



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

**Máster Universitario en Investigación
Química y Química industrial**

Manuel Tato Martínez

**Síntesis de cumarinas sustituidas mediante
reacciones de acoplamiento cruzado con
organometálicos de indio(III).**

Directores: Montserrat Martínez Cebeira

Luis Alberto Sarandeses da Costa

Centro de Investigaciones Científicas (CICA)

Periodo de evaluación Julio del 2019.

Curso académico 2019/2020



Abreviaturas y acrónimos

En esta memoria las abreviaturas y acrónimos más comunes en química orgánica se han empleado siguiendo las recomendaciones de la American Chemical Society. Otras abreviaturas y acrónimos se han ido definiendo a lo largo de la memoria

Ar	Arilo
Cat.	Catalizador
ccf	cromatografía en capa fina
dba	1,5-Difenil-1,4-pentadien-3-ona
DMF	<i>N, N</i> -Dimetiformamida
dppf	Difenilfosfinoferroceno
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
EM	Espectroscopía de Masas
EMAR	Espectroscopía de Masas de Alta Resolución
IE	Impacto Electrónico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento (en Hercios)
m	Multiplete
m/z	Relación masa/carga
MS	Espectro de Masas
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
SAI	Servicio de Apoyo a la Investigación
ta	Temperatura ambiente
Tf ₂ O	Anhídrido del ácido trifluorosulfónico (tríflico)
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
Vis	Visible
X-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
δ	Desplazamiento químico

Índice

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1 Estructura, propiedades y aplicaciones del anillo de cumarina.....	2
1.2 Derivados de cumarina como quimiosensores	6
1.3 Síntesis de cumarinas	9
1.4 Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) (R_3In).	17
2. OBJETIVOS PROPUESTOS.....	22
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
3.1 Estudio de la reactividad de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2 <i>H</i> - cromen-4-ilo con R_3In	24
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	32
4.1 Condiciones generales	32
4.2 Preparación de sustratos	33
4.2.1 Síntesis de 3-bromo-4-hidroxi-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (2)	33
4.2.2 Síntesis de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-4- ilo (3)	34
4.3 Preparación de Ph_3In y $Ph_3In \cdot DMAP$	35
4.4 Síntesis de 3-bromo-4-fenil-2 <i>H</i> -cromen-2-ona (4)	35
5. CONCLUSIONES.....	37
6. CRONOGRAMA	39
7. ANEXOS.....	40

Resumen

Los derivados de la cumarina son una clase importante de heterociclos que contienen oxígeno, con una amplia gama de aplicaciones significativas en diferentes campos de la química y medicina. En esta memoria de Trabajo de Fin de Máster se expone un análisis crítico de la reactividad de diferentes compuestos organometálicos, incluyendo los organometálicos de indio, en la síntesis de derivados cumarínicos con sustituyentes en las posiciones C-3 y C-4 mediante reacciones de acoplamiento cruzado secuencial catalizadas por diferentes complejos de paladio. Se comprobó que mediante el empleo de organometálicos de indio(III) sólidos que es posible preparar 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona mediante una reacción de acoplamiento cruzado quimioselectiva, que transcurre con una elevada economía atómica y en buen rendimiento utilizando únicamente un 40 mol% de organoíndico, lo que supone una gran ventaja frente a otros organometálicos convencionales.

Summary

Coumarin derivatives are an important class of oxygen-containing heterocycles with a wide range of significant applications in different fields of chemistry and medicine. In this Final Master's report is presented a critical analysis of the reactivity of different organometallics compounds, in the synthesis of coumarin derivatives with substituents at position C-3 and C-4 by sequential cross coupling reactions catalyzed by different palladium complexes. It was found that using solid indium(III) organometallics it is possible to prepare 3-bromo-4-phenyl-2*H*-chromen-2-one by a chemoselective cross-coupling reaction, which proceeds with a high atomic economy and in good yield using only 40 mol% of organoindium, which is a great advantage over other conventional organometallics.

1. Introducción

1. Introducción

En la presente memoria de Trabajo de Fin de Máster (TFM) se expondrá un breve resumen de la estructura, síntesis y aplicaciones del anillo de cumarina y sus derivados. A continuación, se describirá la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III), catalizada por metales de transición, donde se mostrarán algunas de las contribuciones realizadas por el grupo de investigación donde he desarrollado éste TFM.

1.1 Estructura, propiedades y aplicaciones del anillo de cumarina

Las cumarinas y sus derivados constituyen una familia de compuestos heterocíclicos que contienen el esqueleto de 1-benzopirán-2-ona que se han investigado ampliamente debido a sus múltiples propiedades y aplicaciones en diferentes campos de la química, medicina e industria.¹ El anillo de cumarina, con gran variabilidad estructural en productos naturales y la química sintética, está distribuido en diversas plantas y legumbres.

Estructuralmente, el anillo de cumarina consiste en un grupo fenilo fusionado con un anillo de pirona, con el grupo carbonilo (C=O) en la posición C-2 y un doble enlace C=C, en la posición C-3, rígido en configuración *Z* que impide que se invierta su configuración molecular (Figura 1). Este motivo estructural también se conoce como 2*H*-cromen-2-ona según la versión más reciente de la unión internacional de la nomenclatura de la química pura y aplicada (IUPAC). El esqueleto heterocíclico cromona (4*H*-cromen-4-ona) es un isómero estructural de la cumarina, que posee el grupo C=O en la posición C-4.

¹ Revisiones de cumarinas: (a) Murakami, G.; Gao, G.; Omura, M.; Yano, M.; Ito, C.; Furakava, H.; Takahashi, D.; Koshimizu, K.; Ohigashi, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 59–62; (b) Xie, L.; Takeuchi, Y.; Cosentino, L. M.; McPhail, A. T.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 664–671; (c) Fall, Y.; Teran, C.; Teijeira, M.; Santana, L.; Uriarte, E. *Synthesis* **2000**, 643; Li, X.; Gao, X.; Shi, W.; Ma, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 590–659; (d) Medina, F. G.; Marrero, J. G.; Macías-Alonso, M.; González, M. C.; Córdoba-Guerrero, I.; García, A. G. T.; Osegue-da-Robles, S. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1472–1507; (e) Gaudino, E. C.; Tagliapietra, S.; Martina, K.; Palmisano, G.; Gravoto, G. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 46394–46405; (f) Cao, D.; Liu, Z.; Verwilt, P.; Koo, S.; Jangjili, P.; Seung Kim, J.; Lin, W. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10403–10519.

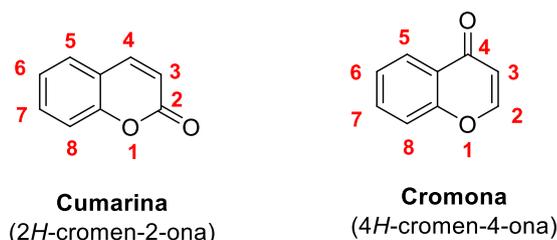


Figura 1: Estructuras del anillo de cumarina y cromona.

El anillo de cumarina es un compuesto π -deficiente, debido a que el oxígeno es capaz de retirar la carga del anillo (Figura 2). A pesar de que todas sus posiciones son susceptibles de ser postfuncionalizadas, las más interesantes y accesibles químicamente son las posiciones 6 y 7 del anillo de benceno; y las 3 y 4 del grupo vinilo.² Curiosamente, casi todas las cumarinas naturales tienen un sustituyente oxigenado en la posición 7 del anillo, mientras que las cumarinas fluorescentes más importantes tienen un sustituyente amino o hidroxilo en dicha posición.

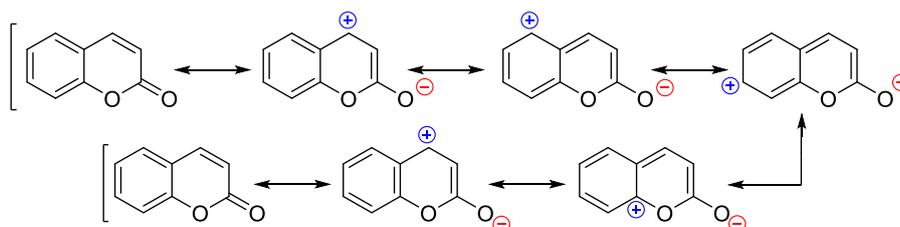


Figura 2. Formas resonantes del anillo de cumarina.

Los derivados del anillo de cumarina han despertado un gran interés en diversos campos de la investigación dado a sus múltiples aplicaciones. En el ámbito de la medicina forma parte de diversos compuestos anticancerígenos, antioxidantes, antifúngicos, anticoagulantes, antiinflamatorios, antivirales, y antibacteriales.³ El ejemplo más destacado, es el anticoagulante oral tradicional Warfarina (4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2*H*-cromen-2-ona) empleado para prevenir eventos trombóticos en pacientes con susceptibilidad a padecer tromboembolismo venoso (Figura 3).⁴

² Tanaka, K. *Molecules*, **2012**, *17*, 1408–1418.

³ (a) Kathiravan, M. K.; Salake, A. B.; Chothe, A. S.; Dudhe, P. B.; Watode, R. P.; Mukta, M. S.; Gadwe, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5678–5698; Peng, X.-M.; Damu, G. L. V.; Zhou, C.-H. *Curr. Pharm. Design.* **2013**, *19*, 3884–3930. (d) Hassan, M. Z.; Osman, H.; Ali, M. A.; Ahsan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 236–255.

⁴ Couban, S.; Goodyear, M.; Burnell, M.; Dolan, S.; Wasi, P.; Barnes, D.; MacLeod, D.; Burton, E.; Andreou, P.; Anderson, D. R. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 4063–4069.

Otro ejemplo representativo es la aminocumarina Novobiocina⁵, que se usa clínicamente como antibiótico para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram-positivas multirresistentes a otro tipo de antibióticos. Además, los derivados de cumarina se usan como componentes activos de pesticidas, en cosméticos, como estabilizantes de tabaco y enmascaradores de olor en pintura.⁶

Algunos derivados cumarínicos como las 4-arilcumarinas (4-aril-2*H*-1-benzopiran-2-onas), también llamadas neoflavonas, como Melanetin son una clase relativamente menor de flavonoides naturales, en comparación con las flavonas isoméricas (2-aril cromen-4-ona) e isoflavonas (3-aril cromen-4-ona). Sin embargo, estos compuestos también han atraído una gran atención y se consideran estructuras privilegiadas debido a sus diversas actividades biológicas incluyendo anti-VIH y actividad antibiótica, que se atribuyen principalmente al núcleo de lactona electrofílica.⁷

Las cumarinas 3-(hetero)ariladas en particular, también son precursores de varios esqueletos moleculares de fármacos biológicamente activos como Vipiridin, Denthyrsin y análogos.⁸

Otros derivados cumarínicos presentan actividad antivírica contra el VIH, entre los que destaca 3-metil-6-(4-fluorofenil)-7-(4-metoxifenil)cumarina capaz de desactivar la actividad del virus retrasando los síntomas de la enfermedad que causa. Los derivados de cumarinas presentan una toxicidad mucho menor en estos pacientes en comparación a otros retrovirales utilizados, tales como el AZT o el Nevirapine (Figura 3).⁹

Por otra parte, las 6*H*-benzo[*c*]cromen-6-onas funcionalizadas están presentes en una gran variedad de productos naturales farmacológicamente relevantes como Alternariol

⁵ Flatman, R. H.; Eustaquio, A.; Li, S.-M.; Heide, L.; Maxwell, A. *Agents Chemother.* **2006**, *50*, 1136–1142.

⁶ Stiefel, C.; Schubert, T.; E. Morlock, G. *ACS Omega*, **2017**, *2*, 5242–5250.

⁷ Revisión reciente: Stefanachi, A.; Leonetti, F.; Pisani, L.; Catto, M.; Carotti, A. *Molecules* **2018**, *23*, 250–284.

⁸ (a) Yu, D.; Suzuki, M.; Xie, L.; Morris-Natsche, S. L.; Lee, K.-H. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 322; (b) Kostova, I. *Curr. HIV. Res.* **2006**, *4*, 347–363; (c) Wadhawa, P.; Priti, J.; Santosh, R.; Hemant, R. A. *J. Curr. Drug. Discovery Technol.* **2018**, *15*, 2.

⁹ Hamdy, A. M., Khaddour, Z., Al-Masoudi, N. A., Rahman, Q., Hering-Junghans, C., Villinger, A., & Langer, P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2016**, *24*, 5115–5126.

con inhibición específica del crecimiento de células endotélicas y del receptor de estrógenos.¹⁰

Las cumarinas de origen natural y sintético también se pueden unir a otros heterociclos y formar compuestos tales como las furanocumarinas. Estas moléculas exhiben una amplia gama de importantes propiedades biológicas. Por ejemplo, Angelicina es una furacumarina angular con potencial terapéutico como fármaco antiinflamatorio en la inflamación de vías respiratorias.¹¹

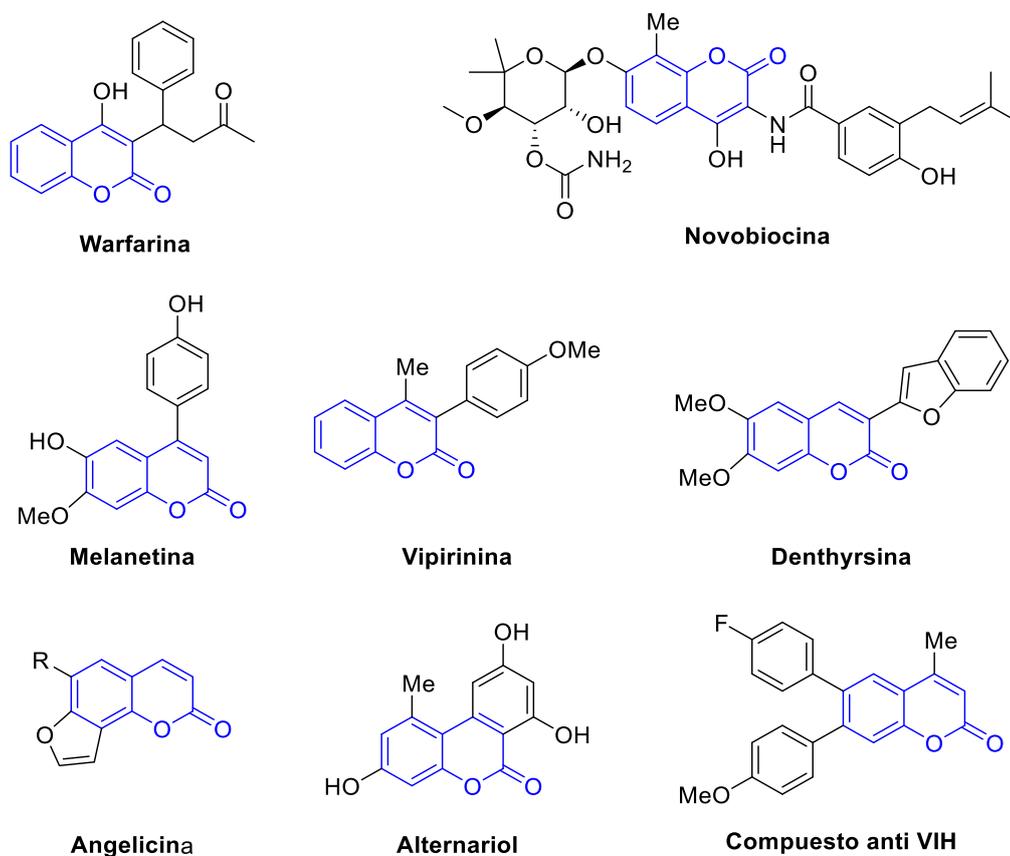


Figura 3. Ejemplos representativos de cumarinas con actividad biológica.

