

En base a los precedentes bibliográficos sobre reacciones de acoplamiento cruzado de compuestos α -halocarbonílicos bajo catálisis de metales de transición (Ni, Pd, Fe, Co), se decidió llevar a cabo este tipo de reacciones empleando como sustratos de partida dos α -haloamidas. De esta forma, se sintetizó una α -cloramida primaria y α -bromoamida secundaria.



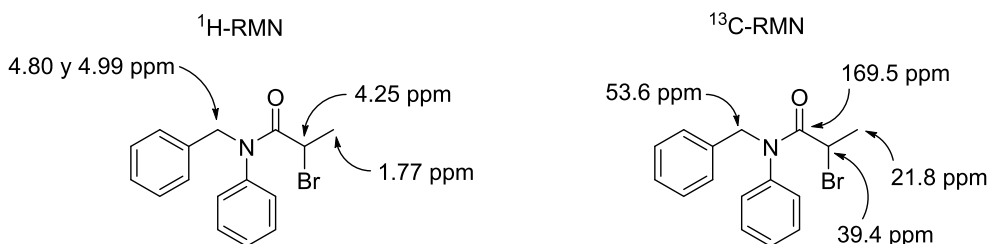
La *N*-bencil-2-bromo-*N*-fenilpropionamida (**1**) se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía, por adición de bromuro de 2-bromopropionilo (5.4 g, 25 mmoles) sobre *N*-bencilanilina (5.04 g, 27.5 mmoles) y Et₃N (3.83 mL, 27.5 mmoles) en THF a 0 °C.^{23a} De esta forma, se obtuvo la α -bromoamida **1** con un rendimiento del 77%.



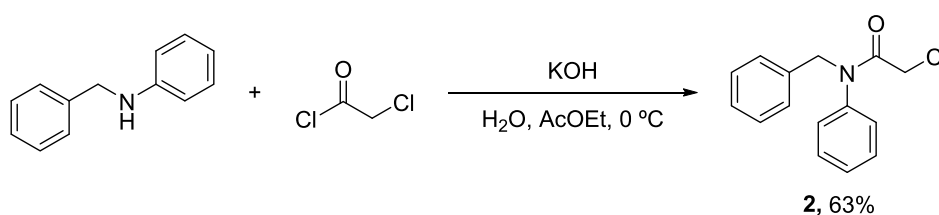
El compuesto **1** se identificó por ¹H-RMN y ¹³C-RMN, observándose en ¹H-RMN las señales de los 10 hidrógenos aromáticos como un multiplete a 6.95–7.54 ppm. La señal de los dos protones bencílicos se observa como dos dobletes ($J = 14.2$ Hz) a 4.80 ppm y 4.99 ppm. Además aparece un cuarteto a 4.25 ppm ($J = 6.6$ Hz) correspondiente al hidrógeno adyacente al carbono carbonílico y un doblete a 1.77 ppm ($J = 6.6$ Hz) correspondiente al metilo.

En el espectro de ¹³C-RMN, se observa la señal del carbonilo de la amida a 169.5 ppm.; a 21.8 ppm se observa el carbono del metilo, a 39.4 ppm se observa el carbono unido al bromo y a 53.6 ppm el carbono del CH₂ bencílico. Las señales observadas coinciden con las descritas en la bibliografía.^{23a}

Discusión de resultados

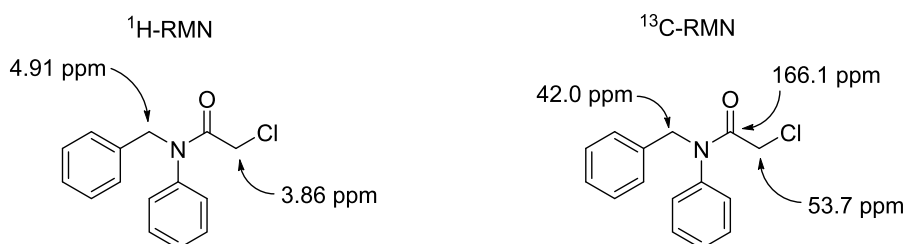


La *N*-bencil-2-cloro-*N*-fenilacetamida (**2**) se sintetizó por adición de cloruro de cloroacetilo (1.82 g, 16.37 mmoles) sobre *N*-bencilanilina (2 g, 10.91 mmoles) y KOH (2.23 g, 32.73 mmoles) en una mezcla de AcOEt/agua (26 mL, 1.5:1) a 0 °C.³³ La α -cloroamida **2** se obtuvo en un 63% de rendimiento como un sólido blanco cristalino.



La α -cloroamida **2** se identificó en base a las señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, observándose en ¹H-RMN dos singletes a 4.91 ppm y a 3.86 ppm correspondientes a los protones bencílicos y a los hidrógenos del CH₂ unido al cloro respectivamente.

En ¹³C-RMN, se observan como señales destacadas el carbonilo de la amida a 166.1 ppm, el CH₂ bencílico a 42.0 ppm y el carbono unido al cloro a 53.7 ppm. Las señales observadas en ambos espectros son coincidentes con las de la bibliografía.³⁴



Se decidió, como primera opción, realizar el estudio de las reacciones de acoplamiento cruzado empleando organometálicos de indio(III) y catalizadores de paladio. En la bibliografía se describen reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, donde se emplean α -haloamidas como sustratos de partida en combinación con

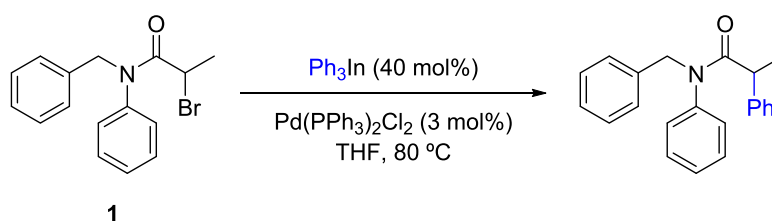
³³ Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084.

³⁴ Okamoto, H.; Kato, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2128.

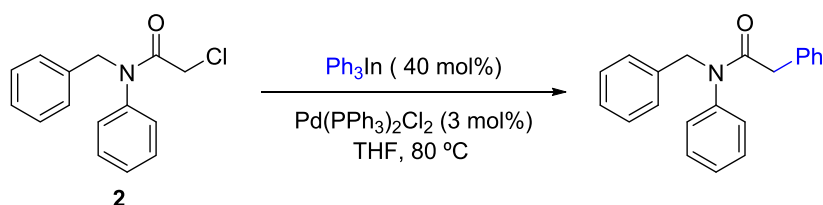
Discusión de resultados

diferentes organometálicos de zinc y estaño.^{23a,27} En base a estos precedentes se decidió utilizar las condiciones descritas, empleando R_3In en lugar de los organometálicos anteriores y THF como disolvente.

Se hizo reaccionar trifenilindio (40 mol%) con la α -bromoamida **1** (160 mg, 0.50 mmoles) en presencia de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3 mol%) en THF a 80 °C durante 24 h.^{11b} Al cabo de ese tiempo, se observó mediante ccf que el sustrato de partida no desapareció. Se elaboró la reacción y se realizó un espectro de 1H -RMN al crudo, en el que se sólo observaron señales de la zona aromática asociadas al bifenilo, un producto de homoacoplamiento formado a partir del trifenilindio. No se apreció la formación del producto acoplado.



Cuando se llevó a cabo la reacción con la cloroamida primaria **2** en las mismas condiciones, se observó en ccf que el sustrato de partida no se consumió. Se elaboró y se realizó un espectro de 1H -RMN al crudo, observándose las señales características del sustrato de partida.

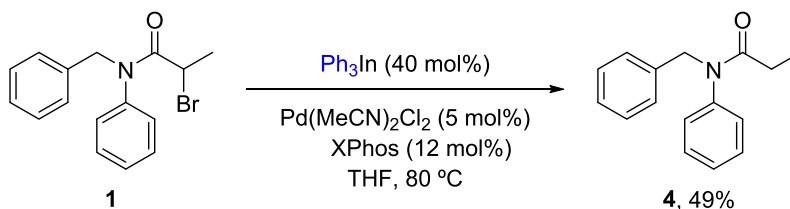


En base a los resultados anteriores, se decidió emplear un ligando tipo fosfina en combinación con el catalizador de Pd. Decidimos usar condiciones similares a las de Connell quien utilizó $Pd(MeCN)_2Cl_2$ y XPhos en reacciones de α -bromoamidas secundarias con organometálicos de Zn.²⁷

Se trató el compuesto **1** (160 mg, 0.50 mmoles) con un 40 mol% de trifenilindio en presencia de un 5 mol% de $Pd(MeCN)_2Cl_2$ y un 12 mol% de XPhos en THF a 80 °C. Al cabo de 24 h, se observó mediante ccf que el sustrato de partida se había consumido y se

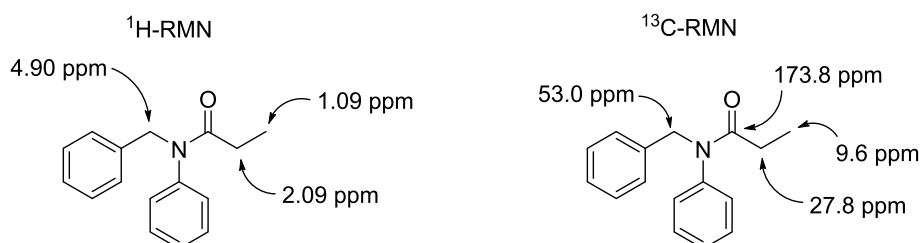
Discusión de resultados

apreciaba la formación de un producto mayoritario. Después de la elaboración y la purificación por cromatografía rápida en columna, se aisló el producto desbromado **4** en un 49% de rendimiento.



La *N*-bencil-*N*-fenilpropionamida (**4**) se identificó en base a las señales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN coincidentes con las de la bibliografía.³⁵ En ^1H -RMN se observaron los hidrógenos aromáticos como un multiplete a 7.12–7.40 ppm. Además se aprecia un singlete a 4.90 ppm correspondiente a los protones bencílicos, un cuartete a 2.09 ppm ($J = 7.4$ Hz) correspondiente al CH_2 de la cadena alifática y un triplete a 1.09 ppm ($J = 7.4$ Hz) correspondiente al metilo.

En el espectro de ^{13}C -RMN, se observan el carbonilo de la amida a 173.8 ppm, el carbono adyacente al carbonilo a 27.8 ppm, el CH_2 del bencilo a 53.0 ppm y el metilo a 9.6 ppm.

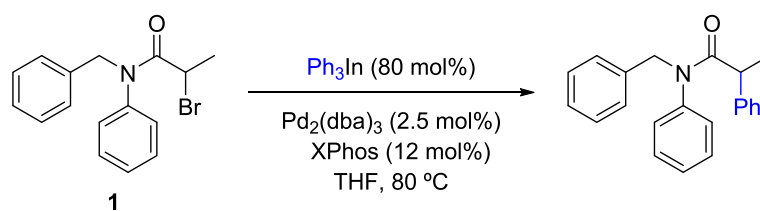


A la vista de los resultados anteriores, se decidió incrementar la cantidad de trifenilindio hasta un 80 mol% con respecto al electrófilo y llevar a cabo la reacción variando la especie de Pd. Se hizo reaccionar **1** (160 mg, 0.50 mmoles) con trifenilindio (80 mol%) en presencia de un 2.5 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y un 12 mol% de XPhos en THF a 80 °C.³⁶ Pasadas 24 h, se observó por ccf que la sustancia de partida no se había consumido completamente. Se elaboró la reacción y se identificaron en el ^1H -RMN del crudo las señales características de la sustancia de partida **1** y del compuesto desbromado **4**.

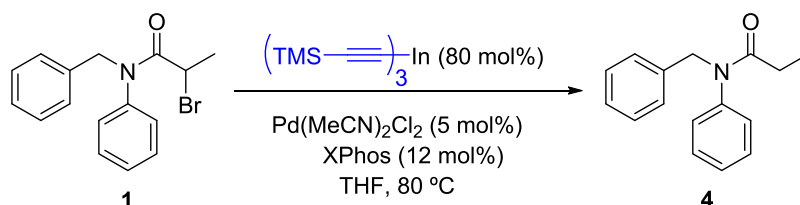
³⁵ Ghaffarzadeh, M.; Heidarifard, S.; Faraji, F.; Joghian, S. S. *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, *26*, 103.

³⁶ Shao, Z.; Peng, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9566.

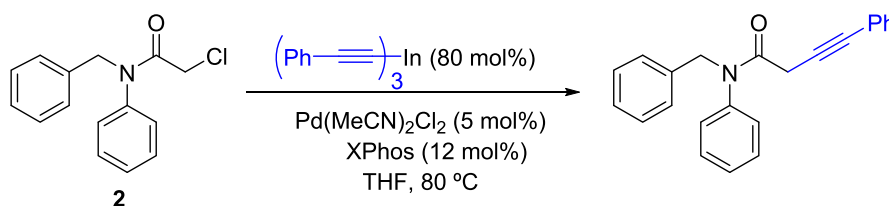
Discusión de resultados



A continuación, se decidió variar la naturaleza del triorganoíndico, pasando de un nucleófilo arílico a uno alquínico y manteniendo las condiciones anteriores. De esta forma, se hizo reaccionar **1** (160 mg, 0.50 mmoles) con un 80 mol% de tri(trimetilsililetinil)indio en presencia de un 5 mol% de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ y un 12 mol% de XPhos en THF a 80 °C. Al cabo de 24 h, se observó por ccf la desaparición de la sustancia de partida. Se purificó y se realizó un espectro de ^1H -RMN en el que se observaron las señales características del producto desbromado **4**.



A continuación, se decidió emplear la α -cloramida primaria **2** en las condiciones de la reacción anterior. De esta forma, se hizo reaccionar **2** (160 mg, 0.050 mmoles) con un 80 mol% de tri(feniletinil)indio en presencia de un 5 mol% de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ y un 12 mol% de XPhos en THF a 80°C. Al cabo de 21 h se paró el calentamiento, se elaboró y se realizó un espectro de ^1H -RMN al crudo de reacción. Se observaron las señales pertenecientes al compuesto deshalogenado.³⁷



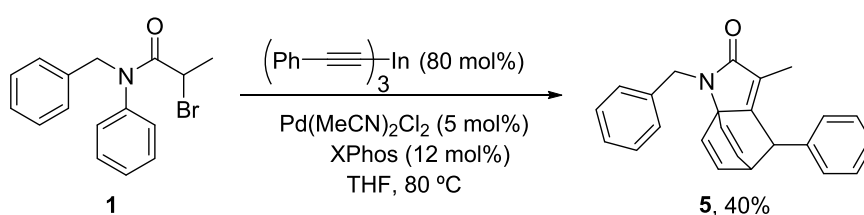
Después se hizo reaccionar un 80 mol% de tri(feniletinil)indio con **1** (160 mg, 0.50 mmoles) en presencia de un 5 mol% de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ y un 12 mol% de XPhos en THF a 80°C durante 24 h. Se observó por ccf que la sustancia de partida se había consumido y la formación de un producto mayoritario.

³⁷ Rauser, M.; Ascheberg, C.; Niggemann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11570.

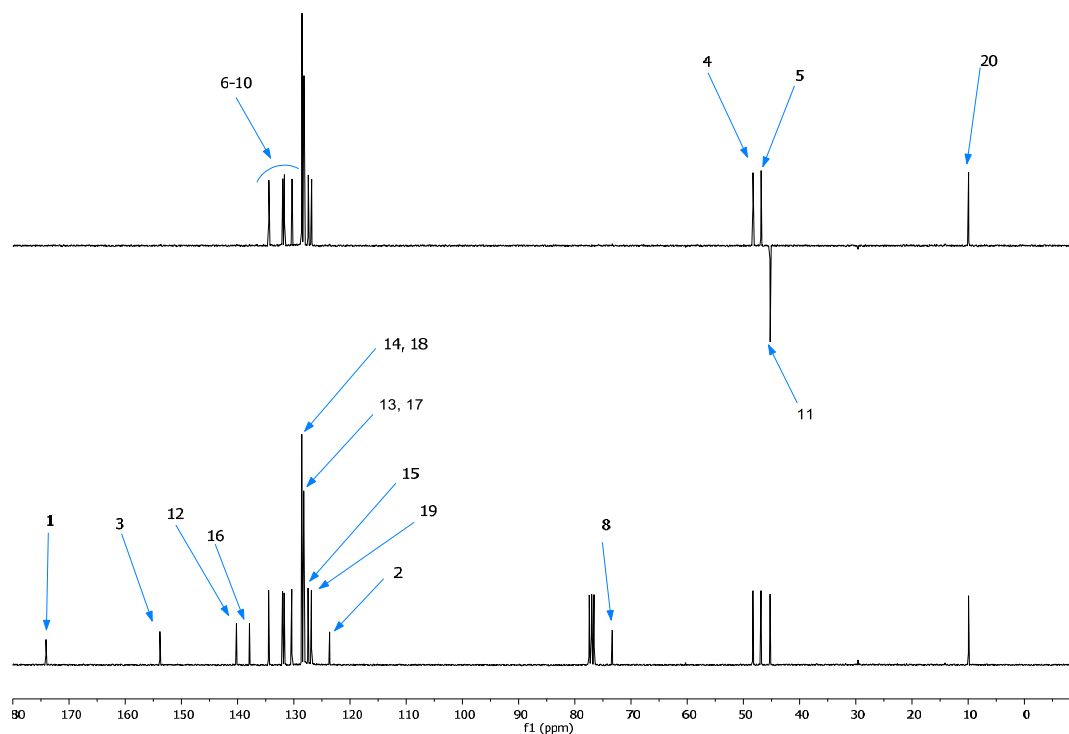
Discusión de resultados

Después de aislar el producto mayoritario, se realizaron los espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y GC-MS observándose que presentaba la misma masa molecular que el producto de acoplamiento. Sin embargo, las señales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN no coincidían con las del producto acoplado, ni con las del producto desbromado **4**, ni con la sustancia de partida.

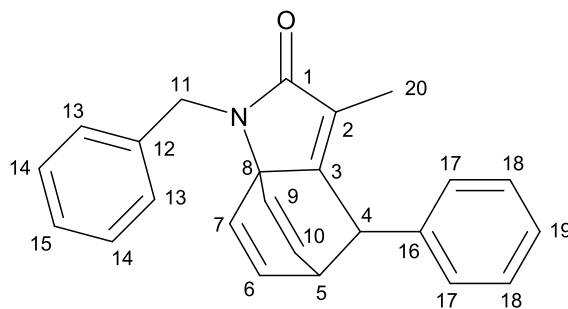
Se llevaron a cabo experimentos bidimensionales de ^1H -RMN tales como COSY, HSQC y HMBC consiguiendo, con la ayuda del Prof. Jaime Rodríguez, elucidar la estructura, que resultó ser la del compuesto ciclado **5**.



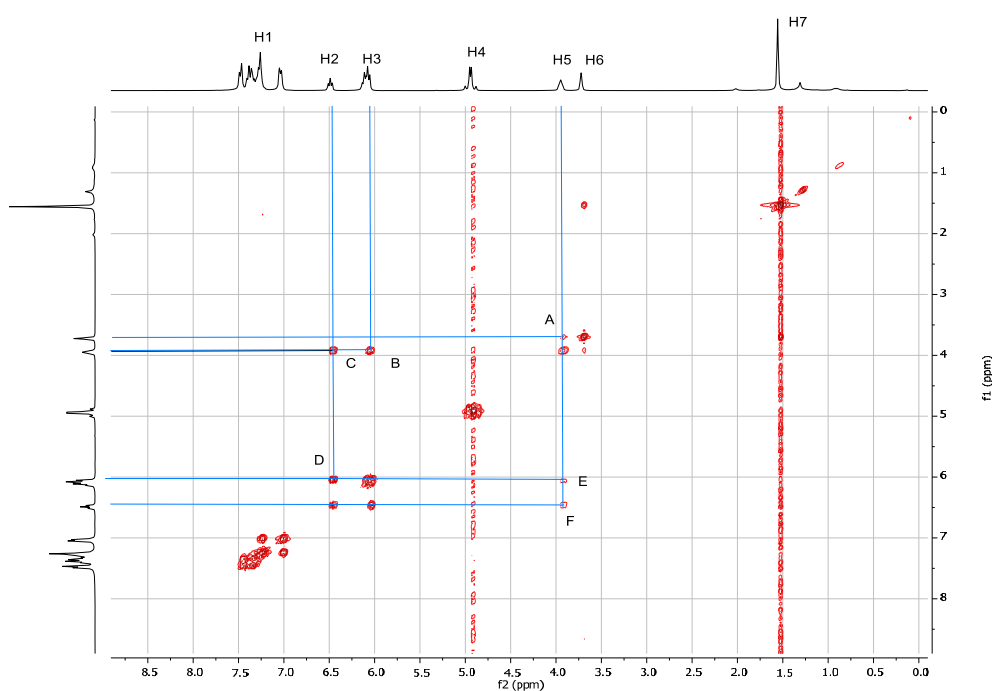
A continuación se muestra el espectro de ^{13}C -RMN y DEPT junto con la asignación de los carbonos del compuesto **5**.



Discusión de resultados



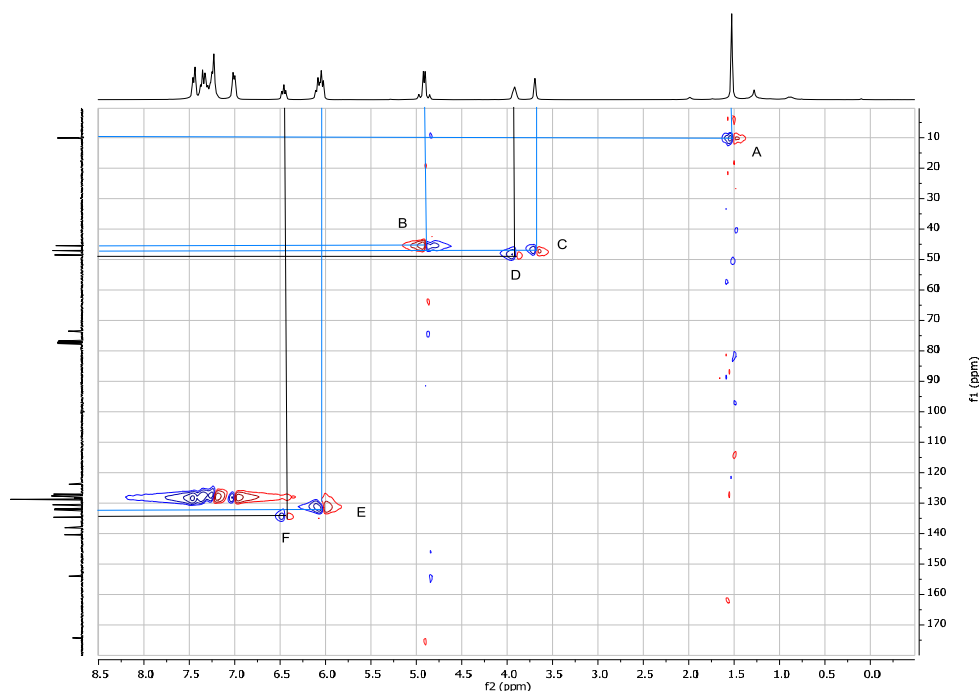
A través del COSY (Correlation Spectroscopy), se pueden relacionar protones acoplados de forma escalar. Los picos que permiten obtener esta correlación se encuentran fuera de la diagonal. En este caso, la señal H₂ correlaciona con H₃ (cruce D) y con H₅ (cruce C). La señal H₃ correlaciona con H₅ (cruce B) y la señal H₅ correlaciona con H₆ (cruce A), con H₃ (cruce E) y con H₂ (cruce F). De esta forma, la señal H₅ correspondería al protón H-5, el cual aparece en el espectro de ¹H-RMN como un multiplete a 3.74–3.89 ppm. A continuación, se muestra el espectro de COSY.



Mediante HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) se pueden relacionar carbonos y protones unidos de forma directa. El CH₃ se encuentra unido a la señal H₇ (cruce A) y el CH₂ se encuentra unido a la señal H₄ (cruce B). El C-5 se encuentra unido a la señal H₆ (cruce C) y el C-4 se encuentra unido a la señal H₅ (cruce D). Así, la señal

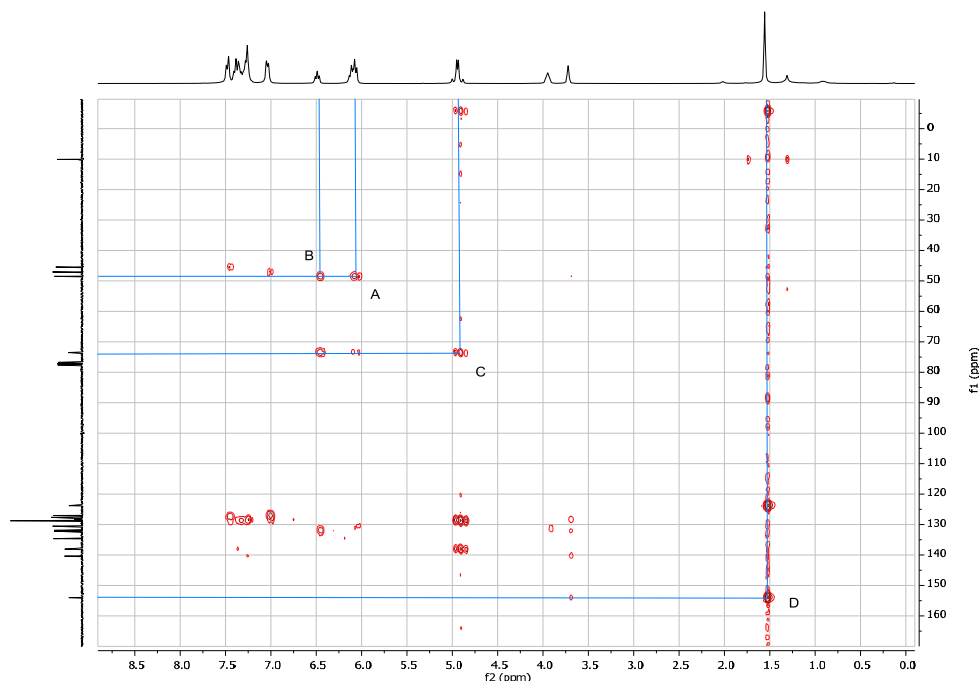
Discusión de resultados

H₇ corresponde a los protones H-20 (doblete a 1.43 ppm en ¹H-RMN), la señal H₄ corresponde a los protones H-11 (multiplete a 4.71–4.92 ppm en ¹H-RMN) y la señal H₆ corresponde a el protón H-4 (multiplete a 3.54–3.65 ppm en ¹H-RMN). El espectro de HSQC se muestra a continuación.