¹⁰ (a) Schmidt, J. M.; Tremblay, G. B.; Page, M.; Mercure, J.; Feher, M.; Dunn-Dufault, R. Peter, M. G.; Redden, P. *R. J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1289–1292; (b) Pandey, J.; Jha, A. K.; Hajela, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2239–2249.

¹¹ Liu, F.; Sun, G.-Q.; Gao, H.-Y.; Li, R.-S.; Soromou, L.-W.; Chen, N.; Deng, Y.-H.; Feng, H.-H. *J. Surg. Res.* **2013**, *185*, 300–309.

1.2 Derivados de cumarina como quimiosensores

Los quimiosensores son compuestos de un alto valor añadido en diversos campos de la química orgánica, química analítica, química medioambiental y en medicina para la detección selectiva, precisa y de bajo coste de diversos cationes, aniones y metales tóxicos. Algunos quimiosensores también se pueden emplear como sondas fluorescentes de pH debido a la capacidad de interactuar con los protones del medio o bien con diferentes compuestos que pueden alterar el pH del medio.

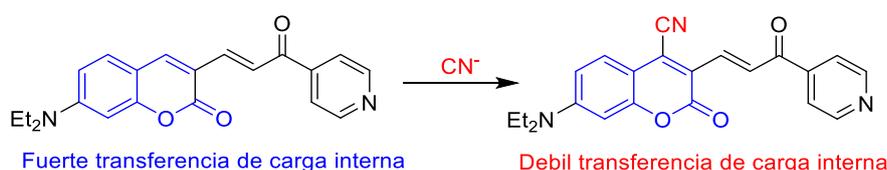
En particular, las 3-heteroaril-2*H*-cumarinas y otros derivados cumarínicos se han estudiado como sondas fluorescentes de diferentes iones debido a sus buenas propiedades ópticas. La rigidez del doble enlace C-C de la posición C-3 contribuye a la emisión de fluorescencia fuerte y a la buena fotoestabilidad.¹² El anillo de cumarina, sin sustituir, presenta baja fluorescencia, sin embargo, las cumarinas funcionalizadas son capaces de producir fluorescencia en la región de la luz visible, además de presentar una baja toxicidad y una alta fotoestabilidad. Los mejores resultados se obtienen cuando el anillo de cumarina presenta un grupo dador de electrones en la posición 6 o 7; y un grupo aceptor de electrones en las posiciones 3 o 4.¹³

Los mecanismos de reconocimiento por el que actúan los quimiosensores varían en función del analito que se va a determinar. Generalmente, suele tratarse de mecanismos que implican la coordinación o la adición del analito a la molécula. En los últimos años se han descubierto derivados de cumarina que son sensibles a numerosos aniones e iones metálicos que desempeñan un rol importante para el ser humano y el medio ambiente, debido a su importancia o a su toxicidad. Por ejemplo, se han desarrollado varios derivados cumarínicos sensibles a la presencia de aniones como el cianuro y el fluoruro los cuales desempeñan un papel fundamental en medicina, biología y medioambiente. El cianuro destaca por su toxicidad, y, el flúor, como elemento para prevenir las caries o la osteoporosis; siempre y cuando se encuentre en concentraciones bajas.

¹² Dean, F. M. Naturally occurring coumarins. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Zechmeister, L. Ed., Springer: Vienna, **1952**; vol. 9, pp. 226–286.

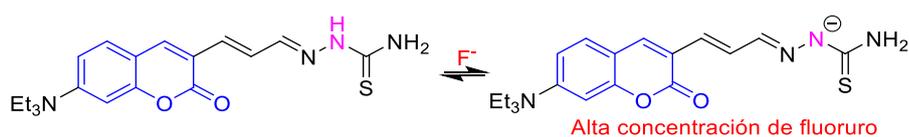
¹³ (a) Kim, S. K.; Lee, D. H.; Hong, J.-I.; Yoon, J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 23–31; (b) Xu, Z.; Chen, X.; Kim, H. N.; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 27–137; (c) Zhou, Y.; Zhang, J. F.; Yoon, J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5511–5571.

El principal mecanismo por el que es detectado el cianuro consiste en la adición nucleófila del anión sobre la posición C-4 del anillo de pirona de la cumarina, al tratarse de una posición electrofílica, debido a que presenta una carga parcial positiva inducida por el grupo carbonilo que retira carga de la molécula (Esquema 1). La adición del cianuro sobre esta posición produce un desplazamiento hipsocrómico, desplazamiento hacia una longitud de onda menor en el espectro de UV-Vis. Este desplazamiento se explica porque la transferencia de carga interna a través del anillo de cumarina desde un grupo donador de electrones hasta un grupo aceptor de electrones se ve interrumpida y, en consecuencia, la intensidad de la banda de fluorescencia disminuye.¹⁴



Esquema 1. Adición del cianuro a un quimiosensor cumarínico.

Los quimiosensores basados en un anillo de cumarina desarrollados para la detección de ion fluoruro se pueden clasificar en varios tipos. De todos ellos, destacan las moléculas que presentan grupos dadores como hidroxilo o grupos amino, capaces de formar enlaces de hidrógeno, y que en presencia de una alta concentración de iones fluoruro da lugar a una desprotonación de la molécula (Esquema 2).¹⁵



Esquema 2. Interacción del ion fluoruro con un quimiosensor derivado del anillo de cumarina.

Los iones metálicos como el Cu^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} o Zn^{2+} , son de vital importancia para el desarrollo adecuado de las funciones biológicas, por lo que una insuficiencia o un exceso de éstos puede causar alteraciones que pueden provocar diferentes problemas de salud como: el mal desarrollo de los huesos, anemia, arritmias cardíacas o diabetes por insuficiencia de zinc. Asimismo, la presencia de otros iones metálicos en el medio ambiente como el Hg^{2+} puede resultar tóxico e incluso a veces mortal para los organismos vivos, por ello se han investigado numerosos sensores moleculares sensibles a estos iones.

¹⁴ Li, H.; Wen, Z.; Jin, L.; Kan, Y.; Yin, B. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11659–11661.

¹⁵ Ma, L.; Leng, T.; Wang, K.; Wang, C.; Shen, Y.; Zhu, W. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 1306–1310.

Los derivados cumarínicos también han sido ampliamente estudiados para la determinación de determinados iones metálicos mostrando una alta selectividad y especificidad. A modo de ejemplo, se muestran algunas cumarinas sensibles a diferentes iones metálicos (Figura 4).¹⁶ En particular las 3-heteroarilcumarinas también se han estudiado como sondas fluorescentes de Au^{3+} y para aplicaciones biológicas como la imagen de células vivas.¹

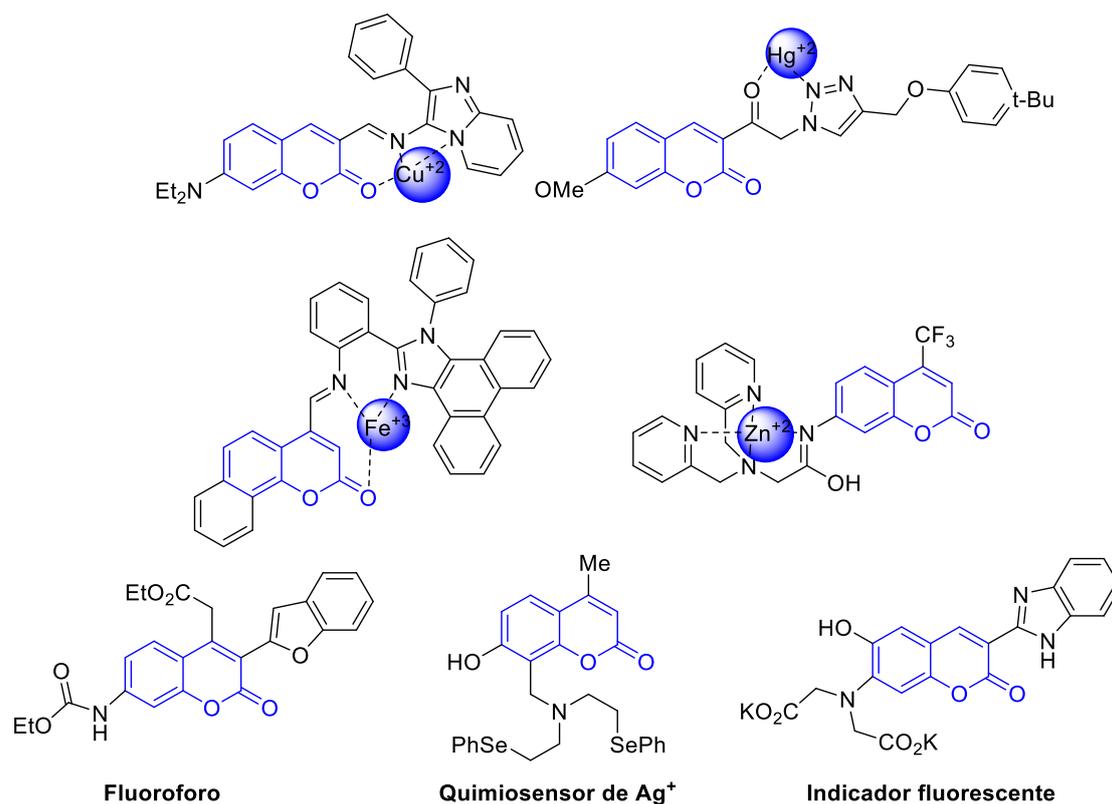


Figura 4. Derivados de cumarina que actúan como sensores químicos frente a iones metálicos de Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} .

En general, los derivados del anillo de cumarina muestran un amplio abanico de actividad biológica, lo que convierte al heterociclo cumarina en una estructura privilegiada con una alta presencia en diferentes productos naturales y fármacos de gran relevancia. Además, debido a las propiedades ópticas que presentan, también tienen utilidad en ciencia de materiales como los “Organic Light Emissor Diodes” (OLED)

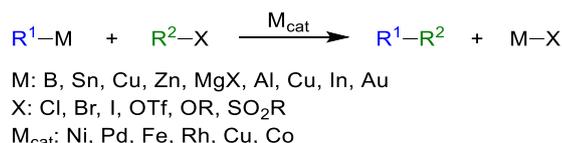
¹⁶ (a) Ho, I.-T.; Lai, T.-L.; Wu, R.-T.; Tsai, M.-T.; Wu, C.-M.; Lee, G.-H.; Chung, W.-S. *Analyst*, **2012**, *137*, 5770–5776. (b) Xu, Z.; Liu, X.; Pan, J.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4764–4766. (c) Zhao, B.; Liu, T.; Fang, Y.; Wang, L.; Song, B.; Deng, Q. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4417–4423. (d) Kumari, C.; Sain, D.; Kumar, A.; Nayek, H. P.; Debnath, S.; Saha, P.; Dey, S. A. *Chemistry Select* **2017**, *2*, 8270–8277.

(Diodos Emisores de Luz Orgánicos)¹⁷ o en células solares,¹⁸ quimiosensores, además de formar parte de moléculas que se emplean para el reconocimiento molecular. Dada la relevancia de las cumarinas en los diferentes campos de la química, medicina e industria, a lo largo de estos años, se han desarrollado varios métodos de síntesis para la obtención de estos compuestos.

1.3 Síntesis de cumarinas

Tradicionalmente, la síntesis de cumarinas se llevó a cabo mediante rutas sintéticas tradicionales que implican la formación del anillo de cumarina como la condensación de Koevenagel,¹⁹ la reacción de Pechman²⁰ o mediante la condensación de Perkin.²¹ Pero este tipo de síntesis han sido relegadas a un segundo plano debido al descubrimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición.²² Esta nueva metodología dio paso a la obtención de un mayor número de derivados de una manera más eficiente y sostenible.

La reacción de acoplamiento cruzado se puede definir como una reacción de formación de un nuevo enlace carbono-carbono entre un nucleófilo y un halogenuro o pseudohalogenuro orgánico catalizada por un metal de transición que cambia su estado de oxidación durante el ciclo catalítico. Esta definición se ha ido ampliando con el paso de los años y en la actualidad se pueden incluir reacciones que implican la formación de nuevos enlaces carbono-heteroátomo (Esquema 3).²³



Esquema 3. Esquema general de la reacción de acoplamiento cruzado.

¹⁷ Swanson, S. A.; Wallraff, G. M.; Chen, J. P.; Zhang, W.; Bozano, L. D.; Carter, K. R.; Salem, J. R.; Villa, R.; Scott, J. C. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 2305–2312.

¹⁸ Wang, Z. S.; Cui, Y.; Hara, K.; Dan-oh, Y.; Kasada, C.; Shinpo, A. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 1138–1141.

¹⁹ Bogdal, D. *J. Chem. Res.*, **1998**, *8*, 468–469.

²⁰ Valizadeh, H.; Shockravi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3501–3503.

²¹ Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.*, **1868**, *21*, 53–63.

²² <https://www.kva.se/sv/pressrum/pressmeddelanden/nobelpriset-i-kemi-2010> (consultado 20/06/2020).

²³ Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461–1473; (a) Wu, X-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047–9050; (b) Seechurn, C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.