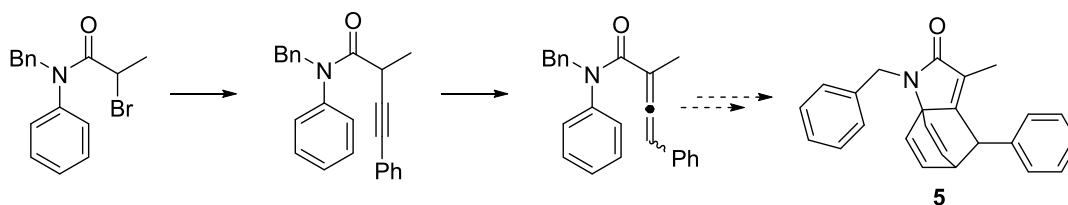


El HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) permite relacionar carbonos y protones que interactúan a más de un enlace de distancia. Así, las señales H₂ y H₃ correlacionan con el carbono C-4 (cruces A y B, respectivamente). La señal H₄ correlaciona con C-8 (cruce C) y la señal H₇ correlaciona con el carbonilo de la amida (cruce D). De esta manera, la señal H₂ correspondería con el protón H-6, el cual se observa como un multiplete a 6.30–6.42 ppm en ¹H-RMN. La señal H₃ corresponde a los protones H-7–H-10, los cuales aparecen como un multiplete a 5.87–6.07 ppm en ¹H-RMN. Los hidrógenos aromáticos (H-13–H-19) se observan como multipletes a 6.82–6.98 ppm y a 7.07–7.41 ppm en el espectro de ¹H-RMN. Seguidamente, se muestra el espectro de HMBC.

Discusión de resultados



El mecanismo por el cual se produce este compuesto no está claro, pero se podría pensar que en primer lugar se produce del producto de acoplamiento cruzado, el cual podría sufrir una isomerización al aleno favorecida por la acidez del H en posición α al grupo carbonilo. Posteriormente, este aleno podría ciclar, formalmente vía una reacción de Diels-Alder, para dar lugar al compuesto **5**.

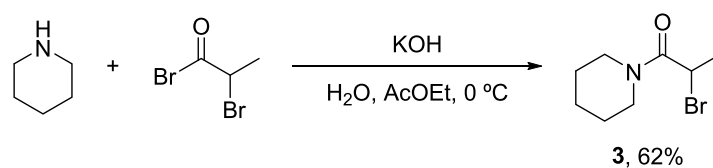


Con el objetivo de evitar la ciclación posterior a la reacción de acoplamiento, se decidió ensayar la reacción con tri(feniletinil)indio en las condiciones de Connell y empleando una α -bromoamida secundaria que no presenta grupos aromáticos enlazados al nitrógeno. En base a esto, se decidió preparar una α -bromoamida secundaria descrita en la bibliografía.²⁷

La 2-bromo-1-(piperidin-1-il)-propanona (**3**) se sintetizó por adición de bromuro de 2-bromopropionilo (0.36 mL, 3.41 mmoles) sobre una mezcla de piperidina (0.23 mL, 2.27 mmoles) y KOH (450 mg, 6.81 mmoles) en AcOEt/agua (10 mL, 1.5:1). El

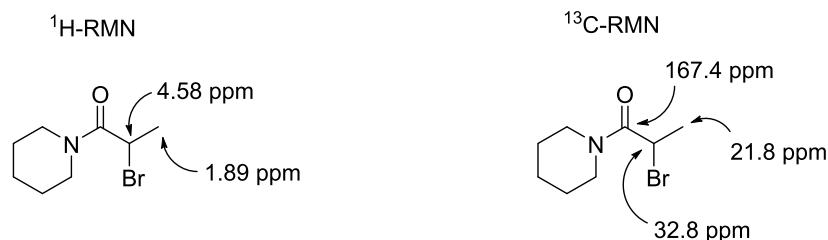
Discusión de resultados

compuesto **3** se aisló en un 62% de rendimiento y se identificó en base a sus espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.



Como señales características en ^1H -RMN se observan un cuarteto a 4.58 ppm ($J = 6.6$ Hz) correspondiente al hidrógeno adyacente al carbono carbonílico, un doblete a 1.81 ppm ($J = 6.6$ Hz) correspondiente al metilo y las señales de los protones de la piperidina como multipletos a 3.33–3.72 ppm y a 1.49–1.69 ppm.

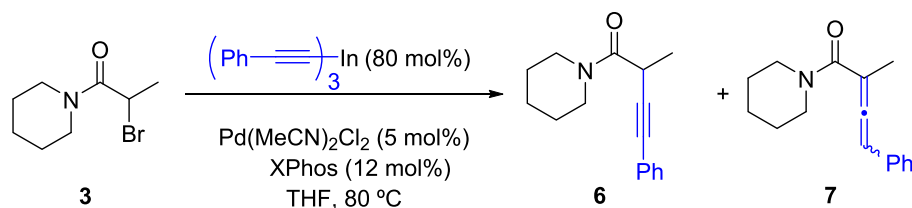
En ^{13}C -RMN se observan 5 señales distintivas a 24.3, 25.3, 26.0, 43.5 y 47.1 ppm correspondientes a los 5 carbonos del anillo de piperidina. La planaridad del enlace amida hace que estos carbonos no sean equivalentes. También se observa el carbono unido al bromo a 38.2 ppm. El carbonilo de la amida aparece a 167.4 ppm y el metilo a 21.8 ppm. Las señales observadas coinciden con las de la bibliografía.³⁸



La reacción de un 80 mol% de tri(feniletinil)indio con el compuesto **3** en presencia un 5 mol% de $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ y un 12 mol% de XPhos en THF después de 24 h a 80 °C condujo, después de la elaboración y la purificación mediante cromatografía rápida en columna, a una mezcla inseparable del alquino (**6**) y el aleno (**7**) en un rendimiento del 64%. Pese a que ambos compuestos no pudieron ser separados, sí se pudo realizar una identificación mediante un espectro ^{13}C -RMN en el que se observaron las señales características de los carbonos del alquino a 82.5 y 88.0 ppm, y los carbonos del aleno 95.8 y 99.3 ppm.

³⁸ Rasu, M.; John, J. M.; Stephenson, E.; Ondean, R.; Kalapugama, S.; Clément, M.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3065.

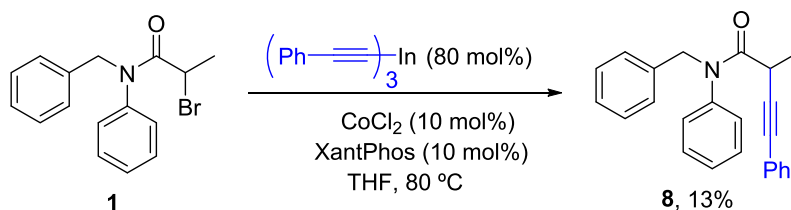
Discusión de resultados



Este resultado parece confirmar la hipótesis de que se produce en primer lugar el acoplamiento del alquínilindio con la α -bromoamida secundaria y que el alquino formado sufre posteriormente una isomerización al aleno.

Los catalizadores de cobalto representan una alternativa más económica y menos tóxica respecto a los catalizadores de paladio y níquel más habituales.²⁹ Existen precedentes descritos en la bibliografía de reacciones de acoplamiento cruzado de α -bromoamidas con reactivos de Grignard bajo catálisis de cobalto.³² En base a esto, se decidió realizar la reacción empleando un organometálico de indio(III) en lugar del reactivo de Grignard, manteniendo el mismo disolvente y la misma temperatura que en las reacciones anteriores.

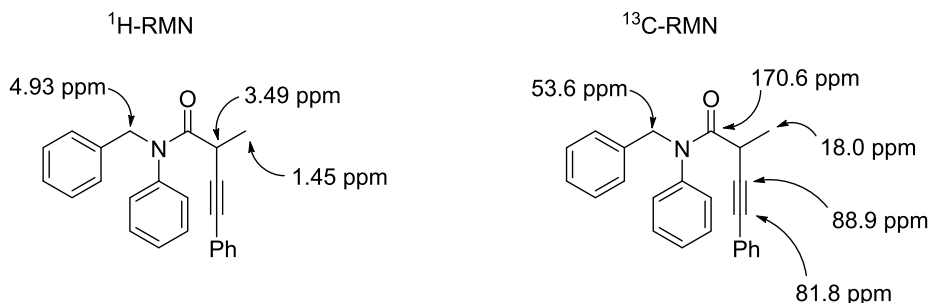
De esta manera, se hizo reaccionar la bromoamida **1** con tri(feniletinil)indio (80 mol%) en presencia de CoCl_2 (10 mol%) y XantPhos (10 mol%) en THF a 80 °C. Al cabo de 20 h se paró el calentamiento y se realizó una ccf, observándose la presencia mayoritaria de la sustancia de partida **1**. Se elaboró y se purificó, obteniéndose el producto de acoplamiento en un 13% de rendimiento. Se identificó el compuesto mediante espectroscopia de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.



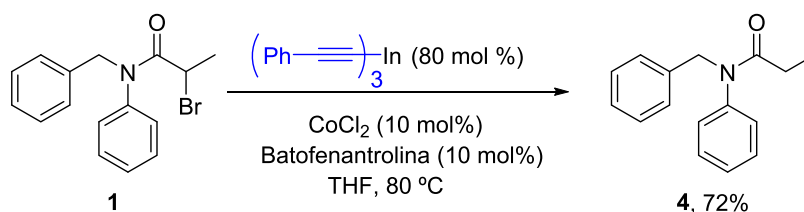
Se observan, como señales características en ^1H -RMN, un doblete a 1.45 ppm ($J = 6.8$ Hz) correspondiente al metilo, un cuartete a 3.49 ppm ($J = 6.8$ Hz) correspondiente al hidrógeno adyacente al carbonilo, un cuartete a 4.93 ppm ($J = 14.3$ Hz) correspondiente a los protones bencílicos y un multiplete a 7.17–7.46 ppm correspondiente a los hidrógenos aromáticos.

Discusión de resultados

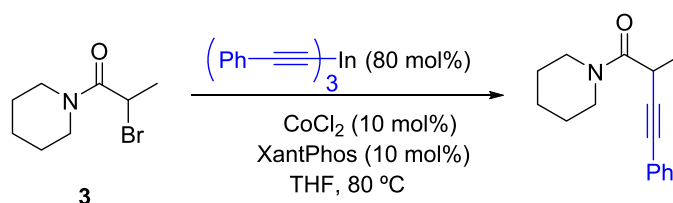
Como señales destacadas en ^{13}C -RMN, se observa el carbonilo de la amida a 170.6 ppm, el CH_2 del bencilo a 53.6 ppm, el carbono unido al carbonilo a 30.9 ppm, el metilo 18.0 ppm y los carbonos alquínicos a 88.9 y 81.8 ppm.



Se repitió la reacción anterior, empleando batofenantrolina como ligando. Se hizo reaccionar **1** (1.0 eq.) con tri(feniletinil)indio (80 mol%) en presencia de CoCl_2 (10 mol%) y batofenantrolina (10 mol%) en THF a $80\text{ }^\circ\text{C}$.³⁹ Transcurridas 20 h se paró el calentamiento, se elaboró y se purificó. Se obtuvo el producto desbromado **4** en un 72% de rendimiento y trazas del producto de acoplamiento.



A continuación, se hizo reaccionar la α -bromoamida secundaria diferente **3** (1.0 eq.) con tri(feniletinil)indio (80 mol%) en presencia de CoCl_2 (10 mol%) y XantPhos (10 mol%) en THF a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Pasadas 20 h se paró el calentamiento, se elaboró y se realizó un espectro de ^1H -RMN al crudo. En el espectro se observaron señales que podrían pertenecer al producto desbromado o al producto de acoplamiento, aunque no se pudieron identificar con claridad.



³⁹ Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340.

4. Parte experimental

4.1 Parte general

Las reacciones de este trabajo, excepto que se indique lo contrario, fueron realizadas en atmósfera inerte y condiciones anhidras proporcionadas por una corriente de argon. El disolvente empleado (THF) fue destilado inmediatamente antes de su uso según los procedimientos descritos, por calentamiento a reflujo, en atmósfera inerte sobre un agente desecante adecuado (Na/benzofenona).⁴⁰ Para las reacciones con R_3In se emplea una disolución de $InCl_3$ en THF anhidro (0,45 M), almacenada bajo atmósfera de argon. Los organometálicos empleados son de carácter comercial en disolución (PhLi) o son preparados en el laboratorio (feniletinil)litio y (trimetilsililetinil)litio a partir de productos comerciales previamente valorados por métodos conocidos.⁴¹

Para los demás reactivos comerciales utilizados no se emplea ningún tipo de purificación previa a su uso. Los reactivos que lo requirieron fueron almacenados bajo atmósfera de argon.

Las reacciones a baja temperatura fueron enfriadas mediante una sonda de enfriamiento Cryocool-Immersion Cooler NESLAB CC-100 o con un baño de hielo/agua.

Para las separaciones y purificaciones mediante columna cromatográfica se empleó gel de sílice Merck 60 (230-240 mesh) y para las cromatografías en capa fina se utilizaron placas de gel de sílice ALUGRAM[®] Xtra SIL G.⁴² Para visualizar las manchas se empleó una lámpara UV (254 nm) y revelado por calor mediante el uso de disoluciones de ácido fosfomolibdico o *p*-anisaldehído.

Los espectros de RMN fueron realizados en el Centro de Investigaciones Científicas Avanzadas (CICA) en un espectrómetro Bruker Advance 300 (300 MHz para 1H y 75 MHz para ^{13}C), empleando como disolvente $CDCl_3$. En los espectros obtenidos la expresión de los desplazamientos (δ) viene dada en ppm y las constantes de acoplamiento (J) vienen dadas en Hercios.

⁴⁰ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, Eds.; Oxford: Butterworth-Heinmann, 1997.

⁴¹ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielen, N. J. *Organomet. Chem.* **1997**, 542, 281.

⁴² Still, W. C.; Hahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

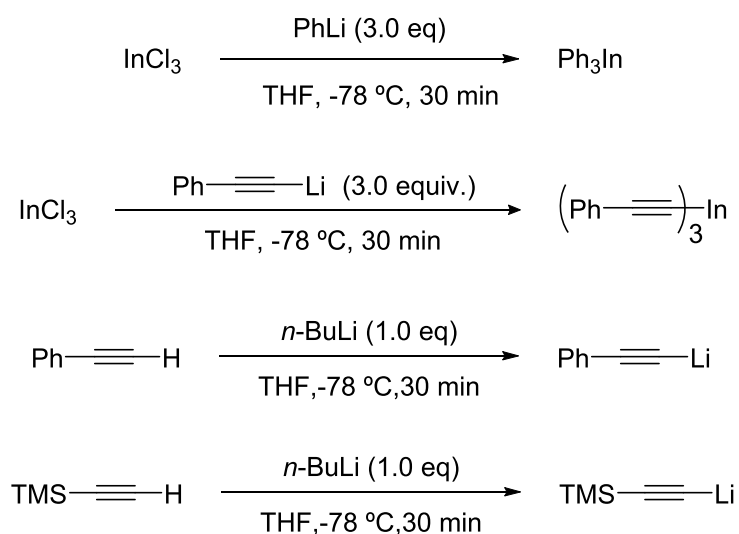
Parte experimental

Los cromatogramas y los espectros de masas fueron realizados en el CICA en un equipo de cromatografía de gases cuadrupolar con detector de masas. Para los espectros se empleó un espectrómetro de masas cuadrupolar ISQ QD con cuadrupolos de molibdeno.

4.2 Método general de preparación de los R_3In^{11}

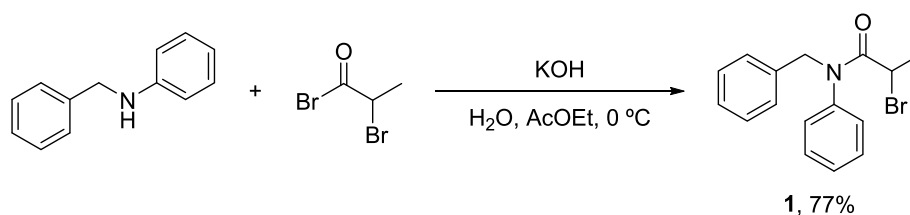
Sobre una disolución de $InCl_3$ en THF bajo atmósfera de argon a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ se añade una disolución de RLi vía jeringa, gota a gota, bajo agitación. La disolución se agita a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, después se deja llegar a t.a. Los compuestos organoíndicos formados fueron empleados directamente en disolución en las reacciones.

Los organometálicos (feniletinil)litio y (trimetilsililetinil)litio fueron preparados a partir de fenilacetileno y trimetilsililacetileno mediante tratamiento con $n\text{-BuLi}$, enfriando a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ en THF durante 30 minutos, con agitación y después llevando a t.a.



4.3 Preparación de α -haloamidas

4.3.1 *N*-bencil-2-bromo-*N*-fenilpropionamida (**1**)^{23a}

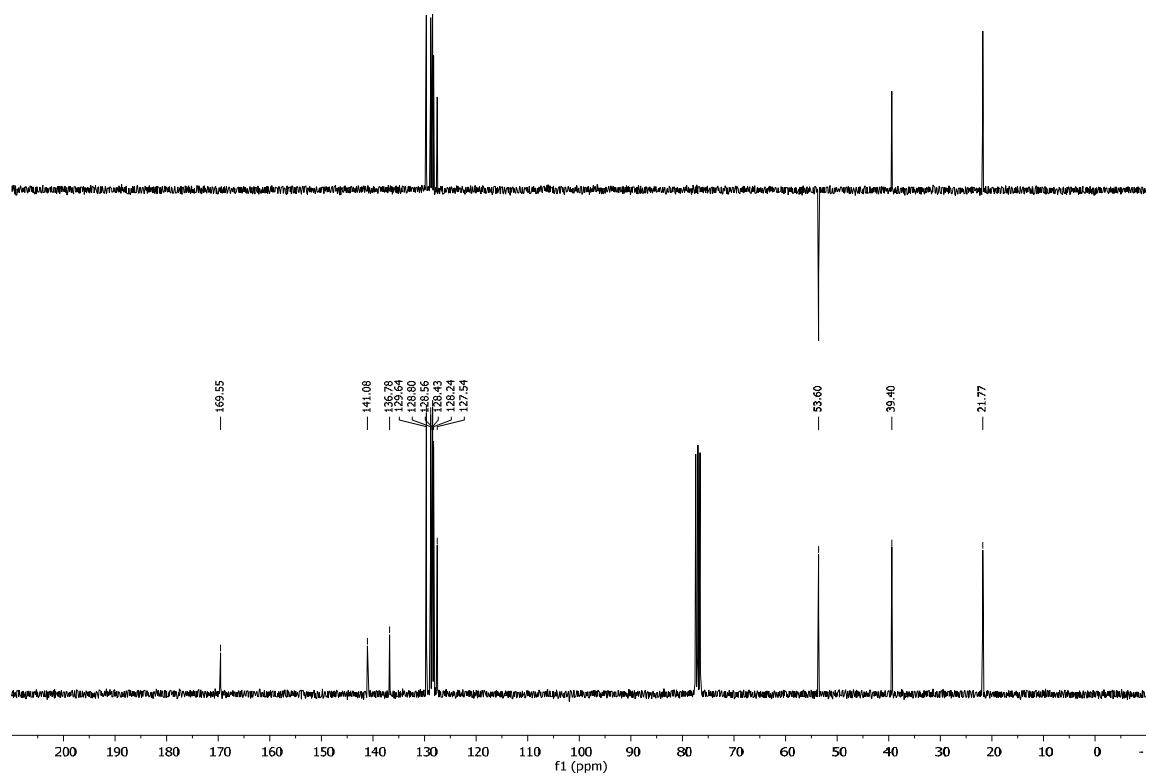
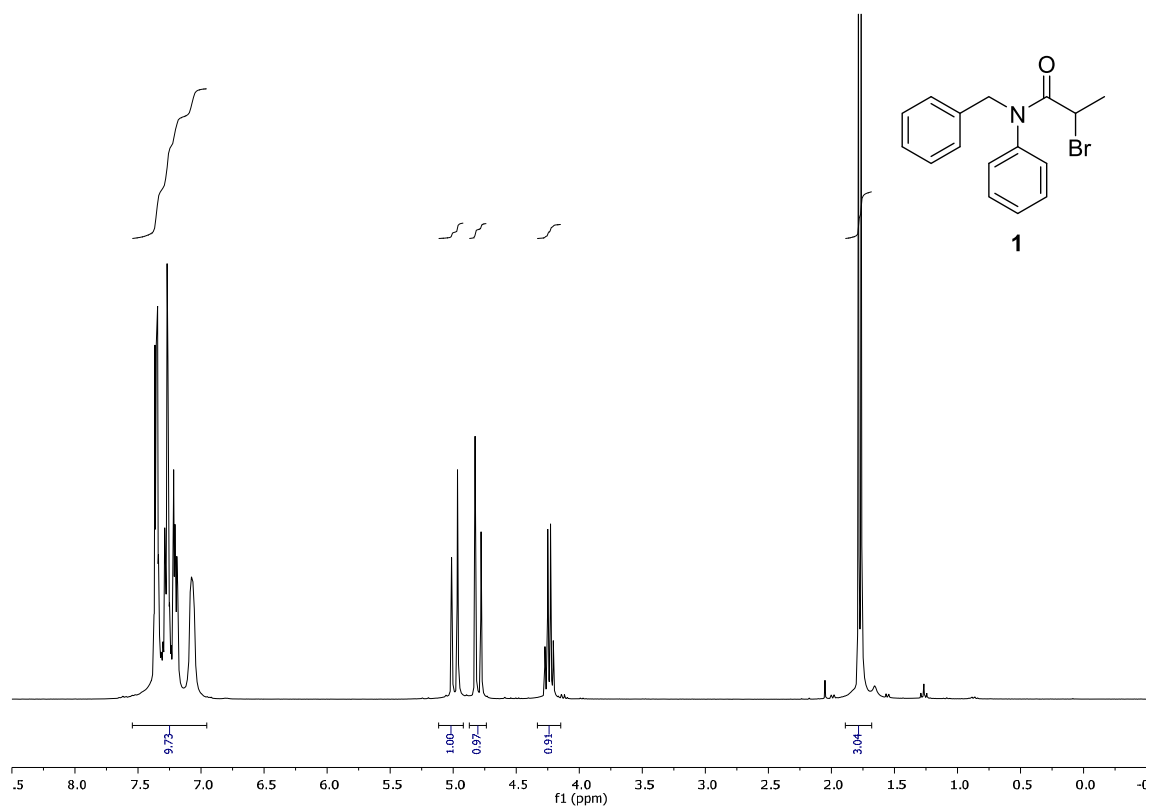


Sobre una disolución de *N*-bencilanilina (5.04 g, 27.5 mmoles) en THF anhidro (50 mL) se añadió Et₃N (3.83 mL, 27.5 mmoles). La mezcla se enfrió a 0 °C durante 5 minutos y a continuación se añadió, vía jeringa y bajo agitación, bromuro de 2-bromopropionilo (2.62 mL, 25 mmoles). Al cabo de 15 minutos, la reacción se detuvo por adición de H₂O/hielo a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl saturado (50 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/hexano, 20:80) y se recrystalizó de hexano (30 mL) y AcOEt (1 mL), obteniéndose 6.121 g (77%) de **1** como un sólido blanco.

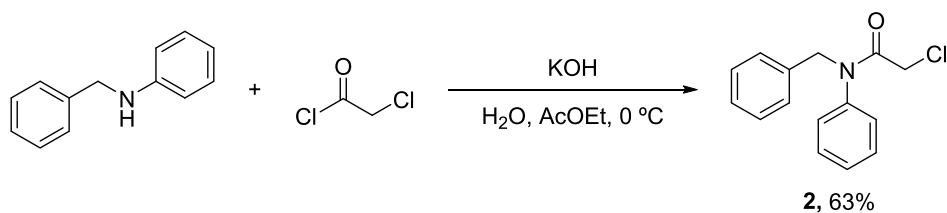
¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 6 H), 4.24 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 4.99 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 6.95–7.54 (m, 10 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 21.8 (CH₃), 39.4 (CH), 53.6 (CH₂), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 136.8 (C), 141.1 (C), 169.5 (C).