Las diferentes etapas que constituyen el ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzado se encuentran influenciadas por el catalizador, el ligando, el disolvente y la naturaleza del nucleófilo y electrófilo. Los complejos de paladio son los más utilizados en las reacciones de acoplamiento cruzado debido a su disponibilidad, estabilidad y eficacia. Se pueden distinguir complejos de paladio(0) o bien complejos de paladio(II) que se reducen *in situ*. Además del centro metálico, los ligandos también juegan un papel fundamental en la reacción. Se pueden emplear ligandos aniónicos, aunque también son muy comunes los ligandos tipo fosfina. La elección del ligando adecuado es crucial, para evitar la formación de subproductos.²⁴

La elección de los electrófilos y nucleófilos también es fundamental en la reacción de acoplamiento cruzado. En cuanto al nucleófilo, existen una gran variedad de organometálicos cuya reactividad depende del metal (Mg, B, Sn, B, In, Au, Zn, etc) y de la naturaleza del grupo orgánico (sp , sp^2 o sp^3). Por otro lado, el electrófilo orgánico con buenos grupos salientes juega un papel determinante. Los más usados son aquellos que presentan carbonos sp^2 , si bien también es habitual los carbonos con hibridación sp . La velocidad de reacción no solo depende del grupo orgánico, sino también del tipo de grupo saliente que presente. Los más empleados suelen ser halogenuros (Cl, Br, I) aunque también se pueden emplear sulfonatos o fosfonatos. La velocidad de reacción está determinada por la disociación del enlace C–X, siendo más rápida cuanto mayor sea el índice masa carga ($I > Br > Cl$).²⁵

Esta metodología se ha convertido en una de las herramientas indispensables en química orgánica sintética para la preparación de compuestos de manera eficiente y versátil. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos organometálicos, podemos diferenciar varios tipos de reacción, siendo las más habituales: Reacción de Negishi (organometálicos de zinc), Reacción de Suzuki (organometálicos de boro) o la reacción de Stille (organometálicos de estaño).

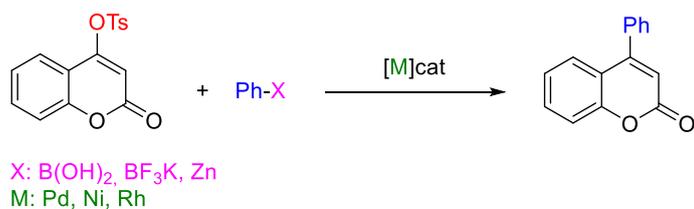
Esta metodología ha sido empleada con éxito en la síntesis de cumarinas monosustituidas en la posición C–4 con diferentes nucleófilos. En la bibliografía se han encontrado ejemplos donde el sustrato 4-metilbencenosulfonato de 2-oxo-2H-cromen-4-

²⁴ Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531–9541.

²⁵ Grushin, V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **2014**, *94*, 1047–1062.

ilo reacciona con organometálicos de zinc (reacción de Negishi) bajo catálisis de paladio, para dar lugar a derivados cumarínicos sustituidos en la posición C-4. Las reacciones transcurren en alto rendimiento, pudiendo incorporar sustituyentes arílicos (Tabla 1, entrada 1). De la misma manera, la reacción de este sustrato (4-metilbencenosulfonato de 2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo) con organoboranos (reacción de Suzuki) catalizada por diferentes metales de transición (Pd, Ni, Rh), también proporciona el producto de monoacoplamiento 4-fenil-2*H*-cromen-2-ona en rendimientos de moderados a buenos (Tabla 1, entradas 2-4). En particular, cabe resaltar que el empleo del complejo de Ni(COD)₂, en presencia del ligando triciclohexilfosfina, conduce al producto 4-fenil-2*H*-cromen-2-ona en un rendimiento del 94%, superior al obtenido cuando se emplean complejos de rodio o paladio.²⁶ De manera alternativa, también se ha descrito la síntesis de 4-fenil-2*H*-cromen-2-ona a partir de la cumarina tosilada por tratamiento con la sal feniltrifluoroborato de potasio en presencia de un catalizador de paladio (Tabla 1, entrada 5). La reacción de Suzuki-Miyaura proporciona la cumarina arilada en la posición C-4 en rendimiento similar y además presenta ventajas respecto a las anteriores, puesto que los subproductos generados en esta estrategia son sales inorgánicas que se eliminan fácilmente del medio de reacción en la etapa de aislamiento lavando con agua.

²⁶ (a) Wu, J.; Wang, L.; Fathi, R.; Yang, Z. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 4395-4397; (b) Tang, Z.-Y.; Hu, Q.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1635-1637; (c) Wu, J.; Zhang, L.; Xia, H.-G. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 1525-1528; (d) Wu, J.; Zhang, L.; Gao, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 5260-5263; (e) Shah, P.; Santana, M. D.; García, J.; Serrano, J. L.; Naik, M.; Pednekar, S.; Kapdi, A. R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1446-1453.



Entrada	Sustrato	Nucleófilo	Catalizador	Producto	Rto (%)
1			Pd(PPh ₃) ₄ (6 mol%)		79
2			Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (5 mol%)		63
3			Ni(COD) ₂ /PCy ₃ (1/4 mol%)		94
4			RhCl(PPh ₃) ₂ (2 mol%)		60
5			Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)		86

Tabla 1. Estudio de la reactividad de 4-metilbencenosulfonato de 2-oxo-2H-cromen-4-ilo.

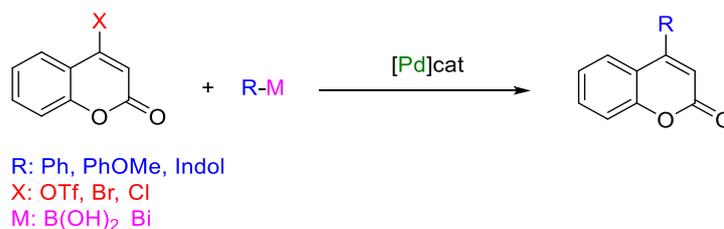
La reactividad de la posición C-4 de cumarinas también ha sido investigada empleando diferentes grupos salientes (trifluorometilsulfonato, cloro y bromo). En el caso de emplear el sustrato 4-trifluorometilsulfonato de 2-oxo-2H-cromen-4-ilo se ha estudiado su reactividad frente a compuestos organoboranos empleando Pd(PPh₃)₄ como catalizador, que proporciona el producto 4-fenil-2H-cromen-2-ona en un rendimiento del 71% (Tabla 2, entrada 1). A modo comparativo, este resultado es algo inferior a los obtenidos empleando el grupo saliente 4-metilbencenosulfonato, probablemente debido al catalizador empleado, obteniéndose mejores resultados con los complejos de Níquel.²⁷

²⁷ Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. A. *Hetero. Chem.*, **2000**, *11*, 380–382.

Cabe señalar que sobre el sustrato 4-trifluorometilsulfonato de 2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo también se ha conseguido incorporar grupos heteroaromáticos como el indol con buen rendimiento (88%, Tabla 2, entrada 2). En este caso, el rendimiento más elevado puede explicarse por la mayor nucleofilia que presenta este sustituyente frente al fenilo.²⁸ Sobre la posición C-4 de la cumarina también se han llevado a cabo reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio haciendo uso de organometálicos de bismuto, empleando en este caso los grupos salientes cloro y bromo (Tabla 2, entradas 3 y 4). Como es de esperar, se obtiene un mejor resultado empleando el sustrato 4-bromo-2*H*-cromen-2-ona respecto al 4-cloro-2*H*-cromen-2-ona, debido a la diferencia de la relación carga/masa que tiene el bromo y el cloro, lo cual convierte al bromo en mejor grupo saliente y por lo tanto favorece que la reacción transcurra en mejor medida.²⁹

²⁸ Guo, T.; Liu, Y.; Zhao, Y.-H.; Zhang, P.-K.; Han, S.-L.; Liu, H.-M. *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 4629–4632.

²⁹ (a) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3945–3955; (b) Rao, M. L. N.; Kumar, A. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6995–7005.



Entrada	Sustrato	Nucleófilo	Catalizador	Producto	Rto (%)
1			Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol%)		74
2			Pd(TFA) ₂		88
3		Ph ₃ -Bi	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (9 mol%)		86
4		Ph ₃ -Bi	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (2,5 mol%)		97

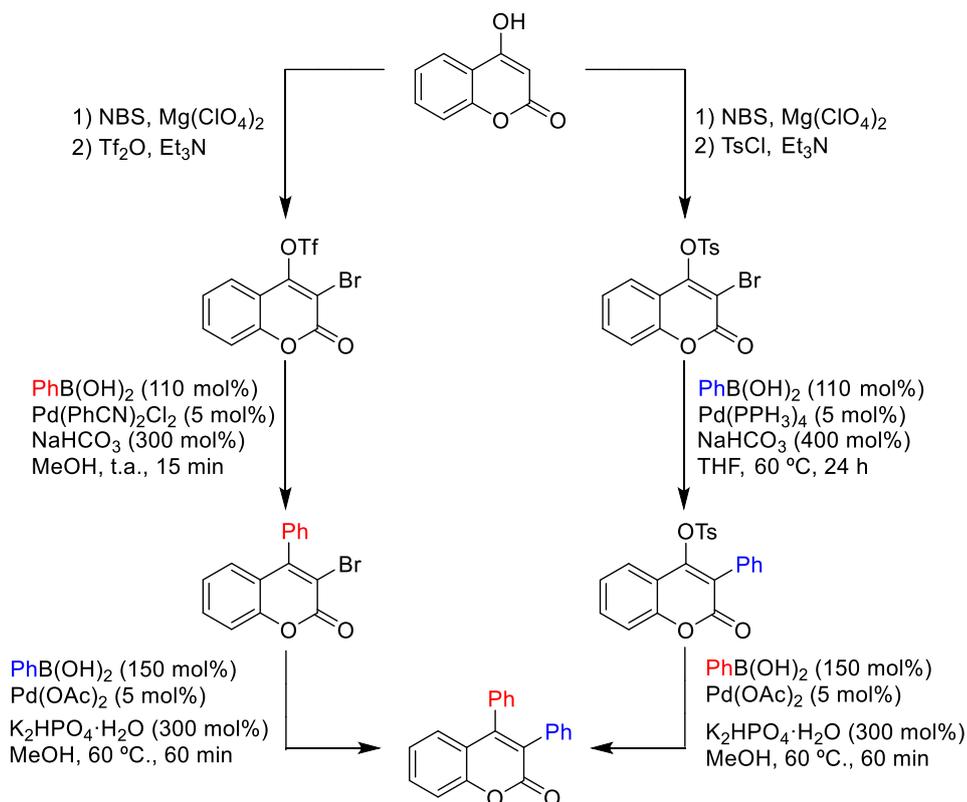
Tabla 2. Estudio de la reactividad del anillo de cumarina 4-funcionalizado con diferentes grupos salientes en reacciones de acoplamiento cruzado.

La reacción de acoplamiento cruzado catalizada por metales de transición también ha sido empleada con éxito en la síntesis de cumarinas polisustituidas con elevada selectividad a partir de cumarinas 3,4-funcionalizadas, aunque hasta la fecha los ejemplos reportados son escasos.

Un ejemplo representativo de la quimioselectividad en la reacción de acoplamiento cruzado sobre 3,4-dihalocumarinas es la reacción de Suzuki.³⁰ En este trabajo se lleva a cabo la reacción de acoplamiento cruzado sobre cumarinas que presentan diferentes grupos salientes en las posiciones 3 y 4, siendo la posición más reactiva la posición que presenta el grupo saliente con mayor energía de disociación (OTf > Br > OTs ≈ OAc). De esta manera, el electrófilo 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo reacciona con ácido fenilborónico (110 mol%) en presencia del catalizador

³⁰ Yamamoto, Y.; Kirai, N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5513–5516.

bis(benzonitrilo)cloruro de paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$) (5 mol%) y de una base NaHCO_3 que proporciona de forma quimioselectiva la cumarina sustituida en la posición C-4 en un buen rendimiento. Sin embargo, cuando la reacción en las mismas condiciones tiene lugar en presencia del catalizador tetrakis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (5 mol%), se obtiene la cumarina sustituida en la posición C-3. Una segunda reacción de acoplamiento cruzado sobre la cumarina monosustituida con ácido fenilborónico (150 mol%) en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%) y el ligando triciclohexilfosfina (PCy_3) (10 mol%) conduce a la cumarina disustituida 3,4-difenil-2*H*-cromen-2-ona (Esquema 4).³¹

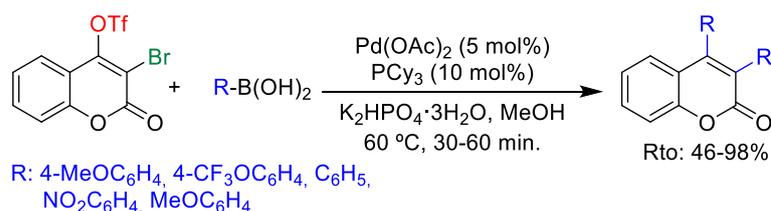


Esquema 4. Síntesis quimioselectiva de 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki.

En la bibliografía también se encuentran reportados ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado doble sobre el anillo de cumarina 3,4-difuncionalizado, mediante la reacción de Suzuki. Por ejemplo, la reacción de acoplamiento cruzado de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con diferentes organoboranos aromáticos (150 mol%), catalizadas por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, en presencia de

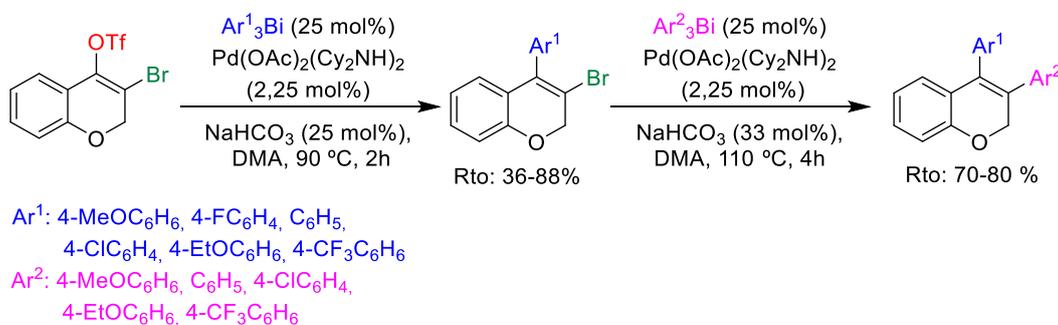
³¹ Zhang, L.; Meng, T.; Fan, R.; Wu, J.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7279–7286.