Parte experimental



4.3.2 *N*-bencil-2-cloro-*N*-fenilacetamida (**2**)³³

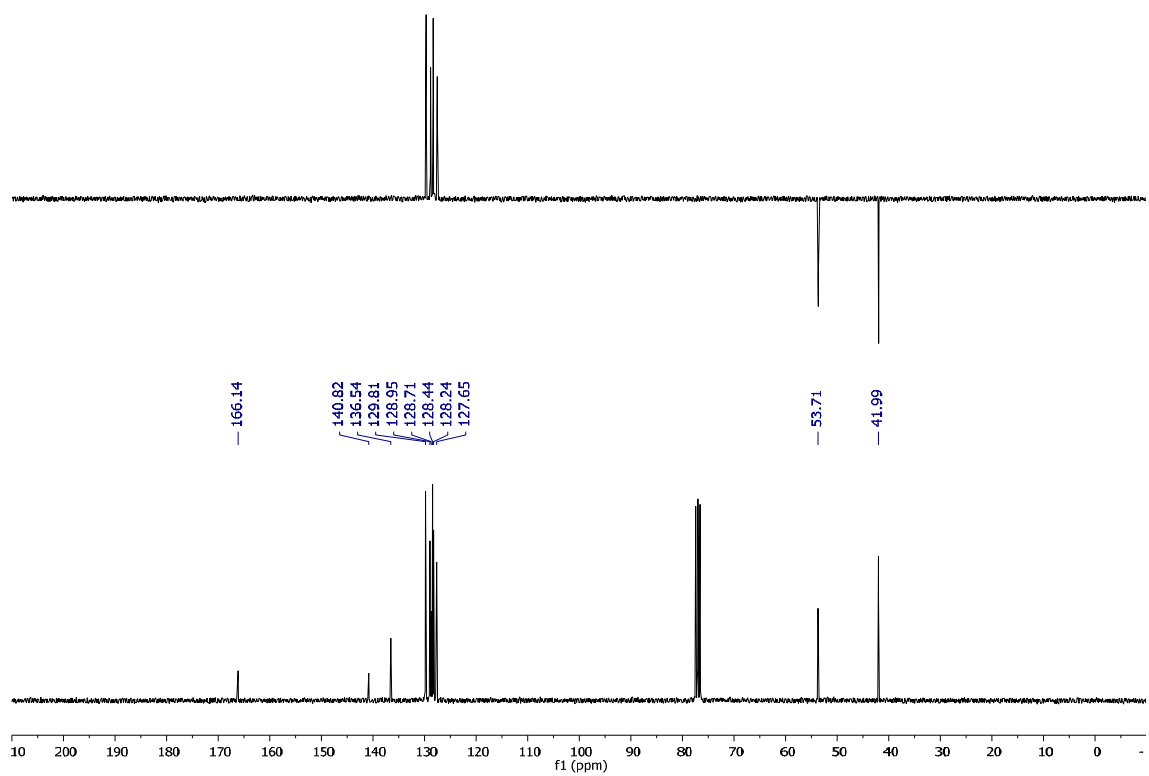
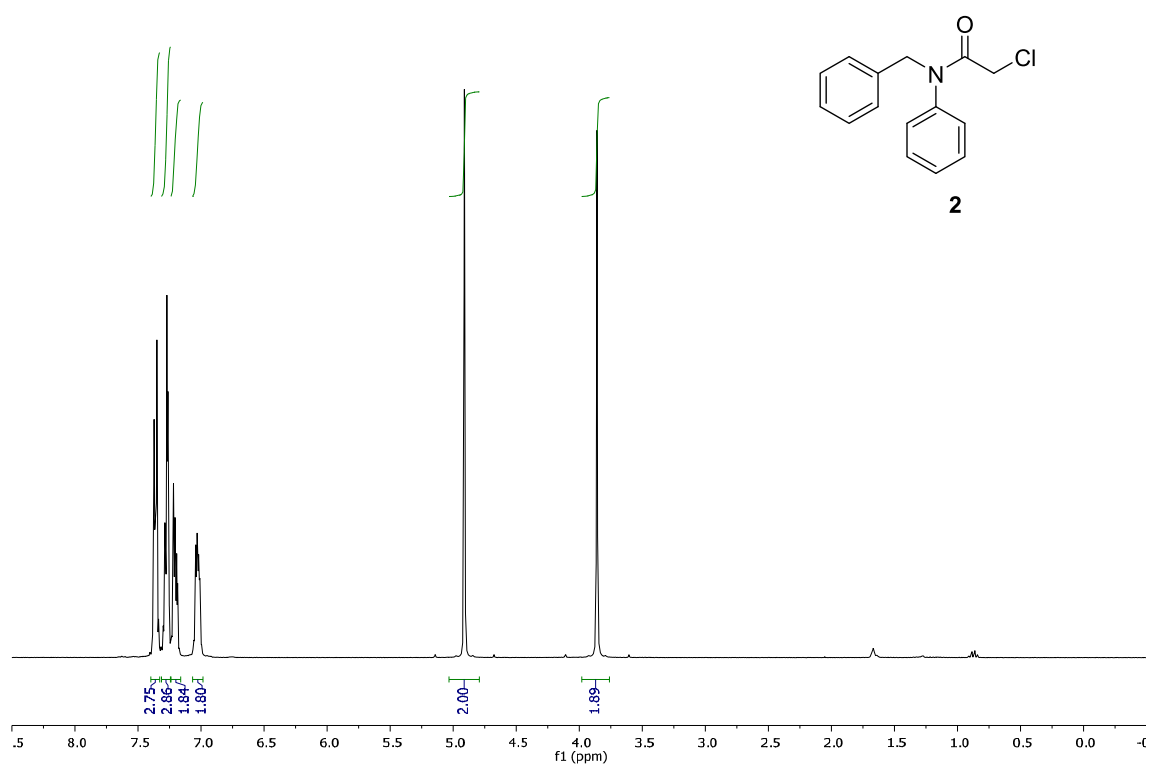


Sobre una disolución de *N*-bencilanilina (2 g, 10.91 mmoles) y KOH (2.23 g, 32.73 mmoles) en AcOEt (16 mL) y H₂O (10 mL) a 0° C se añadió, vía jeringa, cloruro de cloroacetilo (1.3 mL, 16.37 mmoles). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora a 0 °C. Al cabo de ese tiempo, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con NaCl saturado (20 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/hexano, 10:90) y se recristalizó de hexano (30 mL) y AcOEt (1 mL), obteniéndose 2.657 g (63%) de **2** como un sólido blanco.

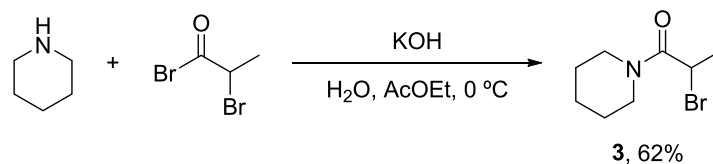
¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (s, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 6.98–7.07 (m, 2 H), 7.20 (dd, *J* = 6.9, 3.0 Hz, 2 H), 7.24–7.31 (m, 3 H), 7.33–7.40 (m, 3 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 42.0 (CH₂), 53.7 (CH₂), 127.7 (CH), 128.2 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 128.7 (CH), 129.0 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 136.5 (C), 140.8 (C), 166.1 (C).

Parte experimental



4.3.2 2-bromo-1-(piperidin-1-il)propanona (**3**)³³

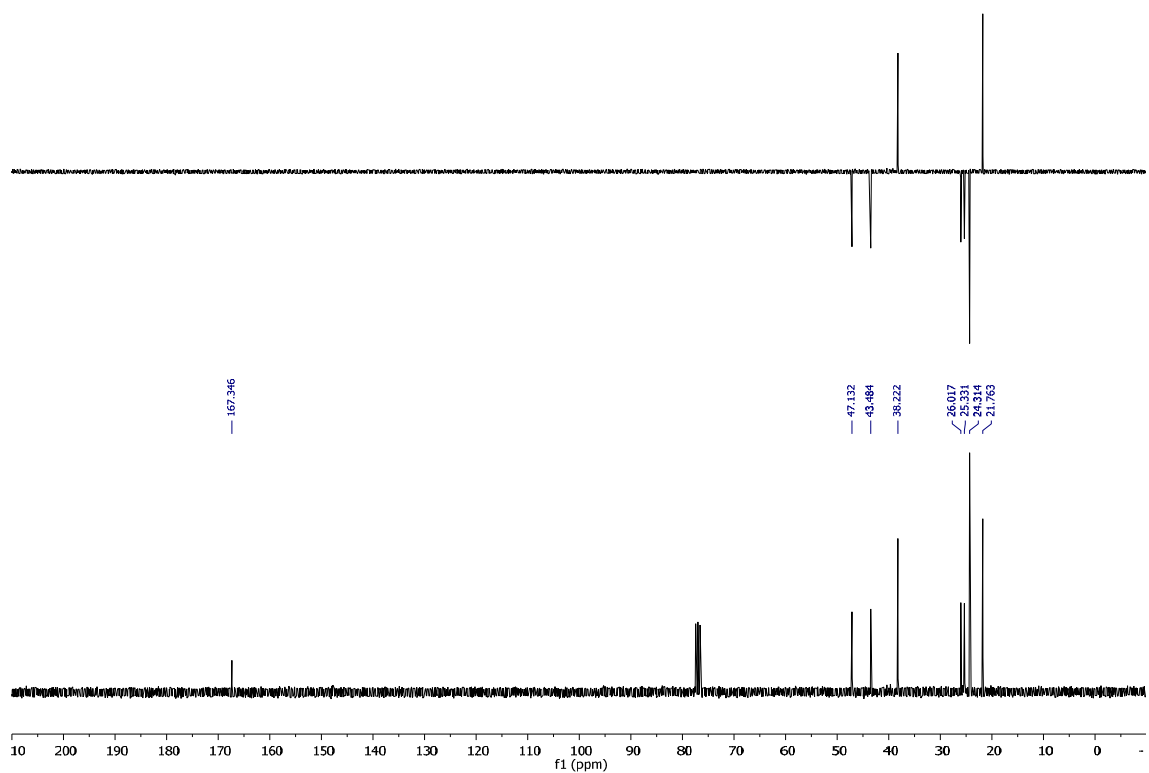
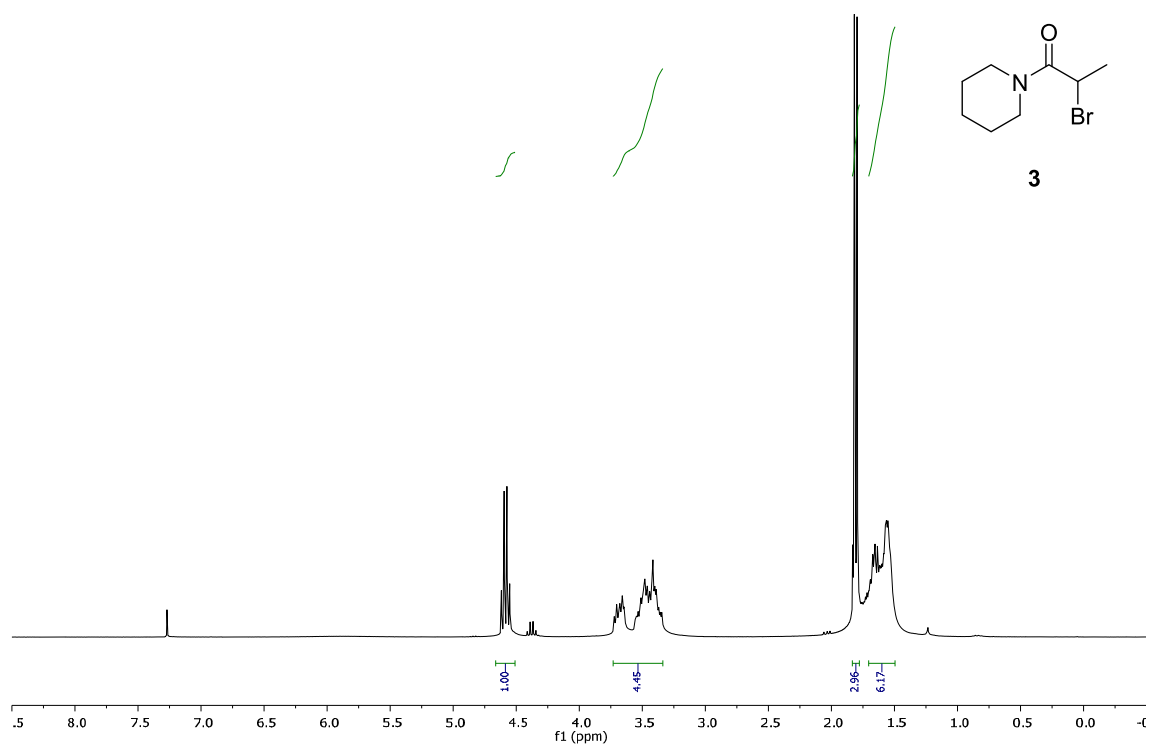


Sobre una disolución de piperidina (0.23 mL, 2.27 mmoles) y KOH (0.45 g, 6.81 mmoles) en AcOEt (6 mL) y H₂O (4 mL) a 0° C se añadió, vía jeringa, bromuro de 2-bromopropionilo (0.36 mL, 3.41 mmoles). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora a 0 °C. Al cabo de ese tiempo, se decantaron las fases y la fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión, (AcOEt/hexano, 20:80), obteniéndose 0.310 g (62%) de un aceite incoloro.

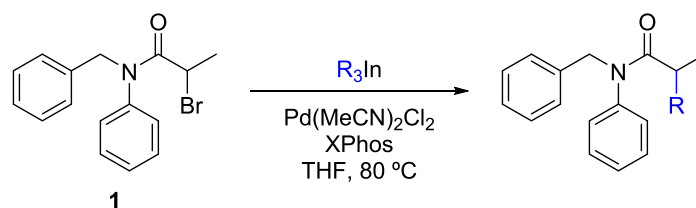
¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.49–1.69 (m, 6 H), 1.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 3.33–3.72 (m, 4 H), 4.58 (q, *J* = 6.6 Hz, 1 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 21.8 (CH₃), 24.3 (CH₂), 25.3 (CH₂), 26.0 (CH₂), 38.2 (CH), 43.5 (CH₂), 47.1 (CH₂), 167.4 (C).

Parte experimental

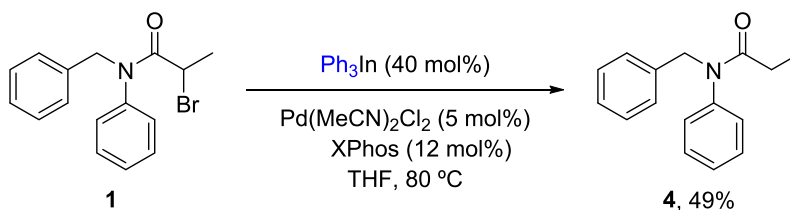


4.4 Método general de la reacción de formación del enlace C-C bajo catálisis de paladio²⁷



Sobre una disolución de la α -haloamida (0.50 mmoles), XPhos (28.6 mg, 0.06 mmoles) y $Pd_2(MeCN)_2Cl_2$ (6.5 mg, 0.025 mmoles) en THF anhidro (3 mL) a t.a. se añadió una disolución del compuesto organoindico en THF, vía cánula. La mezcla de reacción se calentó a $80\text{ }^\circ C$ durante 24 h bajo agitación. Al cabo de ese tiempo, se dejó venir a t.a. y se detuvo por adición de gotas de MeOH. La mezcla se lavó con una disolución de NaCl saturado (20 mL). La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/hexano, 20:80).

4.4.1 *N*-bencil-*N*-fenilpropionamida (**1**)

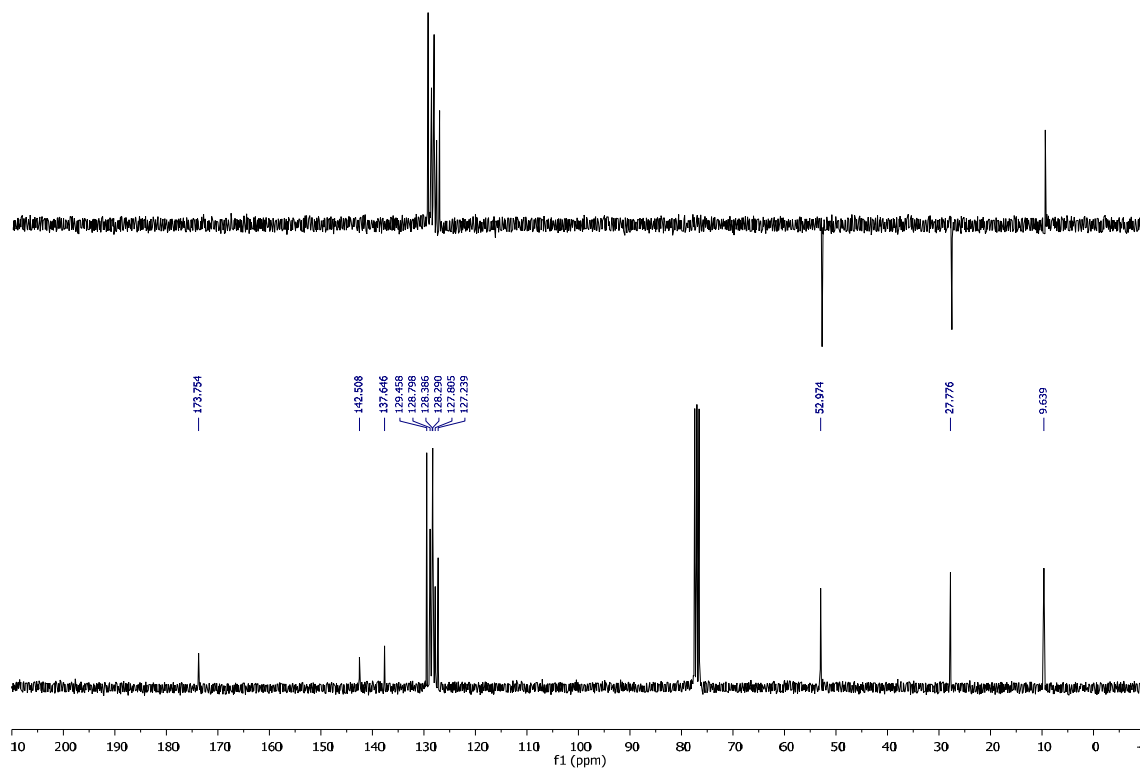
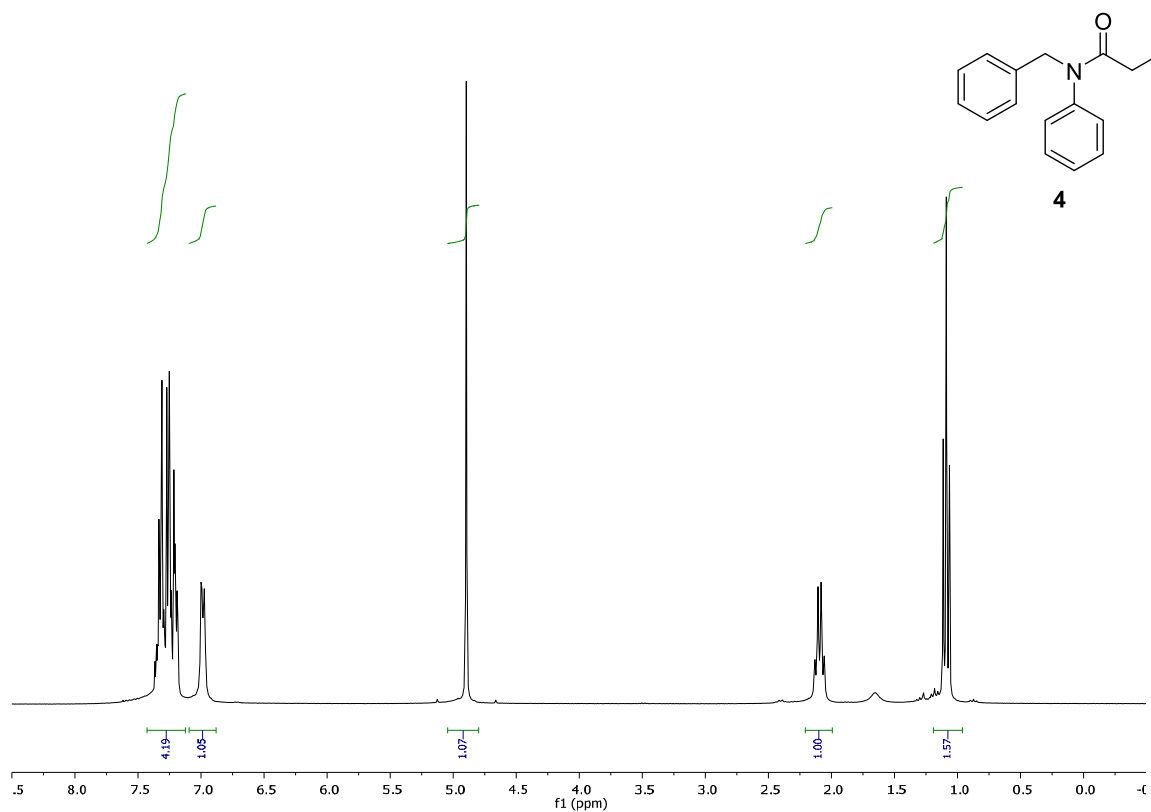


Siguiendo el método general, la reacción de trifenilindio (40 mol%) con **1** (160 mg, 0.50 mmoles) condujo, después de la purificación en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/hexano, 10:90), a la obtención de 58 mg del compuesto **4** (49%) como un aceite anaranjado.

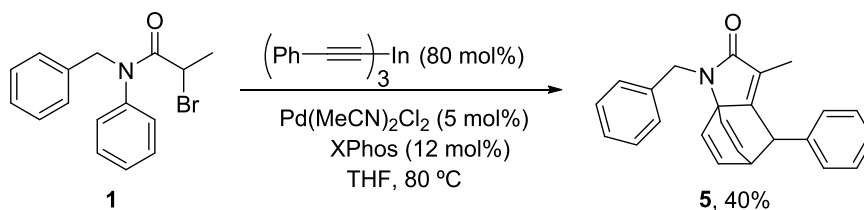
¹H-RMN: (300 MHz, CDCl_3): δ 1.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 2.09 (q, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 6.98 (dd, $J = 7.2, 2.2$ Hz, 2 H), 7.12–7.40 (m, 8 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl_3): δ 9.6 (CH_3), 27.8 (CH_2), 53.0 (CH_2), 127.2 (CH), 127.8 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.8 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 137.7 (C), 142.5 (C), 173.8 (C).

Parte experimental



4.4.2 1-bencil-3-metil-4-fenil-4,5-dihidro-5,7-etenoindol-2(1H)-ona (5)