KHPO₄·3H₂O (300 mol%), da lugar a la formación de cumarinas 3,4-disustituidas en rendimientos variables (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de derivados cumarínicos mediante reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki.

Recientemente, se ha descrito la síntesis de cumarinas 4-mono- y 3,4-disustituidas mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio con organometálicos de bismuto a partir de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo. El empleo de organometálicos de bismuto presenta una ventaja frente a los organometálicos de boro, puesto que pueden transferir tres grupos orgánicos al centro catalítico, mejorando la economía atómica del proceso. Al igual que la reacción de Suzuki, esta metodología también permite sintetizar compuestos cumarínicos 3,4-disustituidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado quimioselectivas. Sin embargo, el empleo de organometálicos de bismuto presenta una limitación frente a los nucleófilos de boro ya que solo permite incorporar sustituyentes arílicos (Esquema 6).³²



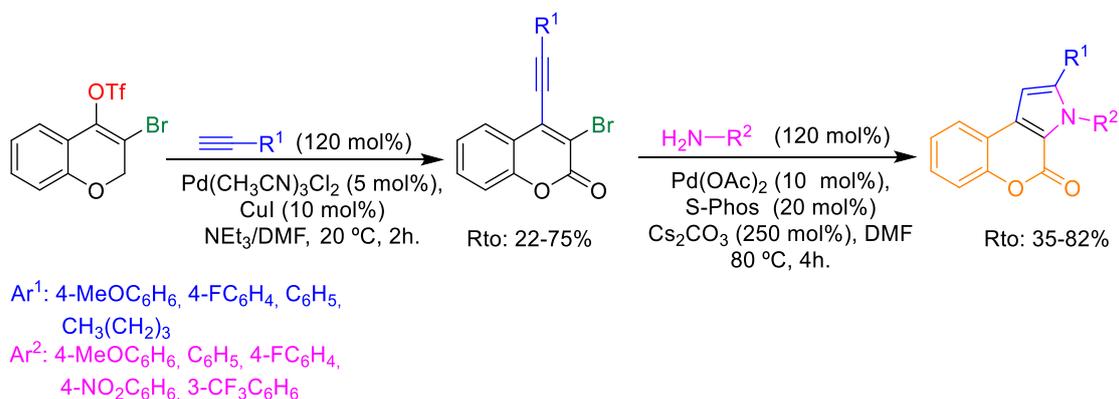
Esquema 6. Síntesis de cumarinas mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de bismuto.

En el año 2015, Langer y colaboradores desarrollaron una ruta de síntesis eficiente para la síntesis de cumarinas fusionadas a partir 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo a través de una reacción de Sonogashira y posterior reacción de ciclación intramolecular.³³ La reacción de Sonogashira de 4-trifluorometilsulfonato de 3-

³² Rao, M. L. N.; Kumar, A. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 5137–5147.

³³ Ngo, T. N.; Akrawi, O. A.; Dang, T. T.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 86–88.

bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con alquinos terminales en presencia de Pd(CH₃CN)₂Cl₂ (5 mol%) y CuI (10 mol%), da lugar a las cumarinas sustituidas en la posición C-4. La posterior sustitución del átomo de bromo remanente por un grupo amino seguido de una reacción de hidroaminación intramolecular catalizada por paladio, proporciona los correspondientes compuestos hetero-policíclicos con una gran conjugación (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de cromeno[3,4-b]pirrol-4(3*H*)-onas 2-sustituidas a partir de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo mediante reacción de Sonogashira seguido de hidroaminación intramolecular.

1.4 Reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III) (R₃In)

En el año 1999, el grupo de investigación donde he realizado este TFM, descubrió que los organometálicos de indio(III) (R₃In) intervienen de manera eficaz en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por diferentes metales de transición como níquel,³⁴ paladio,³⁵ cobre³⁶ o rodio.³⁷ Con este hallazgo se demostró la alta eficiencia que presentan los organometálicos de indio(III) en la formación de nuevos enlaces carbono-carbono, destacando su alta economía atómica dado que puede transferir los tres grupos orgánicos unidos al indio al electrófilo. Se trata de una herramienta sintética muy versátil, ya que es capaz de transferir nucleófilos con diferentes hibridaciones (sp, sp², sp³), además presenta una alta tolerancia frente a diversos grupos funcionales y una baja toxicidad. Todas estas características han permitido colocar a los organometálicos de indio como una buena alternativa frente a otros organometálicos convencionales.

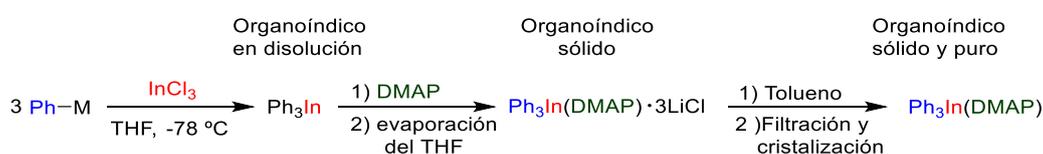
³⁴ Ferguson, J.; Zeng, F.; Alper, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5602–5605.

³⁵ Pérez, I.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267–1269.

³⁶ Caeiro, J.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741–746.

³⁷ Riveiros, R.; Tato, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 3018–3023.

Los organometálicos de indio se obtienen principalmente por la transmetalación de un compuesto organometálico de litio o de magnesio con un halogenuro de indio. De manera general una disolución de InCl_3 en THF se añade sobre una disolución de un organomagnesiano o organolítico a -78°C y tras su posterior estabilización a temperatura ambiente, se obtiene el organoíndico en disolución. En ocasiones se puede emplear el organoíndico en estado sólido, que se obtiene a partir del organometálico de indio en disolución añadiendo 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), que se coordina con el indio. A continuación, el disolvente se elimina a vacío, se recrystaliza en tolueno y se filtra bajo atmósfera inerte. A modo de ejemplo se muestra la preparación de trifenilindio en disolución y el complejo sólido trifenilindio(DMAP) (Esquema 8).³⁸

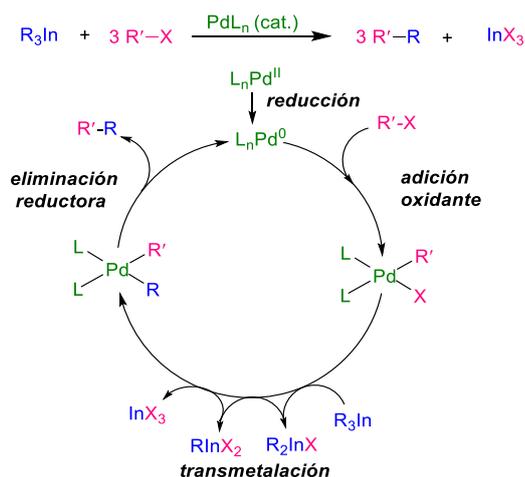


Esquema 8. Preparación de los organometálicos de indio.

El mecanismo que se propone para las reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio, se explica en base al mecanismo general consolidado para este tipo de reacciones y que consta de tres etapas: Adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora. El ciclo comienza con la adición del electrófilo al centro catalítico, generándose un complejo de paladio(II). A continuación, tiene lugar la transmetalación del grupo orgánico enlazado al indio hacia el complejo de paladio(II), que posteriormente experimenta una eliminación reductora donde se forma el producto de acoplamiento cruzado y se recupera el catalizador que vuelve al ciclo catalítico. La capacidad del indio de transferir los tres grupos orgánicos al centro catalítico puede explicarse debido a la labilidad que presentan los enlaces In-C y a la diferencia de las entalpías de formación entre los organometálicos de indio y los haluros de indio (Esquema 9).³⁹

³⁸ (a) Clark, H. C.; Pickard, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 427–434. (b) Gil-Negrete, J. M.; Pérez, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1453–1456.

³⁹ Pena Piñón, M. Á. *Organometálicos de Indio en Reacciones de Acoplamiento Cruzado Catalizadas por Paladio*; Tesis Doctoral; Universidade da Coruña, **2006**.



Esquema 9. Mecanismo propuesto de la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio(III).

Durante los últimos años, el grupo de investigación con el que he realizado este TFM ha demostrado que los organometálicos de indio son reactivos eficientes para la síntesis de productos de interés biológico y en ciencia de materiales. Algunos ejemplos representativos son: la síntesis de neurodazina, un compuesto que se está analizando para el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema nervioso central (Figura 5). Su síntesis se llevó a cabo mediante reacciones de acoplamiento cruzado secuenciales con la consiguiente formación de cuatro enlaces carbono-carbono. El uso de R_3In también ha posibilitado la síntesis de compuestos como ditieniletenos, politiofenos y moléculas dador- π -aceptor denominadas *push-pull* con potencial aplicación en ciencia de materiales (Figura 5).⁴⁰

⁴⁰ (a) Martínez, M. M.; Peña-López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3892–3898. (b) Mosquera, A.; Fernández, M. A.; Canle López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14524. (c) Pérez-Caaveiro, Cristina. *Organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado con heterociclos nitrogenados*; Tesis Doctoral; Universidade da Coruña, **2017**.

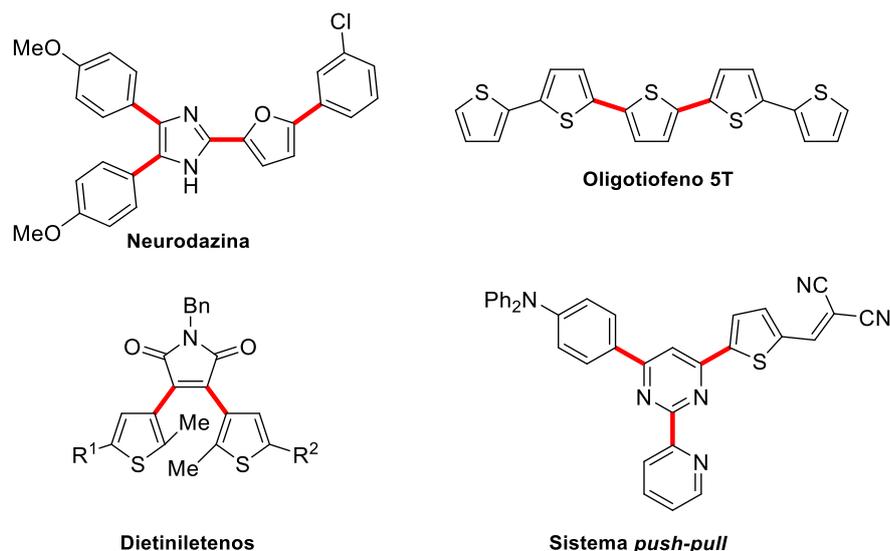
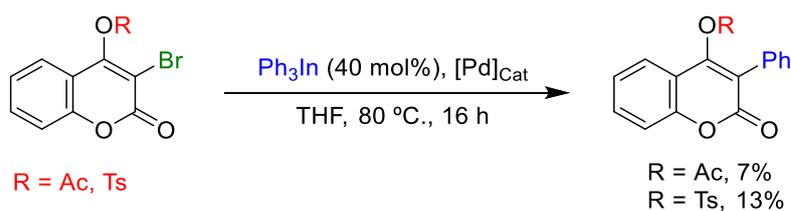


Figura 5. Moléculas sintetizadas mediante reacciones de acoplamiento cruzado con R_3In .

En general, el empleo de organometálicos de indio(III) en reacciones de acoplamiento cruzado secuencial ha permitido obtener en buen rendimiento una gran variedad de compuestos de alto valor añadido en diferentes campos de la ciencia.

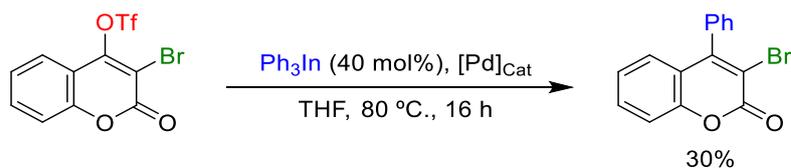
Recientemente este grupo de investigación también ha explorado la reactividad de diferentes cumarinas 3,4-funcionalizadas con triorganoíndicos con la finalidad de obtener compuestos de alto valor añadido.⁴¹ En concreto, estudió la reactividad de acetato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con trifenilindio (40 mol%) en THF a 80 °C empleando $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%). Estas condiciones de reacción únicamente proporcionaron un 7% de rendimiento del producto de monoacoplamiento en la posición C-3 (Esquema 10). El empleo de $Pd(OAc)_2$ en presencia de diferentes ligandos $P(2,6\text{-dimetoxifenilo})_3$, PCy_3 o X-Phos proporcionó resultados similares. De manera alternativa, también investigó la reactividad de 4-metilbencenosulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con trifenilindio, empleando las mismas condiciones de reacción ensayadas con el sustrato anterior, obteniendo el producto de monoacoplamiento en C-3 con un resultado similar (13%).

⁴¹ Vázquez Pereira, D. Síntesis de derivados de cumarinas y cromonas mediante reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio. Trabajo de Fin de Máster, Universidad de A Coruña, Julio de 2019.



Esquema 10. Estudio de la reactividad de la reacción de acoplamiento de cumarinas con R_3In .

En este estudio, también investigó la reactividad del derivado trifluorometanosulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo (Esquema 11). En este caso la reacción de acoplamiento cruzado de 4-trifluorometanosulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo con trifenilindio en presencia de $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (5 mol%) en THF a temperatura ambiente durante 16 horas, proporcionó de manera regioselectiva el producto de monoacoplamiento en la posición C-4 en un rendimiento ligeramente superior del 30%.



Esquema 11. Reacción de acoplamiento cruzado de 4-trifluorometanosulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo con trifenilindio.

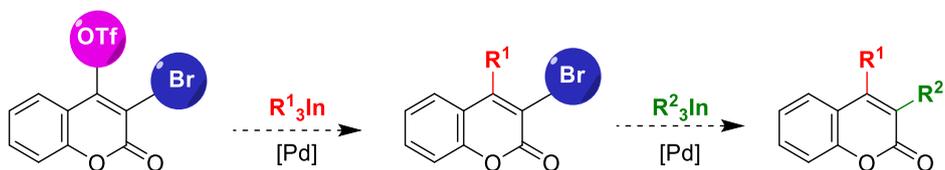
Teniendo en cuenta todo lo expuesto con anterioridad, en este Trabajo Fin de Máster se propone la síntesis de cumarinas 4-monosustituidas y 3,4-disustituidas *vía* reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo con organometálicos de indio(III). Mediante el empleo de esta metodología, se planea acceder a nuevos derivados cumarínicos de interés en ciencia de materiales, en particular, sensores selectivos de cationes de interés biológico.