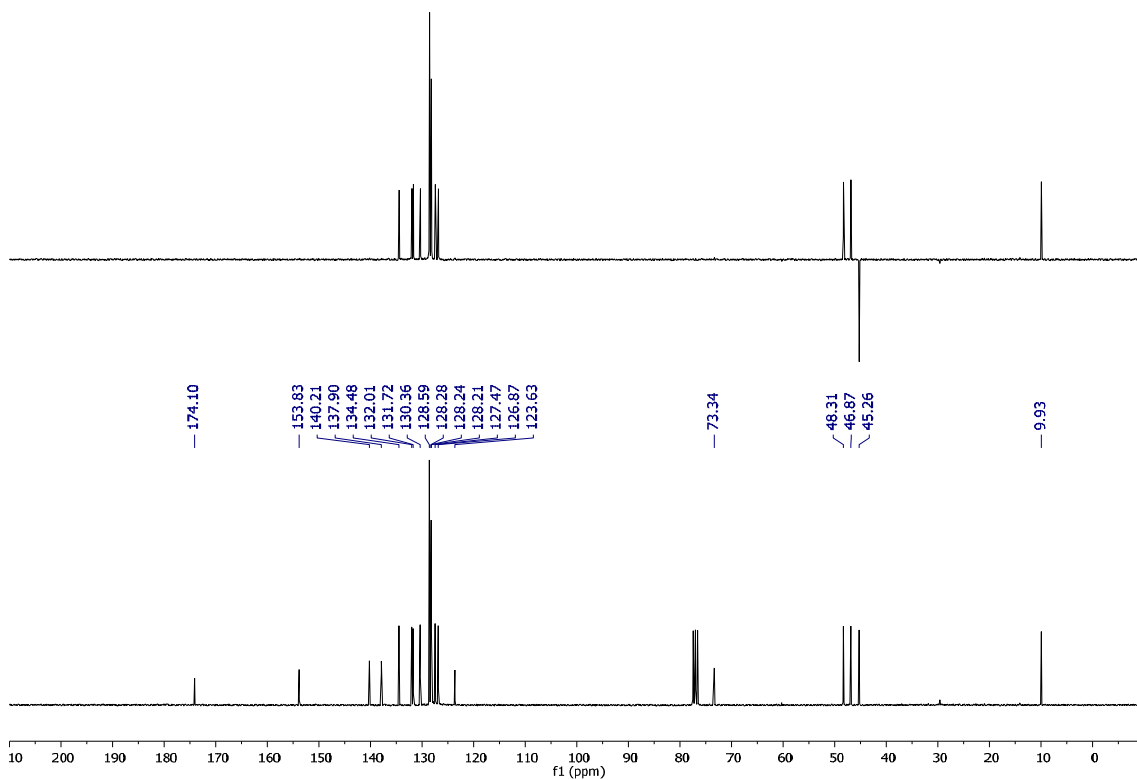
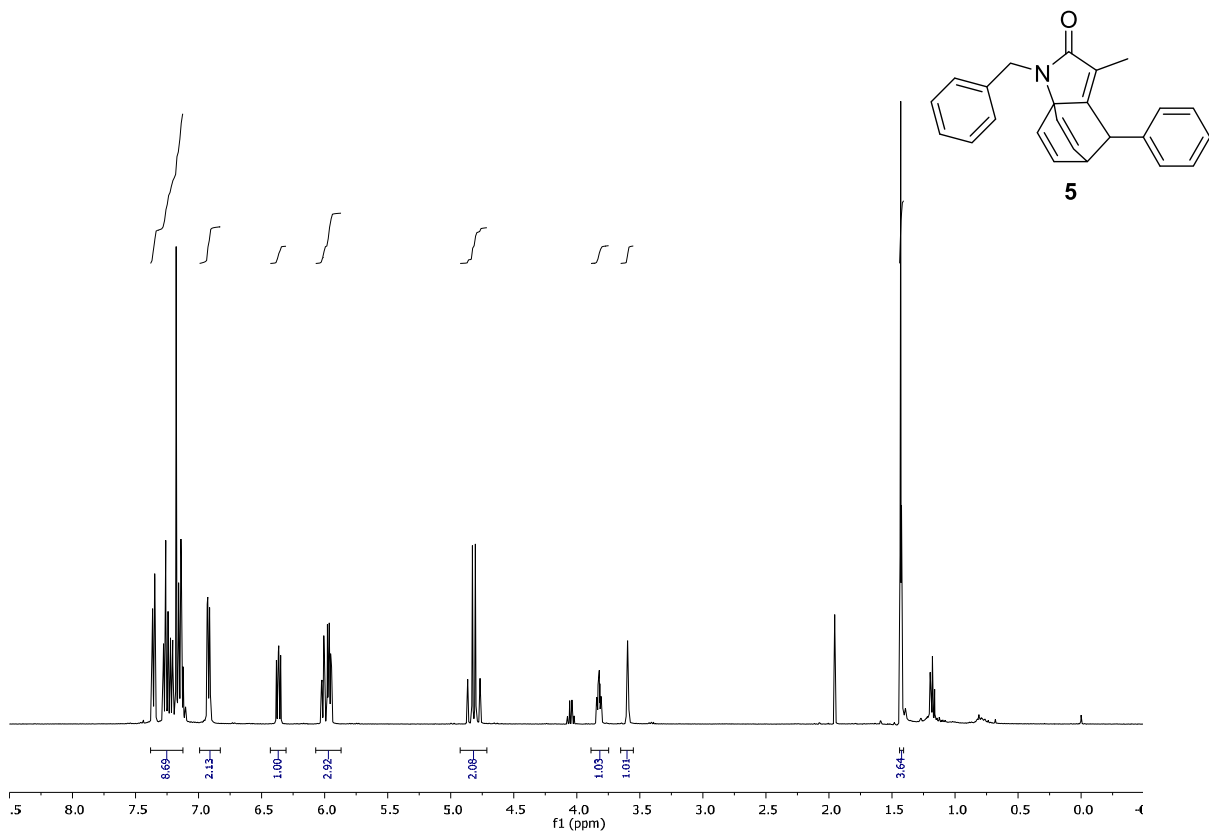
Siguiendo el método general, la reacción de tri(feniletinil)indio (80 mol%) con **1** (160 mg, 0.50 mmoles) condujo, después de la purificación en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/hexano, 5:95), a la obtención de 68 mg del compuesto **5** (40%) como un sólido marrón.

¹H-RMN: (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H), 3.54–3.65 (m, 1 H), 3.74–3.89 (m, 1H), 4.71–4.92 (m, 2 H), 5.87–6.07 (m, 3 H), 6.30–6.42 (m, 1 H), 6.82–6.98 (m, 2 H), 7.07–7.41 (m, 8 H).

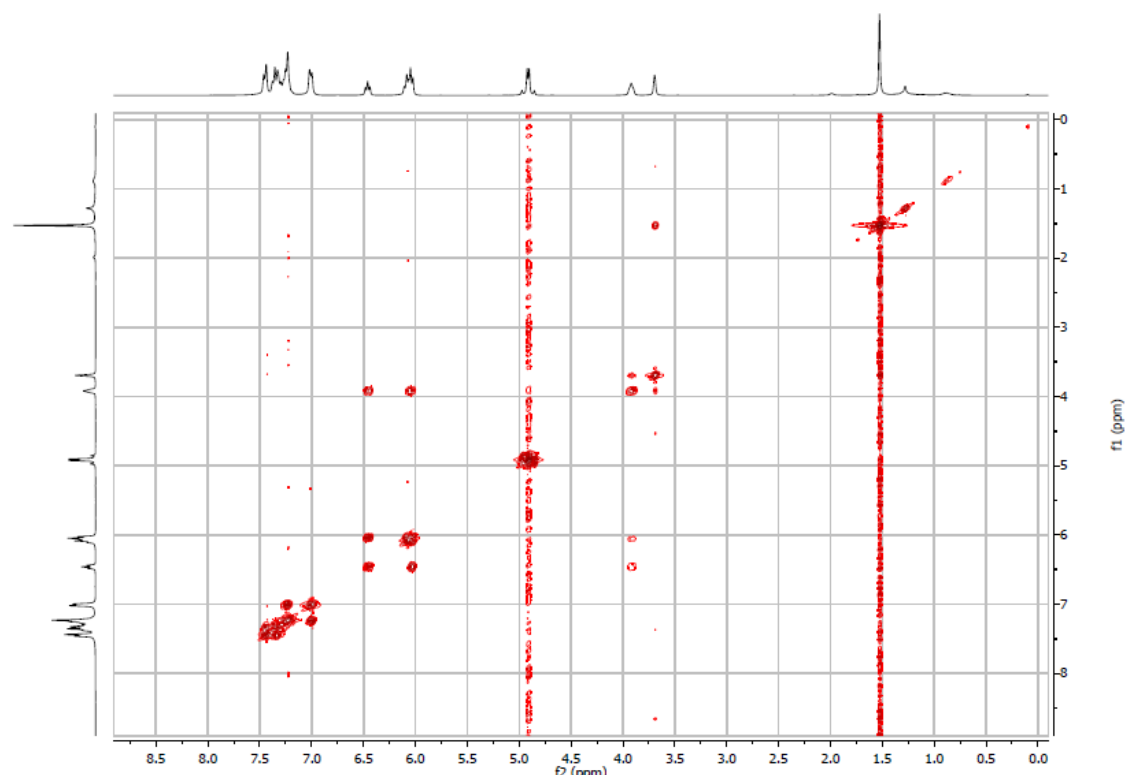
¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 9.9 (CH₃), 45.3 (CH₂), 46.9 (C), 48.3 (C), 73.3 (C), 123.6 (C), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (2 x CH), 128.24 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 130.4 (CH), 131.7 (CH), 132.0 (CH), 134.5 (CH), 137.9 (C), 140.2 (C), 153.8 (C), 174.1(C).

GC-MS (IE): *m/z* 339.2 (M⁺, 100).

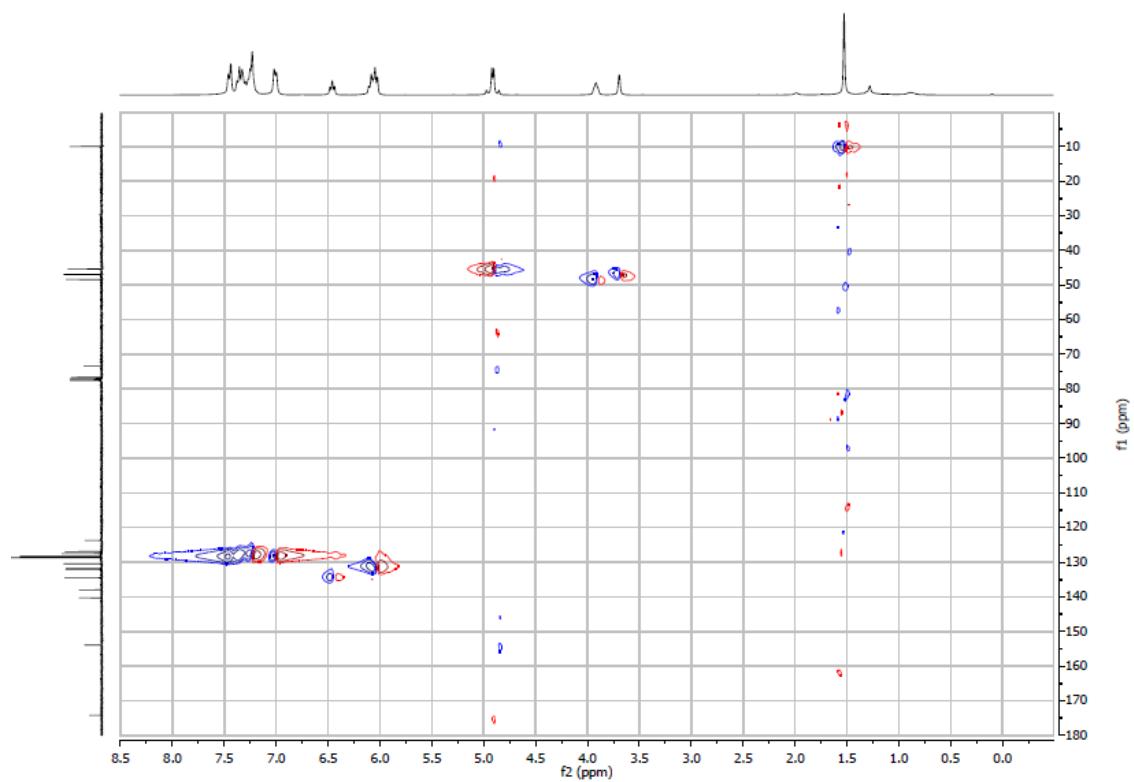
Parte experimental



COSY

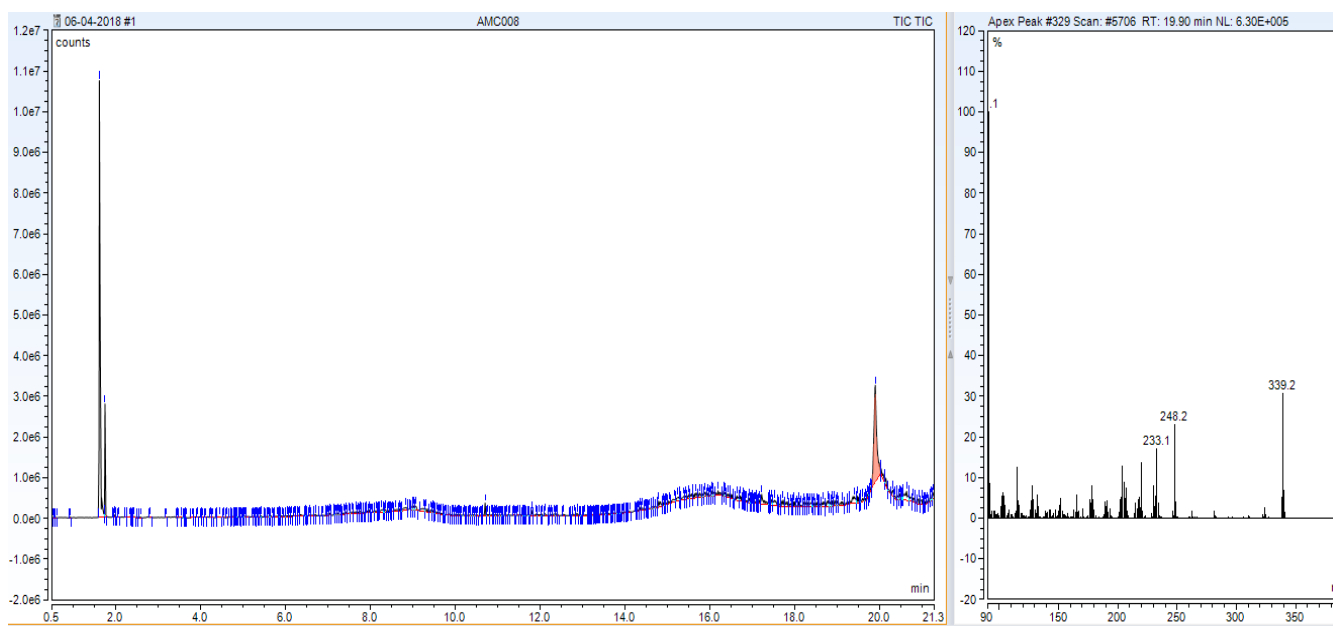
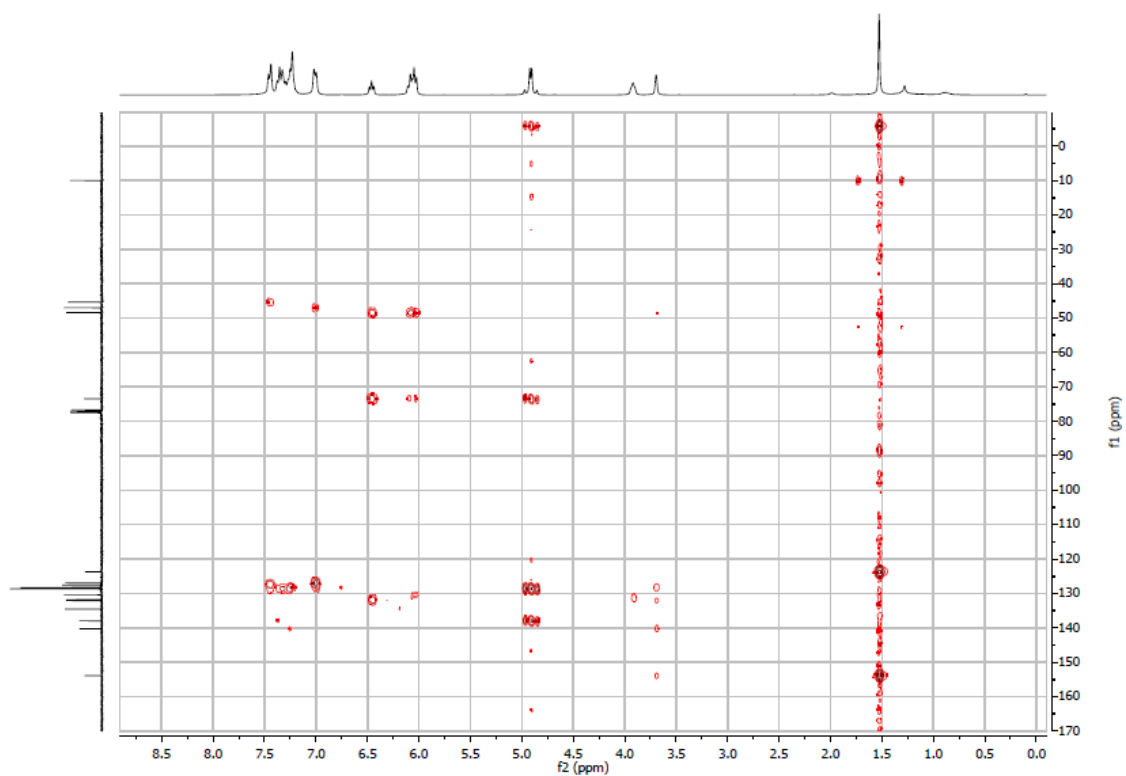