2. Objetivos

2. Objetivos propuestos

El objetivo principal planteado en este Trabajo de Fin de Máster es la síntesis y caracterización de derivados cumarínicos, compuestos heterocíclicos con un amplio abanico de propiedades farmacológicas y en ciencia de materiales, mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio empleando organometálicos de indio(III) (R_3In). En concreto se propone:

- El estudio de la selectividad en reacciones de acoplamiento cruzado secuencial catalizadas por paladio de R_3In con 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo.



- El estudio de las propiedades ópticas mediante UV/Vis y fluorescencia y su capacidad sensora frente diferentes iones metálicos de interés biológico.

3. Resultados y discusión

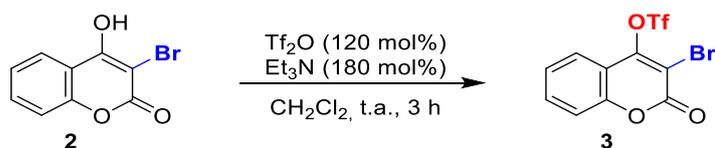
3. Resultados y discusión

En este apartado se expone el estudio de la selectividad en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con organometálicos de indio(III).

Como se expuso en la introducción, el anillo de cumarina es una unidad estructural presente en un gran número de compuestos naturales y en compuestos con un alto valor añadido. Este tipo de heterociclo ha sido funcionalizado mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por diferentes metales de transición, sin embargo, no existen precedentes en la bibliografía con organometálicos de indio(III) y su reactividad prácticamente tampoco ha sido explorada hasta la fecha en el grupo de investigación en el que he llevado a cabo este TFM. Tomando como punto de partida los ensayos realizados por este grupo de investigación, y los precedentes las reacciones de acoplamiento cruzado con organometálicos convencionales, nos propusimos estudiar la reactividad de los organometálicos de indio(III) con 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

El derivado de cumarina 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo se sintetizó en una secuencia de dos etapas de bromación y formación del triflato a partir de 4-hidroxycumarina, empleando métodos ya descritos en la bibliografía.⁴² El tratamiento de 4-hidroxycumarina con *N*-bromosuccinimida (105 mol%) en presencia de acetato de amonio (10 mol%) en acetonitrilo a temperatura ambiente, proporcionó tras 3 horas 3-bromo-4-hidroxycumarina (**2**) en un rendimiento del 74% (Esquema 12). Posteriormente, el compuesto obtenido (**2**) se hizo reaccionar con el anhídrido del ácido trifluorosulfónico (Tf₂O) (120 mol%) en presencia de trietilamina en diclorometano, que condujo al 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo (**3**) en un rendimiento de 64%. El compuesto fue caracterizado por RMN-¹H donde se observa la desaparición de una señal característica a 6,7 ppm correspondiente al hidrógeno del grupo hidroxilo. Por otro lado, en un espectro de RMN-¹³C se advierte la aparición de una señal a 120 ppm correspondiente al carbono cuaternario del grupo trifluorometilo.

⁴² Rao, M. L. N.; Kumar, A. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 5137–5147

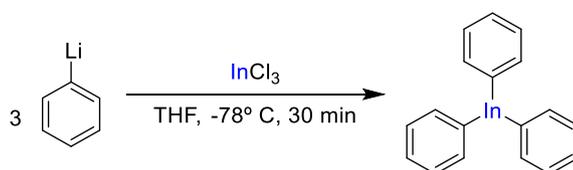


Esquema 102. Síntesis de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo.

3.1 Estudio de la reactividad de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo con R_3In

De acuerdo con los objetivos planteados, el trabajo comenzó con el estudio de la optimización de la reacción de acoplamiento cruzado selectiva de R_3In con 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo (**3**). Durante el seguimiento de la reacción por GC-MS se descubrió que en algunos casos el sustrato de partida no se llegaba a consumir por completo y en otros daba lugar a subproductos no deseados, consecuencia de reacciones secundarias con compuestos que se hallaban en el medio de reacción. A continuación, se exponen los resultados obtenidos sobre el estudio de la quimioselectividad de trifenilindio sobre 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo (**3**).

Inicialmente se exploró la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo. La preparación de trifenilindio (Ph_3In) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento habitual descrito por el grupo de investigación donde he llevado a cabo este trabajo, por transmetalación de fenililitio ($PhLi$) con la sal de indio(III) ($InCl_3$) a baja temperatura (Esquema 13). El tratamiento de una disolución de $InCl_3$ (1,0 equiv, 0,45 M en THF) a $-78^\circ C$ con $PhLi$ (3,0 equiv) dio lugar después de 30 minutos a la formación *in situ* de Ph_3In , que se usó directamente sin aislarlo.



Esquema 13. Preparación de trifenilindio en disolución.

De esta manera, el primer experimento que se llevó a cabo fue la reacción de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo (100 mol%, **3**) con una disolución de trifenilindio (Ph_3In) (40 mol%) preparada *in situ*, catalizada por el complejo

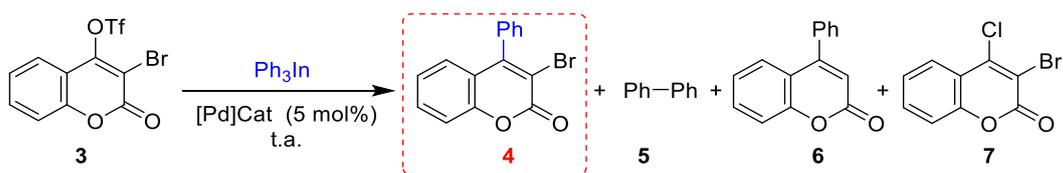
$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ en THF a temperatura ambiente. Transcurridas 3 horas de reacción, se comprobó mediante GC-MS que el sustrato de partida no se había consumido por completo, y que además de la formación del producto de acoplamiento 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona (**4**) éste se obtuvo acompañado de varios subproductos de reacción identificados como **5**, **6** y **7**. (Tabla 3, entrada 1). La formación de bifenilo (**5**) es habitual en las reacciones de acoplamiento cruzado como subproducto en etapa de eliminación reductora. Por otro lado, la formación de **6** puede explicarse por el excesivo tiempo de reacción, que favorece la desbromación del sustrato de partida **3**. El subproducto **7** se forma por el ataque nucleófilo de los iones cloruro al carbono enlazado al grupo saliente trifluorometilsulfonato. Los iones cloruro se liberan durante la etapa de transmetalación en la formación del organoíndico. Debido a la formación de estos subproductos no fue posible el aislamiento del producto de acoplamiento **4** mediante cromatografía en columna en gel de sílice, debido a la similitud de sus R_f .

Con el fin de mejorar este resultado se realizó un segundo experimento empleando un exceso (50 mol%) de Ph_3In . De esta forma, se llevó a cabo la reacción de **3** (100 mol%) con Ph_3In (50 mol%), empleando el mismo sistema catalítico y tras 21 horas de reacción se comprobó mediante GC-MS que los resultados no mejoraron respecto al anterior experimento (Tabla 3, entrada 2). En este caso, se observa en el cromatograma obtenido por GC-MS un aumento del subproducto **7** que revela una relación de 7:2:1:2 para los productos **4**, **5**, **6** y **7** respectivamente. El aumento del subproducto **7** puede explicarse porque al emplear una mayor concentración de organometálico, habrá una concentración mayor de iones cloruro, aumentando la probabilidad de que se produzca la sustitución de un grupo trifluorometilsulfonato por un ion cloruro, impidiendo, de esta manera, que se forme el producto de acoplamiento **4**. (Tabla 3, entrada 2).

Con el propósito de evitar la formación del subproducto **7**, se investigó la reacción empleando nuevamente 40 mol% de Ph_3In , pero en presencia del complejo de paladio $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. De este modo, la reacción de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo (100 mol%, **3**) con trifenilindio (40 mol% en THF) catalizada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%) condujo a un resultado infructuoso con un aumento considerable de los subproductos **6** y **7** respecto del producto de acoplamiento **4**, además de no consumirse todo el compuesto de partida **3**. (Tabla 3, entrada 3).

Considerando los resultados obtenidos, se decidió investigar un sistema catalítico más activo formado por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en presencia del ligando X-Phos. Con el empleo de este complejo de paladio se esperaba que la reacción transcurriera de manera más eficiente. Sin embargo, después de 21 horas de reacción de **3** con Ph_3In (40 mol% en THF) en presencia de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,5 mol%) y X-Phos (10 mol%) no se obtuvo una mejor relación por GC-MS, en comparación al experimento anterior empleando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, igualmente se formaron los subproductos **5**, **6** y **7** además de no consumirse por completo el sustrato de partida **3**. (Tabla 3, entrada 4).

A la vista de los resultados obtenidos, se decidió realizar un último ensayo empleando organometálicos de indio(III) en disolución empleando en este caso $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, un catalizador más activo que los anteriores y que ha proporcionado buenos resultados al grupo de investigación en la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio. En este caso, la reacción de **3** (100 mol%) con Ph_3In (40 mol% en THF) transcurrió en tres horas, comprobándose por GC-MS la consunción del sustrato de partida y una relación similar al experimento anterior. (Tabla 3, entrada 5).



Entrada	Catalizador	Ph_3In (mol %)	Disolvente	Tiempo	Relación de productos ^a				
					3	4	5	6	7
1	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	40	THF	3 h	1	5	1	1	1
2	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	50	THF	21 h	–	7	2	1	2
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	40	THF	21 h	1	1	2	5	2
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	40	THF	21 h	1	6	2	1	1
5	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	40	THF	3 h	–	6	2	1	1

^a Relación obtenida por GC-MS.

Tabla 3. Estudio de la reactividad de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2H-cromen-4-ilo con Ph_3In .

En este estudio también se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio de la cumarina **3** con organometálicos de indio sólido. La posibilidad de emplear organometálicos de indio sólidos y reciclados tiene gran relevancia en la reacción de acoplamiento con este sustrato debido a que se elimina la presencia de iones cloruro, lo cual repercute en la formación del subproducto **7**. El

trifenilindio en estado sólido se prepara a partir del organoíndico en disolución (reacción de transmetalación de PhLi con InCl₃ a -78°C en THF por coordinación con el ligando dimetilaminopiridina (DMAP). Siguiendo el procedimiento descrito por el grupo de investigación sobre la disolución de Ph₃In en THF se adiciona DMAP y transcurrido un tiempo se elimina a vacío el disolvente, obteniendo el complejo de indio en presencia de cloruro de litio (Esquema 14). El complejo puro se obtiene por recristalización en tolueno caliente obteniendo Ph₃In·DMAP, en un rendimiento del 65%.

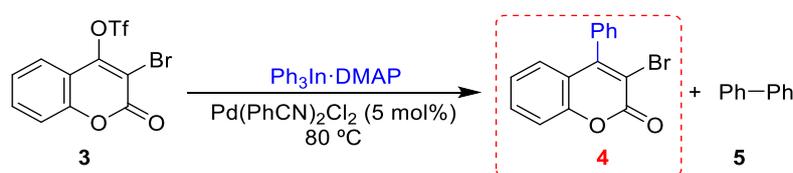


Esquema 14. Preparación del Ph₃In·DMAP.

A continuación, se llevó a cabo el estudio de la reactividad de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo (**3**) con el complejo Ph₃In·DMAP empleando el complejo de paladio Pd(PhCN)₂Cl₂ dado que éste catalizador mostró ser más eficiente en comparación con otros catalizadores empleando trifenilindio en disolución. De este modo, se llevó a cabo la reacción de **3** con Ph₃In·DMAP en presencia de Pd(PhCN)₂Cl₂ en THF a 80 °C pero, tras cinco horas de reacción, se observó por GC-MS que no se consumió todo el sustrato de partida. En estas condiciones de reacción se apreció que parte del complejo de paladio precipitaba en el medio de reacción, impidiendo por tanto que éste entrase en el ciclo catalítico, y en consecuencia no tuviese lugar la reacción de acoplamiento. A pesar de que la reacción no transcurriese en su totalidad, la reacción con el complejo Ph₃In·DMAP transcurrió de manera más eficiente. En este caso, se evitó la formación del subproducto **7** de acuerdo con lo expuesto con anterioridad cuando la reacción se lleva a cabo con el organometálicos de indio(III) en disolución, debido a la ausencia de iones cloruro. Además, tampoco se observó la formación del subproducto **6** procedente de la desbromación del sustrato de partida **3**, probablemente debido a que la reacción transcurre en menor tiempo a 80 °C. (Tabla 4, entrada 1).

Con objeto de mejorar este resultado, se llevó a cabo un último experimento empleando las mismas condiciones de reacción descritas (40 mol% Ph₃In·DMAP, 5 mol% Pd(PhCN)₂Cl₂ 80 °C), pero empleando en este caso DMF como disolvente. De este modo, en tan sólo 15 minutos de reacción se observó por GC-MS la desaparición del sustrato de partida y la formación del producto de monoacoplamiento **4** junto con el

subproducto de homoacoplamiento **5** en una relación 5:1 (Tabla 4, entrada 2). Este resultado muestra que la reacción de acoplamiento cruzado de **3** con el complejo $\text{Ph}_3\text{In}\cdot\text{DMAP}$ en DMF a 80 °C transcurre de manera eficiente, aislando el producto de acoplamiento 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona (**4**) en un 56% de rendimiento. Este compuesto se caracterizó mediante RMN y espectroscopía de masas. En el espectro de RMN- ^1H se observan las señales aromáticas correspondientes a los hidrógenos del grupo fenilo. En el espectro del carbono se observa la desaparición del carbono cuaternario a $\delta=120$ ppm correspondiente al carbono cuaternario del grupo triflato. Mediante espectroscopía de masas se observa a un pico m/z 301 correspondiente al ion molecular.



Entrada	Catalizador	$\text{Ph}_3\text{In}\cdot\text{DMAP}$ (mol %)	Disolvente	Tiempo	Relación de productos		
					3	4	5
1	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	40	THF	5 h	1	1	3
2	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	40	DMF	15 min	–	5	1

^a Relación obtenida por GC-MS.

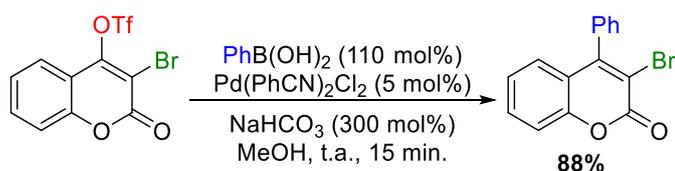
Tabla 4. Estudio de la reactividad de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2*H*-cromen-4-ilo con $\text{Ph}_3\text{In}\cdot\text{DMAP}$.

Estos resultados ponen de manifiesto que es posible llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado selectivo sobre 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo (**3**) empleando organometálicos de indio(III), siendo las mejores condiciones de reacción el empleo de un 40 mol% de $\text{Ph}_3\text{In}\cdot\text{DMAP}$ y el complejo de paladio $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (5 mol%). El rendimiento obtenido (56%) es inferior al esperado de acuerdo con el cromatograma de GC-MS, probablemente debido a que el producto queda en parte retenido en el gel de sílice. Como posible mejora, se propone como alternativa en el aislamiento del producto, neutralizar el gel de sílice con una pequeña cantidad de base como trietilamina o incluso emplear alúmina.

Estos resultados son consistentes con los reportados en la bibliografía, observando que la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con organometálicos de

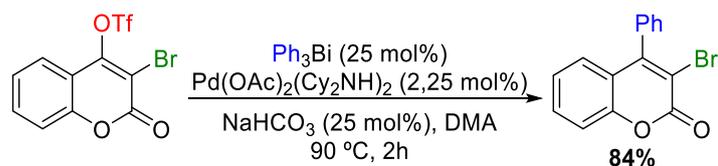
boro y bismuto transcurre de manera selectiva en la posición C-4 del sustrato 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo.

De acuerdo con lo expuesto en el apartado de introducción, el grupo de investigación del Prof. Liang Zhang llevó a cabo la reacción de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con ácido fenilborónico (110 mol%) catalizada por Pd(PhCN)₂Cl₂ en presencia de NaHCO₃ (300 mol%) en metanol, y observó que se formaba el producto de monoacoplamiento en la posición C-4 con alta quimioselectividad en tan sólo 15 minutos de reacción (Esquema 15). El empleo de organoboranos presentan una ventaja considerable frente a los organometálicos de bismuto, ya que permite obtener el producto de acoplamiento en condiciones más suaves. Además, los compuestos de boro son fáciles de preparar, y estables al aire y la humedad, presentan baja toxicidad y tolerancia frente a varios grupos funcionales. Sin embargo, la baja nucleofilia de los reactivos de boro requiere el uso de una base que permita generar especies organometálicas de boro más reactivas.



Esquema 15. Síntesis de 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona mediante reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki.

También se ha descrito un ejemplo de la reacción de acoplamiento cruzado usando organometálicos de bismuto para la obtención de 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona a partir de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo. En este caso, la reacción de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con trifenilbismuto (25 mol%) catalizada por Pd(OAc)₂(Cy₂NH)₂ (2,25 mol%) en presencia de NaHCO₃ (100 mol%) proporcionó después de 2 horas a 90 °C, el producto de reacción 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona en buen rendimiento (Esquema 16). Este estudio demuestra que los organometálicos de bismuto son una buena alternativa al empleo de organometálicos de indio en términos de economía atómica, puesto que se transfieren los tres grupos orgánicos unidos al metal. Sin embargo, para que esta reacción tenga lugar no sólo es necesario el empleo de una base sino también el uso de condiciones más drásticas de temperatura y tiempos de reacción más largos, incrementando el coste de la reacción.



Esquema 16. Síntesis de 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona mediante reacción de acoplamiento cruzado con un organometálico de bismuto.

A modo comparativo en base a este pequeño estudio, se ha demostrado que el empleo de organometálicos de indio(III) *versus* los organometálicos convencionales de boro son reactivos más eficientes en términos de economía atómica puesto que sólo es necesario el empleo de un 40 mol%. Además, la reacción de acoplamiento cruzado con organometálicos de indio tampoco requiere la presencia de una base, sino que su reactividad se puede modular variando las condiciones de reacción. Por otro lado, la alta economía atómica observada mediante el uso de organometálicos de bismuto se ve compensada respecto a los organometálicos de indio en el uso de condiciones de reacción más suaves y la ausencia de ligandos, lo que repercute en la sostenibilidad de la reacción.

Tal y como se expuso en la introducción, los experimentos ensayados previamente en este grupo de investigación con el sustrato 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo (**3**) han resultado ser bastante infructuosos. Sin embargo, los resultados obtenidos en este TFM, parecen indicar que los R_3In si son reactivos eficientes en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio para la síntesis de derivados cumarínicos con elevada quimioselectividad. Estos resultados preliminares nos han animado a seguir explorando la reacción de acoplamiento cruzado selectiva y secuencial de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo (**3**) con organometálicos de indio(III) sólidos de diferente naturaleza. Sin embargo, hasta la fecha no ha sido posible continuar dicha investigación debido a la situación ocasionada por COVID-19. Por ello como perspectivas de futuro nos proponemos emplear otros nucleófilos en la reacción de acoplamiento cruzado con la cumarina **3**. Además, también nos planteamos investigar reacciones de acoplamiento cruzado selectivo y secuencial, con objeto de obtener nuevos derivados cumarínicos 3,4-disustituidos para explorar su potencial uso como sondas fluorescentes. Una vez obtenidos los derivados cumarínicos 3,4-disustituidos también se plantea llevar a cabo un estudio de sus propiedades ópticas

mediante UV/Vis y fluorescencia y comprobar su capacidad sensora frente a diferentes iones metálicos de interés biológico.

4. Parte experimental.

4. Parte experimental

4.1 Condiciones generales

Todo el material de vidrio usado para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento cruzado empleando R_3In se secó previamente en la estufa, posteriormente se le colocó un septum de goma con una entrada y salida de argón a través de una aguja o cánula. Para asegurarse bien de que se eliminan todos los restos de humedad que pueda contener el material, éste se calentó con una pistola decapadora.

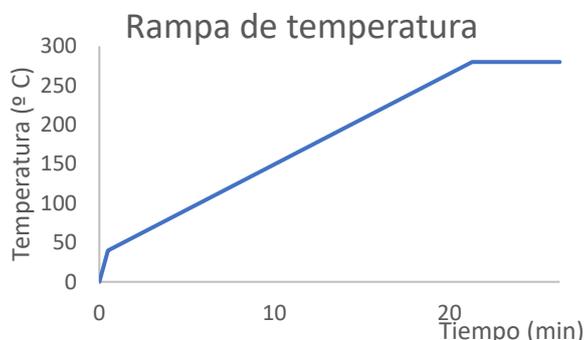
Las reacciones a baja temperatura, en concreto la preparación de los organometálicos de indio ($-78\text{ }^\circ\text{C}$), se empleó un baño de acetona provisto de una sonda de refrigeración Cryocool–Immersion Cooler CC–100 II de Neslab, mientras que para las reacciones llevadas a cabo a alta temperatura se usó un baño de silicona calentado por una placa calefactora.

El disolvente utilizado en las reacciones de acoplamiento fue tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) secos de alta pureza con un contenido de agua menor de 10 ppm, extraído del sistema de secado MB SPS–800. Los compuestos sensibles a la humedad se manejaron en la caja seca Innovate Technology Inc.1950-4G, para evitar su deterioro. La disolución de $InCl_3$ (0,45 M en THF) se preparó a partir del producto comercial del 99,99% de pureza de la marca Alfa Aesar. La *N*-bromosuccinimida fue purificado mediante recristalización en agua. El resto de reactivos y disolventes fueron utilizados sin purificación previa. La disolución de *n*BuLi (2,5 M en hexano) que fue valorada usando *N*-benzilbenzamida como valorante.⁴³

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante cromatografía en capa fina (ccf) usando placas de gel sílice Merck₆₀ (230-400 mesh) y observando las manchas presentes haciendo uso de una lámpara que desprendía luz de 254 nm o bien revelándolas, empleando una disolución de ácido fosfomolibdico en etanol. En algunos casos el seguimiento de las reacciones por ccf presentó algunos inconvenientes debido a que muchos productos presentaban R_f similares, por ello las reacciones también se monitorizaron mediante un cromatógrafo de gases acoplado a un detector de masas (GC-MS). Para la obtención de una buena resolución de los cromatogramas se empleó una

⁴³ Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielen, N. J. *Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281.

rampa de temperaturas, como se muestra en la siguiente gráfica. La purificación de los compuestos sintetizados se realizó mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice Merck₆₀ (230-400 mesh).

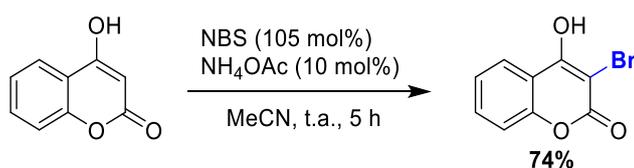


Gráfica 1. Método empleado en GC-MS.

Los espectros de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) se registraron usando un espectrómetro Bruker Advance 300 MHz para RMN-¹H, situado en el CICA, mientras que los espectros de RMN-¹³C fueron registrados en el Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI) de la UDC. Los espectros de masas fueron registrados en el SAI en un espectrofotómetro de sector magnético Thermo MAT95XP y en espectrofotómetro de analizador cuadrupolar.

4.2 Preparación de sustratos

4.2.1 Síntesis de 3-bromo-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (2)⁴⁴



La síntesis del derivado de cumarina 3-bromo-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (**2**) se llevó a cabo a partir del compuesto comercial 4-hidroxicumarina (**1**). Se pesaron 3,00 g de **1** que se depositaron en un matraz de fondo redondo de 250 mL. Posteriormente, se añadieron 65.0 mL de acetonitrilo (MeCN) y se agitó hasta su disolución haciendo uso de una barra magnética. A continuación, se añadieron 3.46 g de NBS (*N*-bromosuccinimida), observándose como la mezcla se vuelve de color amarilla opaca. Por

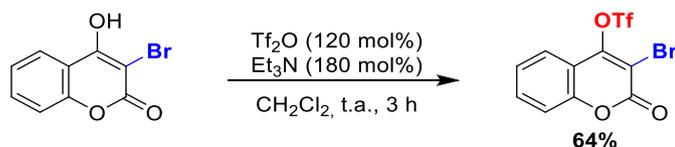
⁴⁴ Wang, W.; Ding, Q.; Fan, R.; Wu, J. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 3647–3649.

último, se introdujeron 0.142 mg de acetato de amonio (NH_4OAc) como catalizador. Después de dos horas se observó la formación de un precipitado de color amarillo.

El proceso de aislamiento se llevó a cabo mediante eliminación del disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se disolvió en 100 mL de una mezcla 50% AcOEt/ H_2O y se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, obteniendo un sólido de color blanco que se identificó como el compuesto **2** (3.4 g, 74%).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.88–7.92 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.64–7.67 (ddd, $J = 8.9, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.34–7.40 (m, 2H), 6.74 (s, 1H). **EMAR (IE)**: calculado para $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrO}_2$: 239.9422, encontrado: 239.9432.

4.2.2 Síntesis de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo (**3**)⁴⁵



En un matraz de fondo redondo de 250 mL se introdujeron 1.20 g de 3-bromo-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (**2**) y 30 mL de CH_2Cl_2 . Una vez disuelto, posteriormente se añadieron 1.30 mL de trietilamina (Et_3N) y la mezcla de reacción se enfrió a -20 °C durante cinco minutos. A continuación, se añadió 1 mL de Tf_2O gota a gota, observándose como el color de la disolución se volvía más oscura con el transcurso del tiempo. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante una hora.

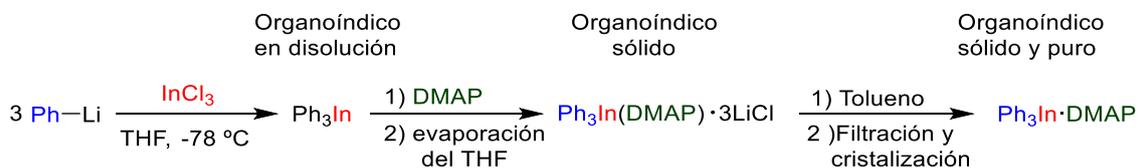
El disolvente se concentró a presión reducida obteniéndose un sólido de color negrozco. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión usando como eluyente 15% AcOEt/hexano, obteniendo un sólido de color amarillo claro que se identificó como compuesto **3** (1.18 g, 64%).

Rf (10% AcOEt/Hexano): 0,33. **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.70–7.77 (dd, $J = 14.3, 7.8$ Hz, 2H), 7.43–7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 156.8 (C), 154.6 (C), 151.4 (C), 133.8 (CH), 125.5 (CH), 122.8 (CH), 119.8 (C), 117.1 (CH), 115.1

⁴⁵ Ngo, T. N.; Akrawi, O. A.; Dang, T. T.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 86–88.

(C), 107.1 (C). **EMAR (IE):** calculado para C₁₀H₄BrF₃O₅S: 371.8914, encontrado: 371.8914.

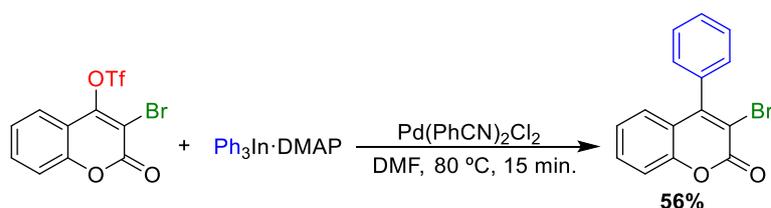
4.3 Preparación de Ph₃In y Ph₃In·DMAP⁴⁶



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se añadió fenilitio (3.7 mL) y THF (15 mL) y se enfrió a -78°C . Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución 0.45 M de InCl₃ en THF dejándolo reaccionar durante media hora. Trascurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se dejó venir a temperatura ambiente obteniendo el organometálico de indio en disolución.

A continuación, se preparó una disolución de 4-dimetilaminopiridina (269 mg) en THF (5 mL) que se transfirió vía cánula al organometálico preparado previamente. Tras una hora en agitación, el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo un sólido de color amarillo. El sólido obtenido se recrystalizó para eliminar los restos de tricloruro de indio presente, con tolueno caliente (15 mL). Posteriormente se filtró y se evaporó el tolueno en el rotavapor obteniéndose un sólido de color blanco (670 mg, 65%).