HMQC

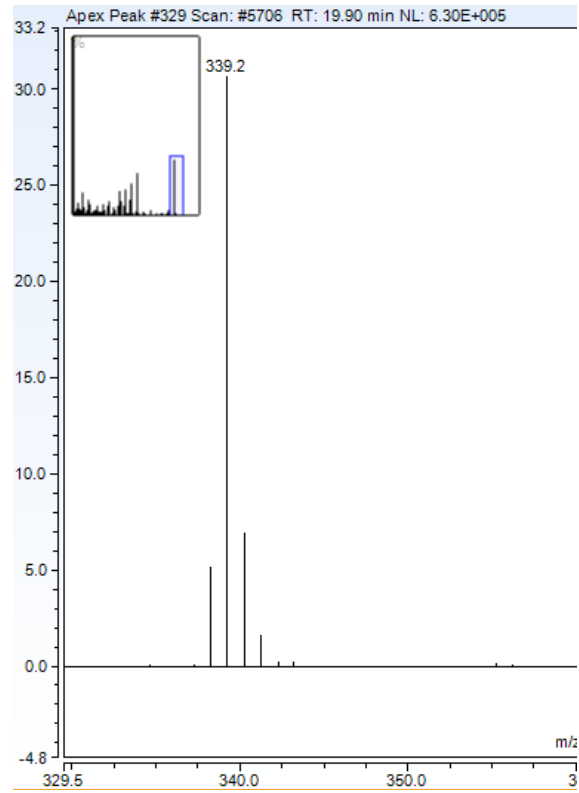


Parte experimental

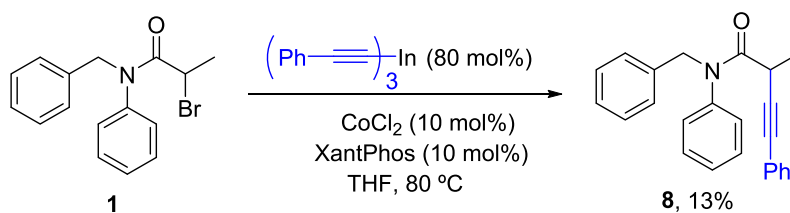
HMBC



Parte experimental



4.5 *N*-bencil-2-metil-*N*,4-difenilbut-3-inamida (**8**)

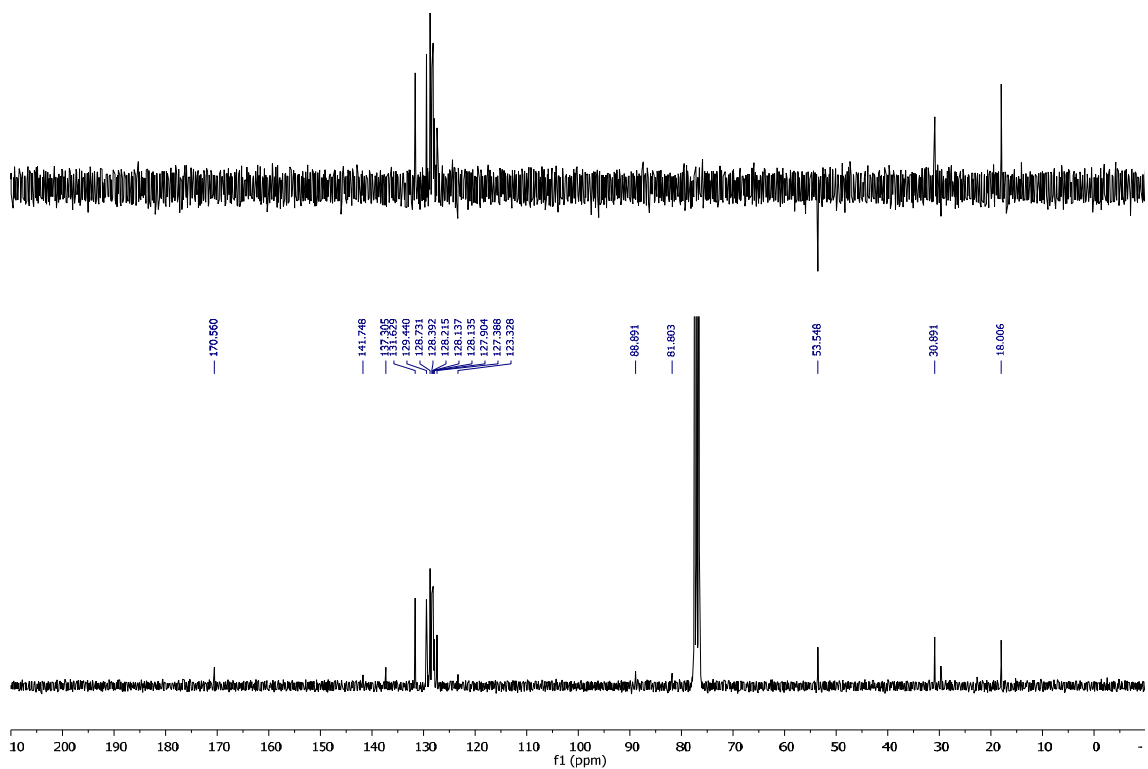
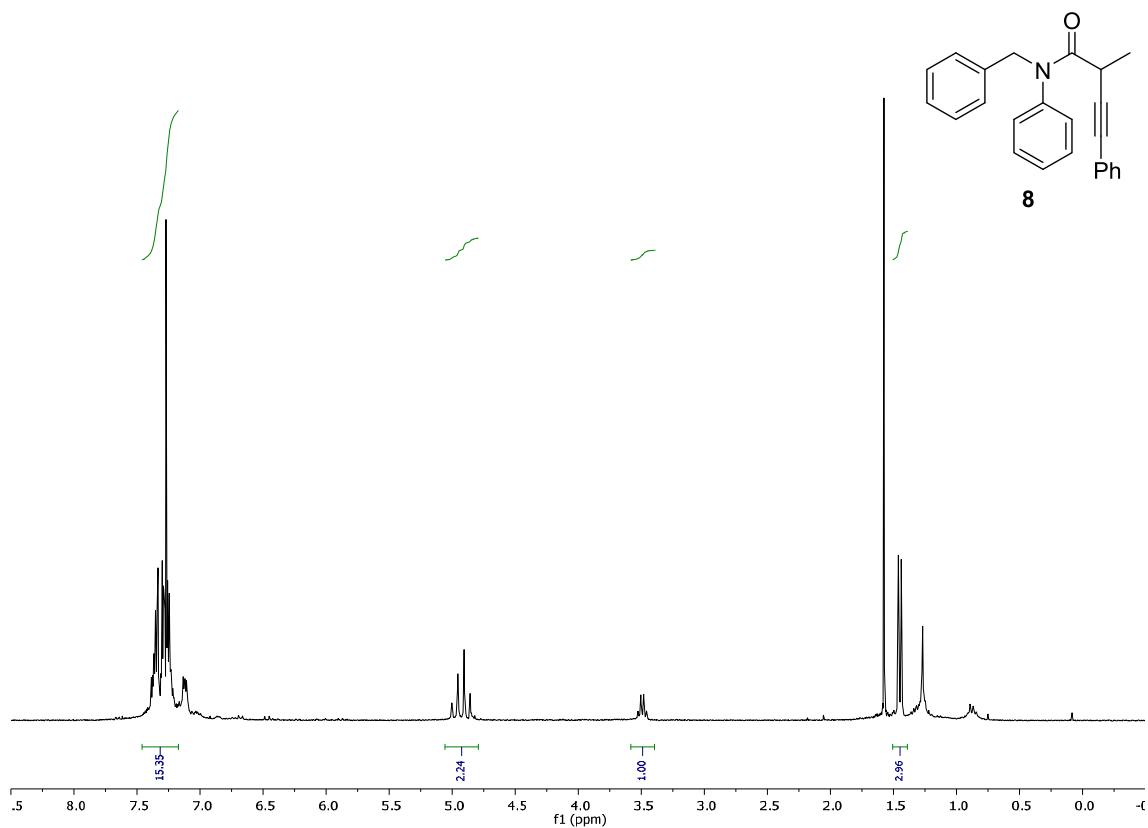


Sobre una disolución de **1** (160 mg, 0.50 mmoles) en THF anhidro (1 mL) a t.a., se añadió, vía cánula una disolución de XantPhos (29 mg, 0.05 mmoles) y CoCl_2 en THF anhidro (2 mL). Sobre la mezcla a t.a. se añadió la disolución del compuesto organoíndico (80 mol%) en THF, vía cánula. La mezcla de reacción se calienta a 80 °C durante 20 h bajo agitación. Al cabo de ese tiempo, se dejó venir a t.a. y la mezcla se lavó con una disolución de NaCl saturado (20 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión (AcOEt/hexano, 10:90), obteniéndose 22 mg (13%) de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 3.49 (q, $J = 6.8$, Hz, 1 H), 4.93 (q, $J = 14.3$ Hz, 2H), 7.17–7.46 (m, 15 H).

$^{13}\text{C-RMN}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 18.0 (CH_3), 30.9 (CH), 53.6 (CH_2), 81.8 (C), 88.9 (C), 123.3 (C), 127.4 (CH), 127.9 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.2 (2 x CH), 128.4 (3 x CH), 128.7 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 131.6 (2 x CH), 137.3 (C), 170.6 (C).

Parte experimental



5. Conclusiones

Conclusiones

- La reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) alquínílicos con α -bromoamidas bajo catálisis de paladio conduce a la formación del producto de acoplamiento cruzado en rendimientos moderados observándose isomerización parcial al aleno.
- La reacción de organometálicos de indio(III) alquínílicos con α -bromoamidas secundarias en presencia de catalizadores de cobalto condujo al producto de acoplamiento cruzado en rendimientos bajos. Es importante destacar que se consiguió realizar por primera vez una transmetalación con cobalto y organometálicos de indio(III).

Conclusión

- A reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) alquínílicos con α -bromoamidas baixo catálise de paladio conduce á formación do produto de acoplamiento en rendementos moderados, observándose isomerización parcial ao aleno.
- A reacción de acoplamiento cruzado de organometálicos de indio(III) con α -bromoamidas secundarias en presenza de catalizadores de cobalto permitiu obter o produto de acoplamiento en baixos rendementos. É importante destacar que se conseguiu realizar por primeira vez una transmetalación con cobalto e organometálicos de indio(III).

Conclusions

- The cross-coupling reaction of alkynyl organometallics of indium(III) with α -bromo amides under palladium catalysis leads to the formation of the cross-coupling product in moderated yields with partial isomerization to the allene being observed.
- The reaction of alkynyl organometallics of indium(III) with secondary α -bromo amides in the presence of cobalt catalysts leads to the cross-coupling product in low yields. It is important to note that transmetalation with cobalt and organometallic indium(III) was achieved for the first time.