4.4 Síntesis de 3-bromo-4-fenil-2H-cromen-2-ona (4)⁴⁷



En un tubo Schlenk, previamente purgado y seco, se introdujo 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2H-cromen-4-ilo (300 mg, 0,806 mmol), el complejo de paladio Pd(PhCN)₂Cl₂ (5 mol%, 15.8 mg, 0.04mmol) y DMF (2 mL). Sobre esta disolución se transfirió, vía cánula, una disolución de Ph₃In·DMAP (189.0 mg, 0.403

⁴⁶ Gil-Negrete, J. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1453–1456.

⁴⁷ (a) Zhang, L.; Meng, T.; Fan, R.; Wu, J.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7279–7286; (b) Rao, M. L. N.; Kumar, A. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 5137–5147.

mg) en 3 mL de DMF anhidra. La mezcla se sumergió en baño de silicona y se calentó a 80 °C durante 15 minutos. El seguimiento de la reacción se llevó a cabo mediante GC-MS y una vez comprobado la consunción del sustrato de partida transcurridos 15 minutos se finalizó la reacción añadiendo unas gotas de MeOH.

El disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón. A continuación, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice a presión usando como eluyente 5% AcOEt/hexanos, obteniéndose 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona (**4**) como un sólido de color blanco (135.9 mg, 56%).

Rf (10% AcOEt/Hexanos): 0,32 **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.53–7.61(tdt, *J* = 5.6, 3.6, 1.8 Hz, 4H), 7.47–7.35 (m, 1H), 7.32–7.29 (m, 2H), 7.22–7.16 (m, 1H), 7.06–7.10 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 206.4 (C), 152.5 (C), 135.33 (C), 132.0 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.6 (CH), 124.7 (CH), 120.4 (C), 116.9 (CH), 112.7 (C). **EM (IE): m/z (%)** 299. **EMAR (IE):** calculado para C₁₅H₉BrO₂: 299.9780, encontrado: 299.9767.

5. Conclusiones.

5. Conclusiones

- **Conclusiones específicas del trabajo realizado.**

En este Trabajo de fin de Máster se ha realizado un análisis crítico de las reacciones de acoplamiento cruzado de diferentes organometálicos catalizadas por metales de transición sobre cumarinas 3,4-difuncionalizadas, que dan lugar a los productos de acoplamiento en las posiciones C-3/C-4. Además, se ha llevado a cabo un estudio de la reactividad y quimioselectividad de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con organometálicos de indio(III) en la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.

En base a los resultados obtenidos podemos concluir que:

- La reacción de acoplamiento cruzado quimioselectiva de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con Ph_3In en disolución no permitió obtener el compuesto 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona en un buen rendimiento.
 - La reacción de acoplamiento cruzado quimioselectiva de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo con el complejo $\text{Ph}_3\text{In}\cdot\text{DMAP}$ permitió obtener 3-bromo-4-fenil-2*H*-cromen-2-ona en un buen rendimiento y elevada economía atómica.
 - Estos resultados preliminares demuestran que los organometálicos de indio(III) son reactivos útiles alternativos a los organometálicos convencionales, y nos animan a seguir explorando la reacción de acoplamiento cruzado selectiva y secuencial con nucleófilos de diferente naturaleza, que permita la síntesis de nuevos derivados cumarínicos de manera eficiente para estudiar su potencial aplicación como sensores fluorescentes.
- **Conclusiones generales.**

Durante la realización de este Trabajo de Fin de Máster he adquirido varias competencias relacionadas con el ámbito de la investigación química, entre las que destaco: La búsqueda de bibliografía relacionada con el trabajo encomendado a

desarrollar en el laboratorio, el análisis de resultados y redacción de la memoria TFM. Un aspecto relevante relacionado con la experimental fue trabajar con nuevas técnicas (GC-MS, caja seca, RMN, UV/Vis y fluorescencia) en las que carecía de experiencia y que me pueden resultar de gran utilidad en un futuro para la inserción en el mundo laboral. También me ha servido para valorar la importancia que tiene ser disciplinado y riguroso en el trabajo individual, y saber trabajar en equipo en el laboratorio. Además, he tenido la oportunidad de mejorar la resolución de problemas de una manera rápida y eficiente. Por último, y no menos importante, he aprendido a valorar la importancia que tiene la investigación e innovación, así como la aplicación de ésta para la sociedad.

6. Cronograma.

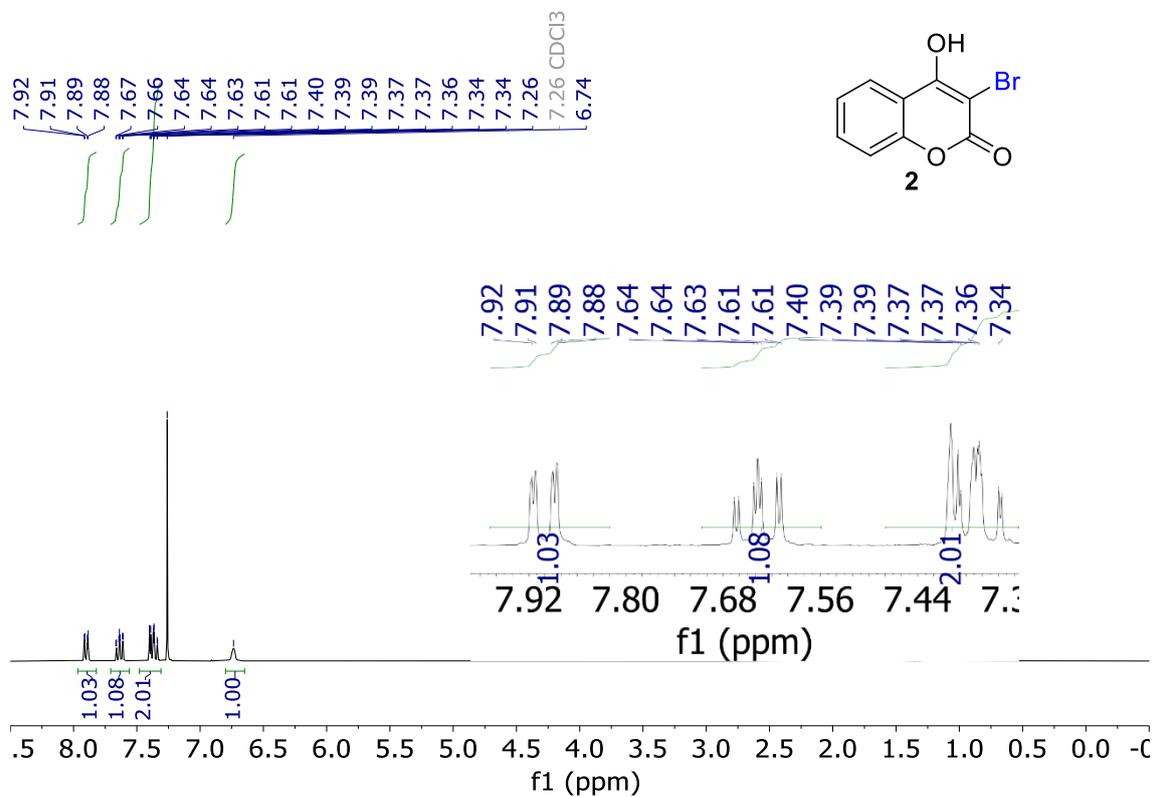
6. Cronograma

	Tiempo en semanas																											
	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Búsqueda bibliográfica																												
Síntesis de los compuestos																												
Caracterización de los compuestos																												
Redacción de la memoria																												
Análisis y discusión de los resultados																												

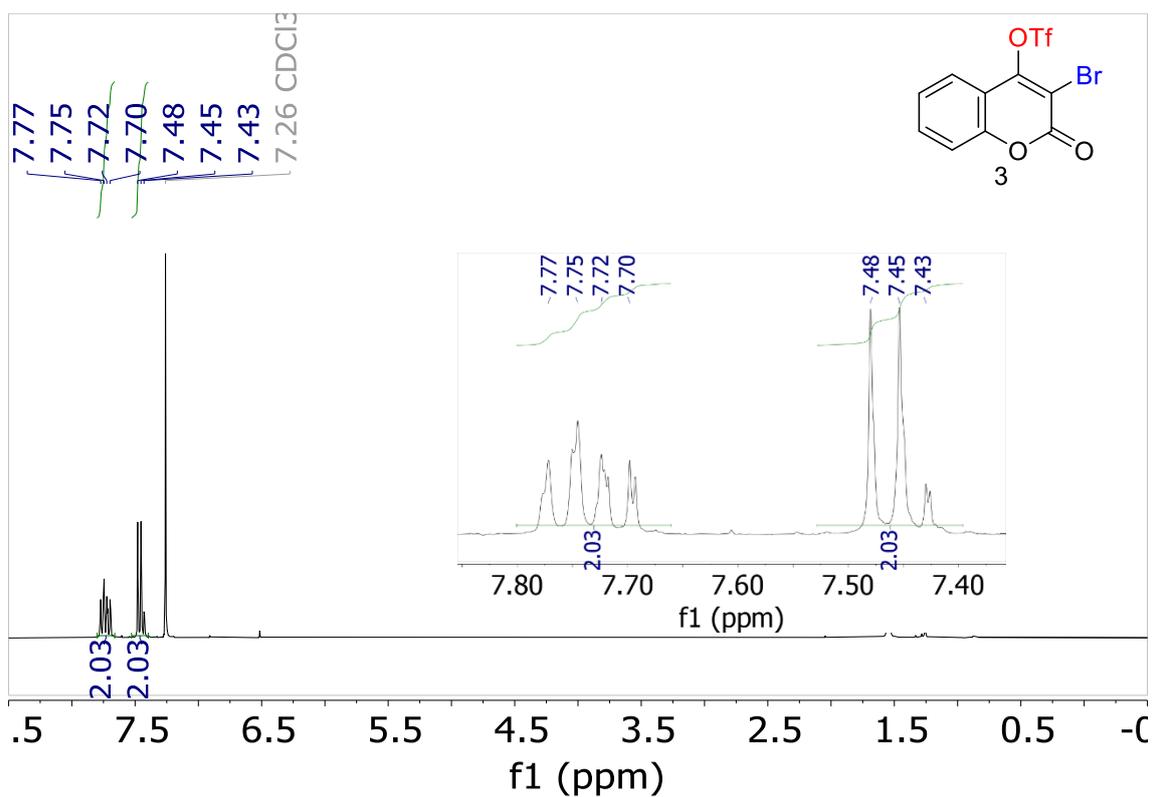
7. Anexos

7. Anexos

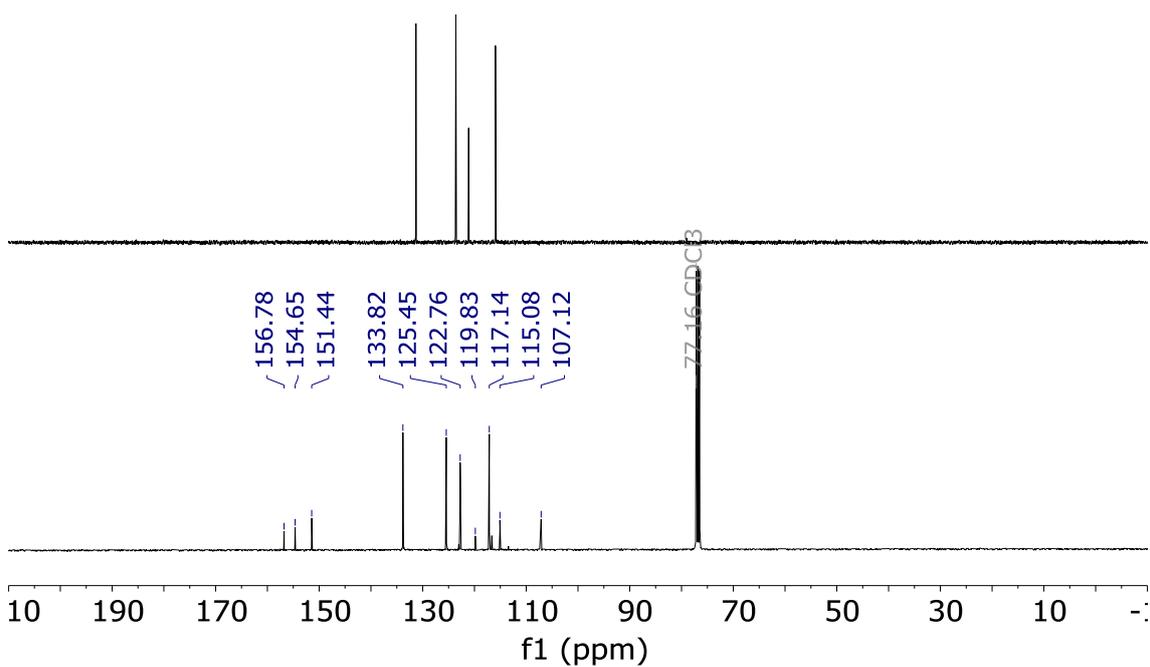
300 MHz ^1H RMN de 3-bromo-4-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona (CDCl_3 , 300 K).



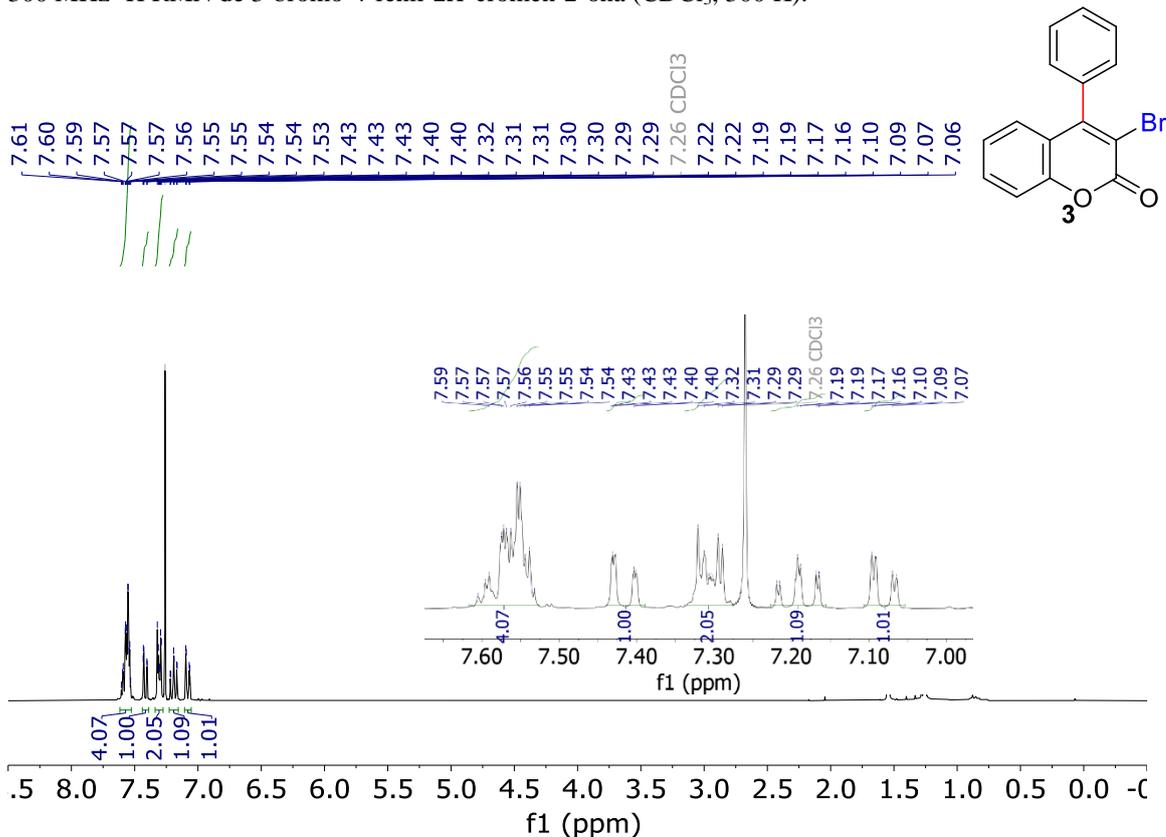
300 MHz ^1H RMN de 4-trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo (CDCl_3 , 300 K).



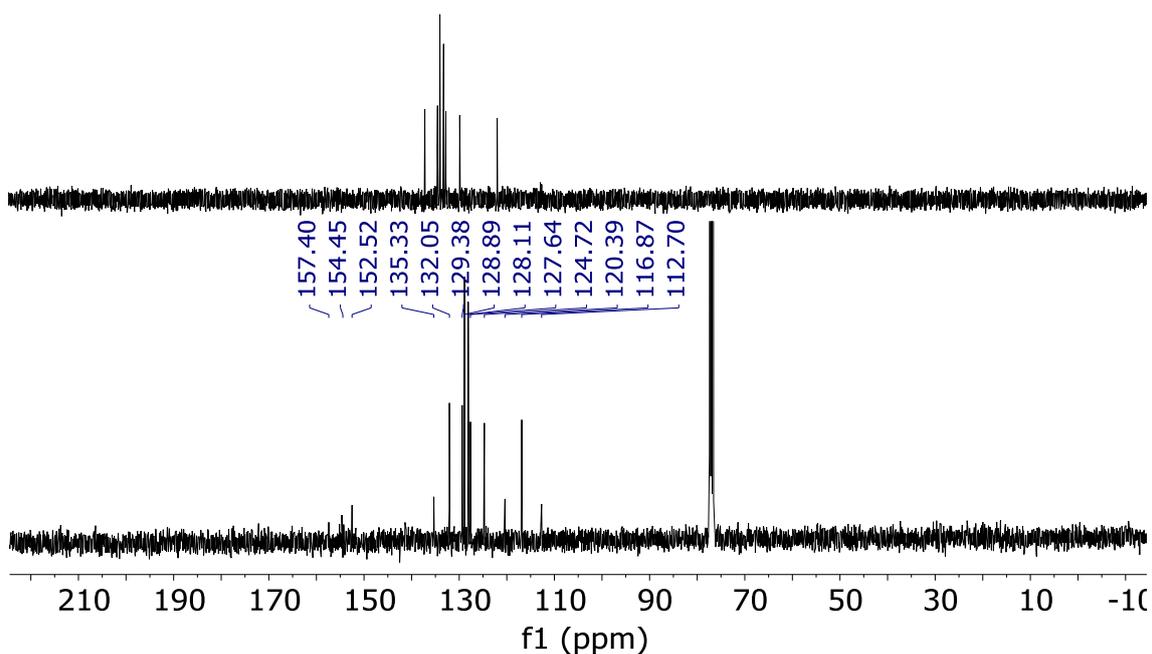
75 MHz ^{13}C RMN de trifluorometilsulfonato de 3-bromo-2-oxo-2*H*-cromen-4-ilo (CDCl_3 , 300 K).



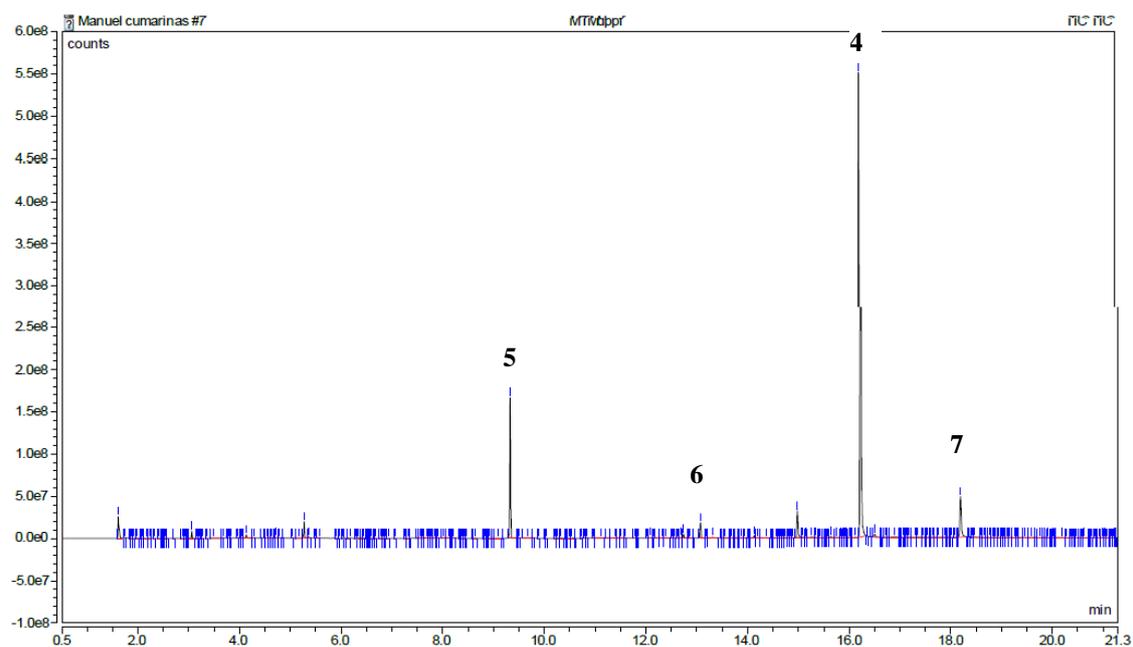
300 MHz ^1H RMN de 3-bromo-4-fenil-2H-cromen-2-ona (CDCl_3 , 300 K).



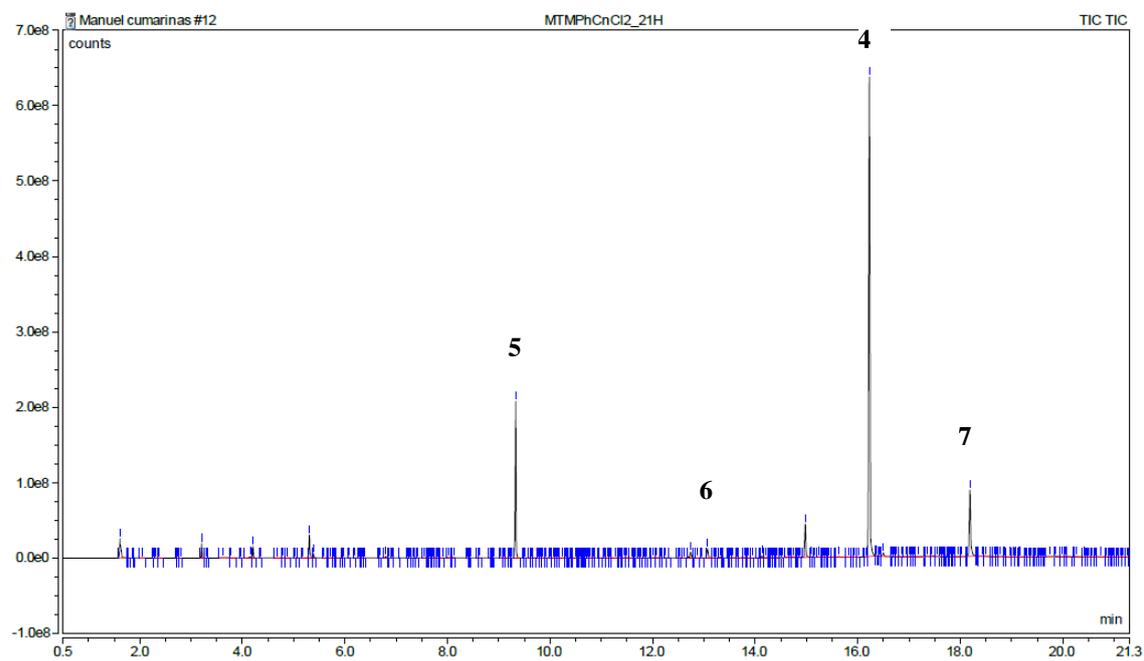
75 MHz ^{13}C RMN de 3-bromo-4-fenil-2H-cromen-2-ona (CDCl_3 , 300 K).



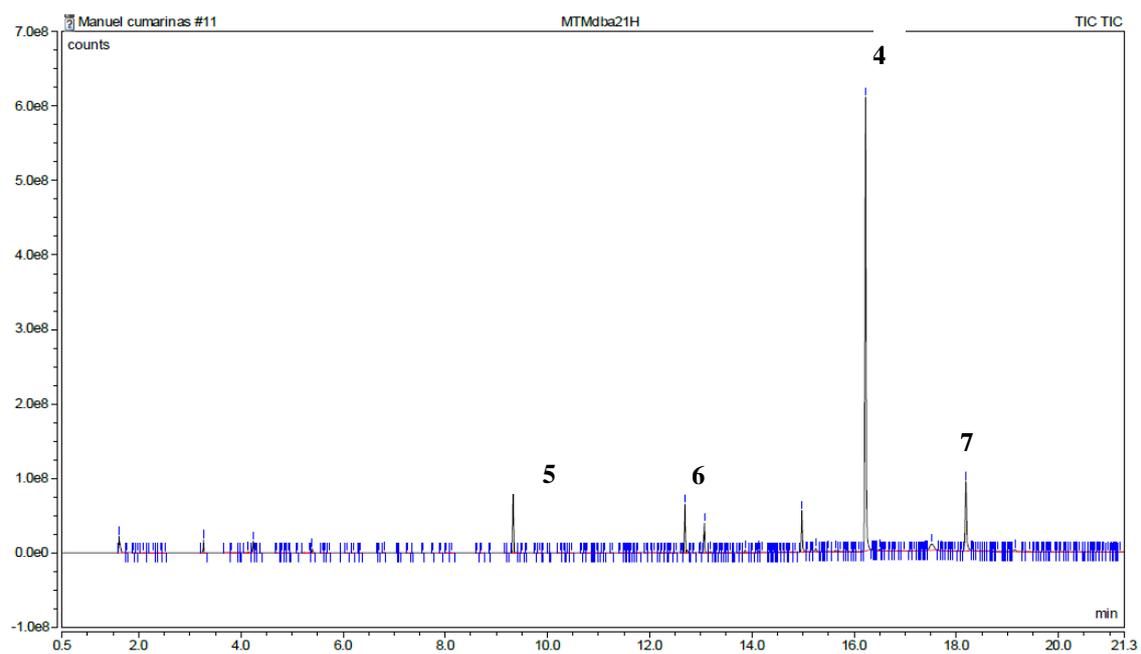
Cromatograma reacción de optimización de Ph_3In con $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.



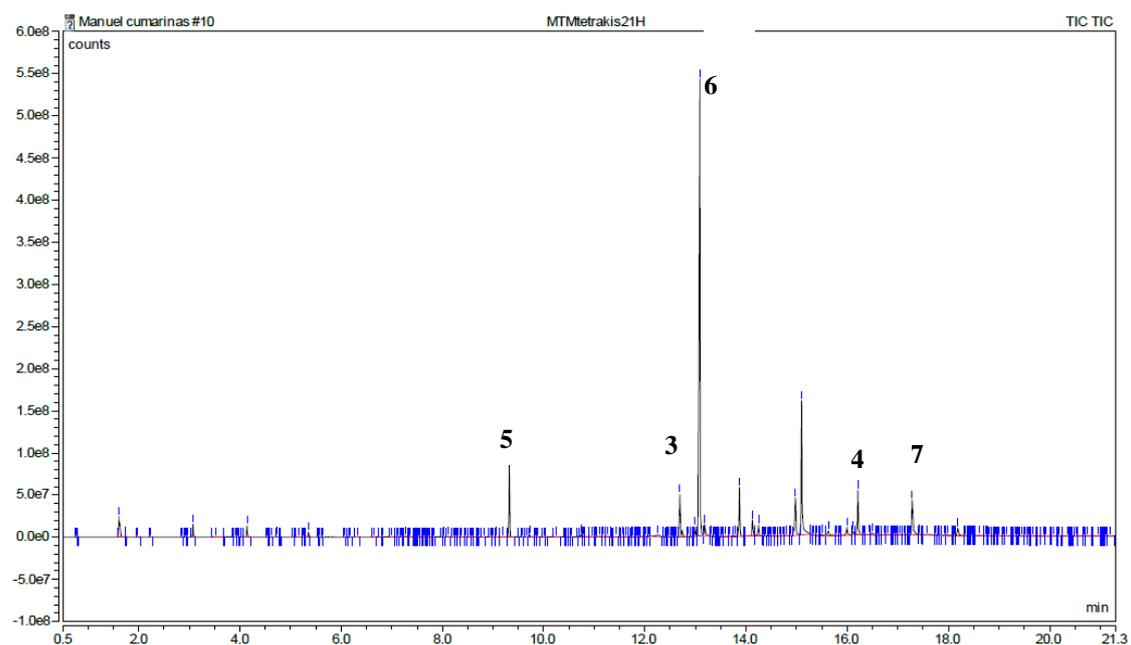
Cromatograma reacción de optimización de Ph_3In con $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$.



Cromatograma reacción de optimización Ph_3In con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.



Cromatograma reacción de optimización Ph_3In con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.



Cromatograma reacción de optimización Ph_3In con $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$.

